



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 6 раз в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК

Журнал включен в следующие индексы
цитирования (импакт-фактор):
• Science Citation Index Expanded (SciSearch®),
• Journal Citation Reports/Science Edition,
• Российский индекс научного цитирования

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

Архив номеров: www.roscardio.ru, www.cardio.medi.ru

Правила публикации авторских материалов:
www.roscardio.ru, www.cardio.medi.ru

Информация о подписке: www.roscardio.ru,
www.cardio.medi.ru/6603.htm
Каталог "Роспечать":
79210 — для индивидуальных подписчиков,
81196 — для предприятий и организаций
Объединенный каталог "Пресса России":
42432 — для индивидуальных подписчиков,
42433 — для предприятий и организаций
Зарубежная подписка:
To enter subscription it is necessary to address
to one of the partners of JSC "MK-Periodica"
in your country or to JSC "MK-Periodica"
directly: www.periodicals.ru

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

Отдел рекламы Леонтьева Е. В.
тел.: +7 (499) 323–53–88,
e-mail: leontyeva.silicea@yandex.ru

Отдел распространения Гусева А. Е.
тел.: +7 (499) 324–22–34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик Вихирева О. В.

Дизайн, верстка Нежинский Ю. В.

© Российский кардиологический журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (101) 2013

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекин Б. Г. (Москва)
Атьков О. Ю. (Москва)
Беленков Ю. Н. (Москва)
Бойцов С. А. (Москва)
Васюк Ю. А. (Москва)
Воевода М. И. (Новосибирск)
Галвич А. С. (Казань)
Карпов Р. С. (Томск)
Карпов Ю. А. (Москва)
Козилова Н. А. (Пермь)
Конради А. О. (Санкт-Петербург)
Крюков Н. Н. (Самара)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

ШЕФ-РЕДАКТОР

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Арутюнов Г. П. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Гафаров В. В. (Новосибирск)
Говорин А. В. (Чита)
Дземешкевич С. Л. (Москва)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)
Дупляков Д. В. (Самара)
Искендеров Б. Г. (Пенза)
Караськов А. М. (Новосибирск)
Колпаков Е. В. (Москва)
Концевая А. В. (Москва)
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Владимир Габинский (США)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Коваленко (Украина)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Адрес Редакции:
115478, Москва, а/я 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)
Мареев В. Ю. (Москва)
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)
Оганов Р. Г. (Москва)
Ревизишвили А. Ш. (Москва)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Таратухин Е. О. (Москва)
Чазова И. Е. (Москва)
Чумакова Г. А. (Барнаул)
Шальнова С. А. (Москва)
Якушин С. С. (Рязань)

Некрасова Л. И.

Таратухин Е. О.

Родионова Ю. В.

Рыжова Е. В.

Либис Р. А. (Оренбург)
Недогода С. В. (Волгоград)
Нетбайкин А. М. (Брянск)
Палеев Ф. Н. (Москва)
Покровский С. Н. (Москва)
Периуков И. В. (Воронеж)
Протасов К. В. (Иркутск)
Тюрина Т. В. (Ленинградская область)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Шугушев Х. Х. (Нальчик)
Шульман В. А. (Красноярск)
Щекотов В. В. (Пермь)

Стивен Ленц (США)
Жильбер Массад (Франция)
Маркку Ниеминен (Финляндия)
Питер Нильсон (Швеция)
Джанфранко Парати (Италия)
Михаил Поповичи (Молдова)
Адам Торбицки (Польша)
Ярле Вааге (Норвегия)
Маргус Вишгимаа (Эстония)

Издательство:
ООО "Силица-Полиграф"
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity – 6 issues per year

Circulation – 7 000 copies

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications of the Supreme Examination Board (VAK)

Journal is included in citation indexes (impact-factor):

- *Science Citation Index Expanded (SciSearch®)*,
- *Journal Citation Reports/Science Edition*,
- *Russian Citation Index (SCIENCE INDEX)*

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Archive: www.roscardio.ru, www.cardio.medi.ru

Instructions for authors: www.roscardio.ru,
www.cardio.medi.ru

Subscription: www.roscardio.ru/en/subscription.ru

Catalog ROSPECHAT:

79210 – Personal, 81196 – Corporate

Catalog PRESSA ROSSII:

42432 – Personal, 42433 – Corporate

Catalog MK-Periodica:

To enter subscription it is necessary to address to one of the partners of JSC “MK-Periodica” in your country or to JSC “MK-Periodica” directly: www.periodicals.ru

For information on how to request permissions to reproduce articles/information from this journal, please contact with Publisher

The mention of trade names, commercial products or organizations, and the inclusion of advertisements in the journal do not imply endorsement by editors, editorial board or publisher

Advertising department Leontieva Elena
tel.: +7 (499) 323–53–88,
e-mail: leontyeva.silicea@yandex.ru

Distribution department Guseva Anna
tel.: +7 (499) 324–22–34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Senior translator Vikhireva Olga

Design, desktop publishing Nezhinskiy Yuliy

© Russian Journal of Cardiology

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 3 (101) 2013

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

ASSOCIATE EDITORS

Alekjan B. G. (Moscow)

Ar'kov O. Yu. (Moscow)

Belenkov Yu. N. (Moscow)

Boytsov S. A. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Vojevoda M. I. (Novosibirsk)

Galjovich A. S. (Kazan')

Karpov R. S. (Tomsk)

Karpov Yu. A. (Moscow)

Kozjolova N. A. (Perm)

Konradi A. O. (St-Petersburg)

Kryukov N. N. (Samara)

SENIOR EDITOR

EXECUTIVE SECRETARY

MANAGING EDITORS

ADVISORY BOARD

Abdullajev A. A. (Makhachkala)

Arutyunov G. P. (Moscow)

Gabinskiy Ja. L. (Ekaterinburg)

Gafarov V. V. (Novosibirsk)

Govorin A. V. (Chita)

Dzemeshevich S. L. (Moscow)

Doygalevskiy P. Ja. (Moscow)

Dupljakov D. V. (Samara)

Iskenderov B. G. (Moscow)

Karaskov A. M. (Novosibirsk)

Kolpakov E. V. (Moscow)

Kontsevaya A. V. (Moscow)

Lebedev D. S. (St-Petersburg)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamjan (Armenia)

Stefan Anker (Germany)

Salim Berkinbajev (Kazakhstan)

Vladimir Gabinskiy (USA)

Richard Ceska (Czech Republic)

Roberto Ferrari (Italy)

Jean Charles Fruchart (France)

Vladimir Kovalenko (Ukraine)

Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Editorial office:

115478, Moscow, a/ja 509

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Shlyakhko E. V. (St-Petersburg)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

Mareev V. Yu. (Moscow)

Nedoshivin A. O. (St-Petersburg)

Oganov R. G. (Moscow)

Revishvili A. Sh. (Moscow)

Skibitsky V. V. (Krasnodar)

Taratukhin E. O. (Moscow)

Chazova I. E. (Moscow)

Chumakova G. A. (Barnaul)

Shalnova S. A. (Moscow)

Jakushin S. S. (Rjazan)

Nekrasova L. I.

Taratukhin E. O.

Rodionova Yu. V.

Ryzhova E. V.

Libis R. A. (Orenburg)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Netbaikin A. M. (Brjansk)

Paleev F. N. (Moscow)

Pokrovskiy S. N. (Moscow)

Pershukov I. V. (Voronezh)

Protasov K. V. (Irkutsk)

Tyurina T. V. (Leningradskaya oblast)

Khludeeva E. A. (Vladivostok)

Shugushev Kh. Kh. (Nalchik)

Shulman V. A. (Krasnoyarsk)

Schekotov V. V. (Perm)

Steven Lentz (USA)

Gilbert Massard (France)

Markku Nieminen (Finland)

Peter Nilsson (Sweden)

Gianfranco Parati (Italy)

Mihail Popovici (Moldova)

Adam Torbicki (Poland)

Jarle Vaage (Norway)

Margus Viigimaa (Estonia)

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

5

CLINICAL MEDICINE NEWS

Clinical medicine updates: a review of international news

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Лишманов Ю. Б., Ефимова Н. Ю., Чернов В. И.,
Ефимова И. Ю., Калашникова Т. П.

6

Lishmanov Yu. B., Efimova N. Yu., Chernov V. I.,
Efimova I. Yu., Kalashnikova T. P.

Роль дисфункции эндотелия и нарушения суточного
профиля артериального давления в механизме развития
цереброваскулярной недостаточности у пациентов
с метаболическим синдромом

Role of endothelial dysfunction and circadian blood pressure
profile disturbances in the development of cerebrovascular
insufficiency among patients with metabolic syndrome

Ефремушкин Г. Г., Филиппова Т. В., Харлова А. Г.,
Дехарь В. В.

12

Efremushkin G. G., Filippova T. V., Kharlova A. G.,
Dekhar V. V.

Морфо-функциональное состояние сердца и магистральных
артерий у лиц молодого возраста с нестабильным
артериальным давлением

Morphological and functional status of heart and large
arteries in young individuals with unstable blood pressure

Сумин А. Н., Недосейкина Е. В., Архипов О. Г.
Субклинический периферический атеросклероз
у больных с хронической патологией легких: роль
предрасположенности к психологическому дистрессу

18

Sumin A. N., Nedoseikina E. V., Arkhipov O. G.
Subclinical peripheral atherosclerosis in patients with chronic
pulmonary disease: the role of psychological distress
predisposition

Акимова Е. В., Пушкарев Г. С., Гафаров В. В.,
Кузнецов В. А.

24

Akimova E. V., Pushkarev G. S., Gafarov V. V., Kuznetsov V. A.
Cardiovascular death risk and body mass index in male and
female Tumen City residents

Риск сердечно-сосудистой смерти в зависимости от
показателя индекса массы тела у мужчин и женщин
города Тюмени

Василос Л. В., Арамэ М. Г., Кожокару А. Н., Хородиштяну-
Банух А. И., Кырстя О. Н.

29

Vasilos L. V., Arame M. G., Kozhokaru A. N., Khorodishtyanu-
Banukh A. I., Kyrtysya O. N.

Атерогенный потенциал крови как предиктор развития
артериальной гипертензии у детей, проживающих на
экологически неблагоприятных территориях Молдовы

Blood atherogenic potential as a predictor of arterial
hypertension among children living in ecologically unsafe
territories of the Moldova Republic

КАРДИОХИРУРГИЯ

Jinyoung Song, Yang Min Kim, Toibayeva Aigerim

35

Jinyoung Song, Yang Min Kim, Toibayeva Aigerim

Преимущества компьютерной томографии сердца при
транскатетерном закрытии дефекта межпредсердной
перегородки с помощью септального окклюдера
Амплатцера

Usefulness of cardiac computed tomography in transcatheter
closure of atrial septal defect with Amplatzer septal occluder

Тарасов Р. С., Карташян Э. С., Ганюков В. И., Сизова И. Н.
Транскатетерная коррекция дефекта межпредсердной
перегородки у детей различных возрастных групп

40

Tarasov R. S., Kartashyan E. S., Ganyukov V. I., Sizova I. N.
Transcatheter correction of atrial septal defects in children of
various age groups, its results, and effects on the right atrium
remodelling

Шафранская К. С., Кашталап В. В., Кузьмина А. А.,
Груздева О. В., Григорьев А. М., Сумин А. Н.,
Барбараш О. Л., Барбараш Л. С.

45

Shafranskaya K. S., Kashtalap V. V., Kuzmina A. A.,
Gruzdeva O. V., Grigoriev A. M., Sumin A. N., Barbarash O. L.,
Barbarash L. S.

Роль цистатина С в прогнозировании риска развития
неблагоприятных исходов коронарного шунтирования
в госпитальном периоде

Cystatine C role in predicting the in-hospital adverse
outcomes of coronary artery bypass graft surgery

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Юбицкая Н. С., Антонюк М. В., Янькова В. И.

51

Yubitskaya N. S., Antonyuk M. V., Yankova V. I.

Коррекция антиоксидантного статуса при применении
аторвастатина у пациентов с метаболическим синдромом

Atorvastatin therapy and antioxidant status correction
in patients with metabolic syndrome

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Васильев А. П., Стрельцова Н. Н.

Реакция микрососудистого русла кожи на острый гипотензивный эффект лекарственных препаратов с различным механизмом действия у больных артериальной гипертензией

Недогода С. В.

Диуретики при артериальной гипертензии: ангелы и демоны

Суровцева М. В., Козиолова Н. А., Чернявина А. И.

Коррекция поражений органов-мишеней у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне терапии ивабрадином

Захидова К. Х., Кулиев Ф. А.

Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина-бета в лечении анемии при хронической сердечной недостаточности

Таратухин Е. О.

Активаторы плазминогена в неотложной терапии тромбоза

Барбараш О. Л., Груздева О. В., Акбашева О. Е.,

Федорова Т. С., Силонова А. А., Паличева Е. И.,

Учасова Е. Г., Каретникова В. Н., Кашталап В. В.

Дозозависимые эффекты atorvastatin у пациентов с инфарктом миокарда в госпитальном периоде

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Mustafa Yildiz, Mehmet Ali Astarcioglu, Alparslan Sahin

Двухкамерная кардиостимуляция при семейной полной атриовентрикулярной блокаде, развившейся во взрослом возрасте

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Морозова Т. Е., Латыпова Е. Р.

Больной АГ с ожирением: влияние на биомаркеры как инструмент персонализированного подхода к терапии

Таратухин Е. О.

Терапия артериальной гипертензии блокатором кальциевых каналов и ингибитором АПФ. Преимущества комбинированной терапии

56

Vasilyev A. P., Streltsova N. N.

Skin microcirculation reaction to acute hypotensive effects of various antihypertensive medications in hypertensive patients

62

Nedogoda S. V.

Diuretics in arterial hypertension: angels and demons

67

Surovtseva M. V., Koziołova N. A., Chernyavina A. I.

Ivabradine therapy and correction of the target organ pathology in patients with ischemic chronic heart failure

74

Zakhidova K. Kh., Kuliev F. A.

Methoxy polyethylene glycol epoetin beta and the treatment of anaemia in chronic heart failure

81

Taratukhin E. O.

Plasminogen activators in acute management of thrombosis

85

Barbarash O. L., Gruzdeva O. V., Akbasheva O. E.,

Fedorova T. S., Silonova A. A.2, Palicheva E. I.,

Uchasova E. G., Karetnikova V. N., Kashtalap V. V.

Dose-dependent effects of atorvastatin in the hospitalisation period of myocardial infarction

CLINICAL CASE

93

Mustafa Yildiz, Mehmet Ali Astarcioglu, Alparslan Sahin

Dual chamber pacemaker treatment in familial complete atrioventricular block of adult onset

LITERATURE REVIEWS

94

Morozova T. E., Latypova E. R.

Patients with arterial hypertension and obesity: targeting biomarkers as a personalised therapeutic approach

100

Taratukhin E. O.

Arterial hypertension treatment with a calcium channel blocker and an ACE inhibitor. Benefits of combination therapy

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

К вопросу о практической необходимости применяемых в медицине “калькуляторов” и шкал обращаются Jackson et al. (США). Проведя мета-анализ клинических исследований, в частности, статинов и гипотензивных средств, в которых широко использовались шкалы и опросники, авторы согласились с практической пользой данных методов. Они отмечают, что чувствительность шкал очень сильно зависит от популяции, и каждый такой инструмент должен быть опробован в исследовании в конкретной популяции. Так, приводится пример использования основанной на Фрамингемском исследовании шкалы риска сердечно-сосудистых заболеваний, который без адаптации к китайской популяции семикратно агgravировал степень риска сердечно-сосудистых событий.

(По данным: *Circulation*, 2013)

Сообщаются результаты исследования INFINITY, посвящённого стратегиям подбора терапии АД при у пациентов старше 75 лет. Основными конечными точками были нарушения двигательной и когнитивной функции, которые оценивались на протяжении 3 лет. Методом контроля АД было 24-часовое мониторирование. Интенсивной стратегией считалось снижение и поддержание систолического давления ниже 130 мм рт.ст., обычной — ниже 145 мм рт.ст. Авторы обнаружили, что в отношении изменений на MPT (участков повышенной плотности белого вещества) преимущества были у первой стратегии, тогда как в отношении сохранности двигательных функций — у второй. В целом, они отмечают большую целесообразность 24-мониторирования АД по сравнению с амбулаторными измерениями.

(По данным: *Am Heart J*, 2013)

К генетическим аспектам артериальной гипертензии обращаются Kostis et al. (США). Они исследовали отношения 21 полиморфного варианта генов, ранее так или иначе ассоциированных с повышенным АД. На фоне стандартного изменения образа жизни (снижения массы тела, потребления соли и т. д.) у пациентов сопоставлялись результаты лечения и данные их генетики. Обнаружена ассоциация шести генов, способствующих одновременно и склонности к избыточному весу, и к артериальной гипертензии. Авторы заключают, что повышение АД, связанное с ожирением и часто сопровождающим его сахарным диабетом, имеет генетическую природу.

(По данным: *Hypertension*, 2013)

Сообщаются результаты исследования ТАСТ, посвящённого использованию ЭДТА (этилендиаминтетрацетата) у пациентов с недавно (не более 6 недель) перенесённым инфарктом миокарда. Исследование поддер-

живает идею более чем 50-летней давности о следовании данной стратегии при инфаркте миокарда. Применялся раствор хелаторов, содержащий ЭДТА-натрия, аскорбиновую кислоту, витамины В, электролиты, прокаин и гепарин. Конечными точками были стандартные — общая летальность, сердечно-сосудистые события и ими обусловленные госпитализации. Показано, что по сравнению с плацебо внутривенное введение хелаторов умеренно снизило риск неблагоприятных событий, в основном, дополнительных процедур реваскуляризации.

(По данным: *JAMA*, 2013)

Одним из компонентов липидного профиля может стать транс-пальмитоолеиновая кислота. Это вещество (trans-16:1n-17) было изучено в MESA, “мультиэтническом исследовании атеросклероза”. Показано, что уровень циркулирующей в сыворотке крови транс-пальмитоолеиновой кислоты, во-первых, повышался при потреблении в пищу необезжиренных продуктов, маргарина, выпечки и, во-вторых, положительно коррелировал с уровнем липопротеидов низкой плотности. В то же время, отрицательная корреляция была показана для уровней триглицеридов, инсулина крови натощак, артериального давления и встречаемости сахарного диабета в выбранной мультиэтнической популяции в США.

(По данным: *Am J Clin Nutr*, 2013)

Итальянскими исследователями Schinzari et al. установлено, что лептин в нормальных физиологических условиях, у здоровых людей, способствует выделению эндотелием оксида азота (II) и эндотелина-1. У страдающих метаболическим синдромом лиц этот эффект не обнаружен. Авторы добавляют, что дислипидемия может служить не столько медиатором повреждения стенки сосуда, сколько биомаркером дисфункции эндотелия.

(По данным: *J Clin Endocrinol Metab*, 2013)

О применении стволовых клеток больным с постинфарктным кардиосклерозом и сердечной недостаточностью сообщается Assmus et al. (Германия). В исследовании CELLWAVE больным интракоронарно дважды с интервалом 24 часа вводились различные дозы мононуклеарных стволовых клеток красного костного мозга. Показано, что прирост фракции выброса левого желудочка составил 3,2–3,6% в группах лечения, а также сопровождался существенным снижением частоты сердечно-сосудистых событий в течение 4-месячного наблюдения. Авторы добавляют, что для подтверждения клинической эффективности полученного влияния на сократимость необходимы более продолжительные испытания.

(По данным: *JAMA*, 2013)

РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И НАРУШЕНИЯ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В МЕХАНИЗМЕ РАЗВИТИЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Лишманов Ю. Б., Ефимова Н. Ю., Чернов В. И., Ефимова И. Ю., Калашникова Т. П.

Цель. Исследование роли дисфункции эндотелия и нарушения суточного профиля артериального давления в механизме развития цереброваскулярной недостаточности у пациентов с метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. В исследование включены 53 пациента с МС (средний возраст – 51,6±5,5 лет, 8 мужчин и 44 женщины), которым были проведены однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) головного мозга, нейропсихологическое тестирование, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), исследование функции эндотелия плечевой артерии доплерографическим методом. В качестве контрольной группы были обследованы 12 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемой группой.

Результаты. У больных с МС отмечалось достоверное снижение показателей когнитивной функции и значений регионарного мозгового кровотока (рМК) по сравнению с контрольной группой. При этом, по данным стандартного неврологического обследования, ни у одного пациента не отмечалось очаговой симптоматики. Определена тесная взаимосвязь между показателями функции эндотелия, параметрами суточного мониторирования артериального давления, рМК и когнитивным статусом пациентов.

Заключение. Таким образом, у пациентов с метаболическим синдромом наблюдается нарушение когнитивной функции, одним из патогенетических звеньев которой является снижение регионарного мозгового кровотока, тесно связанное с эндотелиальной дисфункцией и нарушенным суточным профилем артериального давления.

Ключевые слова: метаболический синдром, церебральная перфузия, дисфункция эндотелия, когнитивная дисфункция, суточное мониторирование артериального давления.

ФГБУ Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАМН, Томск, Россия.

Лишманов Ю. Б. – д. м.н., профессор, член-корр. РАМН, заместитель директора по НИР, Ефимова Н. Ю. – д. м.н., врач-невролог, Чернов В. И.* – д. м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Ефимова И. Ю. – д. м.н., старший научный сотрудник, Калашникова Т. П. – к. м.н., клинический фармаколог.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): chernov@cardio.tsu.ru

АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ГМПАО – гексаметилпропиламинооксим, ДАД – диастолическое артериальное давление, МС – метаболический синдром, НТГ – нитроглицерин, ОЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПД – пульсовое давление, рМК – регионарный мозговой кровоток, САД – систолическое артериальное давление, СИ – суточный индекс, СМАД – суточное мониторирование артериального давления, ХИМ – хроническая ишемия головного мозга, ЦВН – цереброваскулярная недостаточность, ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация, ЭНВД – эндотелий-независимая вазодилатация, ЭД – эндотелиальная дисфункция.

Российский кардиологический журнал 2013, 3 (101): 6-11

Рукопись получена 20.12.2012
Принята к публикации 16.05.2013

Как известно, одним из важных органов-мишеней при метаболическом синдроме (МС) является головной мозг [1]. Риск развития мозговых инсультов у лиц с МС повышен в 4–7 раз по сравнению с общей популяцией [1]. Цереброваскулярные осложнения во многом определяют судьбу больных с МС, являясь важнейшей причиной стойкой утраты трудоспособности и летального исхода.

Актуальность обсуждаемой проблемы определяется появлением все большего числа доказательств тесной взаимосвязи между артериальной гипертензией (АГ) и другими компонентами МС.

В настоящее время проблема взаимосвязи АГ с другими компонентами МС находится в эпицентре современных научных исследований. Вероятность развития АГ среди лиц с избыточной массой тела на 50% выше, чем у лиц с нормальным весом (Фрамингемское исследование) [2].

Определенный вклад в генез и становление АГ при МС вносит эндотелиальная дисфункция (ЭД) [3], которая при АГ носит генерализованный характер [4]. Более того, ЭД является фактором, ухудшающим прогноз и отягчающим течение АГ [4].

На сегодняшний день в литературе обсуждается проблема взаимосвязи МС, когнитивной дисфункции и развития сосудистой деменции [5]. Однако до настоя-

щего времени вопрос, каким образом МС влияет на когнитивную функцию, остается предметом дискуссий.

Целью настоящей работы явилось изучение роли дисфункции эндотелия и влияния нарушений суточного профиля артериального давления на состояние церебрального кровотока и развития когнитивной дисфункции у пациентов с метаболическим синдромом.

Материал и методы

В исследование включены 52 пациента с МС (средний возраст – 51,6±5,5 лет, 8 мужчин и 44 женщины). Диагноз устанавливали согласно рекомендациям ВНОК (2009) [6]. Обязательным критерием включения было наличие АГ.

Медицинским критерием исключения пациентов из исследования была тяжелая сопутствующая патология, которая могла бы повлиять на проявления основного заболевания.

В качестве контрольной группы были обследованы 12 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемой группой. Всем обследуемым были выполнены оценка когнитивной функции, однофотонная эмиссионная компьютерная томография головного мозга с ^{99m}Tc-ГМПАО (ОЭКТ), СМАД, исследование функции эндотелия плечевой артерии доплерографическим методом.

Таблица 1

Показатели когнитивной функции пациентов с метаболическим синдромом

Название теста	Показатели	Контрольная группа (n=12)	Пациенты с МС (n=52)
Повторение цифр	Количество цифр	10,2±1,3	10,2±2,2
Тест "Сходство"	Количество баллов	25,7±0,6	23,0±3,0**
Тест "Шифровка"	Количество знаков	52,3±7,6	46,5±10,2
Корректурная проба	Время (с)	157,7±47,6	156,7±30,6
	Количество ошибок	1,8±1,1	3,5±3,1
Отыскивание чисел по таблицам Шульте	Время (с)	34,8±11,1	39,3±10,4
Таблица Шульте, модифицированная	Время (с)	214±39	257,7±60,8*
Проба на запоминание 10 слов	Количество слов, воспроизведенных после первого предъявления	5,4±1,7	4,4±1,1*
	Количество воспроизведенных слов через 30 мин	7,8±2,2	6,5±1,8
	Общее количество слов, воспроизведенных в 8 повторениях	64,3±10,8	55,9±7,6**
Графическое воспроизведение 5 элементов	Количество графических фигур, воспроизведенных после первого предъявления	8,3±1,9	7,2±1,9
	Количество графических фигур через 30 мин	8,8±1,3	7,0±2,1**
Проба Иеркса	(%)	100±0	92,9±101,6*
Проба Хэда	Количество баллов	5±0	5±0
Проба Равена	Количество баллов	2,3±0,7	1,8±0,7*

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой, М±SD.

Оценка неврологического статуса и когнитивной функции

Всем пациентам проводили стандартное неврологическое обследование. Когнитивную функцию оценивали путем использования нейропсихологических тестов [7]: оценка слухоречевой краткосрочной памяти, продуктивности запоминания и долговременной памяти (запоминание 10 слов, воспроизведение рядов цифр в прямом и обратном порядке), оптико-пространственный гнозис (проба Равена), конструктивно-пространственный праксис (проба Хэда), мышление (толкование пословиц и поговорок, "сходство"), исследование пространственного мышления (проба Иеркса), динамика психической деятельности и внимания (таблицы Шульте, корректурная проба, "шифровка").

Перфузионная томосцинтиграфия головного мозга

Однофотонную эмиссионную компьютерную томографию головного мозга выполняли на двудетекторной гамма-камере "Forte" (Philips) после введения 740 МБк ^{99m}Tc -гексаметилпропиленаминоксима (ГМПАО). Расчет значений объемного регионарного мозгового кровотока (рМК) в передней теменной, задней теменной, лобной верхней, лобной нижней, височной и затылочной областях, а также полушариях мозжечка производили с использованием трехкомпонентной модели кинетики ^{99m}Tc -ГМПАО [7]. Эффективная доза облучения при выполнении ОЭКТ составила 4,7 мЗв.

Допплерографический метод оценки функции эндотелия плечевой артерии и эндотелий-независимой вазореактивности

Исследование эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) проводили с использованием окклюзионной

пробы Целермайера [8]. Для оценки эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНЗВД) плечевой артерии использовали пробу с нитроглицерином (НТГ). Использовали ультразвуковую систему "Acuson 128 XP/10" (США) с линейным датчиком 7 МГц с фазированной решеткой. Плечевую артерию лоцировали на 3–15 см выше локтевого сгиба. Исследование проводили в триплексном режиме (двухмерное сканирование, цветное доплеровское картирование потока, спектральный анализ доплеровского сдвига частот) с синхронной записью электрокардиограммы.

Суточное мониторирование АД

Суточное мониторирование АД (СМАД) в течение 24 часов осуществляли с помощью системы "Space Labs Medical 90207" (США) и "АВРМ-04" (Hungary), в основе работы которых лежит осциллометрический метод измерения. По рекомендации рабочей группы по амбулаторному мониторингованию в рамках национальной программы США "High Blood Pressure Education Program" показатели суточного мониторирования АД регистрировали в дневное время с периодом бодрствования с 7 до 23 часов – каждые 15 минут и в ночное время с периодом сна с 23 до 7 часов – каждые 30 минут [4]. Анализировали стандартные показатели СМАД.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Проведение данной работы было одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии СО РАМН. У каждого пациента было получено информированное согласие на проведение исследований.

Таблица 2

Регионарный мозговой кровоток (мл/100г/мин) у больных метаболическим синдромом

Область головного мозга	Контрольная группа (n=12)		Пациенты с МС (n=52)	
	Левое полушарие	Правое полушарие	Левое полушарие	Правое полушарие
Теменная передняя	47,7±3,7	48,9±3,2	44,9±4,0*	45,3±3,6**
Теменная задняя	47,7±3,0	49,1±3,0	44,8±3,9*	47,3±4,2
Лобная верхняя	48,7±3,7	49,7±3,5	46,6±4,1	45,6±4,8**
Лобная нижняя	50,9±2,8	50,9±3,1	48,7±3,4**	48,6±3,7**
Височная	47,8±3,6	49,9±3,5	45,6±4,2	46,7±3,9**
Затылочная	50,3±3,7	53,0±4,1	49,8±3,9	50,4±3,9*

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой, $M \pm SD$.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета программ STATISTICA. Для оценки отличий количественных признаков между группами использовали тест Манна-Уитни. С целью определения взаимосвязи между признаками использовали одно- или многофакторный регрессионный анализ с вычислением F-критерия Фишера. Качество регрессионной модели оценивалось по величине квадрата множественного коэффициента корреляции (коэффициента детерминации) R^2 . Уровень значимости p принимался равным 0,05. Результаты представлены как $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, σ – стандартное отклонение.

Результаты

Результаты нейропсихологического тестирования показали, что у пациентов с МС наблюдалась когнитивная дисфункция, которая проявлялась снижением средних показателей мышления на 10,6% ($p=0,002$), нарушением слухоречевой кратковременной памяти и продуктивности запоминания на 18,5% ($p=0,011$) и 13% ($p=0,003$), соответственно, по сравнению с группой контроля. Кроме того, было выявлено снижение зрительной долговременной памяти на 20% ($p=0,009$), психомоторной скорости (по показателем модифицированного теста Шульте) – на 20,3% ($p=0,022$). Исследования оптико-пространственного гнозиса (проба Равена) и пространственного мышления (проба Иеркса) также показали достоверное снижение данных показателей на 23,5% ($p=0,016$) и 7,1% ($p=0,040$), соответственно (табл. 1).

Результаты ОЭКТ показали достоверное снижение значения регионарного мозгового кровотока (рМК) у пациентов с МС по сравнению с группой контроля. Снижение рМК у пациентов с метаболическим синдромом было выявлено в правой и левой передних теменных долях на 7,3% ($p=0,003$) и 6% ($p=0,028$) соответственно, в левой задней теменной области – на 5,9% ($p=0,024$), в правой верхней лобной доле – на 8,3% ($p=0,007$), а также в правой височной и затылочной долях – на 6,6% ($p=0,009$) и 5% ($p=0,041$).

При этом, по данным стандартного неврологического обследования, ни у одного пациента не отмечалось очаговой симптоматики (табл. 2).

При проведении регрессионного анализа определена тесная взаимосвязь между когнитивным статусом пациентов и церебральным кровотоком. Так, снижение показателей кратковременной памяти напрямую зависело от уровня рМК в передних отделах правой и левой теменных долях ($R^2=0,182$, $p=0,002$; $R^2=0,10$, $p=0,02$, соответственно), в задних отделах левой теменной области ($R^2=0,159$; $p=0,005$), в правой и левой височных долях ($R^2=0,122$, $p=0,014$; $R^2=0,094$, $p=0,032$, соответственно), а также от состояния церебрального кровотока в правой затылочной области ($R^2=0,157$; $p=0,005$). Наряду с этим, у данных пациентов выявлена корреляция между снижением мышления и ухудшением мозгового кровотока в правой затылочной доле ($R^2=0,083$; $p=0,044$). Кроме того, по данным многофакторного регрессионного анализа, у пациентов с МС мы отмечали тесную связь между снижением показателей конструктивно-пространственного гнозиса (по данным пробы Равена) и ухудшением церебрального кровотока в левой лобной доле ($R^2=0,116$; $p=0,027$), правой и левой теменных долях ($R^2=0,146$, $p=0,007$; $R^2=0,094$, $p=0,032$, соответственно), а также в левой затылочной доле ($R^2=0,117$; $p=0,016$).

По результатам СМАД, у пациентов с МС выявлено достоверное повышение среднесуточных величин систолического (САД) и диастолического (ДАД), средних показателей дневного и ночного САД и ДАД, повышение показателей “нагрузки давлением” САД и ДАД в дневное, ночное время и в течение суток, а также повышенную вариабельность АД в течение дня: САД – на 51% и ДАД – на 37% и в ночное время – на 29% и 20%, соответственно ($p < 0,01$) по сравнению с группой контроля (табл. 3). При анализе суточного профиля АД у пациентов с МС выявлено нарушение циркадного ритма артериального давления. Следует отметить, что среди больных МС нормальная (оптимальная) степень ночного снижения АД суточный индекс, (СИ) – 10–20%, “dippers”) отмечена у 20

больных (38,4%), у 24 человек (46,2%) зафиксирована недостаточная степень ночного снижения АД ($0 < \text{СИ} < 10\%$ – “non-dippers”), повышенная степень ночного снижения АД (снижение СИ более чем на 20% – “over-dippers”) выявлена у 2 человек (3,8%) и у 6 пациентов (11,5%) выявлено устойчивое повышение ночного АД ($\text{СИ} < 0$ – “night-peakers”). Более того, было обнаружено, что у пациентов с устойчивым повышением ночного АД были более низкие показатели зрительной кратковременной памяти на 30,4% ($p=0,017$) по сравнению с группой “dippers”. Результаты данного исследования показали также, что у больных (“non-dippers”) отмечались более низкие показатели внимания – на 13,8% ($p=0,037$) и психомоторной скорости (по данным корректурной пробы) – на 14,5% ($p=0,036$) и на 17% ($p=0,036$), по результатам модифицированного теста Шульте, по сравнению с лицами с нормальной степенью ночного снижения АД (табл. 3).

По результатам многофакторного регрессионного анализа выявлены обратные корреляционные зависимости между показателями СМАД и уровнем церебрального кровотока. Так, индекс площади гипертензии ДАД в ночное время обратно коррелировал с уровнем кровотока в правой теменной доле ($R^2=0,12$, $p=0,011$), а также с рМК в правой и левой височной области ($R^2=0,08$, $p=0,04$ и $R^2=0,11$, $p=0,016$), а индекс времени гипотензии САД в течение дня – с величиной кровотока в нижних отделах правой лобной доли ($R^2=0,08$, $p=0,043$). Кроме того, по результатам многофакторного регрессионного анализа, отмечены отрицательные корреляционные взаимосвязи: суточного индекса ДАД с величиной рМК в левой височной области ($R^2=0,08$, $p=0,044$), индекса времени гипотензии ДАД в ночное время с уровнем церебрального кровотока в задних отделах левой теменной доли ($R^2=0,10$, $p=0,025$) и в правой височной области ($R^2=0,10$, $p=0,027$). В пользу отрицательного влияния повышенного АД на когнитивную функцию пациентов с МС свидетельствовала и выявленная нами отрицательная взаимосвязь между показателями мышления и уровнем средне-ночного САД ($R^2=0,10$, $p=0,032$), индексом времени гипертензии САД за ночь. Следует отметить и обратную корреляцию между показателями зрительной долговременной памяти и индексом времени гипотензии ДАД в течение суток ($R^2=0,08$, $p=0,045$), индексом времени гипотензии САД за сутки и за день ($R^2=0,15$, $p=0,008$; $R^2=0,12$, $p=0,016$, соответственно).

Результаты пробы Целермайера показали, что у пациентов с метаболическим синдромом отмечаются снижение показателей ЭЗВД на 41,3% на пике гиперемии по сравнению с группой контроля ($p=0,021$). При этом у 32 (61%) из 52 больных МС наблюдалось неадекватное изменение диаметра плечевой артерии, у 11 (22%) лиц отмечался констрик-

Таблица 3

Показатели суточного мониторингирования артериального давления у больных метаболическим синдромом

Показатели СМАД	Контрольная группа (n=12)	Пациенты с МС (n=52)
Средне-суточное САД, мм рт.ст.	110,9±6,8	145,2±11,8**
Средне-суточное ДАД, мм рт.ст.	69,7±5,9	89,7±8,7**
Средне-суточное пульсовое АД, мм рт.ст.	51±4,3	55,2±10*
Средне-суточная ЧСС, уд./мин	77,4±9,2	71,8±10,3*
Средне-дневное САД, мм рт.ст.	114,7±7,7	148,2±11,7**
Средне-дневное ДАД, мм рт.ст.	72,6±6,0	92,8±8,7**
Средне-дневное пульсовое АД, мм рт.ст.	53±4,5	55,3±8,2
Средне-дневная ЧСС, уд./мин	77±9,1	75,7±12,0
Средне-ночное САД, мм рт.ст.	103,3±6,3	135,7±16,1**
Средне-ночное ДАД, мм рт.ст.	62,3±5,2	80,2±10,0**
Средне-ночное пульсовое АД, мм рт.ст.	45±3,2	55,5±11,2**
Средне-ночная ЧСС, уд./мин	64±5,6	63,5±10,1
СИ САД, %	10,0±2,9	8,7±6,8
СИ ДАД, %	14,0±4,4	13,8±7,1
Временной индекс сут. САД, %	2,5±4,5	70,3±22,6**
Временной индекс сут. ДАД	2,8±4,8	62,7±26,3**
Временной индекс дн. САД, %	1,6±2,9	68,9±23,8**
Временной индекс дн. ДАД, %	3,1±5,4	62,3±27,2**
Временной индекс ноч. САД, %	4,6±7,5	76,5±27,7**
Временной индекс ноч. ДАД, %	1,7±3,6	61,8±33,4**
Индекс площади гипертензии сут. САД, мм рт.ст.	2,4±4,8	351,1±228,4**
Индекс площади гипертензии дн. САД, мм рт.ст.	0±1,7	294,9±227,7**
Индекс площади гипертензии ноч. САД, мм рт.ст.	1,4±2,8	265,5±281,8**
Индекс площади гипертензии сут. ДАД, мм рт.ст.	2,4±2,4	230,3±156,3**
Индекс площади гипертензии дн. ДАД, мм рт.ст.	1,7±1,7	196,6±157,5**
Индекс площади гипертензии ноч. ДАД, мм рт.ст.	0,7±0,7	177,8±196,0**
Вариабельность дн. САД, мм рт.ст.	9,7±1,4	14,6±3,6**
Вариабельность дн. ДАД, мм рт.ст.	8,2±1,5	11,2±2,3**
Вариабельность ноч. САД, мм рт.ст.	9,3±1,4	12,0±3,9**
Вариабельность ноч. ДАД, мм рт.ст.	7,4±1,0	8,9±2,3**
ВУП САД, мм рт.ст.	46,7±4,8	57,9±20,9**
ВУП ДАД, мм рт.ст.	40,3±4,5	42,2±13,9
Скорость утреннего подъема САД, мм рт.ст./ч.	7,5±1,1	17,8±13,2**
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт.ст./ч.	7,3±0,9	15,3±11,6**

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой, $M \pm SD$.

Сокращения: МС – метаболический синдром, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПА – пульсовое давление, СМАД – суточное мониторирование артериального давления, ЧСС – частота сердечных сокращений, ВУП – величина утреннего подъема, СИ – суточный индекс.

торный ответ на реактивную гиперемии и лишь у 9 (17%) пациентов зафиксирован нормальный прирост диаметра артерии. Необходимо отметить тот факт, что в группе пациентов с констрикторным ответом диаметра плечевой артерии отмечались более низкие значения продуктивности запоминания – на 19%, по сравнению с лицами, у которых наблюдались нормальные изменения этого показателя ($p=0,038$).

По сравнению с группой контроля у лиц с МС выявлено снижение средних значений прироста диаметра плечевой артерии на 3 мин после приема НТГ (на 28,5%, $p=0,038$). При этом оказалось, что отсроченная реакция на препарат, когда максимальная вазодилатация наблюдалась лишь на 5 мин, имело место у 31 (60%) из 52 пациентов с МС, что свидетельствовало о более глубоких, органических изменениях в сосудистой стенке. Следует отметить, что у таких больных выявлены более низкие показатели мозгового кровотока в передних (на 6,9%, $p=0,017$) и задних отделах правой теменной доли (на 7,2%, $p=0,035$) по сравнению с лицами, у которых наблюдался адекватный ответ на НТГ.

Индекс вазодилатации (ЭНЗВД/ЭЗВД) у больных МС на 3 минуте исследования практически не отличался от группы контроля ($1,8 \pm 0,31$ и $1,9 \pm 0,33$), однако на 5 минуте отмечалась статистически значимая разница ($2,3 \pm 0,42$ и $1,65 \pm 0,35$, $p=0,02$). Отсроченное увеличение индекса вазодилатации свидетельствует о дефиците эндогенного оксида азота у больных МС в связи с нарушением механизмов синтеза этого метаболита.

О дисфункции эндотелия у больных МС свидетельствуют нулевые и отрицательные значения чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига, которые наблюдались у 16 (30,8%) и 19 (36,5%) пациентов основной группы, соответственно. Средние значения этого показателя при МС также значимо отличались от группы контроля ($-0,06 \pm 0,29$ у. е. и $0,18 \pm 0,04$ у. е., $p=0,023$).

При проведении регрессионного анализа у пациентов с МС определена тесная взаимосвязь между чувствительностью плечевой артерии к напряжению сдвига и уровнем рМК в левой затылочной доле ($R^2=0,154$; $p=0,016$), а диаметр плечевой артерии в фазу гиперемии прямо коррелировал с показателями церебрального кровотока в верхних отделах левой лобной, височной и передних отделах правой теменной области ($R^2=0,449$, $p=0,006$; $R^2=0,320$, $p=0,277$; $R^2=0,327$, $p=0,026$, соответственно).

При проведении регрессионного анализа определена тесная взаимосвязь между некоторыми показателями функции эндотелия плечевой артерии и когнитивным статусом. По результатам проведенного нами исследования, выявлены достоверные корреляции между диаметром плечевой артерии в фазу гиперемии и показателями конструктивно-пространственного

гнозиса (поданным пробы Равена) ($R^2=0,415$; $p=0,009$), пиковой систолической скорости, усредненной по времени максимальной скоростью кровотока, а также объемной скоростью кровотока на 3 и 5 минуте пробы с нитроглицерином и слухоречевой долговременной памятью ($R^2=0,361$, $p=0,003$; $R^2=0,291$, $p=0,010$; $R^2=0,360$, $p=0,003$; $R^2=0,218$, $p=0,029$; $R^2=0,273$, $p=0,013$ и $R^2=0,209$, $p=0,032$, соответственно). Наряду с этим, отмечена достоверная корреляция ЭНВД на 3 мин и показателями пространственного мышления (по данным пробы Йеркса) ($R^2=0,145$; $p=0,020$), а также обратная корреляция индексов вазодилатации (ЭНЗВД/ЭЗВД) на 3 и 5 мин и конструктивно-пространственного гнозиса ($R^2=0,143$, $p=0,033$; $R^2=0,134$, $p=0,040$, соответственно).

Обсуждение

Ранее опубликованные нами данные [7, 9, 10] и результаты, полученные в настоящем исследовании, позволяют утверждать, что именно нарушение церебральной перфузии является одной из важнейших причин развития нейрокогнитивного дефицита у больных МС. Отдельные составляющие метаболического синдрома сами по себе могут оказывать негативное влияние на церебральную перфузию и, как следствие, на когнитивную функцию. Так, риск развития деменции и когнитивных нарушений увеличивают артериальная гипертензия, дислипидемия и гиперинсулинемия [11].

Следует отметить, что высокая вариабельность АД является независимым фактором риска поражения органов мишеней (головного мозга, сердца, почек), а высокий уровень пульсового давления (ПД) является индикатором повышенной ригидности крупных артериальных сосудов и выступает в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых осложнений [12]. Повышение САД и ПД самостоятельно может приводить к развитию хронического воспаления в стенке сосудов, способствуя возникновению эндотелиальной дисфункции и увеличивая риск цереброваскулярных осложнений [12].

По данным ряда исследований, нарушения суточного ритма АД с недостаточным уровнем его снижения в ночное время являются предиктором развития структурных изменений резистивных сосудов [13], раннего и частого атеросклеротического поражения сонных артерий [13], а также увеличения количества инсультов. Согласно результатам нашего исследования, не только показатели “нагрузки давлением” (индекс времени и площади гипертонии) тесно коррелируют со снижением нейрокогнитивной функции и рМК, но и индекс времени гипотонии. Данный факт свидетельствует о том, что гипотонические эпизоды также оказывают негативное влияние на церебральный кровоток и когнитивный статус пациентов, как и повышенное АД.

В последние годы появилась концепция о ключевой роли эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний и патологических процессов, приводящих или реализующих развитие артериальной гипертензии.

При этом следует помнить о том, что не только эндотелиальная дисфункция способствует формированию и развитию артериальной гипертонии, но и сама АГ нередко способна усугублять эндотелиальное повреждение. Длительное воздействие повышенного артериального давления на стенку сосудов, в конечном счете приводит к дисфункции эндотелия, в результате чего возрастает тонус гладких мышц сосудов, запускаются процессы сосудистого ремоделирования. При МС снижается деформируемость эндотелиальных клеток, эффективность действия ионных каналов, синтез эндорфина и “притупляется” механочувствительность эндотелиоцитов, что способствует уменьшению чувствительности артерий к напряжению сдвига

на текущую кровь [3]. Чувствительность к напряжению сдвига на эндотелии у обследованных пациентов была нарушена: в ответ на гиперемию мы наблюдали либо отсутствие реакции со стороны диаметра плечевой артерии (30,1% больных), либо сосудосуживающую реакцию (36,5% пациентов), что, вероятно, обусловлено суммацией факторов, неблагоприятно влияющих на эндотелий сосудов в рамках МС (АГ, дислипидемия, ожирение, ИР, гиперинсулинемия, нарушения углеводного обмена и т. д.).

Заключение

Таким образом, у пациентов с метаболическим синдромом наблюдается нарушение когнитивной функции, одним из патогенетических звеньев которой является снижение регионального мозгового кровотока, тесно связанное с эндотелиальной дисфункцией и нарушением суточного профиля артериального давления.

Литература

1. Chazova I. E., Mychka V. B., Mamyrbayeva K. M. et al. Cerebrovascular complications in the metabolic syndrome: possible approaches to risk reduction. *Therapeutic Archives*. 2004; 6:74–80. Russian (Чазова И. Е., Мычка В. Б., Мамырбаева К. М. и др. Цереброваскулярные осложнения при метаболическом синдроме: возможные подходы к снижению риска. *Терапевтический архив*. 2004; 6:74–80).
2. Dallongeville J., Bhatt D. L., Steg P. H., et al. Relation between body mass index, waist circumference, and cardiovascular outcomes in 19,579 diabetic patients with established vascular disease: the REACH Registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2012; 2:241–9.
3. Efimova N. Yu., Chernov V. I., Efimova I. Yu., et al. Endothelial dysfunction in cognitive disorders development mechanism in patients with metabolic syndrome. *Siberian Journal of Psychiatry and Narcology*. 2010; 59:85–9. Russian (Ефимова Н. Ю., Чернов В. И., Ефимова И. Ю. и др. Роль дисфункции эндотелия в механизме развития когнитивных нарушений у пациентов с метаболическим синдромом. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2010; 59:85–9).
4. Kobalava J. D., Kotovskaya Y. V., Moiseev V. S. Hypertension. Keys to diagnosis and treatment. M. Publishing group “GEOTAR Media”. 2009. 743p. Russian (Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Моисеев В. С. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению. М. Издательская группа “ГЕОТАР-Медиа”. 2009. 743 с.).
5. Van den Berg E., Biessels G., de Craen A. et al. The metabolic syndrome is associated with decelerated cognitive decline in the oldest old. *Neurology*. 2007; 6:979–85.
6. Recommendations of the Russian Society of Cardiology experts for diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Second revision. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2009; 8 (6):32 p. Suppl.2. Russian (Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009; 8 (6):32 с., приложение 2).
7. Efimova I., Efimova N., Chernov V. I. et al. Ablation and Pacing: Improving Brain Perfusion and Cognitive Function in Patients with Atrial Fibrillation and Uncontrolled Ventricular Rates. *PACE*. 2012; 35:320–26.
8. Celermajer D., Sorensen K., Bull C. et al. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1994; 24:1468–74.
9. Efimova N. Y., Chernov V. I., Efimova I. Y. et al. Cognitive dysfunction and cerebral blood flow in patients with arterial hypertension, opportunity medical correction. *Journal “Neurology and Psychiatry.”* 2008; 11:10–15. Russian (Ефимова Н. Ю., Чернов В. И., Ефимова И. Ю. и др. Когнитивная дисфункция и состояние мозгового кровообращения у больных артериальной гипертензией, возможности медикаментозной коррекции. *Журнал “Неврологии и психиатрии.”* 2008; 11:10–15).
10. Efimova I. Y., Efimova N. Y., Triss S. V. et al. Changes in cerebral perfusion and cognitive function in patients with essential hypertension on the background of antihypertensive therapy. *Cardiology*. 2006; 1: 50. Russian (Ефимова И. Ю., Ефимова Н. Ю., Трисс С. В., Лешманов Ю. Б. Изменения церебральной перфузии и когнитивной функции у больных эссенциальной гипертензией на фоне гипотензивной терапии. *Кардиология*. 2006; 1:50).
11. Fiocco A. J., Kanaya A. M., Lindquist K. M., et al. Health ABC Study. Plasma F2-isoprostane level and cognitive function over eight years in non-demented older adults: Findings from the Health ABC Study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2011; 84 (1–2):57–61.
12. Ghiadoni L., Taddei S., Virdis A. Hypertension and endothelial dysfunction: therapeutic approach. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012; 1:42–60.
13. Coll-de-Tuero G., Saez M., Roca-Saumell C., et al. Evolution of target organ damage by different values of self-blood pressure measurement in untreated hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2012; 12:1256–63.

Role of endothelial dysfunction and circadian blood pressure profile disturbances in the development of cerebrovascular insufficiency among patients with metabolic syndrome

Lishmanov Yu. B., Efimova N. Yu., Chernov V. I., Efimova I. Yu., Kalashnikova T. P.

Aim. To assess the role of endothelial dysfunction and circadian blood pressure profile disturbances in the development of cerebrovascular insufficiency among patients with metabolic syndrome (MS).

Material and methods. The study included 53 MS patients (8 men and 44 women; mean age 51,6±5,5 years), who underwent brain single-photon emission computed tomography, neuro-psychological assessment, 24-hour blood pressure monitoring (BPM), and brachial artery Doppler ultrasound, in order to assess endothelial function. The control group (12 healthy volunteers) was comparable by age and sex with the main group.

Results. MS patients had significantly lower parameters of cognitive function and regional cerebral blood flow (rCBF), compared to controls. At the same, in all patients, a standard neurological examination did not identify any local symptoms.

There was a strong association between endothelial function, 24-hour BPM, rCBF, and cognitive status parameters.

Conclusion. In MS patients, one of the pathogenetic mechanisms of cognitive dysfunction is a reduction in rCBF, which is linked to endothelial dysfunction and circadian BP profile disturbances.

Russ J Cardiol 2013, 3 (101): 6–11

Key words: metabolic syndrome, cerebral perfusion, endothelial dysfunction, cognitive dysfunction, 24-hour blood pressure monitoring.

Research Institute of Cardiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russia.

МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА И МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С НЕСТАБИЛЬНЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ

Ефремушкин Г. Г.¹, Филиппова Т. В.¹, Харлова А. Г.², Дехарь В. В.¹

Цель. Изучить морфологические и объёмные показатели правых и левых камер сердца и магистральных артерий у лиц молодого возраста со стабильно нормальным (СтНАД) и нестабильным АД (НеСтАД).

Материал и методы. Обследовано 76 студентов в возрасте от 19 до 24 ($19,9 \pm 0,9$) лет. Выделены 2 группы: 1–28 человек со СтНАД, 2 – с НеСтАД. Всем обследуемым проводились ЭхоКГ и дуплексное сканирование магистральных артерий.

Результаты. У молодых лиц с НеСтАД наблюдались большие, по сравнению со СтНАД, линейные и объёмные размеры предсердий и желудочков и соответственно большее количество в них крови с увеличением УО ПЖ и ЛЖ. Все изменения морфо-функционального характера были более выраженными в ПЖ. При НеСтАД МОК был увеличен, по сравнению со СтНАД, на 25% – преимущественно за счёт объёма циркулирующей крови (ОЦК). У лиц с АГ 1 степени процессы ремоделирования желудочков и изменения гемодинамики в них были более выраженными, а МОК возрастал по сравнению со СтНАД на 36% с уменьшением доли инотропного и увеличением хронотропного резервов. При НеСтАД кровоток перераспределялся в пользу брахиоцефального региона за счёт увеличения ОЦК и уменьшения объёмного кровотока в бедренной артерии.

Заключение. Патогенез повышения АД у лиц молодого возраста связан с увеличением ОЦК, перераспределением кровотока в пользу брахиоцефального региона, увеличением преднагрузки. Параллельно нарастанию АД формируется морфо-функциональная основа развития сердечной недостаточности.

Российский кардиологический журнал 2013, 3 (101): 12–17

Ключевые слова: молодой возраст, артериальная гипертензия, сердечная гемодинамика, магистральные артерии.

¹ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России; ²КГБУЗ Алтайский краевой госпиталь ветеранов войн, Барнаул, Россия.

Ефремушкин Г. Г. – д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней стоматологического и педиатрического факультетов, Филиппова Т. В. – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического и педиатрического факультетов, Харлова А. Г. – заместитель начальника по медицинской части, Дехарь В. В. – клинический ординатор кафедры внутренних болезней стоматологического и педиатрического факультетов.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
tanyafil09@rambler.ru

АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, АД_{max} – максимальное (систолическое) АД, БА – бедренная артерия, ВНАД – высокое нормальное АД, ВИБР – время изоволюмического расслабления, ДА – диаметр артерии, ДЛА – давление в легочной артерии, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ИМТ – индекс массы тела, КДО – конечный диастолический объем, КДР – конечный диастолический размер, КИМ – комплекс интима-медиа, КСО – конечный систолический объем, КСР – конечный систолический размер, ЛЖ – левый желудочек, МЖП – межжелудочковая перегородка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, МОК – минутный объем крови, НеСтАД – нестабильное АД, ООКС – остаточный объем крови в систоле, ОСА – общая сонная артерия, ОЦК – объем циркулирующей крови, ПА – плечевая артерия, ПЖ – правый желудочек, ПочА – почечная артерия, СтНАД – стабильно нормальное АД, УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса, ЧСС – частота сердечных сокращений, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ – эхокардиография, IVRT – время изоволюмического расслабления желудочков, V_{kd} – объем крови в конце диастолы.

Рукопись получена 06.12.2012

Принята к публикации 16.05.2013

Состоянию сердечно-сосудистой системы и, в частности, сердца при артериальной гипертензии посвящено много исследований, но в основном они проводились у больных с различными стадиями и степенями АГ и чаще всего – у лиц среднего и пожилого возраста. Изучению “органа-мишени” – сердца на начальных этапах развития заболевания у молодых лиц посвящено немного работ [1, 2]. До сих пор ведутся дискуссии относительно патогенеза повышения АД – связано ли последнее с увеличением общего периферического сопротивления или с увеличением ОЦК, а, возможно, и с взаимодействием этих и других механизмов. Имеются данные о наличии связи увеличения сердечно-сосудистого риска у лиц при повышении АД_{max} на каждый мм рт.ст. свыше 110 мм рт.ст. В современной классификации присутствует категория “высокое нормальное” АД (ВНАД) [3], с одной стороны, АД “нормальное”, с другой – “высокое”. В связи с этим, есть необходимость уточнить “нормальность” этого АД, если оно “высокое”. Нам не встретилось работ по комплексному изучению состояния правых и левых камер сердца и магистральных артерий у лиц

молодого возраста с нестабильным АД (НеСтАД) в пределах ВНАД и АГ 1 степени.

Целью исследования было изучить морфологические и объёмные показатели правых и левых камер сердца и магистральных артерий у лиц молодого возраста со стабильно нормальным (СтНАД) и нестабильным АД.

Материал и методы

Обследовано 76 студентов Алтайского государственного медицинского университета в возрасте от 19 до 24 лет ($19,9 \pm 0,9$), из них женщин – 57 (74,7%). После проведенного обследования по заданной программе участники его, в зависимости от величины зарегистрированного АД, были разделены на две группы: 1–28 (36,8%) человек со стабильно нормальным АД; 2–48 (63,2%) человек, состоящая из лиц с ВНАД (АД_{max} – 130–139 мм рт.ст.) – 38 (50%) и в пределах АГ 1 степ. (АД_{max} – 140–159 мм рт.ст.) – 10 (13,2%). Во 2-й группе АД было нестабильным и при повторных измерениях колебалось в пределах от нормальных значений до “высокого нормального” и/или в пределах АГ I степ., но не выше 150/90 мм рт.ст. Эта группа обозначена как НеСтАД.

Таблица 1

Гемодинамические показатели правых и левых отделов сердца у лиц молодого возраста при нормальном стабильном и нестабильном АД

Показатели ЭхоКГ	П Ж		Л Ж	
	АД		АД	
	Нормальное стабильное АД n=28	Нестабильное АД n=48	Нормальное стабильное АД n=28	Нестабильное АД n=48
Размеры и объём камер сердца				
Предсердие, см	1,88±0,01 1,72±0,01	2,03±0,04*** 2,0±0,06***	2,65±0,09	2,85±0,04*
КДР Ж, см	1,76±0,008	1,86±0,03*	3,65±0,01	3,96±0,07***
КСР Ж, см	1,11±0,005	1,68±0,28*	2,17±0,01	2,35±0,05*
КДО Ж, см ³	10,30±0,66	13,43±0,61***	57,65±0,60	70,13±3,10***
КСО Ж, см ³	3,37±0,22	4,43±0,23***	16,81±0,21	19,85±1,05*
IVRT, мс	114,53±2,82	117,23±2,7	134,1±0,64	130±2,4
Основание аорты, мм			22,64±0,08	24,19±0,41***
ММЛЖ, г			68,71±5,9	76,47±4,81*
ДЛА, мм Нг	11,46±0,01	11,6±0,31		
Объёмы крови желудочков				
V _{кл} , мл	10,37±0,66	13,43±0,62*	57,65±0,60	70,13±3,10***
ООКС, мл	3,37±0,22	4,43±0,24***	16,81±0,60	19,85±1,06*
УО, мл	6,93±0,48	8,52±0,42*	40,83±0,43	50,27±2,43**
ФВ, %	67,04±0,25	67,0±0,82	71,1±0,18	71,14±0,95
Е, м/с	0,80±0,004	0,81±0,03	1,02±0,08	0,95±0,02**
А, м/с	0,34±0,003	0,33±0,01	0,40±0,004	0,42±0,01
Е/А	2,39±0,02	2,38±0,06	2,60±0,01	2,41±0,07*
МОК, мл			2942±35	3672±157***
Сердечный индекс, л/м ²			1,78±0,01	2,06±0,07**

Примечание: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 – различие достоверно по сравнению со СтНАД.

При обследовании использовался эхокардиограф “Vivid – 7” (USA) с линейным датчиком с фазированной решёткой с частотой 7,0 МГц и с разрешающей способностью 0,01 мм. Определялись морфометрические размеры желудочков (КДР, КСР, КДО, КСО) и размеры предсердий, а также количественные показатели объёмов крови, циркулирующей в камерах сердца (УО, V_{кл}, ООКС, ФВ) в правых и левых его отделах. Кроме УО определяли:

- объём крови в желудочках в конце диастолы (V_{кл}) – V_{кл} = УО/ ФВ x 100, где УО – ударный объём, ФВ – фракция выброса, 100 – постоянная относительная величина, выраженная в %;

- остаточный объём крови в конце систолы – ООКС = V_{кл} – УО.

Определяли также величины пиковых скоростей Е и А трансмитрального и транстрикуспидального потоков крови в диастолу желудочков, время изоволюмического расслабления желудочков (IVRT). В каждой группе рассматривали минутный объём крови (МОК) и давление в лёгочной артерии (ДЛА). В обеих группах проводилось дуплексное сканирование общей сонной

(ОСА), плечевой (ПА), бедренной (БА) и почечной (ПочА) артерий. Определяли толщину комплекса интима-медиа (КИМ), диаметр артерии (ДА), максимальную линейную скорость кровотока вдоль оси сосуда (V_{max}), среднюю по времени максимальную скорость кровотока (V_{TAMAX}), минимальную диастолическую линейную скорость кровотока вдоль сосуда (Vmin), объёмный расход крови, протекающей через данное сечение сосуда за 1с (Q см³/с) в каждую фазу кровотока, удельную кинетическую энергию, выражаемую через скорость потока крови в данном сечении сосуда (h_v см²/с²) [4].

Работа одобрена этическим комитетом Алтайского государственного медицинского университета. Полученные данные обработаны при помощи пакета программ “STATISTIKA 6”. Результаты представлены в виде M ± m. Характер распределения оценивали при помощи критерия Колмогорова-Смирнова (n>30). Для анализа малых выборок (n<30) применяли непараметрические методы статистической обработки. При нормальном распределении переменных для определения различий между двумя независимыми

Таблица 2

Сравнительный анализ ЭхоКГ-показателей ПЖ и ЛЖ в зависимости от величины АД и его стабильности

Показатели ЭхоКГ	П Ж			Л Ж		
	Стабильное нормальное АД n=28	ВН АД n=38	АГ I степ. n=10	Нормальное АД n=28	ВН АД n=38	АГ I степ. n=10
Предсердие, см	1,88±0,01 1,72±0,01	2,02±0,05* 2,0±0,07***	2,08±0,03*** 1,99±0,04***	2,65±0,09	2,81±0,04	3,06±0,02*'
КДР Ж, см	1,72±0,008	1,84±0,04*	1,94±0,02***	3,65±0,01	3,92±0,07***	4,10±0,04***
КСР Ж, см	1,11±0,005	1,14±0,03	1,35±0,03***	2,2±0,01	2,31±0,05	2,47±0,03***
КДО Ж, см ³	10,31±0,66	12,48±0,66*	12,95±0,41**	57,65±0,60	68,34±3,29***	75,35±1,9***
КСО Ж, см ³	3,37±0,22	4,01±0,24*	4,40±0,17**	16,81±0,21	19,06±1,06	22,32±0,75***'
ЗСЛЖ, см				0,63±0,003	0,64±0,01	0,69±0,01***'
МЖП, см				0,64±0,05	0,62±0,01	0,70±0,02***''
ММЛЖ, г				63,71±1,1	72,18±4,57	90,88±4,24***'
УОЖ, мл	6,93±0,48	8,46±0,45*	8,55±0,24**	40,83±0,43	49,27±2,67***	53,0±1,29***
V _{ед} , мл	10,37±0,66	12,48±0,66*	12,95±0,41**	57,65±0,60	68,34±3,29***	75,35±1,9***
ООКС, мл	3,37±0,22	4,01±0,24*	4,40±0,17**	16,81±0,21	19,06±1,06	22,32±0,75***''
ФВ, %	66,0±0,25	68,0±0,89*	66,6±0,41	71,1±0,18	71,65±1,03	70,56±0,58
МОК, мл				2942±35	3581±166***	3995±98***'
Е, м/с	0,80±0,004	0,82±0,03	0,74±0,02***	1,02±0,08	0,96±0,02	1,02±0,3
А, м/с	0,34±0,003	0,33±0,015	0,39±0,01***	0,40±0,004	0,42±0,02	0,39±0,01
Е/А	2,35±0,02	2,48±0,07	1,89±0,05***''	2,55±0,01	2,28±0,08***	2,61±0,04'
IVRT, мс	114,53±0,62	119,07±2,97	113,5±1,27	134,1±0,61	131,10±2,67	130,0±1,17***
ДЛА, мм рт. ст.	11,46±0,05	11,26±0,40	12,6±0,40''			
Основание аорты, мм				22,64±0,08	23,84±0,42*	25,87±0,29***'

Примечание: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 – различие достоверно по сравнению со СтНАД; ' – p<0,05, '' – p<0,01, ''' – p<0,001 – различие достоверно по сравнению с ВНАД.

группами использовали непарный t – критерий Стьюдента, а при непараметрическом – критерий Вилкоксона – Манна-Уитни. Для выявления связи между исследуемыми показателями использовали методы корреляционного анализа для параметрических и непараметрических видов распределения – критерии Пирсона и Спирмена соответственно. Достоверными считали различия и корреляции при p<0,05.

Результаты

Как видно из таблицы 1, у лиц молодого возраста с НеСтАД в пределах ВНАД и АГ I степ. уже имеется увеличение по сравнению со СтНАД КДР и КСР обоих желудочков сердца и размеров правого и левого предсердий.

В группе с НеСтАД достоверно увеличивались и объёмные параметры: КДО ПЖ – на 30,3%, КДО ЛЖ – на 21,6%, КСО ПЖ – на 31,4%, КСО ЛЖ – на 18,1%, то есть процессы ремоделирования в большей степени произошли в ПЖ. У лиц с НеСтАД были увеличены, по сравнению со СтНАД, ММЛЖ и основание аорты. ДЛА в группах было в пределах нормальных значений. При НеСтАД увеличивались и объёмы крови в конце диастолы в обоих желудочках, ООКС – в ПЖ и в меньшей степени – в ЛЖ. Соответственно нарастал и УО ПЖ и ЛЖ при сохранении неизменной

ФВ. При НеСтАД замедлялась скорость первой фазы (Е) трансмитрального потока на 6,9% с соответствующим снижением индекса Е/А на 7,3% (p<0,05); IVRT в обоих желудочках не изменялось.

МОК в группе с НеСтАД увеличивался по сравнению со СтНАД, сердечный индекс возрос на 15,7% (табл. 1). При этом ЧСС в группе с НеСтАД увеличилась на 2,1 удара/мин (3%), то есть, за счёт хронотропного резерва при УО ЛЖ 40,83 мл МОК мог бы увеличиться только на 86 мл (2,9%). Значит, увеличение последнего ещё на 644 мл (21,9%) произошло за счёт увеличения ОЦК с последующим увеличением УО ЛЖ на 23,1%.

Анализ материала в зависимости от величины АД (табл. 2) показал, что в подгруппах с ВНАД и АГ I ст. последовательно нарастает в пределах нормальных значений ИМТ и ЧСС (на 9,7%, p<0,001 и 4,8%, p=0,05 соответственно). У лиц с ВНАД были увеличены, по сравнению со СтНАД, оба предсердия, КДР ПЖ и ЛЖ, а также КСР ПЖ и ЛЖ; КДО и КСО обоих желудочков сердца также увеличивались уже в группе ВНАД на 15% – 20%. В этой же группе отмечена тенденция к увеличению ММЛЖ и увеличение основания аорты на 5, 3%.

Объёмы циркулирующей крови у лиц с ВНАД в желудочках сердца (V_{кд} и ООКС) увеличились

в большей степени в ПЖ. При ВНАД в ПЖ и ЛЖ увеличение УО происходило без изменений ФВ. Пиковые скорости транстрикуспидального и трансмитрального потоков крови не изменились в обе фазы. МОК у лиц с ВНАД увеличивался по сравнению со СтНАД на 21,7% ($p < 0,002$), сердечный индекс – на 20,5% ($p < 0,01$).

У молодых людей с АГ 1 степ. (табл. 2) наблюдались те же морфо-функциональные изменения обоих желудочков сердца, что и при ВНАД. В некоторых случаях они были более выраженными. Так, левое предсердие в группе лиц с АГ 1 ст. было больше, чем при ВНАД, на 9%, КСО ЛЖ – на 17%, ММ ЛЖ – на 25,9%, основание аорты – на 8,5%. В ПЖ индекс Е/А у лиц с АГ 1 ст. уменьшился на 23,8%. В ЛЖ произошло увеличение, по сравнению с ВНАД, $V_{кл}$ – на 10,2%, ООКС – на 17%, МОК – на 11,7%.

Морфо-функциональные показатели магистральных артерий в первую очередь были рассмотрены в ОСА (рис. 1). В последней у молодых лиц с НеСтАД был увеличен ДА по сравнению со СтНАД на 9,1% ($p < 0,001$) при неизменной толщине КИМ.

Скоростной показатель кровотока – V_{max} – также увеличивался при неизменных V_{TAMAX} и V_{min} . Увеличивался, по сравнению со СтНАД, и объём протекающей крови в основные фазы кровотока: $Q V_{max}$ – на 41,5%, $Q V_{TAMAX}$ – на 26,8%, в фазу V_{min} отмечена только тенденция к увеличению Q . В фазу кровотока V_{max} у лиц с НеСтАД в ОСА резко увеличивалась удельная кинетическая энергия потока крови – $h_v V_{max}$ – на 55,3%, $h_v V_{TAMAX}$ – на 20,7%. СПВ в ОСА у лиц с НеСтАД не менялась по сравнению со СтНАД и оставалась в пределах 1,2–1,23 м/с. Повышение скоростных параметров кровотока сопровождалось увеличением сопротивления кровотоку (PI и RI).

В ПА ремоделирование выразилось в увеличении ДА и толщины КИМ. Наметила тенденция к увеличению V_{max} . В эту же фазу увеличивались объём протекающей крови на 34,6% и $Q V_{min}$ на 46,6%. Остальные параметры ПА в группах СтНАД и НеСтАД не различались.

В БА (рис. 2) у лиц с НеСтАД процессов ремоделирования не отмечено, но скоростные параметры кровотока изменились: уменьшились V_{max} , V_{TAMAX} . Соответственно уменьшились, по сравнению со СтНАД, и $Q V_{TAMAX}$ – на 12,5%, $Q V_{min}$ – на 13%. В БА значительно уменьшилась, по сравнению со СтНАД, $h_v V_{max}$ – на 39,4%, $h_v V_{TAMAX}$ – на 32%; СПВ и показатели сопротивления току крови (PI и RI) не менялись.

При исследовании почечных артерий отмечено уменьшение, по сравнению со СтНАД, и ДА – на 8,7% ($p < 0,02$) без изменения величины КИМ. Как следствие, был уменьшен и объём протекающей в ней крови во все фазы кровотока: $Q V_{max}$ – на 21,2% ($p < 0,003$), $Q V_{TAMAX}$ – на 24,2% ($p < 0,0001$), $Q V_{min}$ – на 21,9% ($p < 0,003$). Остальные параметры

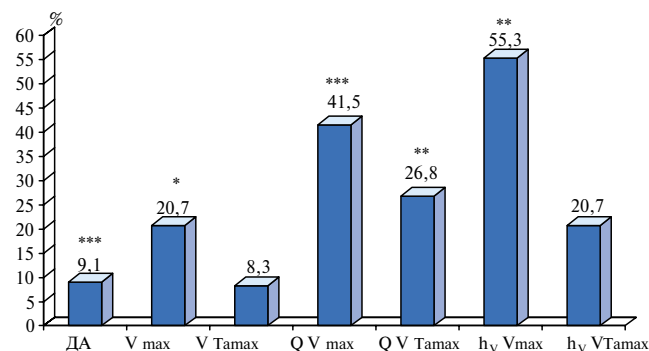


Рис. 1. Изменения (в %) показателей кровотока в ОСА у лиц с НеСтАД по сравнению со СтНАД.

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению со СтНАД.

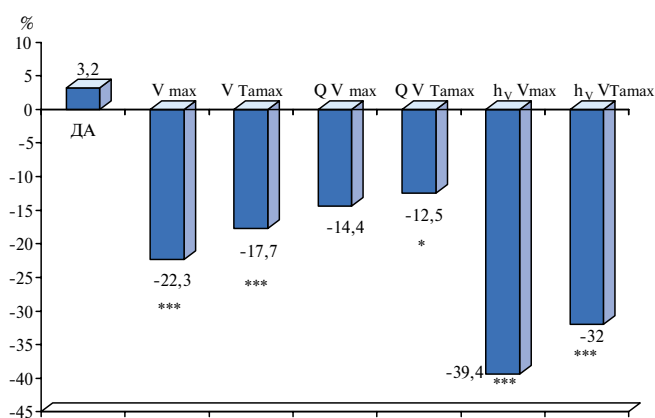


Рис. 2. Изменения (в %) показателей кровотока в БА у лиц с НеСтАД по сравнению со СтНАД.

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению со СтНАД.

кровотока в почечной артерии существенно не менялись по сравнению с показателями в группе со СтНАД.

Обсуждение

При “высоком нормальном” АД у лиц молодого возраста уже регистрируется увеличение предсердий, КДР и КСР желудочков сердца. Если рассматривать эти изменения с точки зрения увеличения постнагрузки, то не совсем понятно, почему на неё реагируют правые отделы сердца при нормальном, неизменном ДЛА. Некоторые авторы [1, 5–7] объясняют это содружественной реакцией правого желудочка на стресс-воздействие в левом желудочке. Но нужно заметить, что у наших обследованных с ВНАД увеличивались КДО и КСО обоих желудочков без достоверных изменений толщины ЗС ЛЖ и МЖП и ММ ЛЖ. То есть, на первый план выступает увеличение полостей желудочков и предсердий без существенной гипертрофии миокарда желудочков. Всё это мало согласуется с работой сердца в условиях постнагрузки.

И действительно, при исследовании объёмов крови в камерах сердца оказалось, что в ПЖ отмечено увеличение $V_{\text{кл}}$, УО и ООКС на 18–20% ($p < 0,05$), в ЛЖ у лиц с ВНАД объём крови в конце диастолы ЛЖ также увеличивался по сравнению со СтНАД почти на 20%, в конце систолы ЛЖ — на 13–14%. Таким образом, в ПЖ и ЛЖ поступает большее количество крови, чем у лиц со СтНАД и они работают в режиме преднагрузки, что ведёт к повышению давления в них и растяжению стенок. Естественно, в ответ на большее растяжение стенок ЛЖ в диастолу возникает и более энергичное его сокращение с увеличением УО, который в группе с ВНАД увеличивался на 1/5 по сравнению со СтНАД, нарастал и ООКС.

Необходимо отметить, что при значительном нарастании УО ПЖ и ЛЖ ФВ оставалась без изменений. По-видимому, ФВ недостаточно точно отражает изменение абсолютных объёмов крови в желудочках — при увеличении УО может не меняться или уменьшаться, при уменьшении — увеличиваться. Но откуда берётся дополнительный объём крови? Оказывается, у лиц с ВНАД МОК был больше, чем в группе со СтНАД на 20% (сердечный индекс — на 20,5%). При этом ЧСС увеличилась на 2,0 удара/мин (5%), т. е. хронотропный резерв давал дополнительно к МОК только 80 мл/мин, а остальное увеличение его количества произошло за счёт нарастания ОЦК (выход из депо, задержка жидкости, возможно Na^+ , за счёт почечного фактора) [8]. Создаётся чёткая картина увеличения работы сердца за счёт нарастания преднагрузки. Тогда становится понятным одновременный процесс ремоделирования правого и левого желудочков сердца с акцентом на эксцентрические процессы.

В связи с перегрузкой объёмом в первую очередь страдает диастолическая функция ПЖ и ЛЖ, что хорошо отражает замедление пиковой скорости первой фазы трансмитрального потока. Таким образом, на основании полученных нами данных можно утверждать, что при ВНАД повышение АД формируется за счёт увеличения ОЦК и перестройки работы сердца, направленной на повышение давления в аорте, и параллельно развивается сердечная недостаточность [9]. При этом увеличения “общего периферического сопротивления” не происходит [10, 11].

У больных с АГ 1 степ. все обсуждаемые морфо-функциональные изменения только углубляются, с нарастанием диастолической дисфункции левого и правого желудочков и увеличения ММ ЛЖ и МОК. С увеличением УО крови и повышением давления в аорте увеличивался ДА ОСА без изменения КИМ. В ОСА увеличивалась максимальная скорость кровотока и, самое главное, увеличивался объём протекающей крови в основные его фазы. При этом удельная кинетическая энергия потока крови в различные фазы увеличивалась на 20–55%. В плечевой артерии эти изменения были менее выражены. В БА у лиц

с НеСтАД процессов ремоделирования не выявлено, но значительно снизились скоростные и объёмные параметры кровотока — на 12–22%. Аналогичные изменения отмечены и в почечных артериях — объём протекающей крови снизился на 20%.

Таким образом, в магистральных артериях происходит перераспределение кровотока в пользу брахиоцефального региона. Возникает вопрос — зачем увеличивается объём крови, поступающей в головной мозг? Кровоток усиливается при нарушении перфузии любого органа, но увеличить перфузию головного мозга можно только повысив системное АД [12]. Ранее нами было показано [13], что эссенциальная АГ развивается только у лиц с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) и степень повышения АД зависит от стадии ДЭ. У нашего контингента лиц с ВНАД и АГ 1 ст. также обнаружены реоэнцефалографические и электроэнцефалографические признаки ДЭ (неопубликованные данные). Это подтверждает, что так называемая “эссенциальная” АГ является следствием запускаемого ЦНС механизма поддержания должного уровня обеспечения кислородом головного мозга при возникновении в нём дисциркуляторных расстройств.

Из этого следует, что неврогенная теория гипертонической болезни, предложенная Г. Ф. Лангом и А. Л. Мясниковым, близка к истине. Только последняя подразумевала не первичное нарушение кровоснабжения головного мозга от разных причин, а первичное нарушение функции сосудодвигательного центра в ЦНС, которое и запускает процесс повышения АД. Происходит “поломка” регуляции гемодинамики с “вредным” для организма повышением АД. Наше понимание становления гипертензионного континуума исходит из первичного поражения сосудов головного мозга и развития его гипоксемии и гипоксии с формированием функциональной недостаточности. То есть, системное повышение АД необходимо для поддержания кислородного баланса в ЦНС, а сосудодвигательный центр функционирует нормально, обеспечивая эту потребность.

С учётом полученных в работе данных напрашивается вопрос о корректности классификации АГ — в частности, категории “высокое нормальное АД”. Как видно из вышеизложенного, при так называемом “нормальном” АД имеются уже довольно значительные морфо-функциональные изменения правых и левых отделов сердца и появляется маркер диастолической дисфункции ПЖ и ЛЖ — один из первых признаков развивающейся сердечной недостаточности, что в классификации ХСН обозначается как ХСН с 0-м ФК, т. е. без клинических проявлений [14]. Значит, прав был А. Л. Мясников, относя этих лиц в Ia стадию АГ с АД_{max} 130–139 мм рт.ст., так как нормальным такое АД, с учётом полученных нами данных, назвать, по-видимому, нельзя.

Литература

1. Kirichenko A. A., Struchkov P. V., Poltanova M. B. Criteria of early remodeling of the left ventricle in an assessment of efficiency of antihypertensive therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011; 10 (3): 9–14. Russian (Кириченко А. А., Стручков П. В., Полтанова М. Б. Критерии раннего ремоделирования левого желудочка в оценке эффективности антигипертензивной терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (3):9–14).
2. Saidova M. A., Shitov V. N., Chikladze N. M. et al. Methods of early diagnostics of structural and functional changes of a myocardium at patients with a soft and moderate arterial hypertension. *Functional diagnostics* 2007; 3: 33–40. Russian (Саидова М. А., Шитов В. Н., Чикладзе Н. М. и др. Методы ранней диагностики структурных и функциональных изменений миокарда у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Функциональная диагностика 2007; 3:33–40).
3. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (the third revision). *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008, Supl 2; 7 (6):32. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008, приложение 2; 7 (6):32).
4. Isayev Yu. M., Korenev V. P. Hydraulics and hydropneumatic actuator. Academy; 2009. Russian. (Исаев Ю. М., Корнев В. П. Гидравлика и гидропневмопривод. Академия; 2009).
5. Lindqvist P., Calcutteea A., Henein M. Echocardiography in the assessment of right heart function. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9 (2):225–34.
6. Meluzin J., Spinarova L., Bakala J., et al. Pulsed Doppler tissue imaging of the Velocity of tricuspid annular systolic motion; a new rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur Heart J*, 2001; 22 (4):340–8.
7. Vasyuk Yu. A., Hodzegova A. B., Ivanov S. V. Structure-functional changes of the right ventricle at arterial hypertension – the reason or a consequence of chronic heart failure? *Heart failure* 2005; 6 (3):117–9. Russian (Васюк Ю. А., Ходзегова А. Б., Иванова С. В. Структурно-функциональные изменения правого желудочка при артериальной гипертензии – причина или следствие хронической сердечной недостаточности? Сердечная недостаточность 2005; 6 (3):117–9).
8. Nachkina E. I. Heart remodeling at patients with an arterial hypertension without violation of a carbohydrate exchange and at a combination to diabetes 2 types. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2009; 8 (2):39–45. Russian (Начкина Э. И. Ремоделирование сердца у больных артериальной гипертензией без нарушения углеводного обмена и при сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8 (2):39–45).
9. Gurevich M. A. Arterial hypertension and chronic heart failure – unity of mechanisms and the principles of treatment. *Russ J Cardiol* 2005; 6 (56): 91–5. Russian (Гуревич М. А. Артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность – единство патогенеза и принципов лечения. Российский кардиологический журнал 2005; 6 (56):91–5).
10. Efremushkin G. G., Denisova E. A., Shatsukevich S. A. et al. Microcirculation at patients with arterial hypertension of elderly and senile age. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2009; 8 (2):20–7. Russian (Ефремушкин Г. Г., Денисова Е. А., Шацкевич С. А. и др. Микроциркуляция у больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8 (2):20–7).
11. Volkov V. S., Rudenko E. V., Rockkina S. A. To a question about mechanisms, treatment and prevention of an arterial hypertension at patients with diabetes 2 types. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008; 7 (3):14–7. Russian (Волков В. С., Руденко Е. В., Роккина С. А. К вопросу о патогенезе, лечении и профилактике артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (3):14–7).
12. Titov V. N. Biological bases of evolution in cardiology – parakrine communities, vascular and heart system, biological functions and biological reactions. *Russ J Cardiol* 2011; 6 (92):76–89. Russian (Титов В. Н. Биологические основы эволюции в кардиологии – паракринные сообщества, сосудисто-сердечная система, биологические функции и биологические реакции. Российский кардиологический журнал 2011; 6 (92):76–89).
13. Efremushkin G. G., Podsonnaya I. V. Arterial hypertension and dyscirculatory encephalopathy – that initially? *Cardio-Somatika* 2011; 4: 28–34. Russian (Ефремушкин Г. Г., Подсонная И. В. Артериальная гипертензия и дисциркуляторная энцефалопатия – что первично? Cardio-Соматика 2011; 4:28–34).
14. National recommendations of ASCC and CSHF about diagnostics and treatment of CHF (the third revision). *Heart failure* 2009; 10, 2 (52):64–106. Russian (Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Сердечная недостаточность 2009; 10, 2 (52):64–106).

Morphological and functional status of heart and large arteries in young individuals with unstable blood pressure

Efremushkin G. G.¹, Filippova T. V.¹, Kharlova A. G.², Dekhar V. V.¹

Aim. To investigate morphological and volumetric parameters of left and right heart and large arteries in young individuals with stable normal blood pressure (StNBP) and unstable BP (UnStBP).

Material and methods. We examined 76 students aged 19–24 (mean age 19,9±0,9 years). All participants were divided into Group 1 (28 people with StNBP) and Group 2 (48 people with UnStBP). Both groups underwent echocardiography and duplex ultrasound of large arteries.

Results. Young individuals with UnStBP, compared to their peers with StNBP, demonstrated higher linear and volume atrial and ventricular sizes, as well as higher left and right ventricular stroke volumes. All morphological and functional changes were more pronounced for the right ventricle. Participants with UnStBP were characterised by a 25% increase in minute volume, primarily due to increased circulating volume. In individuals with Stage 1 arterial hypertension, left and right ventricular remodelling and hemodynamic disturbances were more pronounced,

and minute volume was reduced (by 36%, compared to people with StNBP), with reduced inotropic reserve and increased chronotropic reserve. In UnStBP, blood flow was redistributed and increased in the brachiocephalic region, mostly due to increased circulating volume and decreased blood flow volume in femoral arteries.

Conclusion. The pathogenesis of BP elevation in young people involves the increase in circulating volume, brachiocephalic blood flow, and cardiac preload. In parallel to the BP elevation, morphological and functional grounds for heart failure are developing.

Russ J Cardiol 2013, 3 (101): 12-17

Key words: young age, arterial hypertension, cardiac hemodynamics, large arteries.

¹Altay State Medical University; ²Altay Regional Hospital for War Veterans. Barnaul, Russia.

СУБКЛИНИЧЕСКИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЛЕГКИХ: РОЛЬ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ПСИХОЛОГИЧЕСКОМУ ДИСТРЕССУ

Сумин А. Н.¹, Недосейкина Е. В.², Архипов О. Г.²

Цель. Изучение взаимосвязи наличия типа личности Д с распространенностью субклинического периферического атеросклероза у больных с хронической патологией легких.

Материал и методы. Обследовано 134 больных с хронической патологией легких (104 мужчины и 30 женщин), средний возраст – 58,9±0,5 лет (от 44 до 78 лет), проходивших восстановительное лечение в Центре реабилитации ТОПАЗ. Всем пациентам проводили следующие обследования: спирометрию, тест шестиминутной ходьбы (ТШХ), клинические и биохимические анализы крови. Для определения типа личности Д использовали опросник DS-14. Цветное дуплексное сканирование сонных артерий и артерий нижних конечностей проводили для оценки толщины комплекса интима-медиа, а также лодыжечно-плечевого индекса. Были выделены группы больных с патологическим ЛПИ (менее 0,90 или более 1,40; n=28) и с нормальным ЛПИ (в пределах 0,9–1,40; n=106).

Результаты. По данным обследования между группами не выявлено отличий по данным спирометрии, дистанции при ТШХ (481±16 и 502±8 м; p=0,217). Уровень негативной возбудимости (по данным опросника DS-14) в группах больных был высоким и сопоставимым (11,8±0,8 и 10,4±0,5; p=0,209), однако у пациентов с патологическим ЛПИ уровень социального подавления был существенно выше (12,4±0,8), чем у больных с нормальными значениями ЛПИ (9,9±0,6, p=0,033). Соответственно, частота выявления типа личности Д у больных с патологическим ЛПИ была существенно выше (67,9%), чем у пациентов с нормальными значениями ЛПИ (36,8%; p<0,0001). При многофакторном логистическом регрессионном анализе независимое влияние на выявление патологического ЛПИ оказывали только возраст больных, наличие типа личности Д и уровень лейкоцитов в крови.

Заключение. У больных с хроническими заболеваниями легких субклинический периферический атеросклероз выявлен в 21% случаев. Больные с патологическим ЛПИ были старше, с повышенным уровнем общего холестерина, триглицеридов и лейкоцитов в крови, толщины комплекса интима-медиа,

а также с уровнем социального подавления и распространенности типа личности Д. Оценка предрасположенности к психологическому дистрессу и ее коррекция может быть важным направлением профилактики кардиоваскулярной патологии у больных с хроническими заболеваниями легких.

Российский кардиологический журнал 2013, 3 (101): 18-23

Ключевые слова: периферический атеросклероз, хронические заболевания легких, тип личности Д.

¹ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово; ²ФГУ Центр реабилитации ФСС РФ "Топаз", Мыски, Россия.

Сумин А. Н.* – д. м.н., и. о. зав. отделом мультифокального атеросклероза, Недосейкина Е. В. – врач-терапевт, Архипов О. Г. – к. м.н., врач ультразвуковой диагностики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sumian@cardio.kem.ru

АД – артериальное давление, ДИ – доверительный интервал, ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ИБС – ишемическая болезнь сердца, КИМ – комплекс интима-медиа, ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс, ОР – отношение рисков, ОФВ1 – объем форсированного выдоха в 1-ую секунду, ТШХ – тест шестиминутной ходьбы, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЦДС – цветное дуплексное сканирование, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 23.07.2012

Принята к публикации 16.05.2013

Сочетание кардиоваскулярной и бронхолегочной патологии является частой клинической ситуацией, имеющей немаловажное значение, поскольку эти заболевания обладают взаимоотягощающим действием. С одной стороны, патология легких при сердечно-сосудистых заболеваниях является дополнительным фактором, неблагоприятно влияющим на течение заболевания и прогноз [1]. С другой стороны, при заболеваниях легких отмечается высокая распространенность кардиальной патологии (по оценкам – до 56,5% [2]), ухудшающей прогноз пациентов [2]. Одним из ранних проявлений сердечно-сосудистой патологии является субклинический атеросклероз периферических артерий, его выявление позволяет выделить группу пациентов с повышенным риском кардиоваскулярных событий [3], которые требуют дополнительных целенаправленных профилактических мероприятий. Обычно повышенную распространенность кардиальной патологии у больных с хронической патологией легких связывают с наличием признаков неспецифического воспаления [4], которое может способствовать прогрессированию атеросклеротического процесса. До сих пор меньше внимания уделялось психосоциальным факторам, которые явля-

ются важным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [5]. В последнее время к таким факторам стали относить тип личности Д, который характеризуется одновременным наличием у больных высокой негативной возбудимости и склонностью подавлять выражение эмоций в социальных взаимодействиях [6, 7]. Больные с кардиоваскулярной патологией при наличии типа личности Д имеют прогноз хуже, чем пациенты с его отсутствием [8]. В недавних исследованиях показано, что у больных ИБС наличие такого личностного профиля связано с выявлением поражения цереброваскулярных артерий и артерий нижних конечностей [9]. Остается неясным, существует ли такая взаимосвязь у больных с другими заболеваниями. Соответственно, целью настоящего исследования было изучить взаимосвязь наличия типа личности Д с распространенностью субклинического периферического атеросклероза у больных с хронической патологией легких.

Материал и методы

В исследование включены 134 больных с хронической патологией легких (104 мужчины и 30 женщин), средний возраст – 58,9±0,5 лет (от 44 до 78 лет), прохо-

дивших восстановительное лечение в Центре реабилитации “ТОПАЗ”. Нозологический состав больных был следующим: хроническая обструктивная болезнь легких — 108 человек, антракосиликоз — 14 человек, другие пневмокониозы — 8 человек, бронхиальная астма — 4 человека. Критериями включения в исследование были: наличие хронической патологии легких в стадии компенсации, информированное согласие больного, отсутствие критериев исключения. Не включали в исследование пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, ортопедическими и неврологическими нарушениями, гемодинамически значимыми пороками сердца, в том числе ревматическими, постоянной формой фибрилляции предсердий, клиническими проявлениями сосудистых заболеваний нижних конечностей.

Всем пациентам проводили обследование: спирометрия, тест шестиминутной ходьбы (ТШХ), электрокардиография, клинические и биохимические анализы крови. Также учитывали выраженность клинической симптоматики заболевания, наличие сопутствующих заболеваний (артериальной гипертензии, сахарного диабета), оценивали распространенность факторов риска (табакокурение), всем пациентам проводили психологическое тестирование. Для определения типа личности Д использовали опросник DS-14 (Denollet J., 2005), состоящий из 14 вопросов, включающий подшкалы NA (“негативная возбудимость”) и SI (“социальная подавленность”). При наличии 10 баллов и выше по каждой из шкал диагностировали тип личности Д.

При проведении спирометрии использовался аппарат SPIROVIT SP-10 с оценкой показателей функции внешнего дыхания: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха в 1-ю секунду (ОФВ₁), тест Тиффно. ТШХ проводили в помещении (использовался коридор длиной 50 метров с проведенной заранее разметкой) с предварительным и заключительным контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД).

Цветное дуплексное сканирование (ЦДС) сонных артерий и артерий нижних конечностей проводили при помощи сканера “Vivid S5” (США) с использованием линейного датчика 7–10 МГц. При исследовании артерий с обеих сторон определяли среднее значение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) дальней стенки общей сонной артерии. Внутреннюю сонную артерию определяли по топографическим, структурным признакам и по спектру кровотока. Проводили продольное и поперечное сканирование артерий, оценивая их ход, диаметр, внутренний контур, наличие бляшек и стенозов. В соответствии с существующими рекомендациями нормальными выбраны значения толщины стенки <0,9 мм, утолщением КИМ считали его значения в пределах 0,9–1,3 мм, а критерием нали-

чия бляшки считали КИМ, равный 1,3 мм и более. За бляшку принимали фокальное утолщение стенки артерии со стороны просвета высотой >1,3 мм. При их анализе учитывали размер, локализацию, форму, структуру, экзогенность. Степень стеноза определяли планиметрически в продольном и поперечном сечении сосуда, а также с использованием гемодинамических критериев для сонных артерий и артерий нижних конечностей.

Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) определяли во время цветного дуплексного исследования артерий нижних конечностей с помощью аппарата Vivid-S-5 (General Electric, USA). Используя мультисекционный линейный датчик, при последовательном наложении на оба плеча и обе голени манжеты сфигмоманометра визуализировали плечевую артерию на уровне локтевого сгиба, переднюю и заднюю большеберцовую артерию на уровне нижней трети голени. В дуплексном режиме картировали в указанных артериях кровотоки. Манжету раздували до прекращения кровотока в артерии. После открытия клапана определяли давление, при котором в импульсно-волновом режиме появлялся спектр и звук кровотока. ЛПИ определяли при делении меньшего систолического артериального давления на передней и задней большеберцовой артерии на среднее арифметическое от систолического давления на плечевых артериях. Были выделены группы больных с патологическим ЛПИ (менее 0,90 или более 1,40; n=28) и с нормальным ЛПИ (в пределах 0,9–1,40; n=106). Группы были сопоставлены между собой по данным проведенного обследования.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA 6.0. Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении для выявления межгрупповых различий использовали t-критерий Стьюдента для непарных величин. При распределении, отличном от нормального, различия между группами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Для сравнения групп по качественным признакам применялся критерий χ^2 (хи-квадрат). Корреляционные связи между различными изученными показателями и наличием субклинического периферического атеросклероза оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Для оценки связи бинарного признака с одним или несколькими количественными или качественными признаками применялся логистический регрессионный анализ. В многофакторный регрессионный анализ включались переменные, для которых значения критерия статистической значимости при однофакторном анализе составляли меньше 0,2. Многофакторный анализ выполнялся пошагово методом исключения. При этом первоначально выделялся признак, наиболее тесно связанный с изучаемым исходом. Включение последующих переменных происходило

Таблица 1

Клиническая характеристика больных хроническими заболеваниями легких с патологическими и нормальными значениями ЛПИ

Показатели	Группа патологического ЛПИ (n=28)	Группа нормального ЛПИ (n=106)	p
Возраст (лет), M±m	61,4±1,3	58,2±0,6	0,015
Рост (см), M±m	171,3±1,0	171,4±0,7	0,957
Вес (кг), M±m	78,6±2,9	82,0±1,5	0,305
Мужской пол, n (%)	22 (78,6)	82 (77,4)	0,452
ХОБЛ, n (%)	20 (71,4)	89 (84,0)	0,525
Антракосиликоз, n (%)	5 (17,9)	9 (8,5)	0,759
Бронхиальная астма, n (%)	-	4 (3,8)	0,656
Другие пневмокониозы, n (%)	3 (10,7)	5 (4,7)	0,507
Дыхательная недостаточность I, n (%)	22 (78,6)	88 (83,0)	0,455
Дыхательная недостаточность II, n (%)	6 (21,4)	19 (17,9)	0,525
Артериальная гипертензия, n (%)	27 (96,4)	99 (93,4)	0,967
Сахарный диабет, n (%)	2 (7,1)	6 (5,7)	0,514
Ожирение, n (%)	5 (17,9)	27 (25,5)	0,649
Дефицит веса, n (%)	1 (3,6)	2 (1,9)	0,774
Курение, n (%)	9 (32,1)	26 (24,5)	0,907

Сокращение: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Таблица 2

Данные лабораторного обследования больных хроническими заболеваниями легких с патологическими и нормальными значениями ЛПИ

Показатели (M±m)	Группа патологического ЛПИ (n=28)	Группа нормального ЛПИ (n=106)	p
Глюкоза (ммоль/л)	5,23±0,28	4,82±0,11	0,122
Общий холестерин (ммоль/л)	5,66±0,25	5,12±0,09	0,011
Холестерин липопротеидов высокой плотности (ммоль/л)	1,43±0,07	1,46±0,03	0,641
Холестерин липопротеидов низкой плотности (ммоль/л)	3,33±0,22	2,98±0,09	0,087
Триглицериды (ммоль/л)	2,01±0,23	1,60±0,06	0,013
Калий (мкмоль/л)	4,50±0,12	4,50±0,05	0,974
Магний (мкмоль/л)	0,81±0,02	0,81±0,01	0,869
Гемоглобин (г/л)	151±2	150±1	0,731
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	7,89±0,47	6,98±0,69	0,030
Эритроциты (10 ¹² /л)	5,19±0,08	5,01±0,06	0,161
Скорость оседания эритроцитов (мм/ч)	8,29±0,86	9,94±0,61	0,196

только в случае, если их добавление к уже отобранному факторам демонстрировало значимость вклада на уровне $\alpha \leq 0,1$. Уровень статистической значимости (p) был принят равным 0,05.

Результаты

При сопоставлении двух групп (табл. 1) можно отметить, что больные с патологическим ЛПИ были

старше, чем пациенты с нормальными значениями ЛПИ ($p=0,015$). Однако по антропометрическим показателям (рост, вес), полу, распространенности факторов риска (курение, ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет), получаемой медикаментозной терапии, группы были сопоставимы.

В анализах крови (табл. 2) в группе с патологическим ЛПИ был выше уровень общего холестерина ($p=0,011$), триглицеридов ($p=0,013$) и лейкоцитов ($p=0,030$), чем у больных с нормальными значениями ЛПИ. По уровню холестерина липопротеидов высокой плотности, глюкозы, другим показателям общего анализа крови группы были сопоставимы.

По данным инструментального обследования между группами не выявлено отличий по данным спирометрии (табл. 3). Не различалась в группах и пройденная дистанция при тесте шестиминутной ходьбы (481 ± 16 и 502 ± 8 м; $p=0,217$). Толщина КИМ в группе патологического ЛПИ была больше ($1,13 \pm 0,06$), нежели в группе с нормальным ЛПИ ($0,93 \pm 0,3$; $p=0,0057$). Значения ЛПИ у больных с субклиническим атеросклерозом были ниже, чем в группе контроля (справа – $1,04 \pm 0,04$ и $1,14 \pm 0,01$; $p=0,0044$; слева – $1,03 \pm 0,05$ и $1,15 \pm 0,01$; $p=0,0014$). Средние значения ЛПИ в группе патологического ЛПИ были выше 1,0, поскольку в эту группу включали пациентов не только с низкими значениями ЛПИ (менее 0,9), но и с высокими (более 1,4).

Данные опросника DS-14 (рис. 1) показали, что уровень негативной возбудимости в группах больных был высоким и сопоставимым ($11,8 \pm 0,8$ и $10,4 \pm 0,5$; $p=0,209$), однако у пациентов с патологическим ЛПИ уровень социального подавления был существенно выше ($12,4 \pm 0,8$), чем у больных с нормальными значениями ЛПИ ($9,9 \pm 0,6$, $p=0,033$). Соответственно, хотя тип личности Д встречался в целом среди изученной когорты пациентов в 43,0% случаев, распределение его по группам было различным (рис. 2). Частота выявления типа личности Д у больных с патологическим ЛПИ была существенно выше (67,9%), чем у пациентов с нормальными значениями ЛПИ (36,8%; $p<0,0001$).

Статистическая существенная корреляционная связь с наличием у больных патологического ЛПИ (табл. 4) выявлена для следующих показателей: возраста больных, наличия типа личности Д, уровнем общего холестерина, толщины КИМ, выраженности социального подавления по данным опросника DS-14.

При построении модели логистической регрессии (в которую мы не включали толщину КИМ) однофакторный анализ выявил влияние следующих факторов на наличие у больных субклинического периферического атеросклероза (табл. 5): возраст больных, уровень общего холестерина, триглицеридов и лейкоцитов в крови, выраженность социального подавления у больных и наличие типа личности Д. При многофак-

торном анализе с включением в модель, кроме вышеперечисленных показателей, значений холестерина высокой плотности и глюкозы, независимое влияние на выявление патологического ЛПИ оказывали только возраст больных (при его увеличении на 1 год отношение рисков (ОР) составляет 1,10; 95% доверительный интервал (ДИ) – 1,02–1,19; $p=0,017$), наличие типа личности Д (ОР 8,21; 95% ДИ 1,86–36,14; $p=0,006$) и уровень лейкоцитов в крови (при увеличении на 1×10^9 – ОР 1,27; 95% ДИ 1,01–1,60; $p=0,039$).

Обсуждение

Главный результат настоящего исследования – у больных с хронической патологией легких выявлена существенная взаимосвязь между наличием субклинического периферического атеросклероза, проявлявшегося наличием патологического ЛПИ, и склонностью к психологическому дистрессу (т. е. наличием типа личности Д).

Периферический атеросклероз встречается в 12–30% случаев при эпидемиологических обследованиях (в зависимости от контингента обследуемых), но его встречаемость у больных с хроническими заболеваниями легких существенно выше. Так, в небольшом французском исследовании среди 151 больного ХОБЛ периферический атеросклероз выявлен в 81% случаев, в то же время у курящих здоровых лиц того же возраста – в 49% случаев, у некурящих – в 9% случаев [10]. Причинами большей распространенности кардиоваскулярных заболеваний при заболеваниях легких обычно считаются: наличие эндотелиальной дисфункции, субклинического воспаления, хронической гипоксии [4]. В настоящей работе отмечена роль одного из психосоциальных факторов – предрасположенности к психологическому дистрессу – в большей распространенности периферического атеросклероза у данной категории больных.

Тип личности Д до настоящего времени изучается преимущественно у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Выявлена четкая связь его наличия, как с качеством жизни, так и с прогнозом при широком круге патологий: у больных с различными формами ИБС, при хронической сердечной недостаточности, у больных периферическим атеросклерозом [8]. В проведенных ранее немногочисленных исследованиях при некардиальной патологии (синдром обструктивного апноэ, хроническая боль, меланома, ревматоидный артрит) наличие типа личности Д имело негативное влияние либо на течение заболевания, либо на самочувствие пациентов [11]. Особняком стоят в этом плане исследования пульмонологических больных, у которых оценка типа личности Д до сих пор не давала клинически значимых результатов. Так, у больных с бронхиальной астмой не выявлено влияния типа личности Д на атопический статус [12]. В другой работе не выявлено влияния типа личности Д

Таблица 3

Данные инструментального обследования больных хроническими заболеваниями легких с патологическими и нормальными значениями ЛПИ

Показатели (М±m)	Группа патологического ЛПИ (n=28)	Группа нормального ЛПИ (n=106)	p
ЖЕЛ (л)	2,68±0,14	2,74±0,07	0,742
ФЖЕЛ (л)	2,39±0,13	2,54±0,07	0,317
ОФВ ₁ (л)	1,98±0,13	2,19±0,07	0,159
Проба Тиффно	74,5±3,4	78,7±1,8	0,291
ЖЕЛ (% от должной)	65,3±2,8	66,7±1,6	0,675
ФЖЕЛ (% от должной)	63,2±3,2	64,6±1,4	0,661
ОФВ ₁ (% от должной)	65,0±4,0	68,9±1,7	0,312
Проба Тиффно (% от должной)	96,6±4,4	101,9±2,4	0,310
Путь ТШХ (м)	481±16	502±8	0,217
Толщина КИМ (мм)	1,13±0,06	0,93±0,3	0,006
ЛПИ справа	1,04±0,04	1,14±0,01	0,004
ЛПИ слева	1,03±0,05	1,15±0,01	0,0014

Сокращения: ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха в 1 секунду; путь ТШХ – дистанция теста шестиминутной ходьбы. КИМ – комплекс интима-медия; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс.

Таблица 4

Факторы, связанные с наличием патологического ЛПИ у больных хроническими заболеваниями легких

Показатели	R	p
Возраст	0,187	0,031
Пол	-0,012	0,892
Тип личности Д	0,255	0,003
Дыхательная недостаточность 2 степени	0,037	0,675
Артериальная гипертензия	0,052	0,550
Сахарный диабет	0,024	0,781
Ожирение	-0,073	0,404
Дефицит веса	0,046	0,595
Курение	0,068	0,434
Глюкоза	0,163	0,059
Общий холестерин	0,174	0,044
Холестерин липопротеидов высокой плотности	-0,017	0,843
Холестерин липопротеидов низкой плотности	0,124	0,152
Триглицериды	0,151	0,082
Лейкоциты	0,145	0,093
Толщина комплекса интима-медия	0,278	0,0012
ЖЕЛ (% от должной)	-0,049	0,575
ФЖЕЛ (% от должной)	-0,025	0,777
ОФВ ₁ (% от должной)	-0,046	0,599
Дистанция теста шестиминутной ходьбы	-0,130	0,135
Негативная возбудимость	0,134	0,124
Социальное подавление	0,212	0,014

Сокращения: ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха в 1 секунду.

на смертность среди больных с хронической обструктивной болезнью легких, в отличие от влияния уровня депрессии [13]. По нашим данным также не отмечено взаимосвязи типа личности Д с показателями спирометрии у больных с хронической патологией легких [16], однако выявленная корреляция с признаками

Таблица 5

Анализ факторов, влияющих на выявление патологического ЛПИ, у больных хронической патологией легких при логистическом регрессионном анализе

Параметры	Однофакторный		Многофакторный	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Возраст	1,08 (1,01–1,16)	0,020	1,10 (1,02–1,19)	0,017
Женский пол	0,932 (0,34–2,58)	0,891	-	-
Тип Д	3,63 (1,48–8,87)	0,005	8,21 (1,86–36,14)	0,006
Артериальная гипертензия	1,91 (0,22–16,51)	0,554	-	-
Сахарный диабет	1,07 (0,25–4,67)	0,928	-	-
Ожирение	0,64 (0,22–1,86)	0,405	-	-
Курение	1,44 (0,58–3,60)	0,434	-	-
Глюкоза	1,24 (0,92–1,67)	0,161	1,07 (0,74–1,53)	0,723
Общий холестерин	1,72 (1,11–2,67)	0,016	1,29 (0,39–4,29)	0,673
Холестерин липопротеидов высокой плотности	0,74 (0,21–2,62)	0,639	-	-
Холестерин липопротеидов низкой плотности	1,46 (0,94–2,26)	0,092	1,18 (0,39–3,57)	0,768
Триглицериды	1,77 (1,07–2,93)	0,025	2,25 (0,93–5,44)	0,070
Лейкоциты	1,24 (1,01–1,52)	0,037	1,27 (1,01–1,60)	0,039
ОФВ ₁ (% от должной)	0,99 (0,97–1,01)	0,312	-	-
Негативная возбудимость	1,05 (0,97–1,14)	0,211	-	-
Социальное подавление	1,09 (1,01–1,17)	0,039	0,97 (0,86–1,11)	0,686

Сокращения: ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха в 1 секунду.

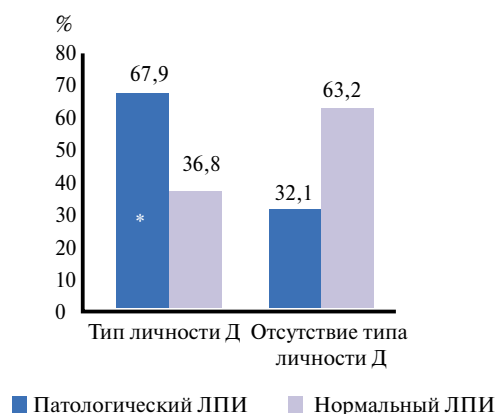
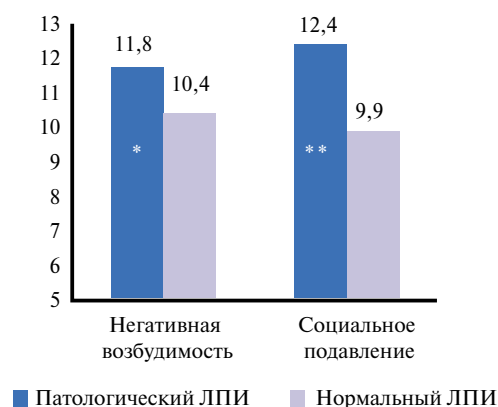


Рис. 1. Выраженность дистрессорных черт личности в баллах по шкалам опросника DS-14 в группах больных хронической патологией легких с нормальным и патологическим ЛПИ.

Примечания: * – $p=0,209$; ** – $p=0,033$ по сравнению с группой больных с нормальным ЛПИ.

Рис. 2. Распространенность типа личности Д в группах больных хронической патологией легких с нормальным и патологическим ЛПИ.

Примечание: * – $p<0,0001$ по сравнению с группой больных с нормальным ЛПИ.

субклинического периферического атеросклероза вполне может иметь прогностическое значение, что требует дополнительного изучения путем проспективных исследований.

В опубликованных ранее работах отмечена взаимосвязь наличия поражения двух и более артериальных бассейнов у больных ИБС с наличием типа личности Д [9]. В настоящей работе впервые показана связь между типом Д и наличием субклинического атеросклероза у больных с хроническими заболеваниями легких. Эта взаимосвязь может опосредоваться как психофизиологическими, так и поведенческими механизмами. Известно, что у лиц с типом личности Д отмечается более выраженная реакция гемодинамики

на стресс [14], они более подвержены психологическому дистрессу, что приводит к повышению уровня кортизола, эндотелиальной дисфункции, показателей субклинического воспаления [6–8]. Другими возможными факторами являются поведенческие особенности пациентов с типом Д: они не склонны сообщать врачам о своих жалобах, также не готовы выполнять рекомендации врача по лечению и профилактическим мероприятиям [7, 8], имеют низкую приверженность к лечению [15]. Независимое влияние повышения уровня лейкоцитов в крови на выявление патологического ЛПИ у больных с заболеваниями легких, отмеченное в настоящем исследовании, вполне согласуется с ролью субклинического воспаления в генезе атеро-

склероза. Однако это воздействие может быть и независимым от влияния типа личности Д, во всяком случае, по нашим данным, уровень лейкоцитов в крови в группах больных с хроническими заболеваниями легких с типом личности Д и его отсутствием не различался [16]. В этой связи в последующих исследованиях еще предстоит изучить, какие именно факторы ответственны за выявленную взаимосвязь типа личности Д и субклинического периферического атеросклероза.

Заключение

У больных с хроническими заболеваниями легких субклинический периферический атеросклероз выяв-

лен в 21% случаев. Больные с патологическим ЛПИ были старше, у них был выше уровень общего холестерина, триглицеридов и лейкоцитов в крови, толщина комплекса интима-медиа, а также уровень социального подавления и распространенность типа личности Д. При множественном логистическом регрессионном анализе независимая связь с выявлением субклинического периферического атеросклероза отмечена для возраста больных, уровня лейкоцитов в крови и наличия типа личности Д. Оценка предрасположенности к психологическому дистрессу и ее коррекция может быть важным направлением профилактики кардиоваскулярной патологии у больных с хроническими заболеваниями легких.

Литература

1. Wakabayashi K., Gonzalez M. A., Delhaye C., et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on acute-phase outcome of myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2010; 106(3):305-9.
2. Finkelstein J., Cha E., Scharf S. M. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009; 4:337-49.
3. Diehm C., Lange S., Darius H., et al. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *Eur Heart J.* 2006; 27(14):1743-9.
4. Karoli N. A., Rebrov A. P. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the place of cardiovascular disease. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii.* 2009; 4:9-16. Russian. (Кароли Н. А., Ребров А. П. Коморбидность у больных хронической обструктивной болезнью легких: место кардиоваскулярной патологии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009; 4:9-16).
5. Pogosova G. V. Recognition of the importance of emotional stress as a cardiovascular risk factor first order. *Kardiologija.* 2007; 2:65-72. Russian. (Пороцова Г. В. Признание значимости психоэмоционального стресса в качестве сердечно-сосудистого фактора риска первого порядка. Кардиология. 2007; 2:65-72).
6. Denollet J. DS14: standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality. *Psychosom Med* 2005; 67:89-97.
7. Sumin A. N. Behavioral type d personality (distressor) in cardiovascular diseases. *Kardiologija.* 2010; 50(10):66-73. Russian. (Сумин А. Н. Поведенческий тип личности Д ("дистрессорный") при сердечно-сосудистых заболеваниях. Кардиология. 2010; 10:66-73).
8. Denollet J., Schiffer A. A., Spek V. A general propensity to psychological distress affects cardiovascular outcomes: evidence from research on the type D (distressed) personality profile. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010; 3(5):546-57.
9. Sumin A. N., Bezdenezhnyh N. A., Rajh O. I. et al. Influence of diabetes and the prevalence of psychological distress in the atherosclerotic process. *Kardiologija i serdechno-sosudis-*
10. Castagna O., Boussuges A., Nussbaum E., et al. Peripheral arterial disease: an underestimated aetiology of exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008; 15(3):270-7.
11. Mols F., Denollet J. Type D personality among noncardiovascular patient populations: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry.* 2010; 32(1):66-72.
12. Barone S., Bacon S.L., Campbell T. S., et al. The association between anxiety sensitivity and atopy in adult asthmatics. *J Behav Med* 2008; 31(4):331-9.
13. de Voogd J. N., Wempe J. B., Postema K., et al. More Evidence that Depressive Symptoms Predict Mortality in COPD Patients: Is Type D Personality an Alternative Explanation? *Ann. Behav. Med.* 2009; 38:86-93.
14. Sumin A. N., Sumina L. Ju., Barbarash N. A.. Stress changes in hemodynamics in type D personality in healthy young adults. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2012; 11(3): 70-76. Russian (Сумин А. Н., Сумина Л. Ю., Барбараш Н. А. Стрессорные изменения гемодинамики при типе личности Д у здоровых лиц молодого возраста. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11(3): 70-76).
15. Molloy G. J., Randall G., Wikman A., et al. Type D personality, self-efficacy, and medication adherence following an acute coronary syndrome. *Psychosom Med.* 2012; 74(1):100-6.
16. Sumin A. N., Arhipov O. G., Nedosejkina E. V. Type D personality in chronic lung disease: prevalence, characteristics of the psychological status *Ter. arhiv.* 2013; 3:51-7. Russian. Сумин А. Н., Архипов О. Г., Недосейкина Е. В. Тип личности Д при хронической патологии легких: распространенность, особенности психологического статуса. *Тер. архив.* 2013; 3:51-7.

Subclinical peripheral atherosclerosis in patients with chronic pulmonary disease: the role of psychological distress predisposition

Sumin A. N.¹, Nedosejkina E. V.², Arkhipov O. G.²

Aim. To assess the association between Type D personality and the severity of subclinical peripheral atherosclerosis in patients with chronic pulmonary disease.

Material and methods. In total, 134 patients with chronic pulmonary disease (104 men and 30 women; mean age 58,9±0,5 years, range 44–78 years), who participated in the rehabilitation programme at the Topaz Rehabilitation Centre, were examined. All participants underwent spirometry, 6-minute walk test, and clinical and biochemical blood assays. Type D personality was diagnosed using the DS-14 instrument. Colour duplex ultrasound of carotid arteries and leg arteries was used for the assessment of intima-media thickness and ankle-brachial index (ABI). All patients were divided into two groups: with pathologic ABI (<0,90 or >1,40; n=28) and with normal ABI (0,9–1,40; n=106).

Results. Both groups were similar by the spirometry results and 6-minute walk test distance (481±16 and 502±8 m, respectively; p=0,217). The DS-14 levels of negative affect were similarly high in both groups (11,8±0,8 and 10,4±0,5; p=0,209); however, in patients with pathologic ABI, the levels of social inhibition were significantly higher (12,4±0,8) than in patients with normal ABI (9,9±0,6; p=0,033). The prevalence of Type D personality was significantly higher (67,9%) in patients with pathologic ABI, compared to their peers with normal ABI (36,8%; p<0,0001). In

multilevel logistic regression analyses, only age, Type D personality, and blood leukocyte count were independent predictors of pathologic ABI.

Conclusion. In the examined patients with chronic pulmonary disease, 21% had subclinical peripheral atherosclerosis. Patients with pathologic ABI were older and had higher blood levels of total cholesterol, triglycerides, and leukocytes, higher levels of intima-media thickness and social inhibition, and a higher prevalence of Type D personality. The assessment of psychological distress predisposition and its correction could play an important role in the cardiovascular prevention among patients with chronic pulmonary disease.

Russ J Cardiol 2013, 3 (101): 18-23

Key words: peripheral atherosclerosis, chronic pulmonary disease, Type D personality.

¹Research Institute of Complex Cardiovascular Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo; ²Topaz Rehabilitation Centre, Myski, Russia.

РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОКАЗАТЕЛЯ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН ГОРОДА ТЮМЕНИ

Акимова Е. В.^{1,2}, Пушкарев Г. С.¹, Гафаров В. В.², Кузнецов В. А.¹

Цель. Изучение связи индекса массы тела с риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в открытой популяции г. Тюмени на основе 12-летнего проспективного наблюдения.

Материал и методы. В 1996 г. стандартными методами был проведен кардиологический скрининг репрезентативной выборки (25–64 лет) популяции г. Тюмени. Отклик составил 80,4% – 1608 человек. За 12 лет последующего проспективного наблюдения было зарегистрировано 85 (10,69%) случаев кардиоваскулярной смерти среди мужчин и 33 (4,06%) – среди женщин. По методу регрессионной модели Кокса определяли показатели атрибутивного (AP) и относительного риска (ОР). Анализ выживаемости проводили с использованием метода Каплана-Мейера.

Результаты. У мужчин ОР сердечно-сосудистой смерти статистически значимо увеличивался в 5-й квинтили распределения индекса массы тела (ИМТ): ОР – 1,84, что соответствовало ИМТ $\geq 29,2$ кг/м². У женщин увеличение ОР в зависимости от квинтильного распределения ИМТ было статистически незначимо. Атрибутивный риск смерти был выше, а выживаемость хуже у мужчин и у женщин с ожирением (ИМТ 2), нежели с избыточной массой тела (ИМТ 1) (AP – 56,5% и 38,7%, соответственно, для мужчин и 72,0% и 70,3% – для женщин).

Заключение. В открытой популяции мужчин г. Тюмени наблюдался достоверный рост ОР смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, начиная со значений ИМТ $\geq 29,2$ кг/м². Определено, что ожирение (ИМТ 2) в большей степени влияет на выживаемость и на показатель атрибутивного риска, чем избыточная масса тела (ИМТ 1), как у мужчин, так и у женщин.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая смерть, индекс Кетле, ожирение, относительный и атрибутивный риск.

¹Филиал ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН – Тюменский кардиологический центр, Тюмень; ²Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Новосибирск, Россия.

Акимова Е. В.* – д.м.н., заведующая лабораторией эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Пушкарев Г. С. – к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики Научного отдела инструментальных методов исследования, Гафаров В. В. – д.м.н., профессор, руководитель Межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Кузнецов В. А. – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки, руководитель Научного отдела инструментальных методов исследования, директор Филиала.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): akimova@cardio.tmn.ru

АГ – артериальная гипертония, AP – атрибутивный риск, ДИ – доверительный интервал, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ИМТ – избыточная масса тела, ИМТ 1 – избыточная масса тела по расширенным критериям, ИМТ 2 – избыточная масса тела по критериям ожирения, ОР – относительный риск, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ФР – факторы риска.

Рукопись получена 27.09.2012

Принята к публикации 16.05.2013

Российский кардиологический журнал 2013; 3 (101): 24-28

Избыточная масса тела (ИМТ) и ожирение являются самыми распространенными факторами риска ССЗ. В России около 50% взрослого населения имеют ИМТ, а ожирение – 30% [1]. По данным отечественных авторов более чем у 80% больных артериальной гипертонией (АГ) в нашей стране масса тела не соответствует надлежащей, из них более 40% страдают ожирением [1, 2]. В Сибирском регионе распространенность ожирения колеблется: от 13,1% у мужчин и 28,9% у женщин в Тюмени и до 13,5% и 36,9%, соответственно, – в Новосибирске [3, 4].

Учитывая высокое распространение ИМТ среди взрослого населения, изучение связи между индексом массы тела (ИМТ) и риском сердечно-сосудистой смерти в открытой популяции г. Тюмени на основе 12-летнего проспективного наблюдения представляется весьма актуальным.

Материал и методы

В 1996 году по программе кардиологического скрининга стандартизованными методами было проведено эпидемиологическое исследование репрезентативной выборки мужчин и женщин 25–64 лет. Отклик на кардиологический скрининг составил 80,4% – 1608 человек (795 мужчин и 813 женщин).

Проспективное наблюдение за смертностью осуществлялось в течение 12 лет. Причины смерти кодировались в соответствии с международной классификацией причин болезней и травм X пересмотра (МКБ-10 коды с I01 по I99). В конечный анализ включались все случаи смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). За 12-летний период наблюдения среди 795 мужчин было зарегистрировано 85 (10,69%) случаев смерти. Среди 813 женщин было зарегистрировано 33 (4,06%) случая смерти.

Избыточная масса тела определялась на основании индекса массы тела (ИМТ или индекс Кетле), рассчитанного по общепринятой формуле: вес (кг) /рост (м²). У лиц с ИМТ $\geq 25,0$ – избыточная масса тела (ИМТ 1), у лиц с ИМТ $\geq 30,0$ регистрировалось ожирение (ИМТ 2).

Математическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета прикладных программ статистической обработки медицинской информации STATISTICA 6.0 (StatSoft).

При анализе данных использовалось несколько показателей в оценке риска: относительный риск, атрибутивный риск сердечно-сосудистой смерти и анализ выживаемости.

Для определения относительного риска (ОР) смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) использовали регрессионную модель Кокса.

Таблица 1

Значения отрезных точек квантильного распределения ИМТ у мужчин и женщин 25–64 лет

	Квантили распределения				
	1	2	3	4	5
Мужчины					
ИМТ, кг/м ²	≤22,8	22,9–24,5	24,6–26,7	26,8–29,1	≥29,2
Женщины					
ИМТ, кг/м ²	≤22,2	22,3–25,2	25,3–28,3	28,4–32,0	≥32,1

Таблица 2

Значения относительного риска смерти от сердечно-сосудистых причин у мужчин и женщин 25–64 лет в зависимости от ИМТ

Квантиль ИМТ	Мужчины		Женщины	
	ОР	95% ДИ	ОР	95% ДИ
2-я	0,46	0,19–1,13	0,74	0,12–4,46
3-я	0,91	0,45–1,84	0,92	0,17–4,88
4-я	1,19	0,61–2,31	1,66	0,35–7,85
5-я	1,84	1,01–3,40	1,69	0,36–7,83

Атрибутивный риск (AR) вычисляли по формуле:

$AR = (p1 - p0) / p1$, где $p1$ — частота наступления событий с воздействующим фактором, $p0$ — частота наступления событий без воздействующего фактора [5].

Анализ выживаемости проводили с использованием методов множительных оценок Каплана-Мейера. Для статистической проверки различий в функциях выживаемости между группами использовали логарифмический ранговый критерий [5]. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$.

Результаты

Относительный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний оценивался в квантилях распределения ИМТ. Значение признака в первой квантили (минимальное значение) определяли как референсное, с ОР = 1. Результаты квантильного распределения ИМТ для мужчин и женщин представлены в таблице 1.

В таблице 2 представлен ОР смерти от сердечно-сосудистых причин у мужчин и женщин в зависимости от уровней ИМТ. У мужчин ОР значительно увеличивался в 5-й квантили распределения ИМТ — 1,84 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,01–3,40, $p < 0,05$), что соответствовало ИМТ $\geq 29,2$ кг/м².

Построение регрессионной модели Кокса в квантилях распределения ИМТ выявило наименьший риск смерти от ССЗ у мужчин во 2 квантили — 0,46 (95% ДИ 0,19–1,13, $p > 0,05$), что соответствует 22,9–24,5 кг/м², то есть нормальным значениям ИМТ. С ростом уровней ИМТ происходило нарастание ОР смерти. Такая картина напоминала U-образную зависимость ОР смерти от ССЗ в зависимости от квантильного распределения ИМТ,

с наибольшим ростом риска смерти в правой части кривой, соответствующей 5 квантили ИМТ ($\geq 29,2$ кг/м²).

При построении регрессионной модели Кокса в зависимости от квантильного распределения ИМТ в женской когорте, равно как как и в мужской, наблюдалась U-образная кривая ОР сердечно-сосудистой смерти (табл. 2). Как видно из таблицы, наименьший риск сердечно-сосудистой смерти приходился на 2 и 3 квантили, что соответствовало ИМТ 22,3–25,2 кг/м² и 25,3–28,3 кг/м². Наибольший риск сердечно-сосудистой смерти наблюдался в 4 и 5 квантили, что соответствовало ИМТ 28,4–32,0 кг/м² и больше 32,1 кг/м², однако эти показатели были недостоверны.

При анализе AP у мужчин было выявлено увеличение риска смерти от ССЗ с увеличением массы тела. Так, AP сердечно-сосудистой смерти у мужчин, связанный с ИМТ 1 составил 38,7%, а с ИМТ 2 — 56,5% (рис. 1). Такую же зависимость демонстрировали и кривые выживаемости Каплана-Мейера (рис. 2). Из рисунка видно, что кривые выживаемости у мужчин с ИМТ 1 и без ИМТ 1 длительное время не имели существенных различий и начинали расходиться к концу периода наблюдения ($p = 0,03$), тогда как кривые выживаемости по критерию наличия/отсутствия ИМТ 2 имели расхождения уже в начале периода наблюдения, а к концу наблюдения отчетливо видно, что мужчины без ИМТ 2 имели лучшую выживаемость, чем мужчины с ИМТ 2. Результаты проведенного лонгрангового теста подтверждали это отличие ($p = 0,0002$).

У женщин AP сердечно-сосудистой смерти, связанный с ИМТ 1, составил 70,3%, с ИМТ 2 — 72,0% (рис. 1).

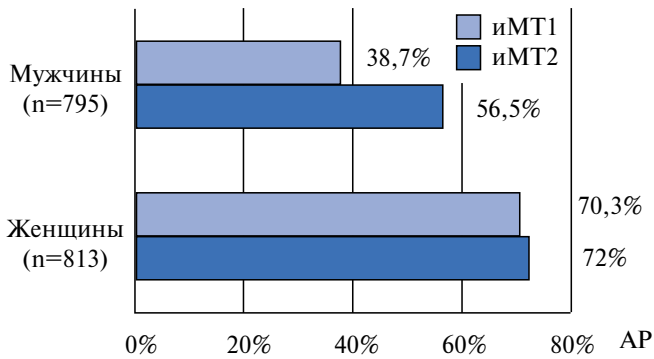


Рис. 1. Вклад иМТ 1 и иМТ 2 в смертность от сердечно-сосудистых причин у мужчин и женщин.

На рисунке 3 приведены графики функций выживаемости женщин для случаев смерти от ССЗ с наличием/отсутствием иМТ1 и иМТ 2. Из рисунка видно, что кривые функции выживаемости у женщин с иМТ 1 и без иМТ 1 длительное время не имели существенного расхождения и достигали максимальных различий только к концу периода наблюдения. Результаты лонгрангового теста свидетельствовали о статистически значимом отличии ($p=0,007$). В то же время женщины с иМТ 2 имели гораздо более худший профиль кривой выживаемости по сравнению с женщинами без иМТ 2, что объективно подтверждалось результатами лонгрангового теста с максимальным уровнем статистической значимости $p=0,0001$.

Обсуждение

Анализ ОР выявил значимое увеличение риска смерти от ССЗ только у мужчин в 5 квинтили распределения ИМТ. Данные по влиянию избыточной массы тела на риск сердечно-сосудистой смерти в литературе довольно противоречивы. Одни исследователи оспаривают независимый характер ожирения, как фактор риска заболеваемости

и смертности от ССЗ, мотивируя это тем, что ожирение, как правило, сочетается с другими ФР (АГ, гиперхолестеринемией, гипергликемией, сахарным диабетом 2 типа) [6]. По данным других авторов, ожирение является независимым ФР смерти от ССЗ. Так, в многочисленных проспективных исследованиях, была установлена, независимая связь ожирения с возникновением ССЗ и смерти от них [7]. В последнее время в литературе большое значение придается типу ожирения. Доказано, что патология сердечно-сосудистой системы значительно чаще развивается при висцеральном типе ожирения [8]. Проведенные исследования установили, что адипоциты являются эндокринными клетками, которые продуцируют множество биологически активных веществ и, в частности, висфатин, что приводит к таким метаболическим нарушениям в организме, как инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и повышение триглицеридов в плазме крови [9].

Аналогичная зависимость в нашем исследовании была получена и у женщин, однако не наблюдалось достоверной связи между высоким уровнем ИМТ и смертностью от ССЗ. Следует отметить, что в ряде исследований не было обнаружено ассоциации ожирения с инфарктом миокарда — за 12 лет наблюдения во Фремингемском исследовании [10], смертностью от ССЗ в 13-летнем Гетеборгском исследовании [6]. Однако дальнейшие наблюдения в этих проспективных исследованиях выявили ассоциации ИМТ с риском смерти от ССЗ. Такие данные позволяют рассматривать ожирение как долгосрочный фактор риска ИБС и ССЗ [11], который может реализоваться после длительного периода времени, необходимого для развития метаболических нарушений и атеросклероза. Особенно большое значение это приобретает у женщин старшего возраста. В период менопаузы недостаток эстрогенов приводит к уве-

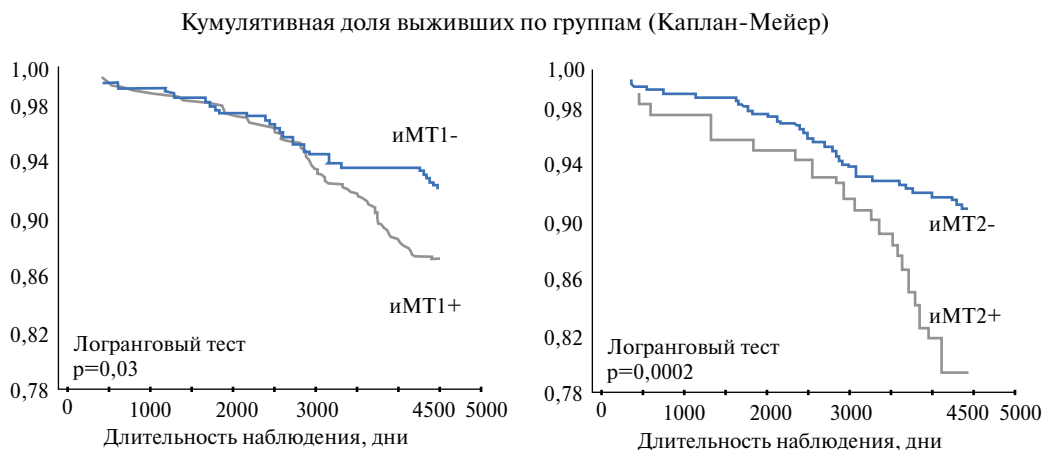


Рис. 2. Функция выживаемости у мужчин 25–64 лет в зависимости от наличия/отсутствия иМТ 1 и иМТ 2 (ожирения).

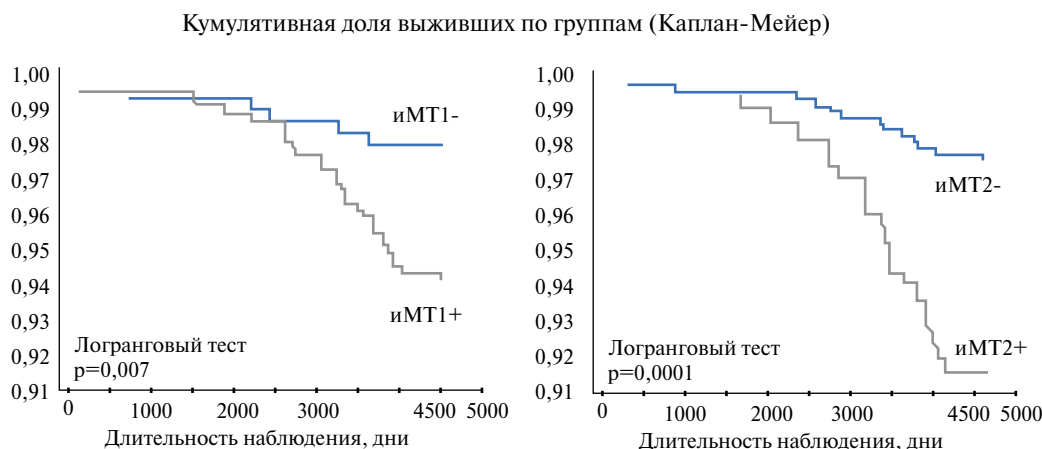


Рис. 3. Функция выживаемости у женщин 25–64 лет в зависимости от наличия/отсутствия иМТ 1 и иМТ 2 (ожирения).

личению массы тела и перестройке типа ожирения на висцеральный. Перераспределением жира по абдоминальному типу после менопаузы частично можно объяснить нарастание риска смерти от ИБС у женщин через 10–20 лет после мужчин [12]. Отсутствие достоверных различий в ОР среди женщин можно объяснить относительно коротким сроком наблюдения за женской когортой популяции Тюмени.

Анализ АР и функции выживаемости выявил более существенный вклад в смертность от ССЗ показателя иМТ 2 (ожирения), нежели иМТ 1, как у мужчин, так и у женщин. Такие же данные были получены и в других работах [13].

Сравнение вклада в смертность от ССЗ у мужчин и женщин по АР указывает на то, что избыточная масса тела, так же, как и ожирение, является более тяжелым прогностическим признаком у женщин. Это может быть связано с тем, что в тюмен-

ской популяции распространенность иМТ выше у женщин, чем у мужчин [3]. В ряде крупных исследований также продемонстрирована худшая прогностическая роль ожирения для женщин. В исследовании DECODE, ОР смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ожирением составил 2,78, в то время как у мужчин — лишь 2,26 в сравнении с лицами без ожирения [14].

Заключение

В открытой популяции мужчин г. Тюмени наблюдался достоверный рост ОР смерти от ССЗ, начиная со значений ИМТ $\geq 29,2$ кг/м².

На выборочной популяции г. Тюмени определено, что иМТ 2 (ожирение) в большей степени влияет на выживаемость и на показатель атрибутивного риска, чем иМТ 1, как у мужчин, так и у женщин (мужчины — 56,5% против 38,7%, женщины — 72,0% против 70,3%).

Литература

- Oganov R.G., Pogosova G.V., Koltunov I.E., et al. RELIPH – REgularnoye Letcheniye I ProPhylaktika (Regular Treatment and Prevention) – The Key to Improvement of Situation With Cardiovascular Diseases in Russia: Results of Multicenter Study. Part I. Kardiologiya 2007; 5:58–66. Russian (Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е. и др. РЕЛИФ – РЕгулярное Лечение И профилактика – ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть I. Кардиология 2007; 5:58–66).
- Shalnova S.A., Balanova Yu. A., Konstantinov V.V. et al. Arterial hypertension: prevalence, awareness, anti-hypertensive pharmaceutical treatment, treatment effectiveness in Russian population. Russ J Cardiol 2006; 4:45–50. Russian (Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В., и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал 2006; 4:45–50).
- Akimova E.V., Kuznetsov V.A., Gafarov V.V. et al. Some behavioral risk factors for cardiovascular disease in middle-aged men. Therapeutic Archives 2009; 1 (81):56–60. Russian (Акимова Е.В., Кузнецов В.А., Гафаров В.В. и др. Некоторые поведенческие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин средних возрастных групп. Терапевтический архив 2009; 1 (81):56–60).
- Gafarov V.V., Gromova E.A., Gagulin I.V. et al. Study of myocardial infarction risk factors within the framework of the WHO Monica-psychosocial program. Klin Med 2006; 84 (6):24–26. Russian (Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В. и др. Изучение факторов риска возникновения инфаркта миокарда по программе ВОЗ "Monica-psychosocial". Клиническая медицина 2006; 84 (6):24–26).
- Medik V.A., Tokmachev M. S. Mathematical statistics in medicine. Finance and Statistics; 2007. Russian (Медик В.А., Токмачев М.С. Математическая статистика в медицине. Финансы и статистика; 2007).
- Jousilahti P., Tuomilehto J., Vartiainen E., at al. Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality. 15-year follow-up of middle-aged men and women in eastern Finland. Circulation 1996; 93 (7):1372–9.
- Whitlock G., Lewington S., Sherliker P., at al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet 2009; 373 (9669):1083–96.
- Akimova E.V., Gakova E.I., Kayumov R.H. et al. Some components of metabolic syndrome in young men of Tyumen open population. Siberian Medical Journal 2011; 2 (26):140–3. Russian (Акимова Е.В., Гакова Е.И., Каюмов Р.Х. и др. Некоторые компоненты метаболического синдрома у молодых мужчин открытой популяции Тюмени. Сибирский медицинский журнал 2011; 2 (26):140–3).
- Sethi J.K., Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? Trend Mol Med 2005; 11:344–7.
- Kannel W.B., LeBauer E. J., Dawber T.R., at al. Relation of body weight to development of coronary heart disease. The Framingham study. Circulation 1967; 35:734–44.
- Douketis J.D., Sharma A.M. Obesity and cardiovascular disease: pathogenic mechanisms and potential benefits of weight reduction. Semin Vasc Med 2005; 5 (1):25–33.

12. Kannel W.B. The Framingham Study: historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men versus women. *J Gend Specif Med* 2002; 5:27–37.
13. Adams K.F., Schatzkin A., Harris T.B., et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006; 355 (8):763–78.
14. Hu G., Qiao Q., Tuomilehto J., et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004; 164:1066–76.

Cardiovascular death risk and body mass index in male and female Tumen City residents

Akimova E. V.^{1,2}, Pushkarev G. S.¹, Gafarov V. V.², Kuznetsov V. A.¹

Aim. To study the association between body mass index (BMI) and cardiovascular (CV) death risk in an open population of Tumen City, using prospective data of the 12-year follow-up.

Material and methods. In 1996, a cardiologic screening of a representative Tumen City sample (25–64 years) was performed, using standard methods and achieving a response rate of 80,4% (n=1608). Over 12 years of the prospective follow-up, 85 CV deaths in men (10,69%) and 33 CV deaths in women (4,06%) were registered. Using Cox regression models, the parameters of absolute and relative risk (AR, RR) were assessed. Survival assessment was performed using the Kaplan-Meier method.

Results. In men, RR of CV death was significantly higher for the top quintile of body mass index, BMI ($\geq 29,2 \text{ kg/m}^2$): RR 1,84. In women, no significant association between BMI quintiles and CV death risk was observed. In obese men and women, AR risk was higher, and survival was lower than in their

overweight peers (respective AR 56,5% and 38,7% in men; 72,0% and 70,3% in women).

Conclusion. In the open population of Tumen City, the risk of CV death significantly increased starting from BMI values of $\geq 29,2 \text{ kg/m}^2$. The impact on survival and AR was higher for of obesity vs. overweight in both genders.

Russ J Cardiol 2013; 3 (101): 24-28

Key words: cardiovascular death, body mass index, obesity, relative and absolute risk.

¹Tumen Cardiology Centre, Research Institute of Cardiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Science, Tumen; ²Interdisciplinary Laboratory of Cardiovascular Disease Epidemiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russia.

АТЕРОГЕННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ КРОВИ КАК ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПОЛУЧНЫХ ТЕРРИТОРИЯХ МОЛДОВЫ

Василос Л. В., Арамэ М. Г., Кожокару А. Н., Хородиштяну-Банух А. И., Кырстя О. Н.

По данным ВОЗ, именно артериальная гипертензия определяет структуру заболеваемости, смертности и инвалидности взрослого населения. Между тем, истоки её следует искать в детском возрасте, когда идет формирование механизмов регуляции и структурных нарушений.

Цель. Оценить атерогенный потенциал крови у детей из экологически неблагоприятных зон и определить роль метаболических нарушений в развитии АГ.

Материал и методы. Было изучено состояние здоровья 1500 детей из экологически неблагоприятных зон республики Молдовы. Населенные пункты были условно разделены на 3 зоны в зависимости от состояния биосферы (зона с умеренным загрязнением окружающей среды ксенобиотиками, с максимальным загрязнением и контрольная зона).

Заболеваемость изучалась с использованием универсальных методик и единых критериев диагностики. Также оценивались показатели физического развития, АД, вегетативный гомеостаз, метаболический статус, коэффициент атерогенности.

Результаты. АГ была установлена в 3,1% случаев, причем частота её распространения достоверно увеличивалась параллельно с ростом экологического неблагоприятия. У детей и подростков, проживающих на экологически компромиссных территориях, был установлен метаболический синдром, снижение антиокислительной защиты, выраженная гипоталамическая дисфункция, что подтверждает важную роль ксенобиотиков в развитии АГ в детском возрасте.

Метаболический синдром характеризовался достоверным увеличением в крови общих липидов, суммарной фракции липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), повышением содержания холестерина и триглицеридов. Коэффициент атерогенности крови у детей из экологически неблагоприятных зон был в 2 раза выше, чем в контрольной группе.

Дислипидемия была выявлена у всех детей с АГ. Однако, в случае сочетания АГ с избыточным весом, коэффициент атерогенности был в 2,4 раза выше, чем у здоровых детей, а при отсутствии ожирения – в 1,7 раз.

Заключение. Определение атерогенного потенциала крови у детей, проживающих в экологически компромиссных зонах, может служить предиктором

риска, позволяющим предупредить развитие и прогрессирование артериальной гипертензии.

Российский кардиологический журнал 2013; 3 (101): 29-34

Ключевые слова: артериальная гипертензия, экология, метаболический синдром, ожирение.

Общественное Медико-Санитарное Учреждение Научно-исследовательский институт Охраны Здоровья Матери и Ребёнка, Кишинев, Республика Молдова.

Василос Л. В. – д.м.н., профессор, главный специалист научной лаборатории Педиатрии, Арамэ М. Г.* – к.м.н., доцент, старший научный сотрудник научной лаборатории Педиатрии, Кожокару А. Н. – к.м.н., доцент, заведующая научной лабораторией Педиатрии, Хородиштяну-Банух А. И. – к.м.н., доцент, старший научный сотрудник научной лаборатории Педиатрии, Кырстя О. Н. – младший научный сотрудник научной лаборатории Педиатрии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
m.arama@yandex.ru

АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ВОД – вегетативное обеспечение деятельности, ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения, ВР – вегетативная реактивность, ГБ – гипертоническая болезнь, ИВС – исходный вегетативный тонус, КА – коэффициент атерогенности, КИГ – кардиоинтервалография, ОХС – общий холестерин, ПОЛ – перекисное окисление липидов, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, АСЕ – ангиотензин-конвертирующий фермент, АпоЕ – аполипопротеин Е.

Рукопись получена 14.09.2012

Принята к публикации 16.05.2013

По данным ВОЗ одним из основных заболеваний сердечно-сосудистой системы является артериальная гипертензия (АГ) [1–3]. Она же определяет структуру заболеваемости, смертности и инвалидности взрослого населения.

У детей артериальная гипертензия протекает асимптомно и довольно редко диагностируется [3–5]. Между тем, истоки её следует искать в детском и подростковом возрасте, когда идет формирование механизмов регуляции и структурных нарушений [5–7]. За последние годы не только увеличилась частота АГ, но и произошло “омоложение” этого заболевания. По данным литературы, показатели частоты АГ у детей варьируют в пределах от 3,0–4,8% до 14,3–18,0%.

Среди детей Молдовы АГ диагностируется очень редко. По данным официальной статистики, распространенность этого заболевания в 2009–2010 годах составила 0,025% и 0,031% (2,5 и 3,1 на 10 000 детского населения соответственно). Однако, по результатам исследований научного отдела педиатрии эти показатели в десятки раз превышают официальные.

Сердечно-сосудистая система является основной системой транспорта энергии, она наиболее подвержена изменениям под влиянием климатических, антропогенных и социальных факторов и считается ключевым пунктом процесса адаптации [8]. Гипертоническая болезнь – патология чрезвычайно гетерогенная, так как является одним из мультифакторных заболеваний с полигенным типом наследования. Формирование этого страдания обусловлено взаимодействием генетических, средовых и социальных факторов. Повреждение на уровне соответствующих генов ведет к сенситизации индивидуума к негативным средовым факторам. Риск заболевания возрастает при сочетании функционально измененных аллельных генов, кодирующих белки ферментов, участвующих в точном метаболизме.

Известны мутантные гены, которые кодируют универсальные системы контроля артериального давления: дефектный ген ангиотензинконвертирующего фермента (АСЕ); ген, кодирующий термолабильный фермент

Таблица 1

Характер энергетического обмена у детей, проживающих в зонах экологического неблагополучия ($M \pm m$)

Показатель	Зона				
	I (n=51)	II (n=51)	p_1	III (n=85)	p_2
Глюкоза, ммоль/л	4,0±0,2	4,7±0,2	<0,05	5,7±0,3	<0,02
Мочевина, ммоль/л	4,0±0,3	5,2±0,2	<0,01	5,8±0,2	<0,01
Холестерин, ммоль/л	4,6±0,1	5,3±0,2	<0,05	7,9±0,2	<0,01
ЛПВП-холестерин, ммоль/л	1,2±0,1	1,5±0,1	<0,05	1,7±0,1	<0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,4±0,0	2,9±0,1	<0,01	3,2±0,1	<0,01
β -липопротеиды, УЕ	27,8±1,2	37,8±1,3	<0,01	46,0±2,0	<0,01
ЛПНП, ммоль/л	3,1±0,1	3,8±0,2	<0,05	5,4±0,4	<0,05
Лактатдегидрогеназа, ед/л	475,0±3,4	526,0±1,7	<0,05	536,0±2,6	<0,05
α -ГБДГ, ед/л	192,0±0,8	292,0±10,7	<0,05	172,0±6,0	<0,05
Кортизол, н/моль	245,0±1,3	284,0±7,4	<0,05	298,0±3,1	<0,05
Общие липиды, моль/л	4,1±0,2	4,8±1,7	>0,05	5,5±0,3	<0,05

нуклеинового обмена; одна из аллелей (Е 4) гена апополипротеина Е (АроЕ), ассоциирующаяся с предрасположенностью к атеросклерозу, который лежит в основе большинства заболеваний сердца и осложнений ГБ.

В ряде исследователей доказано, что дебют атеросклероза проявляется уже в детском возрасте, причем предшественниками атеросклероза и АГ является дислипидемия, развивающаяся под влиянием негативных средовых факторов [9]. Именно дислипидемия является одним из факторов в развитии ожирения и АГ — основных составляющих метаболического синдрома. В отношении компонентов дислипидемии у детей и взрослых из разных стран информация в литературных источниках разнообразна. В нашей стране данная проблема недостаточно изучена.

Учитывая вышеизложенное, целью работы было оценить атерогенный потенциал крови у детей из экологически неблагополучных зон и определить характер и роль метаболических нарушений в развитии АГ.

Материал и методы

Сотрудниками педиатрического отдела института на протяжении продолжительного времени проводились рандомизированные исследования влияния экопатогенов, загрязняющих биосферу, на состояние здоровья детского населения страны. В качественном и количественном отношении изучалось вредное влияние агрохимикатов, применяемых в сельском хозяйстве, воды, загрязненной нитратами и другими агрессивными факторами, на состояние здоровья детской популяции.

Было изучено состояние здоровья 1500 детей. Исследования проводились на популяционном, системном, клеточном и субклеточном уровнях. Участники исследования (родители) были ознакомлены с целями и методами исследования и дали согласие на участие. Этический комитет одобрил протокол исследования.

Населенные пункты были условно разделены на 3 зоны в зависимости от состояния биосферы: I-я (контрольная) зона соответствовала санитарно-гигиеническим требованиям, II-я — с умеренным загрязнением и III-я — с максимальным загрязнением окружающей среды ксенобиотиками.

Заболеваемость изучалась с использованием универсальных методик и единых количественных критериев диагностики патологических состояний. При выявлении отклонений повторные обследования проводились в условиях стационара. Наряду с заболеваемостью определялись и показатели физического развития общепринятыми методами.

Детям старше 7 лет и подросткам артериальное давление (АД) измерялось трехкратно, затем рассчитывался средний показатель. Если при повторном измерении АД на 15–20 мм рт.ст. превышало 95-й перцентиль, то проводились дополнительные измерения на каждой ноге и руке (в норме АД на ноге на 10–20 мм рт.ст. выше, чем на предплечье). АГ констатировали при увеличении систолического или диастолического давления, превышающим 95-й перцентиль для возраста, пола и роста.

Оценка АГ проводилась следующим образом:

- нормальное артериальное давление — до 90-го перцентиля;
- лабильная артериальная гипертензия (прегипертония) — 90–95 перцентильный коридор;
- стабильная артериальная гипертензия I стадии — 95–99 перцентильный коридор;
- стабильная артериальная гипертензия II стадии — 99-й перцентиль + 5 мм рт.ст.

Изучение метаболического статуса проведено у 162 практически здоровых детей из всех 3-х зон и у 47 детей с повышенным артериальным давлением. Для оценки атерогенного потенциала крови определялись следующие показатели: содержание общего холестерина, триглицеридов, β -липопротеидов, холе-

Таблица 2

Показатели свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты крови у детей, проживающих в зонах экологического неблагополучия ($M \pm m$)

Показатель	Зона				
	I (n=51)	II (n=51)	p_1	III (n=85)	p_2
Малоновый диальдегид (МДА), нмоль/л	4,1 $\pm$ 0,1	5,8 $\pm$ 1,7	<0,05	6,4 $\pm$ 0,2	<0,01
Антиоксидантная активность крови (АОА), %	78,0 $\pm$ 0,3	70,0 $\pm$ 0,4	<0,05	52,0 $\pm$ 0,5	<0,01

Таблица 3

Атерогенный потенциал крови у детей с артериальной гипертензией в зависимости от массы тела ($M \pm m$)

Показатель	I группа дети с АГ и ожирением	II группа дети с АГ без ожирения	III группа контрольная
Холестерин, ммоль/л	8,6 $\pm$ 0,3	6,0 $\pm$ 0,1	4,6 $\pm$ 0,1
ЛПВП-холестерин, ммоль/л	1,0 $\pm$ 0,3	0,9 $\pm$ 0,4	1,2 $\pm$ 0,1
Триглицериды, ммоль/л	4,1 $\pm$ 0,1	3,8 $\pm$ 0,2	1,4 $\pm$ 0,0
β -липопротеиды, УЕ	6,4 $\pm$ 0,5	4,9 $\pm$ 0,6	3,1 $\pm$ 0,1
ЛПНП, ммоль/л	52,0 $\pm$ 3,2	36,8 $\pm$ 1,3	27,8 $\pm$ 1,2
Коэффициент атерогенности	4,8	3,6	2,2

стерина липопротеидов высокой (ХС-ЛПВП) и низкой (ХС-ЛПНП) плотности. Исследование проводилось энзиматическим методом на автоматическом анализаторе с использованием стандартных реактивов. Коэффициент атерогенности (КА) определяли по формуле: $КА = (ОХС-ЛПВП) / ЛПВП$. Определение перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме крови проводили по методу Гаврилова (1987) в модификации Коробейниковой. Активность дегидрогеназ и гидролаз определяли на биохимическом анализаторе ФП-91 (Финляндия) с использованием стандартных наборов “Labsystem”. Уровень кортизола исследовали иммуноферментным методом на аппарате “Arcus” (Швеция) с использованием стандартных наборов реактивов “УКВ”.

Для оценки вегетативного гомеостаза исследовали исходный вегетативный тонус (ИВТ) и вегетативную реактивность (ВР) методом кардиоинтервалографии (КИГ); вегетативное обеспечение деятельности (ВОД) при выполнении активной клиноростатической пробы.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ Microsoft Excel и ASAS, для определения степени достоверности различий средних величин рассчитывался критерий Стьюдента (t) и коэффициент корреляции Пирсона (r), а также относительный риск — ОР.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов исследования показал, что у детей, проживающих на территории с антропогенным загрязнением ксенобиотиками, общая заболеваемость в 2–3 раза выше, чем у индивидуумов

из “чистой” местности. Рост патологии происходит за счет мультифакторной патологии: экологической, наследственной, аллергической и др. Эти данные подтверждаются и другими исследованиями [10].

Установлено, что в структуре экологической патологии у детей значительный удельный вес занимает ранее редко диагностируемая артериальная гипертензия. По нашим данным, АГ в среднем регистрировалась у 3,1% обследованных. Причем частота данного заболевания увеличивалась параллельно с ростом загрязненности среды обитания ксенобиотиками и составляла 4,3%, 3,1% и 2,2%, соответственно в III, II и I зонах, индекс корреляции — r — составил 3,1 и 2,1 соответственно.

Из 1500 обследованных детей и подростков в возрасте 7–16 лет (средний возраст — 13,8 лет) у 47 отмечалось повышение артериального давления — как систолического, так и диастолического (симптоматическая АГ была исключена из исследования). Обследуемые дети были разделены на 2 группы:

I группа — 37 пациентов с лабильной артериальной гипертензией (ЛАГ), что по уровню систолического давления соответствует 90-му перцентилю, а уровень диастолического давления превышает 75-й перцентиль нормативных коридоров распределения;

II группа — 10 детей со стабильной артериальной гипертензией, то есть с повышением как систолического, так и диастолического давления, превышающим 95-й перцентильный коридор.

Проспективное исследование детей с лабильной гипертензией показало, что через 5 лет у 1/6 из них развилась стабильная АГ.

Изменяются и другие показатели состояния здоровья детского населения. Анализ результатов физи-



Рис. 1. Факторы риска развития артериальной гипертензии у детей и подростков Молдовы.

ческого развития показал, что у детей под влиянием негативных средовых факторов не только снижаются показатели, но имеет место и выраженная трофологическая недостаточность, снижаются функциональные резервы организма, замедляется половое созревание и др. Прослеживается и определенная закономерность — с увеличением нагрузки ксенобиотиками эти показатели значительно ухудшаются. Так, нормосомия определялась почти в 2 раза реже у детей из экологически компромиссных сел, чем у детей из контрольной группы — 73,5%; 60,3% и 44,9% в I, II и III зонах, соответственно. Ухудшение физического развития выражалось не только дефицитом, но и избыточной массой тела, которая чаще определялась у детей из экологически неблагоприятных зон (4,3%; 9,8% и 12,8%, соответственно, в I, II и III зонах) и ассоциировалась с частотой АГ.

Так, АГ установлена нами у 45% детей с избыточной массой тела, в том числе и с ожирением. Рядом исследований подтверждается тот факт, что ожирение является фактором риска, ведущим к смертности от ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы и других причин [6, 9, 11].

При определении факторов риска наследственная отягощенность отмечалась у 55,3% пациентов с АГ. Отягощенный акушерский анамнез был отмечен у 2/3 детей. У 1/3 обследуемых имелась перинатальная патология. Сочетание 2-х и более факторов риска регистрировалось у 67,6% детей с АГ (рис. 1).

Значимыми факторами, увеличивающими риск развития АГ у детей, являются наследственность (ОР=3,7), избыточный вес (ОР=3,2), средовые факторы (ОР=2,9), гестозы II-й половины беременности (ОР=2,1), перинатальное поражение ЦНС (ОР=2,0) и сочетание 2-х и более факторов риска (ОР=4,0). Таким образом, взаимодействие генетических и внешне-средовых факторов является определяющим для развития АГ у детей.

Учитывая вышеизложенное, одной из важнейших проблем является установление факторов, способствующих развитию и прогрессированию артериальной гипертензии у детей. В этом плане определенный интерес представляет наличие метаболического син-

дрома и выявление его роли в развитии АГ. Ещё в 1988 году Reaven обратил внимание на сложную связь АГ с гиперинсулинемией, сочетающейся с гиперлипидемией и нарушением толерантности к глюкозе.

Нами было проведено исследование энергетического обмена у 162 условно здоровых детей из трех экологических зон и у 47 — с АГ. Установлено, что с увеличением прессинга ксенобиотиков на организм ребенка снижалась активность митохондриальных ферментов — дегидрогеназ и гидролаз ($77,5 \pm 2,0$ и $83,4 \pm 3,4$; $26,2 \pm 1,8$ и $16,5 \pm 3,2$; $12,5 \pm 1,3$ и $11,3 \pm 3,1$ ммоль/л соответственно в I, II и III зонах), что, в свою очередь, приводило к нарушению окислительно-восстановительных процессов и изменению всех видов обмена. У детей, проживающих в экологически компромиссных зонах, снижалась утилизация глюкозы, нарастала мочевиная, изменялся спектр липидного обмена (табл. 1).

Метаболический синдром характеризовался увеличением в крови таких показателей, как общие липиды ($4,1 \pm 0,2$; $4,8 \pm 1,7$ и $5,5 \pm 0,3$ ммоль/л, соответственно в I, II и III зонах, $p_{1,2} < 0,01$). Одновременно повышалась суммарная фракция липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ($3,1 \pm 0,1$; $3,8 \pm 0,2$ и $5,4 \pm 0,4$ ммоль/л, соответственно, $p_{1,2} < 0,05$), увеличивалось содержание холестерина и триглицеридов. Между тем известно, что гипертриглицеридемия является неблагоприятным биохимическим признаком, так как вследствие необратимого характера связи она способствует снижению синтеза жирных кислот и частичному переводу путей утилизации клеточных мембранных фондов — ацетил-коэнзима А — в направлении биосинтеза холестерина, а повышение ЛПНП, в свою очередь, препятствует транспортировке холестерина из тканей.

Изменение энергетического обмена под влиянием ксенобиотиков проявлялось, прежде всего, в постепенном увеличении содержания суммарной фракции липопротеидов низкой и очень низкой плотности, играющих важную роль в транспорте эндогенного жира. Этот процесс сопровождался резким напряжением регуляторных систем организма адаптационного характера. Это нашло

подтверждение в росте концентрации гормона-адаптогена кортизола у детей из экологически компромиссных зон ($245,0 \pm 1,3$; $284,0 \pm 7,47$ и $298,0 \pm 3,1$ н/моль, соответственно, в I, II и III зонах, $p_{1,2} < 0,05$).

Напряжение окислительно-восстановительных процессов, как и любые значительные усилия организма, вызывает существенное изменение свободно-радикального окисления. Наряду с тем, что в крови детей из зон с неблагоприятной экологией увеличивалось содержание триглицеридов и β -липопротеидов, нарастала и пероксидация (табл. 2). Так, содержание малонового диальдегида возрастало с увеличением экологической нагрузки, соответственно, $4,1 \pm 0,1$; $5,8 \pm 1,7$ ($p < 0,05$) и $6,4 \pm 0,2$ ($p < 0,01$). Накопление малонового диальдегида свидетельствовало о повышении свободно-радикального окисления и нарушении метаболизма липоперекисей, обусловленных дестабилизацией биологических мембран под воздействием ксенобиотиков.

Таким образом, нарушения метаболических процессов сопровождаются активацией реакций свободно-радикального окисления жирных кислот и снижением антиоксидантной защиты, что приводит к изменению структуры клеточных мембран эндотелия сосудов, нарушению функции клеток и различных систем организма и, как следствие — развитию патологических состояний.

При расчете коэффициента атерогенности крови (КА) были выявлены следующие закономерности: если у детей из контрольной зоны КА был равен 2,2 (при норме 2,3), то в зоне с умеренным загрязнением окружающей среды этот коэффициент составлял уже 3,7 (что в 1,7 раза выше), а у детей из зоны максимального загрязнения — 4,5, что в 2,1 раза выше, чем в контрольной группе. А высокий коэффициент атерогенности крови у детей является фактором риска развития атеросклероза — предшественника артериальной гипертензии.

Возникновение артериальной гипертензии связывают с ростом активности центральных отделов регуляции симпатической нервной системы. Симпатическая стимуляция сердца, сосудов (вазоконстрикция), почек (повышение реабсорбции натрия) приводит к формированию АГ. Исследование вегетативного гомеостаза, как одного из ведущих звеньев универсальной регуляции механизма адаптации и компенсации организма к среде обитания, показало, что у 50% детей из экологически неблагоприятных сел отмечались нарушения вегетативной реактивности с гиперсимпатикотоническим или ваготоническим вариантами реагирования. Таким образом, под влиянием ксенобиотиков у детей развивается гипоталамическая дисфункция, которая играет немаловажную роль в развитии артериальной гипертензии.

Исследование атерогенного потенциала крови у детей и подростков с АГ проведено в трех группах

(табл. 3): I группа — дети с АГ и избыточной массой тела; II группа — дети с АГ и нормальным или пониженным весом; III группа (контрольная) — практически здоровые дети.

Липидный спектр крови больных I группы был представлен гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией с низким уровнем холестерина ЛПВП и высоким уровнем ЛПНП. Во II группе определялась гипертриглицеридемия и низкие показатели холестерина ЛПВП. Причем дислипидемия в той или иной степени была выявлена у всех детей с АГ. Итак, у детей с АГ и избыточным весом коэффициент атерогенности (КА) был в 2,4 раза выше, а у детей с АГ без ожирения — в 1,7 раз выше, чем у здоровых детей.

В результате нашего исследования было установлено:

- Артериальная гипертензия фиксировалась в среднем у 3,1% детей из числа обследованных, причем частота её распространения статистически достоверно увеличивалась параллельно с ростом экологического неблагоприятия.
- Практически у каждого второго ребенка с избыточной массой тела регистрировалась артериальная гипертензия.
- У детей из экологически неблагоприятных зон определялась дислипидемия, гипогликемия, выраженная пероксидация, снижение антиокислительной функции крови.
- Коэффициент атерогенности крови у детей, проживающих на экологически компромиссных территориях, был в 2 раза выше, чем в контрольной группе.
- Дислипидемия в той или иной степени была выявлена у всех детей с АГ. Однако, у детей с АГ, сочетающейся с избыточным весом, коэффициент атерогенности был в 2,4 раза выше, а у детей с АГ без ожирения — в 1,7 раз выше, чем у здоровых детей.

Заключение

Высокий уровень распространенности АГ у детей и подростков, проживающих на территориях экологического неблагоприятия, а также нарушение метаболических процессов, провоцирующее увеличение уровня свободно-радикального окисления крови и снижение антиокислительной защиты у данных индивидуумов, признаки вегетативной дисфункции, свидетельствуют о том, что воздействие ксенобиотиков в сочетании с наследственной предрасположенностью играют, по-видимому, ведущую роль в развитии артериальной гипертензии в детском возрасте.

Определение атерогенного потенциала крови у детей и подростков, проживающих в экологически компромиссных зонах, может быть использовано как предиктивный фактор артериальной гипертензии, позволяющий разработать меры по предупреждению её развития и прогрессирования.

Литература

1. Moreno I.G., Neudahin E.V., Gur'eva E. N. et al. Metabolic syndrome in children and adolescents: aspects of pathogenesis and diagnosis. *Pediatr* 2010; tom 89, № 4, str. 116–9. Russian (Морено И.Г., Неудажин Е.В., Гурьева Е.Н. и др. Метаболический синдром у детей и подростков: вопросы патогенеза и диагностики. *Педиатрия* 2010; 89 (4):116–9).
2. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. Ghidul pentru managementul hipertensiunii arteriale 2007. Grupul de lucru pentru managementul hipertensiunii arteriale al Societ ii Europene de Hipertensiune (ESH) i al Societ ii Europene de Cardiologie (ESC). *Revista Rom n de Cardiologie* 2007; 22 (3): 225–319.
3. Popovici M., Ivanov V., Rudi V. et al. Prevalen a hipertensiunii arteriale i a factorilor de risc care o determin n popula ia rural a Republicii Moldova. *Curierul Medical* 2005; 4:5–10.
4. Hansen M.L., Gunn P.W., Kaelber D.C. Underdiagnosis of hypertension in children and adolescents. *JAMA* 2007; 298 (8): 874–9.
5. Moniece K., Poffenbarger T., Turner J. et al. Prevalence of hypertension and pre-hypertension among adolescents. *J Pediatr* 2007; 150: 640–4.
6. Jago R., Harrell J.S., McMurray RGet al. Prevalence of abnormal lipid and blood pressure values among an ethnically diverse population of eighth-grade adolescents and screening implications. *Pediatrics* 2006; 117:2065–73.
7. Lurbe E., Cifkova R., Cruickshank K. et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2009; 27 (9): 1719–42.
8. Dolgih V.V., Rychkova L.V., Bugun O.V. et al. Onset of the essential arterial hypertension in children of the Irkutsk region during the ontogenetic development. *Bjulleten Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdelenija Rossijskoj Akademii medicinskih nauk* 2007; 2 (54):24–8. Russian (В.В. Долгих, Л.В. Рычкова, О.В. Бугун и др. Формирование эссенциальной артериальной гипертензии у детей Иркутской области в процессе онтогенетического развития. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН* 2007; 2 (54):24–8).
9. Stroeve Ju. I., Churilov L. P., Chernova L. A. et al. Obesity in adolescents. SPb.: JeLBI-SPb; 2006. Russian (Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов, Л.А. Чернова и др. Ожирение у подростков. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2006).
10. Vasilos L., Cojocaru A. S n tatea copilului n corela ie cu mediul ambiant. Chi in u: Grafema Libris; 2007.
11. Sorvacheva T.N. Obesity in adolescents. *Lechawij vrach* 2006; (4):12–9. Russian (Т.Н. Сорвачева. Ожирение у подростков. *Лечащий врач* 2006; (4):12–9).

Blood atherogenic potential as a predictor of arterial hypertension among children living in ecologically unsafe territories of the Moldova Republic

Vasilos L. V., Arame M. G., Kozhokaru A. N., Khorodishtyanu-Banukh A.I., Kyrtysa O. N.

According to WHO, arterial hypertension (AH) determines the structure of morbidity, mortality, and disability of adult populations. However, the origins of AH stem from the childhood, as the development period of regulatory mechanisms and structural disorders.

Aim. To assess the blood atherogenic potential among children living in ecologically unsafe regions and to investigate the role of metabolic disorders in the AH development.

Material and methods. In total, health status was assessed in 1500 children from ecologically unsafe regions of the Moldova Republic. All Moldovan regions were divided into 3 categories: moderate xenobiotic pollution; heavy xenobiotic pollution; and a control zone.

Morbidity assessment was based on standard methods and unified diagnostic criteria. In addition, physical development, blood pressure, autonomic haemostasis, metabolic status, and atherogenic index were assessed.

Results. AH was diagnosed in 3,1% of the examined children, and its prevalence was higher in more polluted regions. Among children and adolescents from ecologically unsafe regions, a relatively high prevalence of metabolic syndrome, reduced antioxidant protection, and pronounced hypothalamic dysfunction

suggested an important role of xenobiotics in the AH development during childhood.

Metabolic syndrome was characterised by a significant increase in the levels of lipids and low-density lipoproteins, as well as by elevated levels of total cholesterol and triglycerides. Atherogenic index was doubled in children from ecologically unsafe regions, compared to their peers from the control group.

In all children with AH, dyslipidemia was observed. Compared to healthy children, atherogenic index was 2,4 and 1,7 times higher in hypertensive children with overweight or normal body weight, respectively.

Conclusion. Assessment of blood atherogenic potential in children from ecologically unsafe regions could be used for the prediction of AH development and progression.

Russ J Cardiol 2013; 3 (101): 29-34

Key words: arterial hypertension, ecology, metabolic syndrome, obesity.

Research Institute of Mother and Child Health Protection, Kishinev, Moldova Republic.

ПРЕИМУЩЕСТВА КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ СЕРДЦА ПРИ ТРАНСКАТЕТЕРНОМ ЗАКРЫТИИ ДЕФЕКТА МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ С ПОМОЩЬЮ СЕПТАЛЬНОГО ОККЛЮДЕРА АМПЛАТЦЕРА

Jinyoung Song¹, Yang Min Kim², Toibayeva Aigerim³

Цель. Безопасная коррекция дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП) может быть осуществлена путем транскатетерного закрытия, с использованием септального окклюдера Амплатцера (СОА). При этом визуализация и оценка степени ДМПП могут выполняться с помощью компьютерной томографии (КТ) сердца. Целью данного исследования была оценка характеристик ДМПП при КТ и сравнение метода КТ с оценкой выраженности ДМПП баллонным катетером.

Материал и методы. Результаты. У 44 больных с ДМПП оценка диаметра дефекта и длины его краев была выполнена с помощью КТ сердца. Все пациенты были разделены на две группы, в зависимости от того, была ли дополнительно выполнена оценка выраженности ДМПП баллонным катетером (Группа 2) или нет (Группа 1). В большинстве случаев выявлялись ДМПП эллипсоидной формы, с максимальным диаметром $19,6 \pm 6,5$ см и минимальным диаметром $15,5 \pm 5,3$ см. За исключением двух пациентов, у всех больных были хорошо выражены передние и задние края дефекта. В Группе 1, по сравнению с Группой 2, были достоверно ниже отношение размера окклюдера к наибольшему диаметру ДМПП ($1,1 \pm 0,1$ против $1,3 \pm 0,2$, соответственно) и отношение области окклюдера к измеренной при КТ области дефекта ($1,6 \pm 0,3$ против $2,2 \pm 0,9$, соответственно).

Заключение. КТ сердца может успешно применяться для оценки характеристик ДМПП перед транскатетерным закрытием дефекта с помощью СОА. По сравнению с оценкой выраженности ДМПП баллонным катетером, КТ сердца позволяет использовать окклюдер меньшего диаметра.

Российский кардиологический журнал 2013; 3 (101): 35-39

Ключевые слова: дефект межпредсердной перегородки, компьютерная томография сердца, септальный окклюдер Амплатцера.

¹Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine; ²Department of Radiology, Sejong General Hospital; ³Department of Cardiac Surgery and Intervention Cardiology, Scientific Center of Pediatrician and Children's Surgery, Korea.

Jinyoung Song* – MD, PhD, Yang Min Kim – MD, PhD, Toibayeva Aigerim* – MD.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): toibayevaak@mail.ru, Jinyoung Song, MD, PhD, Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea. E-mail: amyjys@naver.com; Tel.: +82-10-8618-1798; Fax: +82-32-3410-1236

Рукопись получена 09.10.2013

Принята к публикации 16.05.2013

Nowadays, transcatheter closure of an atrial septal defect (ASD) with an Amplatzer septal occluder (ASO) (AGA medical, Golden Valley, MN) is a safe and effective method and a good alternative to an operation. An accurate evaluation of the ASD is crucial for successful transcatheter closure. Transesophageal echocardiography (TEE) has been accepted as an excellent method for the complete evaluation of an ASD in transcatheter closure [1], and balloon sizing to decide the appropriate size of the device during the procedure has been generally accepted [2, 3]. But these are tricky procedures because the balloon sizing technique can be inaccurate and troublesome in some circumstance [4] and the TEE, which should be performed under general anesthesia with intubation, is associated with various potential risks [5, 6]. In particular, balloon oversizing has been reported as a high risk for fatal erosion after ASO implantation [7]. Meanwhile, cardiac computed tomography (CT), which that shows superb spatial and temporal resolution with a short scanning time, is regarded as a good tool for the morphologic evaluation of congenital heart diseases [8, 9].

In this report, we describe our experience using cardiac CT not only for the evaluation of ASD size but also for the selection of the appropriate size of device.

Material and Methods

Between November 2009 and February 2011, a total of 44 patients with secundum ASD confirmed at transthoracic echocardiogram (TTE) who were considered as successful candidates for transcatheter closure with ASO were

enrolled in the study. The transcatheter closure was scheduled in appropriate patients according to the following criteria: moderate left to right shunt with symptoms or evidence of right heart volume overload that suggest pulmonary to systemic blood flow ratio of 1.5 or greater; body weight of 15 kg or greater; sufficient surrounding rims except a retro-aortic rim; secundum ASD with a long axis shorter than 38mm measured by TTE without the evidences of pulmonary hypertension in TTE. The patients with known congenital heart disease other than ASD, concomitant serious infection or significant atrial arrhythmia were excluded. TTE was performed by one of three experienced pediatric cardiologists using 5 or 3 MHz transducer. Standard TTE evaluation with color Doppler examination was performed in the subcostal, apical four-chamber, parasternal views. An experienced radiologist performed cardiac CT with 64-MDCT scanner at resting without sedation. The target heart rate was around 70 beats /minute. When necessary, a beta antagonist was used. This cardiac CT examination was limited to the heart with ECG gating for the best images during end-systole to early diastole. After the examination, the raw data were reconstructed by a specialized radiologist. The largest size of the ASD was measured at end-systole. The images were reconstructed in various perspectives, including the four-chamber view, short –axis view, oblique sagittal view and coronal view so that the maximal lengths of the rims adjacent ASD were measured. The en-face image from the right atrial side could be visualized as to measure the longest diameter (a) and the shortest diameter (b) of ASD at

Table 1

The general characteristics of atrial septal defects

		Min	Max	Mean	S.D
Age (yr)		10,0	77,0	41,3	15,4
Body weight (Kg)		32	77	57,7	9,2
Op/Qs		1,0	6,0	2,7	1,0
Longest diameter (mm)		8,0	34,0	19,6	6,5
Shortest diameter (mm)		4,0	31,0	15,5	5,3
*Defect area (mm ²)		25,1	827,4	262,3	163,7
AS		0	17	2,1	3,5
Rims (mm)	AI	8,2	32,6	18,8	3,5
	PS	4,2	31,6	17,2	5,8
	PI	4,4	39,1	23,3	6,1
	Post	11,0	36,0	21,7	7,6

Commentary: *defect area = $3,14 \cdot (\text{longest diameter}/2) \cdot (\text{shortest diameter}/2)$; AS – anterior-superior; AI – anterior-inferior; PS – posterior-superior; PI – posterior-inferior; Post – posterior; Min – minimal value; Max – maximal value; S.D – standard deviation.

The general characteristics of atrial septal defects showing various eccentricities and the shortest anterior superior rims.

ventricular end-systole (Fig. 1). We expressed non-circularity of the defects as $\sqrt{1 - (b^2/a^2)}$. From the en-face image, the area of the defect was calculated by the area formula as $3,14 \cdot a \cdot b/4$ and the area of the device as $3,14 \cdot (\text{device size})^2/4$. And we measured the lengths of 5 rims on CT images: anterior superior rim, anterior inferior rim,

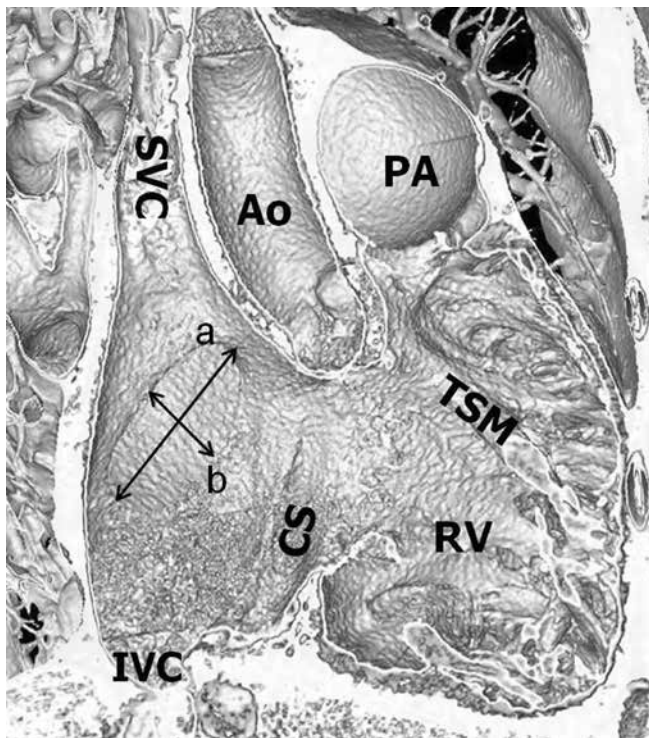


Figure 1. Three dimensional reconstructed image of atrial septal defect. The defect is secundum defect and not circular but ovoid. a, longest diameter of defect; b, shortest diameter of defect; SVC, superior vena cava; IVC, inferior vena cava; CS, coronary sinus; Ao, aorta; RV, right ventricle; TSM, trabecular septo-marginalis; PA, pulmonary artery.

Table 2

The differences between two groups

	Group 1		Group 2		P
	Mean	S.D	Mean	S.D	
Longest diameter (mm)	22,1	6,0	16,6	5,8	0,005
Shortest diameter (mm)	17,6	4,9	12,9	4,7	0,003
Defect area (mm ²)	325,5	170,7	186,6	119,4	0,003
*Ratio of area	1,6	0,3	2,2	0,9	0,006
*Ratio of diameter	1,1	0,1	1,3	0,2	0,019

Commentary: *Ratio of area = area of device waist/defect area, *Ratio of diameter = device size/longest diameter; Min – minimal value; Max – maximal value; S.D – standard deviation.

The group 1 refers the patients not using a balloon sizing technique and the group 2 refers the patients using a balloon sizing technique during transcatheter device closure. These showed statistically significant differences between two groups except eccentricity.

posterior rim, posterior superior rim and posterior inferior rim (Fig. 2).

Transcatheter closure was performed by one of three pediatric cardiologists under the guide of an intra-cardiac echocardiogram (ICE) or TEE. Especially transcatheter closure under general anesthesia was done only when the guide of TEE was necessary. The patients were divided into two groups by the operator: not using a balloon sizing technique by one operator (group 1), and using a balloon sizing technique by one of other two operators (group 2) during transcatheter device closure. The device size depended on size of the defects and the flexibility of the adjacent rims around the defect. The size of the device was decided by the operator with stop flow technique in group 1. On the other hand, the size of the device in group 2 was decided on the basis of the longest diameter measured from cardiac CT before transcatheter closure. The size of ASO was 2 or 4 mm larger than the longest diameter measured from cardiac CT.

The data were expressed as mean $\pm$ standard deviation and we compared the ratios of the device size to the longest diameter measured on CT between groups 1 and 2. We also compared the ratio of the device area to the defect area calculated based on cardiac CT images between group 1 and 2. For statistical analysis, we used SPSS program of 11.5 version and significant difference was defined when p-values $< 0,05$.

The study protocol was approved by the institutional review board.

Results

We studied 44 patients (9 males and 35 females). The age of the patients ranged from 10 to 77 years ($41,3 \pm 15,4$). Body weights ranged from 32 to 77 kg ($57,7 \pm 9,2$). The shunt ratio checked by cardiac catheterization was $2,7 \pm 1,0$ (Tab. 1). Cardiac CT was done successfully without any complications. After CT evaluation, all ASDs were closed successfully with an ASO.

Characteristics of the ASDs (Table 1)

The longest diameters of the defects ranged from 8,0 to

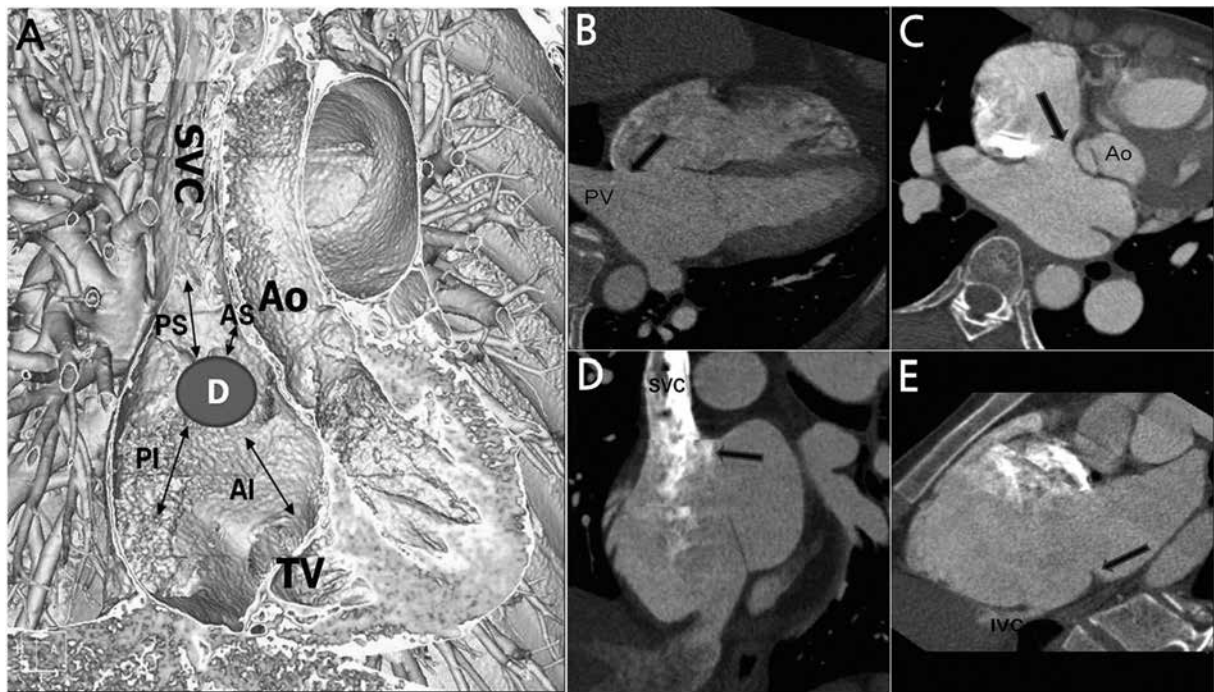


Figure 2. (A) Three dimensional image showing different four rims surrounding defect. D, atrial septal defect; AS, anterior superior; AI, anterior inferior; PS, posterior-superior; PI, posterior-inferior; SVC, superior vena cava; TV, tricuspid valve; AO, aorta. (B) Arrow in axial tomography image indicating posterior rim deficiency. PV, pulmonary vein. (C) Arrow indicating anterior superior rim deficiency. AO, aorta. (D) Image indicating posterior superior rim deficiency. SVC, superior vena cava. (E) Image indicating posterior inferior rim deficiency. IVC, inferior vena cava.

34,0 mm ($19,6 \pm 6,5$); the shortest diameters from 4,0 to 31,0 mm ($15,5 \pm 5,3$). The area was $262,3 \pm 163,7 \text{ mm}^2$.

The majority of defects were of the oval not circular type with an eccentricity of $0,57 \pm 0,20$ ($0,0-0,9$). The 5 rims had various lengths. The lengths of the anterior superior rims were $2,1 \pm 3,5$ mm, those of the anterior inferior rims were $18,8 \pm 5,8$ mm, those of the posterior rims were $21,7 \pm 6,6$ mm, those of the posterior superior rims were $17,2 \pm 6,2$ mm, and those of the posterior inferior rims were $23,3 \pm 7,6$ mm. The anterior superior rim was absent in 29 defects and the posterior inferior rims were less than 10 mm in only 2 patients.

Between Group Differences (Table 2)

Among 44 patients, 24 patients (4 males and 20 females) were in group 1 and the others 20 patients (5 males and 15 females) were in group 2. The ages and body weights of the two groups were not significantly different ($42,7 \pm 11,9$ yr vs $39,7 \pm 18,9$ yr and $57,7 \pm 9,4$ kg vs $57,7 \pm 9,2$ kg). The longest diameters and the shortest diameters of group 1 were longer than those of group 2 ($22,1 \pm 6,0$ vs $16,6 \pm 5,8$ mm and $17,6 \pm 4,9$ vs $12,9 \pm 4,7$ mm). So, the defect areas of group 1 were larger than those of group 2 ($325,5 \pm 170,7 \text{ mm}^2$ vs $186,6 \pm 119,4 \text{ mm}^2$). When we compared the ratios of the occluder area to the defect area, those of group 1 were significantly smaller than those of group 2 ($1,6 \pm 0,3$ vs $2,2 \pm 0,9$, $p < 0,05$). The ratios of the device size to the longest diameter measured on CT between groups 1 and 2 were significantly different ($1,1 \pm 0,1$ vs $1,3 \pm 0,2$, $p < 0,05$).

Procedure and Follow Up

The device sizes implanted ranged from 9 mm to 38 mm (median = 24 mm). There were some combined findings on CT. Most of the combined findings were associated with the coronary artery, all of which were clinically insignificant except one case. In that case, a stent in the left main coronary artery was implanted successfully immediately after the ASD implantation. In another patient, a patent ductus arteriosus was combined with ASD and they were closed simultaneously. A balloon assisted technique was used for closure of the largest defect (34 mm) in group 1. There were no significant complications during the procedure except transient arrhythmia. No embolization of the device was noticed after the implantation. The follow-up echocardiogram was done 6 months later in a limited number of cases and showed no significant residual leak except for one patient who had mild pulmonary hypertension, and two defects of which one defect was left open intentionally.

Discussion

Transcatheter closure of a secundum atrial septal defect with Amplatzer septal occluder has become an alternative to surgery which has a morbidity associated with sternotomy, cardiopulmonary bypass and perioperative complications, especially in old ages. The accurate assessment of the location, the size of the ASD and the surrounding rims is essential not only for determining whether device closure is appropriate, but also, for determining the appropriate device size.

Cardiac CT has high spatial and time resolution allowing acquisition of good images of normal and pathologic features of the cardiovascular system in great detail in as little as 10 seconds [8, 10]. Even though TEE can show the entire anatomy of an ASD and facilitates monitoring of transcatheter procedures for implantation of ASO [1, 11] it is associated with some inconveniences. Ko et al reported that there were no significant differences between cardiac CT and TEE in measurement of ASD size. They also reported that cardiac CT is helpful for revealing coexisting anomalies that could be overlooked on TEE [12].

We can acquire three dimensional reconstructed images that are helpful for identifying the features of ASD. As we expected, most of the defects were ellipsoids with various degrees rather than circles. But we chose the size of the ASO on the premise of a circular defect. We chose the size of the ASO on the basis of the longest diameter of the ASD. There were a few ellipsoidal defects with a severe degree of eccentricity (0,9) in our series, but after implantation of the ASO, no specific complications were found. But in our opinion, considering the eccentricity can allow one to choose a smaller ASO.

For the transcatheter closure of an ASD, identification of deficient rims is very important. Most of the cases that went to surgical closure had a deficient rim in the posterior-inferior area with a large defect. ASD with anterior-superior or retro aortic rim deficiency was very common in our series, but as the previous reports had said it didn't matter of the successful device [13–15]. But the posterior-inferior rim has been accepted as an absolute check point for deciding the transcatheter device closure of an ASD. Durongpisitkul et al reported that an adequate posterior inferior rim (at least 10mm long) was very important for successful ASD closure with an ASO. But TEE was not adequate for measurement of the posterior inferior rim in some of their patients [16]. On the other hand, cardiac CT can accurately show the posterior-inferior rims, which ranged from 4,4 mm to 39,1 mm in our series. Two patients with a posterior-inferior rim deficiency of less than 10 mm (8,1 mm and 4,4 mm) were included in our series with a successful closure; the defect sizes were 34 mm and 32 mm for the longest diameter. This means that cardiac CT can play an

important role in evaluating the candidate for transcatheter closure with ASO.

Even though stretched balloon sizing during the procedure has been considered the gold standard for selecting the size of the device, stretched balloon sizing could overestimate the actual ASD size [17, 18]. Moreover, that blind technique makes changes in dynamic geometry and in the thin surrounding rims of the ASD. There were some reports that three dimensional TEE providing en face view of ASD could be used instead of balloon sizing for the selection of ASO size [19, 20]. Also, Zanchetta et al used intracardiac echocardiography as a new efficient device selection method instead of balloon sizing [21]. We used cardiac CT as a size measuring method instead of balloon sizing and chose devices that were 2 mm or 4 mm larger than the longest diameter. Ko et al reported that they chose devices 1 mm or 2 mm larger than the longest diameter [12]. We cannot yet determine uniform rules for selection of an appropriately sized ASO based on the cardiac CT image. Usually, various factors such as the size, rim thickness and age influence the selection. Even though the sizes of the defects were different between two groups, the size of the ASOs implanted in the group that did not use the balloon sizing method was smaller than in the other group. Complications from over sizing could be prevented by using cardiac CT instead of balloon sizing as a device selection method.

Our procedure was performed smoothly without significant complications. There was no device embolization immediately or later after the implantation. No significant leak was found on follow up echocardiography 6 months after the implantation. In addition, cardiac CT gave us more information about surrounding structural abnormalities such as airway compression and atherosclerotic changes and cardiac volume overloading.

Conclusions

Cardiac CT can be a good modality for the evaluation of the size and the location of an ASD and the appropriateness for transcatheter closure of ASD with ASO. In spite of the small number of cases and lack of long-term data, cardiac CT as a size measuring method instead of balloon sizing for the selection of ASO is worthy of further study.

References

1. Latiff H. A., Samion H., Kandhavel G., et al. The value of transesophageal echocardiography in transcatheter closure of atrial septal defects in the oval fossa using the Amplatzer septal occluder. *Cardiol Young* 2001; 11:201–4.
2. King T. D., Thompson S. L., Mills N. L. Measurement of atrial septal defect during cardiac catheterization. Experimental and clinical results. *Am J Cardiol* 1978; 41:537–42.
3. Hijazi Z. M., Cao Q., Patel H. T., et al. Transesophageal echocardiographic results of catheter closure of atrial septal defect in children and adults using the Amplatzer device. *Am J Cardiol* 2000; 85:1387–90.
4. Lee C. H., Kwok O. H., Chow W. H. Pitfalls of atrial septal defect sizing using meditech sizing balloon. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 53:94–5.
5. Daniel W. G., Erbel R., Kasper W., et al. Safety of transesophageal echocardiography. A multicenter survey of 10,419 examinations. *Circulation* 1991; 83: 817–21.
6. Urbanowicz J. H., Kernoff R. S., Oppenheim G., et al. Transesophageal echocardiography and its potential for esophageal damage. *Anesthesiology* 1990; 72:40–3.
7. Amin Z., Hijazi Z. M., Bass J. L., et al. Erosion of Amplatzer septal occluder device after closure of secundum atrial septal defects: review of registry of complications and recommendations to minimize future risk. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63:496–502.
8. Paul J. F. CT of the heart and great vessels in congenital heart disease patients. In: Schoepf UJ, editor. *CT of the heart: Principles and Applications*. Totowa New Jersey, USA: Human Press; 2005; 161–271.
9. Goo H. W., Park I. S., Ko J. K., et al. Computed tomography for the diagnosis of congenital heart disease in pediatric and adult patients. *Int J Cardiovasc Imaging* 2005; 21:347–365; discussion 367.
10. Goo H. W., Park I. S., Ko J. K., Kim Y. H., Seo D. M., Yun T. J., et al. CT of congenital heart disease: normal anatomy and typical pathologic conditions. *Radiographics* 2003; 23 Spec No: S147–65.
11. Mazic U., Gavara P., Masura J. The role of transesophageal echocardiography in transcatheter closure of secundum atrial septal defects by the Amplatzer septal occluder. *Am Heart J* 2001; 142:482–8.

12. Ko S. F., Liang C. D., Yip H. K., et al. Amplatzer septal occluder closure of atrial septal defect: evaluation of transthoracic echocardiography, cardiac CT, and transesophageal echocardiography. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193:1522–9.
13. Du Z. D., Hijazi Z. M., Kleinman C. S., et al. Comparison between transcatheter and surgical closure of secundum atrial septal defect in children and adults: results of a multicenter nonrandomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1836–44.
14. Huang C. F., Fang C. Y., Ko S. F., et al. Transcatheter closure of atrial septal defects with superior-anterior rim deficiency using Amplatzer septal occluder. *J Formos Med Assoc* 2007; 106:986–91.
15. Mathewson J. W., Bichell D., Rothman A., et al. Absent posteroinferior and anterosuperior atrial septal defect rims: Factors affecting nonsurgical closure of large secundum defects using the Amplatzer occluder. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:62–9.
16. Durongpisitkul K., Tang N. L., Soongswang J., et al. Predictors of successful transcatheter closure of atrial septal defect by cardiac magnetic resonance imaging. *Pediatr Cardiol* 2004; 25:124–30.
17. Rao P. S., Langhough R. Relationship of echocardiographic, shunt flow, and angiographic size to the stretched diameter of the atrial septal defect. *Am Heart J* 1991; 122:505–8.
18. Lock J. E., Rome J. J., Davis R., et al. Transcatheter closure of atrial septal defects. Experimental studies. *Circulation* 1989; 79: 1091–9.
19. Magni G., Hijazi Z. M., Pandian N. G., et al. Two- and three-dimensional transesophageal echocardiography in patient selection and assessment of atrial septal defect closure by the new DAS-Angel Wings device: initial clinical experience. *Circulation* 1997; 96:1722–8.
20. Zhu W., Cao Q. L., Rhodes J., et al. Measurement of atrial septal defect size: a comparative study between three-dimensional transesophageal echocardiography and the standard balloon sizing methods. *Pediatr Cardiol* 2000; 21:465–9.
21. Zanchetta M., Onorato E., Rigatelli G., et al. Intracardiac echocardiography-guided transcatheter closure of secundum atrial septal defect: a new efficient device selection method. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1677–82.

Usefulness of cardiac computed tomography in transcatheter closure of atrial septal defect with amplatzer septal occluder

Jinyoung Song¹, Yang Min Kim², Toibayeva Aigerim³

Background: Atrial septal defect (ASD) can be closed safely by transcatheter closure with an Amplatzer septal occluder (ASO) with cardiac computed tomography (CT) being used to image and evaluate the ASD. The purpose of this study was to evaluate the characteristics of Secundum ASD by CT and to determine whether cardiac CT is an alternative to balloon sizing.

Methods and Results: Forty-four ASD cases were evaluated by cardiac CT. we measured the defect diameters and lengths of the rims. The patients were divided into two groups: not using a balloon sizing technique (group 1), and using a balloon sizing technique (group 2). Most ASD cases showed ellipsoid defects with 19,6±6,5 cm for the longest diameter and 15,5±5,3 for the shortest. Except for two patients, they had sufficient posterior-inferior rims. We observed that the ratios of the device size to the longest diameter and the ratios of the occluder area to the defect area measured on CT were significantly smaller in group 1 than those in group 2 (1,1±0,1 vs 1,3±0,2 and 1,6±0,3 vs 2,2±0,9).

Conclusions: Cardiac CT is useful for evaluating ASDs for transcatheter closure with an ASO. It can allow the operator to select a smaller size device than when using a stretched balloon sizing technique.

Russ J Cardiol 2013; 3 (101): 35-39

Key Words: atrial septal defect, cardiac computed tomography, Amplatzer septal occluder.

¹Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine; ²Department of Radiology, Sejong General Hospital;

³Department of Cardiac Surgery and Intervention Cardiology, Scientific Center of Pediatrician and Children's Surgery, Korea.

ТРАНСКАТЕТЕРНАЯ КОРРЕКЦИЯ ДЕФЕКТА МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ У ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Тарасов Р. С., Карташян Э. С., Ганюков В. И., Сизова И. Н.

Цель. Вопрос безопасности и эффективности эндоваскулярной коррекции дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП) у детей первых трех лет жизни остается дискуссионным в силу ряда технических сложностей и в связи с недостаточным объемом знаний о потенциале ремоделирования правого предсердия в различных возрастных группах детей. Был выполнен анализ госпитальных, тридцатидневных и отдаленных результатов (12 мес.) транскатетерной коррекции вторичного ДМПП с имплантацией окклюдера у 89 детей.

Материал и методы. Пациенты были распределены в две группы: группу 1 (n=49) составили больные раннего возраста ($1,7 \pm 0,6$ лет), подвергшиеся вмешательству в первые 3 года жизни (<3 лет), группу 2 (n=40) – пациенты более старшей возрастной категории ($6,2 \pm 3,2$ лет) (>3 лет). В госпитальном периоде и на протяжении последующих 12 мес. ни в одной из групп не отмечено таких осложнений, как смерть, миграция устройства или необходимость выполнения полостной операции.

Результаты. В обеих группах к тридцатым суткам после операции отмечена стойкая значимая динамика в виде уменьшения среднего размера правого предсердия, сохраняющаяся на протяжении 12 мес. ($p < 0,05$).

Заключение. Сделано заключение об эффективности и безопасности эндоваскулярной коррекции ДМПП у детей первых трех лет жизни и возможности положительного влияния на патологическое ремоделирование правого предсердия как в когорте пациентов раннего возраста ($1,7 \pm 0,6$ лет), так и в более старшей группе детей ($6,2 \pm 3,2$ лет).

Российский кардиологический журнал 2013, 3 (101): 40–44

Ключевые слова: транскатетерное закрытие ДМПП, имплантация окклюдера у детей, ремоделирование правого предсердия.

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАМН, Кемерово, Россия.

Тарасов Р. С.* – к. м.н., вед.н.сотр. лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза, Карташян Э. С. – сердечно-сосудистый хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Ганюков В. И. – д. м.н., зав. лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза, Сизова И. Н. – к. м.н., н.сотр. лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): roman.tarasov@mail.ru

ВПС – врожденный порок сердца, ДМПП – дефект межпредсердной перегородки, ЭхоКГ – эхокардиография.

Рукопись получена 24.11.2012

Принята к публикации 16.05.2013

По официальным данным, среди всех заболеваний сердечно-сосудистой системы у взрослых и детей врожденные пороки сердца (ВПС) составляют порядка 12% [1–3]. В свою очередь, в структуре всех сердечно-сосудистых заболеваний врожденные пороки регистрируются у каждого восьмого живорожденного ребенка, что составляет 1,7%. При этом смертность от ВПС в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний колеблется от 0,5% до 1,3% [4].

Один из часто встречающихся пороков бледного типа – изолированный врожденный дефект межпредсердной перегородки (ДМПП). По статистическим данным, он стоит на втором месте после дефекта межжелудочковой перегородки и составляет 9% среди ВПС без цианоза [5, 6]. Ведущий патофизиологический механизм данного порока – это функционирующий лево-правый интракардиальный сброс, основными последствиями которого являются объемные перегрузки правого предсердия и желудочка, их дилатация и гипертрофия, а также гиперволемиа и гипертензия малого круга кровообращения [7]. При отсутствии своевременного лечения возможны такие осложнения, как развитие сердечной недостаточности, нарушений ритма (желудочковой тахикардии, фибрилляции или трепетания предсердий), прогрессирующей легочной гипертензии, а также рецидивирующей легочной инфекции, легочных, системных или мозговых эмболий [8].

До недавнего времени основным методом лечения врожденных ДМПП была хирургическая коррекция на открытом сердце с использованием искусственного кровообращения. Альтернативой операции на открытом сердце в последние годы стала коррекция ДМПП эндоваскулярным способом с имплантацией окклюдера типа “AMPLATZER” и его аналогов [9, 10]. Однако не все пациенты с врожденными ДМПП подлежат их транскатетерному закрытию. Ограничивающие факторы – сложная анатомия порока, наличие сопутствующей аномалии сердечно-сосудистой системы, требующей коррекции, степень выраженности легочной гипертензии, возраст пациента [11].

Исследователи, располагающие значительным опытом транскатетерных вмешательств, отмечают быстрое (в пределах 24 часов) уменьшение правых отделов сердца, возрастание объема левого желудочка и его сократимости [6]. При этом после хирургической операции подобные сдвиги отмечают только через несколько месяцев [12, 13]. Кроме того, есть данные, показывающие, что потенциал ремоделирования правого сердца значительно больше в случае выполнения транскатетерного закрытия ДМПП в более раннем возрасте, при этом дилатацию правого предсердия следует рассматривать как предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде [14, 15].

Вопрос о безопасности и эффективности эндоваскулярной коррекции ДМПП у детей первых лет

Таблица 1

Клинико-демографическая и эхокардиографическая характеристика исследуемых групп больных

Показатели	Возраст <3 лет (n=49)		Возраст >3 лет (n=40)		p
	абс.	%	абс.	%	
Возраст, лет	1,7±0,6		6,2±3,2		<0,05
Женский пол	32	65,3	27	67,5	>0,05
Рост, см	83,6±7,7		113,6±20,2		<0,05
Вес, кг	12,1±2,4		22,3±10,4		<0,05
Qp/Qs ≥ 1,5	49	100	40	100	>0,05
ФВ ЛЖ, %	70,5±3,8		69,8±3,9		>0,05
Размер ДМПП, мм	8,7±2,6		9,6±2,6		>0,05
Нижний край, мм	7,7±2,8		7,7±3,6		>0,05
Верхний край, мм	8,8±2,3		10,03±3,13		>0,05
Перегородка, мм	27,9±3,9		30,3±2,7		>0,05
Размер правого предсердия (длина), мм	27,3±4,3		32,7±5,2		<0,05
Размер правого предсердия (ширина), мм	25,8±4,4		31,0±5,8		<0,05
Размер левого предсердия, мм	18,6±2,9		22,4±2,9		>0,05
Признаки дилатации правых отделов по данным эхокардиографии	42	85,7	31	77,5	>0,05
КДР, см	2,7±0,3		3,5±0,4		<0,05
КСР, см	1,6±0,3		2,2±0,3		>0,05
КДО, мл	29,2±7,6		50,0±17,7		<0,05
КСО, мл	8,7±2,9		14,5±5,2		<0,05

Сокращения: Qp – легочный кровоток; Qs – системный кровоток, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ДМПП – дефект межпредсердной перегородки, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем.

жизни остается дискуссионным в силу ряда технических сложностей, связанных с применением систем доставки окклюдеров относительно большого размера, сравнительно небольшим опытом в транскатетерном лечении детей раннего возраста с ДМПП и в связи с недостаточным объемом знаний о потенциале ремоделирования правого предсердия в различных возрастных группах детей.

В данном исследовании представлен анализ результатов и оценка потенциала ремоделирования правого предсердия после транскатетерной коррекции ДМПП у детей раннего возраста (1,7±0,6 лет) в сравнении с пациентами более старшей возрастной категории (6,2±3,2 лет).

Материал и методы

Проект был выполнен в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Научно-исследовательского института. Настоящее ретроспективное регистровое исследование включало 89 пациентов, которым в период времени с января 2006 г. по декабрь 2011 г. было выполнено транскатетерное закрытие ДМПП окклюдером “AMPLATZER” (США) или аналогичным устройством фирмы “Seeg-Care” (Китай). В проект включались дети с вторичным ДМПП, пригодным для транскатетерной коррекции и отношением легочного кровотока к системному (Qp/Qs) ≥1,5. Критери-

ями исключения являлись следующие: наличие дефекта с дефицитом двух краев или верхнего края (<5 мм), легочная гипертензия с легочным периферическим сопротивлением ≥8 единиц Вуда на квадратный метр площади тела, наличие сопутствующего ВПС, требующего коррекции.

Пациенты были распределены в две группы: группу 1 (n=49) составили больные раннего возраста (1,7±0,6 лет), подвергшиеся вмешательству в первые 3 года жизни (<3 лет), группу 2 (n=40) – пациенты более старшей возрастной категории (6,2±3,2 лет) (>3 лет). Всем больным исходно, через сутки после коррекции ДМПП, а также через 30 дней и 12 месяцев выполнялась двухмерная эхокардиография (ЭхоКГ). Транскатетерное вмешательство проводилось под внутривенной анестезией с сохранением спонтанного дыхания. Имплантация окклюдера осуществлялась на основании стандартного протокола через трансфеморальный венозный доступ под контролем рентгеноскопии и трансторакальной ЭхоКГ. Следует учитывать, что с целью снижения инвазивности процедуры и применения интродьюсера минимально возможного диаметра, 67% пациентов младше 3 лет и 30% больных старше 3 лет замер ДМПП сайзинг-баллоном не проводился, выбор размера окклюдера осуществлялся на основании данных ЭхоКГ, выполненной на аппарате экспертного класса.

Всем пациентам после имплантации окклюдера на протяжении 6 мес назначалась ацетилсалициловая кислота (кардиомагнил) в дозе 3 мг/кг. Конечными

Таблица 2

Особенности эндоваскулярного вмешательства и госпитальные исходы

Показатели	Возраст <3 лет (n=49)		Возраст >3 лет (n=40)		P
	абс.	%	абс.	%	
Размер окклюдера, мм	11,0±2,6		12,7±2,9		>0,05
Размер системы доставки, F	6,7±0,6		6,9±0,7		>0,05
Замер ДМПП баллоном	16	32,7	28	70	<0,05
Успех вмешательства	49	100	40	100	>0,05

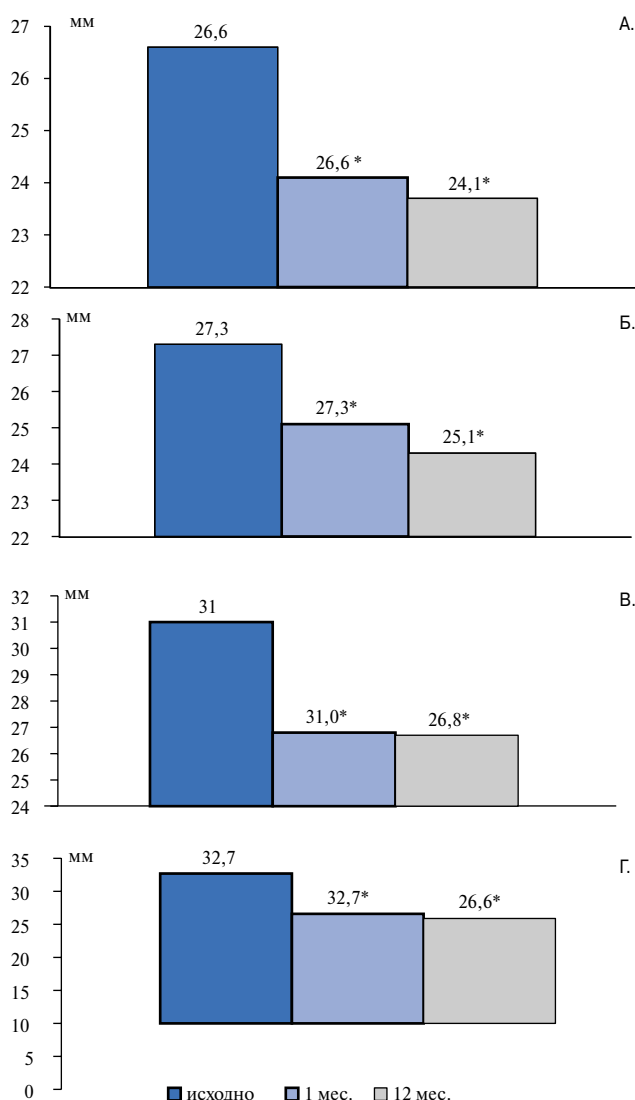


Рис. 1. Динамика размеров правого предсердия после вмешательства.

А. Ширина правого предсердия в группе пациентов <3 лет.

Примечание: * – $p=0,01$;

Б. Длина правого предсердия в группе пациентов <3 лет.

Примечание: * – $p=0,003$;

В. Ширина правого предсердия в группе пациентов >3 лет.

Примечание: * – $p=0,02$;

Г. Длина правого предсердия в группе пациентов >3 лет.

Примечание: * – $p=0,007$.

точками исследования в госпитальном и отдаленном периоде были успех вмешательства, под которым понималось отсутствие остаточного сброса и таких

осложнений как смерть, миграция устройства, необходимость полостной операции. Также изучалась частота клинически значимых осложнений в месте доступа (требующие геотрансфузии или хирургического лечения) и динамика эхокардиографических, морфометрических и гемодинамических показателей. Оценка тридцатидневных и 12 – месячных результатов проводилась с помощью контрольной ЭхоКГ (на которой, помимо прочего, определяли лево-правый сброс и размеры правого предсердия) и сбора клинических данных на визите пациента в клинику.

Статистический анализ

При статистической обработке данных переменные были представлены $M \pm \sigma$. Для сравнения данных между группами использовали критерий χ^2 и Т-тест. Динамика показателей оценивалась с помощью непараметрического критерия Вилкоксона и Фридмана. Статистически значимыми считались значения при $p < 0,05$. Результаты исследований обработаны при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

Исходные клинко-демографические и ЭхоКГ-параметры пациентов представлены в таблице 1. Исследуемые группы характеризовались преобладанием больных женского пола, сопоставимыми размерами ДМПП и его краев, нормальными значениями фракции выброса левого желудочка, отношением $Q_p/Q_s \geq 1,5$ в 100% случаев ($p > 0,05$). Значимые различия ($p < 0,05$) отмечены при сопоставлении роста, веса и ряда ЭхоКГ-показателей, что было связано с различием в возрасте и предусматривалось дизайном исследования.

Исследуемые группы не различались по размеру имплантированного окклюдера и диаметру системы доставки. С целью снижения инвазивности процедуры и применения интродьюсера минимально возможного диаметра, 67% пациентов младше 3 лет и 30% больных старше 3 лет замер ДМПП сайзинг-баллоном не выполнялся ($p < 0,05$), выбор размера окклюдера осуществлялся на основании данных ЭхоКГ, выполненной на аппарате экспертного класса.

Данная особенность процедуры была возможна с учетом наличия оборудования с высокой разрешающей способностью и значительным опытом врача функциональной диагностики и рентгенэндоваскулярного хирурга, выполняющего операцию.

Даже с учетом избирательного применения сайзинг-баллона успех вмешательства отмечен в 100% случаев как в группе пациентов в возрасте <3 лет, так и в более старшей группе. Клинически значимых сосудистых осложнений в месте доступа не наблюдалось. На протяжении 30 дней и 12 мес. после вмешательства ни в одной из групп не отмечено таких осложнений, как смерть, миграция устройства или необходимость выполнения полостной операции. При контрольной эхокардиографии спустя 30 дней и 12 мес. после имплантации окклюдера в группах остаточного лево-правого сброса выявлено не было. Особенности вмешательства представлены в таблице 2.

Анализируя ЭхоКГ динамику размеров (длина и ширина) правого предсердия к тридцатому дню после транскатетерной коррекции ДМПП, как в группе детей <3 лет ($1,7 \pm 0,6$ лет), так и в группе старше 3 лет ($6,2 \pm 3,2$ лет), отмечено значимое уменьшение дилатации правого предсердия ($p < 0,05$). При этом достигнутый тренд сохранялся и через 12 месяцев после имплантации окклюдера (Рис. 1, А, Б, В, Г).

Обсуждение

Проведенный анализ показал удовлетворительные тридцатидневные и двенадцатимесячные результаты транскатетерной коррекции ДМПП у детей различных возрастных категорий с гемодинамически значимым лево-правым сбросом, что согласуется с данными литературы [7, 12, 14]. В настоящем исследовании не было выявлено значимых преимуществ выполнения эндоваскулярного закрытия ДМПП в раннем возрасте ($1,7 \pm 0,6$ лет) по сравнению с пациентами старше 3 лет ($6,2 \pm 3,2$ лет), однако была убедительно продемонстрирована безопасность (отсутствие значимых кардиоваскулярных событий и осложнений со стороны места доступа) и эффективность, основанная на потенциале положительного ремоделирования правого предсердия в любой из указанных возрастных групп больных.

В исследовании были получены данные о значимой и устойчивой динамике снижения размеров пра-

вого предсердия после транскатетерной коррекции ДМПП ($Qp/Qs \geq 1,5$), как у детей младше, так и старше 3 лет. Важно отметить, что позитивная тенденция отмечена уже к тридцатому дню после имплантации окклюдера и сохранялась на протяжении 12 месяцев наблюдения. Эти результаты указывают на обратимость патологического ремоделирования правого предсердия у детей с ДМПП, как в раннем возрасте ($1,7 \pm 0,6$ лет), так и в группе пациентов дошкольного возраста ($6,2 \pm 3,2$ лет), что является важным прогностическим критерием, ассоциированным с благоприятным отдаленным прогнозом. При этом работы, изучающие влияние коррекции ДМПП во взрослом состоянии показывают противоречивые результаты по влиянию на ремоделирование правых отделов и прогноз, утверждая, что взрослый возраст является серьезным фактором риска развития персистирующих нарушений ритма даже после коррекции порока [14, 15].

Результаты исследования также показали возможность отказа в ряде случаев от замера ДМПП с помощью сайзинг-баллона у детей с несложной анатомией порока и при наличии аппарата ЭхоКГ экспертного класса в сочетании с достаточным опытом специалистов, что способствовало снижению инвазивности транскатетерной процедуры и применению минимально возможного диаметра интродьюсера, что имеет важное значение в лечении пациентов младше 3 лет.

Заключение

У детей со вторичным ДМПП ($Qp/Qs \geq 1,5$) как в раннем ($1,7 \pm 0,6$ лет), так и в более старшем возрасте ($6,2 \pm 3,2$ лет) выполнение транскатетерной коррекции порока ассоциируется с удовлетворительными результатами в виде отсутствия значимых кардиоваскулярных событий и осложнений со стороны места доступа, а также с эффективностью вмешательства, основанной на значимой и устойчивой динамике снижения размеров правого предсердия, что свидетельствует о высоком потенциале положительного ремоделирования в любой из указанных возрастных когорт больных. В случаях с несложной анатомией порока и при наличии аппарата ЭхоКГ экспертного класса в сочетании с достаточным опытом специалистов, возможным является отказ от измерения размера дефекта с помощью сайзинг-баллона.

Литература

- Jacobs J.P., Wernovsky G., Elliott M.J. Analysis of Outcomes for Congenital Cardiac Disease: Can We Do Better? *Cardiology in the Young* 2007; 17(2):145–58.
- Jacobs J.P., Jacobs M.L., Mavroudis C., et al. What is Operative Morbidity? Defining Complications in a Surgical Registry Database: A Report from the STS Congenital Database Task Force and the Joint EACTS-STs Congenital Database Committee. *The Annals of Thoracic Surgery* 2007; 84:1416–21.
- Jacobs J.P., Benavidez O.J., Bacha E.A., et al. The nomenclature of safety and quality of care for patients with congenital cardiac disease: a report of the Society of Thoracic Surgeons Congenital Database Taskforce Subcommittee on Patient Safety. *Supplement to Cardiology in the Young* 2008; 18(2):81–91.
- Strickland M.J., Riehle-Colarusso T.J., Jacobs J.P., et al. The importance of nomenclature for congenital cardiac disease: implications for research and evaluation. *Cardiology in the Young* 2008; 18(2): 92–100.
- Amikulov B.D. Pale Congenital Heart Diseases in Adults. *Cardiovascular Surgery* 2004; 2: 3–9. Russian (Амикулов Б.Д. Врожденные пороки сердца бледного типа у взрослых. *Сердечно-сосудистая хирургия* 2004; 2: 3–9).

6. Sellke F.W., del Nido P.J., Swanson S.J., et al. Sabiston and Spencer Surgery of the chest. Elsevier Saunders 2005; 7:1931–44.
7. Sharygin A.S. Congenital Heart Disease. Moscow: BINOM; 2009. Russian (Шарыгин А.С. Врожденные пороки сердца. Москва: БИНОМ; 2009).
8. Fukuda T., Kashima I., Yoshida S. Surgical treatment of an unusual atrial septal defect: the vestibular defect. *Cardiol Young* 2004; 14:212–4.
9. Sharratt G.P., Webb S., Anderson R.H. The vestibular defect: an interatrial communication due to deficiency in the atrial septal component derived from the vestibular spine. *Cardiol Young* 2003; 1:184–90.
10. Blom N.A., Ottenkamp J., Wenink AG, et al. Deficiency of the vestibular spine in atrioventricular septal defects in human fetuses with down syndrome. *Am J Cardiol.* 2003; 91:180–4.
11. Mavroudis C., Backer C.L. Pediatric Cardiac Surgery. 3rd ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2003.
12. Kouchoukos N.T., Blackstone E.H. Cardiac Surgery. 3rd ed. Philadelphia, PA: Churchill-Livingstone; 2003.
13. Knott-Craig C.J., Goldberg S.P. Emergent surgical retrieval of embolized atrial septal defect closure device: report of a case. *Ann Thorac Surg.* 2008; 85:319–21.
14. Wernovsky G., Rome J.J., Tabbutt S., et al. Guidelines for the Outpatient Management of Complex Congenital Heart Disease. *Congenit Heart Dis.* 2006; 1:10–26.
15. Tarasov R.S., Kartashyan E.S., Ganyukov V.I., et al. Outcomes of endovascular atrial septal defect correction in different ages of children. *Siberian medical journal* 2012; 27(1):49–52. Russian (Тарасов Р.С., Карташян Э.С., Ганюков В.И. и др. Результаты эндоваскулярной коррекции дефекта межпредсердной перегородки у детей раннего и дошкольного возраста. *Сибирский медицинский журнал* 2012; 27(1): 49–52).

Transcatheter correction of atrial septal defects in children of various age groups, its results, and effects on the right atrium remodelling

Tarasov R. S., Kartashyan E. S., Ganyukov V. I., Sizova I. N.

Aim. The issue of safety and effectiveness of endovascular correction of atrial septal defects (ASD) in children aged 0–3 years remains controversial, due to a range of technical challenges and inadequate knowledge on the right atrium remodelling consequences in children across age groups. We analysed the in-hospital, 30-day, and long-term (12 months) outcomes of transcatheter correction of secundum ASD and occluder implantation in 89 children.

Material and methods. All patients were divided into two groups: Group 1 (n=49) – younger children (mean age $1,7 \pm 0,6$ years) who were operated before the age of 3; and Group 2 (n=40) – older children (mean age $6,2 \pm 3,2$ years), who underwent the surgery after the age of 3. In both groups, no in-hospital or long-term (12 months) adverse effects, such as death, occluder migration, or the need for open surgery, were registered.

Results. By Day 30 after the surgery, both groups demonstrated a consistent, significant reduction in mean size of right atrium, which persisted for the next 12 months ($p < 0,05$).

Conclusion. In children aged 0–3 years, endovascular correction of ASD is safe and effective. It is also beneficial in terms of right atrium remodelling effects, both in younger children (mean age $1,7 \pm 0,6$ years) and in older children (mean age $6,2 \pm 3,2$ years).

Russ J Cardiol 2013, 3 (101): 40–44

Key words: transcatheter atrial septal defect closure, occluder implantation in children, right atrium remodelling.

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

РОЛЬ ЦИСТАТИНА С В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ В ГОСПИТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Шафранская К. С., Кашталап В. В., Кузьмина А. А., Груздева О. В., Григорьев А. М., Сумин А. Н., Барбараш О. Л., Барбараш Л. С.

Цель. Оценка клинической значимости цистатина С для прогнозирования риска развития госпитальных осложнений у больных ИБС, подвергшихся коронарному шунтированию.

Материал и методы. С марта по ноябрь 2011 г проанализировано течение периоперационного периода 583 пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. Всем пациентам перед проведением коронарного шунтирования (КШ) выполнялись: цветное дуплексное сканирование периферических артерий, определение концентрации креатинина в сыворотке крови и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD за сутки до и на 7-е сутки после оперативного вмешательства. Концентрацию цистатина С за сутки до и на 7-е сутки после операции определяли у 150 пациентов. Оценивалась частота развития неблагоприятных исходов оперативного вмешательства (инфаркта миокарда, инсульта, острой почечной недостаточности, ремедиастинотомии) в госпитальном периоде. У всех пациентов определяли балл по аддитивной шкале риска EuroSCORE.

Результаты. Не было получено статистически достоверных различий концентрации креатинина в сыворотке крови и СКФ как до операции, так и после операции между пациентами группы низкого, среднего и высокого риска EuroSCORE. В то же время с увеличением риска по шкале EuroSCORE концентрация цистатина С в сыворотке крови увеличивается. Выявлено отсутствие достоверных различий концентрации креатинина в сыворотке крови и СКФ среди пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом как до операции, так и после КШ. В то же время концентрация цистатина С у пациентов с неблагоприятным исходом достоверно больше по сравнению с пациентами с благоприятным исходом за сутки до КШ и на 7-е сутки после него.

Заключение: результаты настоящего исследования позволяют рассматривать цистатин С как универсальный прогностический маркер развития сердечно-сосудистых осложнений и почечной дисфункции у пациентов, подвергшихся КШ.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, цистатин С.

ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Шафранская К. С.* – к.м.н., н.с.отр., лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, Кашталап В. В. – к.м.н., зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, Кузьмина А. А. – н.с.отр., лаборатории гомеостаза, Груздева О. В. – к.м.н., зав. лабораторией гомеостаза, Григорьев А. М. – врач, сердечно-сосудистый хирург, Сумин А. Н. – д.м.н., профессор, зав.отделом, Барбараш О. Л. – д.м.н., профессор, директор, Барбараш Л. С. – академик РАМН, главный н.с.отр.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kssh_83@mail.ru; 650002, тел. +73842-64-32-79, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.

АГ – артериальная гипертензия, АНК – артерии нижних конечностей, АПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИК – искусственное кровообращение, ИМТ – индекс массы тела, ИМ – инфаркт миокарда, КШ – коронарное шунтирование, МФА – мультифокальный атеросклероз, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОПН – острая почечная недостаточность, ОПП – острое повреждение почек, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФВ – фракция выброса, ФК – функциональный класс, ХЗП – хроническое заболевание почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЭКА – экстракраниальные артерии.

Рукопись получена 26.10.2012

Принята к публикации 16.05.2013

Российский кардиологический журнал 2013, 3 (101): 45-50

В последние годы наиболее эффективным методом лечения ишемической болезни сердца (ИБС) является коронарное шунтирование (КШ) [1]. Несмотря на достигнутые успехи как в технике выполнения коронарного шунтирования, так и в послеоперационном ведении пациентов, такие грозные осложнения, как инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, острое повреждение почек (ОПП) с развитием почечной недостаточности, являются лидирующими в причинах госпитальной летальности после коронарного шунтирования. Одним из актуальных направлений в современной кардиологии является поиск новых технологий как первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий, что, безусловно, и предопределяет создание высокочувствительных и специфичных моделей стратификации риска госпитальных осложнений. Использование систем прогнозирования для оценки риска оперативного вмешательства в кардиохирургии является общепринятой практикой [2]. Ранее нами показано, что шкала EuroSCORE продемонстрировала надежность в отношении риска развития госпитальных осложнений у пациентов с мультифокальным атеросклерозом, подвергшихся коронарному шунтирова-

нию [3]. В то же время в последние годы ведется активный поиск новых высокочувствительных биологических маркеров, которые смогут прогнозировать риск развития ранних госпитальных осложнений и, особенно, острого повреждения почек еще до наступления первых клинических проявлений. По мнению некоторых авторов, таким ранним маркером может быть цистатин С. Целью настоящего исследования явилась оценка клинической значимости цистатина С для прогнозирования риска развития госпитальных осложнений у больных ИБС, подвергшихся коронарному шунтированию.

Материал и методы

Протокол исследования соответствовал стандартам биоэтического комитета, входящим в состав Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН (НИИ КПССЗ), разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию

N	583
Мужчин	466 (80%)
Медиана возраста, лет	59 (54–64)
Артериальная гипертензия	499 (85,6%)
Дислипидемия	280 (48%)
Курение	202 (34,6%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	48 (8,2%)
Инсульт в анамнезе	45 (7,7%)
III–IV ФК стенокардии	221 (37,9%)
III ФК ХСН	155 (26,5%)
Периферический атеросклероз	204 (35%)
Сахарный диабет 2 типа	94 (16%)
Заболевания почек	235 (40%)

Сокращения: ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. С марта по ноябрь 2011 г проанализировано течение периоперационного периода 583 пациентов (466 мужчин и 117 женщин), подвергшихся коронарному шунтированию в ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН. Возраст пациентов составил от 54 до 64 (средний возраст – 59 ± 5) лет. Всем пациентам перед проведением КШ выполнялось цветное дуплексное сканирование периферических артерий, определение концентрации креатинина в сыворотке крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) за сутки до и на 7-е сутки после оперативного вмешательства. Концентрацию цистатина С за сутки до и на 7-е сутки после операции определяли у 150 пациентов. Референтные значения цистатина С в сыворотке крови, по данным последних

исследований, составляют 0,52–0,90 мг/л для женщин и 0,56–0,98 мг/л для мужчин.

У всех пациентов определяли балл по аддитивной шкале риска EuroSCORE. Показаниями для проведения КШ были значимые стенозы коронарных артерий, по данным коронароангиографии – более 75%, в сочетании с клиникой ИБС. В таблице 1 представлена клинико-anamnestическая характеристика пациентов.

Большинство пациентов до операции принимали бета-блокаторы – 560 (96%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – 570 (97,7%), антагонисты кальция – 532 (91%), нитраты пролонгированного действия – 210 (36%) пациентов, статины – 160 (27%) пациентов. Антиагреганты принимали 583 (100%) пациента, однако за 7 суток до операции они отменялись, и пациентам с высоким функциональным классом (ФК) стенокардии был назначен низкомолекулярный гепарин.

Проведение у всех пациентов перед КШ цветного дуплексного сканирования некоронарных бассейнов позволило прийти к выводу о том, что только 222 (38%) пациентов с ИБС имели изолированное поражение коронарного русла. Основным пораженным сопутствующий бассейн оказался экстракраниальным. С учетом поражения артерий от 50% и более признаки мультифокального атеросклероза (МФА) с поражением экстракраниальных артерий (ЭКА) выявлены у 83 (14,2%) пациентов, а у 94 (16%) пациентов выявлено поражение артерий нижних конечностей (АНК), поражение двух бассейнов (АНК и ЭКА) имели 27 (4,6%) пациентов.

Исследуемая группа пациентов соответствовала нормальному распределению. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA 8.0.360.0 for Windows фирмы StatSoft, Inc. (США). Полученные данные представлены в виде медианы и интеркварти-

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию, по группам риска EuroSCORE

	Низкий риск ⁽¹⁾ N=354	Средний риск ⁽²⁾ N=172	Высокий риск ⁽³⁾ N=57	p
АГ	298 (84%)	153 (88,95%)	48 (84,2%)	$p_{1,2}=0,1$; $p_{1,3}=0,8$; $p_{2,3}=0,4$
Дислипидемия	177 (50%)	77 (44,7%)	26 (45,6%)	$p_{1,2}=0,2$; $p_{1,3}=0,5$; $p_{2,3}=0,9$
ИМТ, кг/м	28 (24,7–30,8)	28 (25–31)	27 (24,4–30,4)	$p_{1,2}=0,6$; $p_{1,3}=0,4$; $p_{2,3}=0,3$
Курение	135 (38%)	55 (32%)	12 (21%)	$p_{1,2}=0,1$; $p_{1,3}=0,01$; $p_{2,3}=0,1$
ИМ в анамнезе	14 (3,9%)	20 (11,6%)	14 (24,5%)	$p_{1,2}=0,0008$; $p_{1,3}=0,0000$; $p_{2,3}=0,01$
III–IV ФК стенокардии	123 (34,75%)	66 (38,37%)	18 (31,58)	$p_{1,2}=0,7$; $p_{1,3}=0,01$; $p_{2,3}=0,04$
III ФК ХСН	81 (22,8%)	49 (28,5%)	25 (43,86%)	$p_{1,2}=0,9$; $p_{1,3}=0,9$; $p_{2,3}=0,8$
ОНМК в анамнезе	17 (4,8%)	18 (10,47%)	10 (17,5%)	$p_{1,2}=0,01$; $p_{1,3}=0,0009$; $p_{2,3}=0,1$
Заболевания почек в анамнезе	130 (36,7%)	75 (43,6%)	30 (52,6%)	$p_{1,2}=0,1$; $p_{1,3}=0,02$; $p_{2,3}=0,2$
СД 2 типа	49 (13,8%)	34 (19,7%)	11 (19,3%)	$p_{1,2}=0,08$; $p_{1,3}=0,2$; $p_{2,3}=0,9$
ФВ, %	59 (50–64%)	54 (42,5–63)	52 (44–60)	$p_{1,2}=0,02$; $p_{1,3}=0,002$; $p_{2,3}=0,2$

Сокращения: АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, ФВ – фракция выброса, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 3

Операционные характеристики пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию

	Низкий риск ⁽¹⁾ N=354	Средний риск ⁽²⁾ N=172	Высокий риск ⁽³⁾ N=57	p
Плановое	262 (74%)	163 (94,7%)	49 (85,96%)	p > 0,05
Срочное	19 (5,37%)	8 (4,65%)	6 (10,5%)	
Экстренное	1 (0,28%)	0	2 (3,5%)	
Спасительное	1 (0,28%)	0	0	
ИК	320 (90%)	147 (85,47%)	48 (84,2%)	p _{1,2} =0,09; p _{1,3} =0,2; p _{2,3} =0,9
Длительность ИК, мин	101 (82–101)	100 (85–115)	101 (95–120)	p _{1,2} =0,03; p _{1,3} =0,0009; p _{2,3} =0,02
Медиана количества шунтов	3 (2–4)	2 (2–3)	3 (2–3)	p _{1,2} =0,000008; p _{1,3} =0,1; p _{2,3} =0,07
Полная реваскуляризация	300 (85%)	120 (69%)	15 (26,7%)	p _{1,2} =0,005; p _{1,3} =0,001; p _{2,3} =0,002

Сокращение: ИК – искусственное кровообращение.

тильного интервала (25-й и 75-й процентиля), средней величины и доверительного интервала. Две независимые группы сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни, три и более – с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу-Уоллису с последующим парным сравнением групп тестом Манна-Уитни с применением поправки Бонферрони при оценке значения p. Уровень статистической значимости (p) принимался равным 0,05.

Результаты

При оценке риска неблагоприятного исхода оперативного вмешательства на коронарных артериях с использованием классической шкалы EuroSCORE найдено, что 354 (60,7%) пациентов имеют низкий риск, 172 (29,5%) пациентов – средний риск и 57 (9,7%) пациентов – высокий риск. Пациенты низкого риска были моложе, по сравнению с пациентами среднего и высокого риска. Медиана возраста пациентов низкого риска составила 58,0 (53,0–63,0) лет, среднего – 61,0 (55,0–66,0) (p=0,000080), а высокого риска – 61,0 (55,0–66,0) лет (p=0,01). В таблице 2 представлена клиническая характеристика пациентов, подвергшихся КШ, по группам риска EuroSCORE. Увеличение риска по EuroSCORE ассоциировалось с увеличением клинической тяжести пациентов.

Большинству пациентов операция коронарного шунтирования выполнялась в плановом порядке. В таблице 3 представлены операционные характеристики пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию.

Традиционное использование в шкале EuroSCORE значения креатинина плазмы более 200 мкмоль/л в качестве фактора риска неблагоприятного исхода оперативного вмешательства отражает уже свершившийся факт почечного повреждения. В настоящем исследовании не было получено статистически достоверных различий концентрации креатинина в сыворотке крови и СКФ как до операции, так и после операции между пациентами групп низкого, среднего и высокого риска EuroSCORE. В то же время с увеличением риска по шкале EuroSCORE концентрация

цистатина С в сыворотке крови увеличивалась (табл. 4).

При анализе госпитального периода наблюдения выявлено 11 (1,8%) летальных исходов в связи с развитием острой сердечно-сосудистой и почечной недостаточности. Острый инфаркт миокарда зарегистрирован у 2 (0,5%) пациентов низкого риска и у 1 (1,75%) пациента высокого риска (p=0,3). Инсульт выявлен у 3 (0,85%) пациентов группы низкого риска, у 1 (0,5%) пациента группы среднего риска и у 2 (3,5%) пациентов высокого риска (p>0,05). Выявлено статистически значимое различие в частоте развития острой почечной дисфункции между пациентами групп низкого и высокого риска. Острая почечная недостаточность (ОПН) развилась у 2 (0,5%) пациентов группы низкого риска, у 4 (2,3%) пациентов группы среднего риска, у 6 (10,5%) пациентов высокого риска (p_{1,2}=0,4; p_{1,3}=0,0001; p_{2,3}=0,02). Прогрессирование уже имеющейся почечной недостаточности выявлено у 2 (0,56%) пациентов группы низкого риска и у 2 (1,1%) пациентов группы среднего риска. Ремедиастинотомия по поводу кровотечения выполнялась у 1 (0,3%) пациента низкого риска, у 3 (1,7%) пациентов среднего риска и у 3 (5,2%) пациентов высокого риска (p_{1,2}=0,4; p_{1,3}=0,004; p_{2,3}=0,3).

В комбинированную конечную точку вошли развитие смерти, ИМ, инсульта, транзиторной ишемической атаки, острого повреждения почек, энцефалопатии, выполнение ремедиастинотомии по поводу кровотечения. Наличие хотя бы одного из перечисленных событий является проявлением неблагоприятного госпитального исхода. У 32 (5,5%) пациентов зарегистрирован неблагоприятный исход. В итоговый анализ не вошли пациенты, чья смерть наступила ранее седьмых суток после коронарного шунтирования – 3 (0,5%) пациентов. Анализируя лабораторные данные умерших пациентов, чья смерть наступила ранее 7-х суток после выполненного коронарного шунтирования, нашли, что среднее значение концентрации цистатина С в сыворотке крови за сутки до операции составило 1,86 (1,7–2,0) мг/л.

Выявлено отсутствие достоверных различий кон-

Таблица 4

Динамика почечных маркеров в сыворотке крови у пациентов различных групп риска по шкале EuroSCORE

		Низкий риск ⁽¹⁾ N=354	Средний риск ⁽²⁾ N=172	Высокий риск ⁽³⁾ N=57	p
Концентрация креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л)	До операции	100 (85–117)	96,5 (77,5–116)	100 (83–116)	$p_{1,2}=0,1$; $p_{1,3}=0,8$; $p_{2,3}=0,5$
	7-е сутки	77 (65–93)	81 (69–98,5)	81 (69–107)	$p_{1,2}=0,09$; $p_{1,3}=0,1$; $p_{2,3}=0,6$
СКФ (мл/мин/1,73м)	До операции	85 (70–107)	86 (68–102,4)	78 (66,6–98)	$p_{1,2}=0,2$; $p_{1,3}=0,05$; $p_{2,3}=0,2$
	7-е сутки	80 (57–111)	71 (61–121)	71 (41–108,7)	$p_{1,2}=0,9$; $p_{1,3}=0,5$; $p_{2,3}=0,5$
Концентрация цистатина С в сыворотке крови (мг/л)	До операции	1,1 (1,09–1,5)	1,2 (1,1–1,64)	1,4 (1,1–1,8)	$p_{1,2}=0,2$; $p_{1,3}=0,03$; $p_{2,3}=0,02$
	7-е сутки	0,95 (0,82–1,05)	1,5 (1,05–1,9)	1,8 (1,3–2,5)	$p_{1,2}=0,0035$; $p_{1,3}=0,0004$; $p_{2,3}=0,02$

Сокращение: СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

центрации креатинина в сыворотке крови и СКФ среди пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом, как до операции, так и после КШ. В то же время концентрация цистатина С у пациентов с неблагоприятным исходом была достоверно больше по сравнению с пациентами с благоприятным исходом за сутки до КШ и на 7-е сутки после него (табл. 5).

При анализе отдельных сердечно-сосудистых событий у пациентов с периоперационным ИМ концентрация цистатина С до операции составила 1,5 (1,3–1,7) мг/л, а у пациентов без ИМ – 0,9 (0,7–1,27) мг/л ($p=0,01$). Медиана концентрации цистатина С у пациентов с инсультом составила 1,48 (1,3–1,6) мг/л, у пациентов без инсульта – 0,9 (0,8–1,2) ($p=0,01$). У пациентов с развитием в раннем послеоперационном периоде острой почечной недостаточности медиана концентрации цистатина С до операции составила 1,5 (1,3–1,68) мг/л, у пациентов без ОПН – 1,2 (1,0–1,27) мг/л ($p=0,05$).

Обсуждение

Традиционно шкала EuroSCORE используется для прогнозирования риска госпитальной летальности у пациентов, подвергшихся КШ. В последнее время появились данные о том, что эта шкала “занижает” риск развития периоперационных осложнений. Аддитивная и логистическая шкалы EuroSCORE продемонстрировали надежность при прогнозировании риска госпитальной летальности после коронарного шунтирования [4]. Одним из достоинств этой прогностической системы является учет в шкалеотяг-щающих предоперационных факторов риска, в том числе наличие повышенного уровня креатинина – выше 200 мкмоль/л [4, 5]. Кроме того, эта шкала проста в подсчете баллов. В последнее время появился ряд статей, указывающих на высокий процент ложных результатов прогноза [4]. В настоящее время ведутся дискуссии о модификации шкалы либо создании принципиально иных шкал, основанных на использовании высокочувствительных биологических маркеров, способных прогнозировать еще

в дооперационном периоде развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых, почечных и других осложнений.

К наиболее изученным биомаркерам относятся натрийуретические пептиды (мозговой и предсердный), кардиоспецифичные тропонины и показатели, характеризующие функцию почек [5].

Интерес к последним легко объяснить. С одной стороны, почечная недостаточность служит независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [6], а у лиц с установленным диагнозом ИБС наличие хронического заболевания почек (ХЗП) – такой же значимый предиктор неблагоприятного прогноза, как сахарный диабет или артериальная гипертензия [7]. С другой стороны, уровень креатинина является общепринятым лабораторным тестом, простым для определения, и в то же время относится к расчетным методам определения скорости клубочковой фильтрации.

Однако повышение уровня креатинина в сыворотке крови может зависеть не только от функций почек, но и от множества других факторов, не связанных с системой выделения [8]. Основным ограничением диагностики ОПН является позднее повышение уровня креатинина: определено, что во многих случаях оно происходит лишь через 24–48 часов после развития острого повреждения почек. Объяснением этому может быть тот факт, что почки обладают значительным функциональным резервом, поэтому концентрация креатинина не изменяется до тех пор, пока не утрачено 60% почечной паренхимы. Однако для ранней диагностики острой почечной недостаточности на I и II стадиях по принятым в ведущих клиниках критериям RIFLE [9, 10] необходимы более чувствительные маркеры, чем повышение уровня креатинина в крови.

Ограничения применения СКФ сводятся к вышеперечисленным причинам, поскольку основным критерием расчета СКФ является тот же креатинин крови.

В связи с этим в течение последних нескольких лет идет активный поиск биологических маркеров,

Таблица 5

Динамика концентрации креатинина, цистатина С и СКФ у пациентов с различным исходом КШ

		Благоприятный исход	Неблагоприятный исход	p
Концентрация креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л)	До операции	97,4 (78,5–116,0)	100 (83,0–116,0)	p=0,1
	7-е сутки	77,0 (65,0–94,0)	82,0 (70,0–107,0)	p=0,09
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	До операции	72,5 (69,4–104,5)	70,4 (61,5–98,7)	p=0,09
	7-е сутки	70,5 (57,6–109,8)	69 (41,1–85,8)	p=0,4
Концентрация цистатина С в сыворотке крови (мг/л)	До операции	1,1 (0,85–1,27)	1,55 (1,3–1,65)	p=0,03
	7-е сутки	1,01 (0,86–1,23)	1,8 (1,5–2,0)	p=0,001

Сокращение: СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

которые обладают большей чувствительностью и специфичностью, чем креатинин, на ранних стадиях острого повреждения почек, еще до клинических проявлений. По мнению некоторых авторов, таким маркером, который, вероятно, может стать альтернативой традиционным показателям функции почек, является цистатин С, рассматривающийся в настоящее время не только как ранний предиктор острого повреждения почек, но и как показатель сердечно-сосудистого риска и фактор кардио-ренального континуума, требующий динамической оценки у больных ишемической болезнью сердца при планировании коронарного шунтирования [11].

Развитие почечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде является одной из ведущих причин смертности у пациентов, подвергшихся КШ [1]. Таким образом, адекватная оценка риска нарушения функций почек с помощью “новых” биомаркеров может иметь большую прогностическую ценность, чем традиционные методы, основанные на количественном определении показателей, повышающихся тогда, когда появляется уже развернутая стадия острой почечной дисфункции.

Цистатин С – эндогенный ингибитор цистеиновых протеаз, относящийся ко второму типу семейства цистатинов. Он представляет собой негликозилированный основной белок с низкой молекулярной массой (13кДа), состоящий из цепочки 120 аминокислот [12, 13] и экспрессирующийся практически во всех клетках органов человека [14, 15]. Цистатин С обнаруживается во всех биологических жидкостях в достаточно высоких концентрациях. Он продуцируется в организме с постоянной скоростью, а низкая молекулярная масса позволяет ему свободно фильтроваться через клубочковую мембрану [11, 12]. Уровень цистатина С относительно стабилен в системной циркуляции и относительно легок для определения [13]. Многочисленные данные, полученные за последние годы, позволяют позиционировать цистатин С как более точный и ранний, чем креатинин, маркер нарушения функций почек [14]. В когортном исследовании Cardiovascular Health Study у 4637 пожилых пациентов установлено, что повышение

концентрации цистатина С прямо связано с риском смерти от всех причин, тогда как не было обнаружено различий по частоте сердечно-сосудистых осложнений и смерти в зависимости от уровня креатинина [15]. Кроме того, показано, что повышенный уровень цистатина С является независимым предиктором не только сердечно-сосудистых осложнений и смерти от любых причин, но и новых случаев сердечной недостаточности и заболевания периферических артерий [15].

Продemonстрированное превосходство цистатина С перед креатинином и расчетной СКФ в стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений в различных популяциях позволяет ставить вопрос, не отражает ли цистатин С нечто большее, чем только почечную функцию.

Задачей нашего исследования явился анализ прогностической роли цистатина С в отношении развития осложнений госпитального периода у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию.

В настоящем исследовании не было получено достоверных различий по уровню креатинина в сыворотке крови до операции среди пациентов различных групп риска по EuroSCORE. При этом уровень цистатина С в сыворотке крови до операции был достоверно выше у пациентов групп среднего и высокого риска по шкале EuroSCORE, по сравнению с пациентами низкого риска.

При анализе данных, полученных на 7-е сутки после КШ, не выявлено достоверных различий по уровню креатинина у пациентов различных групп риска по шкале EuroSCORE. В то же время цистатин С показал статистически значимое увеличение его концентрации в сыворотке крови у пациентов среднего и высокого риска по сравнению с пациентами низкого риска. Кроме того, выявлены повышенные значения цистатина С в сыворотке крови до операции у пациентов, умерших ранее 7-х суток после КШ.

По частоте развития сердечно-сосудистых осложнений установлено, что у пациентов с развитием ИМ или инсульта в послеоперационном периоде значения цистатина С достоверно более высокие по сравнению с пациентами без ИМ или инсульта. Значения

цистатина С у пациентов с развитием острой почечной недостаточности были также более высокими по сравнению с пациентами без ОПН.

Анализ уровня цистатина С у пациентов с комбинированным госпитальным исходом выявил статистически достоверно более высокие концентрации цистатина С как в дооперационном, так и в послеоперационном периоде у пациентов с неблагоприятным исходом КШ, тогда как такие показатели почечной дисфункции, как креатинин и СКФ, не проявили значимых различий у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом ни до, ни после опера-

ции. Таким образом, можно предположить, что определение цистатина С, который отражает доклиническую стадию острого повреждения почек, до и после операции позволяет более точно прогнозировать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных осложнений в госпитальном периоде КШ.

Результаты настоящего исследования позволяют рассматривать цистатин С как универсальный прогностический маркер развития сердечно-сосудистых осложнений и почечной дисфункции у пациентов, подвергшихся КШ.

Литература

1. Avaliani V. M. Specifics of coronary artery bypass surgery in patients with systemic atherosclerosis. *Arhangel'sk*: 2007; 223 (Авалиани В. М. Особенности аортокоронарного шунтирования у больных системным атеросклерозом Авалиани В. М. Архангельск: 2007; 223).
2. Methodology manual and policies from the ACCF/AHA Task Force on Practice Guidelines. 2010 Jun. 88 p. American College of Cardiology Foundation and American Heart Association, Inc.
3. Shafranskaja K. S., Barbarash O. L., Barbarash L. S. et al. Possibility of modified EUROSCORE use to assess one-year prognosis in polyvascular atherosclerosis patients after coronary artery bypass surgery. *Patologija krovoobrasnenija i kardiologija*. 2010; 2: 52–6. (Шафранская К. С., Барбараш О. Л., Барбараш Л. С. и др. Возможность использования модифицированной шкалы EUROSCORE для оценки годового прогноза коронарного шунтирования у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. *Патология кровообращения и кардиология*. 2010; 2: 52–6).
4. Nilsson J., Algotsson L., Hoglund P. et al. Comparison of 19 pre-operative risk stratification models in open-heart surgery. *J. Eur Heart* 2006; 27: 867–74.
5. Reznichenko N. E., Panfilova E. Ju., Evdokimova M. A. et al. Cystatin C level is independently associated with adverse outcomes in patients after acute coronary syndrome with normal or mildly reduced renal function. *Kardiologija* 2011; 6: 4–10. (Резниченко Н. Е., Панфилова Е. Ю., Евдокимова М. А. и др. Уровень цистатина С независимо связан с риском развития неблагоприятного исхода у лиц, перенесших обострение ишемической болезни сердца, и имеющих нормальную или незначительно сниженную функцию почек. *Кардиология* 2011; 6: 4–10).
6. Go A. S., Chertow G. M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–305.
7. Thakar CV, Worley S, Arrigain S et al. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: Modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int* 67:1112–9, 2005.
8. Uchino S. Serum creatinine. *Curr. Opin. Crit. Care* 2010. (in this issue).
9. Chertow G. M., Soroko S. H., Paganini E. P. et al. Mortality after acute renal failure: Models for prognostic stratification and risk adjustment. *Kidney Int* 2006; 70: 1120–6.
10. Ermolenko V. M., Nikolaev A. Ju. Acute renal failure. M.: "GOJETAR-MED", 2010. (Ермоленко В. М., Николаев А. Ю. Острая почечная недостаточность. М.: "ГОЭТАР-МЕД", 2010).
11. Shlipak M. G., Sarnak M. J., Katz R. et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005; 352: 2049–60.
12. Shlipak M. G., Katz R., Fried L. F. et al. Cystatin-C and mortality in elderly persons with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 268–71.
13. Laura P., Stefano T., Daniela L. et al. Cystatin C and Estimates of Renal Function: Searching for a Better Measure of Kidney Function in Diabetic Patients. *Clin Chem* 2007; 53: 480–8.
14. Shlipak M. G. Cystatin C: research priorities targeted to clinical decision making. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 358–61.
15. Sukhova G. K., Wang B. Libby P. et al. Cystatin C deficiency increases elastic lamina degradation and aortic dilatation in apolipoprotein E-null mice. *Circulat Res* 2005; 96: 368–75.

Cystatine C role in predicting the in-hospital adverse outcomes of coronary artery bypass graft surgery

Shafranskaya K. S., Kashtalap V. V., Kuzmina A. A., Gruzdeva O. V., Grigoriev A. M., Sumin A. N., Barbarash O. L., Barbarash L. S.

Aim. To assess the clinical value of cystatin C for the prediction of the in-hospital complication risk among patients with coronary heart disease (CHD) who underwent coronary artery bypass graft surgery (CABG).

Material and methods. The perioperative period data were analysed for 583 patients who underwent CABG in March–November 2011. Before the surgery, all patients underwent colour duplex ultrasound of peripheral arteries. One day before CABG and at Day 7 after the surgery, serum levels of creatinine and glomerular filtration rate (GFR; MDRD formula) were assessed. In 150 participants, cystatin C concentration was measured one day before the surgery and at Day 7 after CABG. The incidence of in-hospital adverse outcomes of CABG, such as myocardial infarction, stroke, acute renal failure, and repeat mediastinotomy, was evaluated. In all participants, the risk levels by the EuroSCORE scale were measured.

Results. Pre- and post-surgery levels of serum creatinine and GFR did not differ significantly between the low, intermediate, and high EuroSCORE risk groups.

Moreover, pre- and post-CABG levels of serum creatinine and GFR were similar in patients with favourable and adverse outcomes. However, the concentration of cystatin C, both before and after CABG, was significantly higher in patients with adverse outcomes, compared to participants with favourable outcomes.

Conclusion. These findings suggest that cystatin C could be used as a universal prognostic marker of cardiovascular complications and renal dysfunction in post-CABG patients.

Russ J Cardiol 2013, 3 (101): 45–50

Key words: coronary artery bypass graft surgery, cystatin C.

Research Institute of Complex Cardiovascular Problems, Kemerovo, Russia.

КОРРЕКЦИЯ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АТОРВАСТАТИНА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Юбицкая Н. С., Антонюк М. В., Янькова В. И.

Цель. Изучение изменений антиоксидантного статуса и глюкозо-инсулинового гомеостаза у пациентов с метаболическим синдромом под влиянием аторвастатина и возможности коррекции выявленных нарушений с использованием коэнзима Q_{10} .

Материал и методы. В исследование включены 44 пациента с метаболическим синдромом. Первую группу составили 21 человек, получавшие аторвастатин, вторую группу – 23 пациента, принимавшие аторвастатин и коэнзим Q_{10} в течение 1 года. Клинико-лабораторное обследование включало определение показателей липидного, углеводного обменов, системы перекисного окисления липидов и антиоксидантный статус.

Результаты. Установлено, что аторвастатин угнетает антиоксидантную систему, а также способствует увеличению инсулинорезистентности при МС. Комбинированная терапия аторвастатином и коэнзимом Q_{10} , повышая антиоксидантную защиту, нивелирует интенсификацию свободнорадикального окисления липидов, индуцированную приемом статина, и не оказывает негативного влияния на состояние углеводного обмена у пациентов с МС.

Заключение. Применение аторвастатина и коэнзима Q_{10} позволяет достичь гиполлипидемического эффекта, оптимизировать процессы липопероксидации, повысить антиоксидантный статус, минимизировать нежелательное негативное влияние статина на состояние глюкозо-инсулинового обмена у пациентов с МС.

Российский кардиологический журнал 2013, 3 (101): 51-55

Метаболический синдром (МС) характеризуется абдоминальным ожирением, снижением чувствительности тканей к инсулину и гиперинсулинемией, нарушениями углеводного, липидного метаболизма, артериальной гипертензией. Часто встречаемым компонентом МС является дислипидемия, сопровождающаяся высокой концентрацией триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности, снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности [1]. Адекватный гиполлипидемический контроль – один из основных принципов лечения пациентов с МС, ведущий к снижению сердечно-сосудистого риска. К препаратам целевой гиполлипидемической терапии относятся статины [2, 3]. Известно, что гиполлипидемическое действие статинов основано на их способности ингибировать активность фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы, катализирующего образование малоновой кислоты. Однако, согласно схеме ингибирования статинами синтеза холестерина, возможно также снижение под воздействием статинов биосинтеза коэнзима ($Co Q_{10}$) – одного из основных клеточных антиоксидантов, защищающего фосфолипидный слой клеточной мембраны от воздействия свободных радикалов [4]. Интенсификация свободнорадикального окисления липидов, имеющая патогенетическое значение при формировании

Ключевые слова: метаболический синдром, статины, антиоксиданты, перекисное окисление липидов, коэнзим Q_{10} .

Владивостокский филиал ФГБУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания" Сибирского отделения РАМН – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, Владивосток, Россия.

Юбицкая Н. С.* – к. м.н., н. сотр. лаборатории восстановительного лечения, Антонюк М. В. – д. м.н., профессор, зав. лабораторией восстановительного лечения, Янькова В. И. – к. б.н., ученый секретарь.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author), natalia.yb@mail.ru

МС – метаболический синдром, $Co Q_{10}$ – коэнзим Q_{10} , ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ОХС – общий холестерин, апоА1 – аполипопротеин А1, апоВ – аполипопротеин В, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ПОЛ – перекисное окисление липидов, МДА – малоновый диальдегид, АОЗ – антиоксидантная защита, ГП – восстановленный глутатион, ГП – глутатионпероксидаза, ГР – глутатионредуктаза, АОА – антиоксидантная активность.

Рукопись получена 02.08.2012

Принята к публикации 16.05.2013

МС, в условиях статининдуцированного дефицита $Co Q_{10}$ может приводить к неблагоприятным последствиям [4–7]. В этой связи правомерно возникает вопрос о целесообразности назначения антиоксиданта $Co Q_{10}$ больным с МС, получающим статины. В литературе данные по этому вопросу противоречивы [1, 4, 6].

Статином, обладающим высокой эффективностью и хорошей переносимостью при длительном применении, является аторвастатин [8]. Однако неоднозначным является его влияние на углеводный обмен. Как побочное действие со стороны обмена веществ разработчики аторвастатина и его дженериков отмечают возможность развития как гипер-, так и гипогликемии. Такой побочный эффект препарата может ограничивать его применение при лечении пациентов с МС.

Целью исследования явилось изучение изменений антиоксидантного статуса и глюкозо-инсулинового гомеостаза у пациентов с МС под влиянием аторвастатина и возможности коррекции выявленных нарушений с использованием $Co Q_{10}$.

Материал и методы

В открытое проспективное контролируемое исследование включены 44 пациента с метаболическим синдромом (12 мужчин, 32 женщины; средний возраст – $52,6 \pm 1,5$ лет). Метаболический

Таблица 1

Результаты динамического наблюдения за пациентами с метаболическим синдромом, М±m

Показатель	I группа (n=21)			II группа (n=23)		
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
		через 6 месяцев	через 12 месяцев		через 6 месяцев	через 12 месяцев
Глюкоза, ммоль/л	5,7±0,27	6,1±0,36**	5,5±0,31	5,3±0,14	5,3±0,12	5,3±0,18
Инсулин, мкЕд/мл	14,3±2,2	15,9±2,6**	17,1±4,2**	14,0±1,1	14,1±1,5	14,5±1,3
Индекс НОМА	4,1±0,5	4,9±1,1**	4,6±1,1**	3,2±0,3	2,9±0,4**	3,2±0,3
ТГ, ммоль/л	1,88±0,1	1,03±0,1	1,33±0,22	1,90±0,3	1,59±0,2**	1,76±0,1
ОХС, ммоль/л	6,1±0,2	4,7±0,3**	4,9±0,5**	5,7±0,2	4,6±0,2**	5,2±0,1**
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,05±0,05	1,08±0,14	1,10±0,07	1,03±0,04	1,27±0,08*	1,32±0,04*
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,85±0,05	0,40±0,09**	0,60±0,10**	0,97±0,15	0,72±0,09	0,76±0,08**
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,06±0,3	2,87±0,5**	3,15±0,5**	3,47±0,3	2,53±0,2**	3,20±0,1**
апоА1, мг/дл	147,5±7,9	148,4±8,6**	143,7±7,0**	151,5±5,4	152,7±7,1**	159,8±7,4**
апоВ, мг/дл	141,9±10,7	152,3±13,3**	125,8±9,5**	137,0±5,6	105,0±9,9**	135,9±5,4**
апоВ/апоА1	1,01±0,09	1,06±0,13*	0,87±0,09**	0,95±0,04	0,66±0,06*	0,95±0,09*

Примечание: достоверность по отношению к исходному показателю: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

синдром диагностировали в соответствии с рекомендациями ВНОК (2009 г.). Исследование проводили согласно Хельсинской декларации (2008 г.) после получения у пациентов информированного согласия. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения. Первую группу составили 21 человек, получавшие аторвастатин, вторую группу – 23 пациента, принимавшие аторвастатин и Ко Q₁₀. Пациенты обеих групп получали ежедневно аторвастатин в дозе 20 мг/сут. Ко Q₁₀ назначали в суточной дозе 30 мг/сут (10 капель) ежедневно в течение 8 недель с последующим перерывом 8 недель (3 курса приема Ко Q₁₀ в течение 1 года).

Длительность наблюдения составила 12 месяцев. Клинико-лабораторное обследование проводилось всем пациентам в начале наблюдения, через 6 и 12 месяцев.

В сыворотке крови определяли содержание триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), общего холестерина (ОХС), мочевой кислоты, аполипопротеинов А1 (апоА1) и В (апоВ) с помощью стандартных энзимных наборов (фирмы “Ольвекс”, Россия), рассчитывали показатели холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП). Уровень липопероксидации оценивали по содержанию конечного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) – малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах крови. Для характеристики системы антиоксидантной защиты

(АОЗ) измеряли показатели ферментативного глутатионзависимого звена в цельной крови: содержание восстановленного глутатиона (ГЛ), активность глутатионпероксидазы (ГП) и глутатионредуктазы (ГР); определяли интегральный показатель антиоксидантной активности (АОА) в плазме крови [9]. Исследование углеводного обмена включало определение содержания глюкозы (наборы фирмы “Вектор Бест”, Россия) в сыворотке крови натощак и через 2 часа после пероральной нагрузки глюкозой, уровня инсулина иммуноферментным методом (наборы фирмы “DRG – diagnostics”, Германия). Инсулинорезистентность оценивали по критерию НОМА. Значение индекса НОМА больше 2,7 считалось повышенным и соответствовало состоянию инсулинорезистентности.

Переносимость и безопасность терапии аторвастатином оценивали по частоте возникновения побочных эффектов, активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы (наборы фирмы “Ольвекс”, Россия).

Для установления различия средних показателей в сравниваемых группах применяли методы параметрической (критерий Стьюдента) и непараметрической статистики (критерий Вилкоксона) с использованием программного продукта “Statistica 6.0”.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали у пациентов с МС наличие ожирения (индекс массы тела

в I группе составил 36,9, во II – 31,9) и у большинства из них была выявлена инсулинорезистентность (индекс НОМА >2,7). Дислипидемия диагностирована у всех обследованных (табл. 1). Показатели аполипопротеинов (апоА1 и апоВ) в среднем по группе были в пределах значений верхней границы нормы, а их соотношение превышало нормальный уровень. Большинство изучаемых показателей системы ПОЛ-АОЗ у пациентов с МС в обеих группах до приема препаратов не отличалось от нормальных значений [10] за исключением активности глутатионпероксидазы, которая была снижена в I и II группах на 38% ($p<0,01$) и 34% ($p<0,01$), соответственно.

Переносимость аторвастатина у пациентов обеих групп была хорошей. При приеме аторвастатина в дозе 20 мг не было зафиксировано случаев трехкратного повышения предельного уровня аспаратаминотрансферазы или аланинаминотрансферазы, которые являются критерием прекращения приема препарата [2].

При наблюдении в динамике через 6 месяцев приема препаратов у пациентов обеих групп отмечен гиполипидемический эффект. В I группе позитивные изменения липидного спектра крови характеризовались достоверным снижением уровня ОХС на 23%, ХС ЛПНП – на 30% и ХС ЛПОНП – на 53% ($p<0,01$), соотношение показателей апоВ/апоА1 достоверно увеличилось за счет повышения содержания каждого из аполипопротеинов (табл. 1). Дальнейшее лечение пациентов аторвастатином (до 12 мес.) способствовало снижению уровня индивидуальных аполипопротеинов и индекса апоВ/апоА1 до нормального уровня, корректирующее действие по отношению к ОХС и холестерину атерогенных фракций липопротеидов (ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП) сохранялось на прежнем уровне. При этом у пациентов I группы продолжительность курса аторвастатином не влияла на уровень холестерина, связанного с антиатерогенными фракциями липопротеидов – ХС ЛПВП. Также не было выявлено достоверно значимых изменений содержания ТГ крови, тем не менее, уже через 6 месяцев терапии повышенный уровень ТГ оставался лишь у одного человека, у остальных пациентов зафиксированы нормальные значения этого показателя. То есть, прием аторвастатина в дозе 20 мг/сут позволяет достоверно снизить содержание ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и апоВ. Полученные данные согласуются с литературными. Известно, что аторвастатин является одним из немногих ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы, оказывающих выраженное гиполипидемическое действие на уровни ОХС, ХС ЛПНП [8].

У пациентов I группы, получавших аторваста-

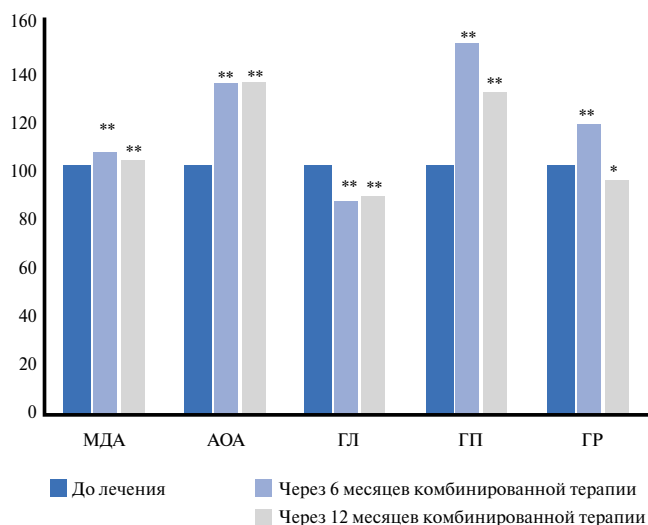


Рис. 1. Динамика ПОЛ-АОЗ у пациентов I группы.

Примечание: достоверность: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$, по сравнению с показателями до лечения по критерию Вилкоксона.

Сокращения: МДА – малоновый диальдегид, АОА – антиоксидантная активность, ГЛ – восстановленный глутатион, ГП – глутатионпероксидаза, ГР – глутатионредуктаза.

тин, отмечена неблагоприятная тенденция к увеличению уровня глюкозы и секреции инсулина в течение первых 6 месяцев приема аторвастатина, что сопровождалось повышением выраженности инсулинорезистентности (с 4,1 до 4,9; $p<0,01$). В дальнейшем содержание глюкозы крови снизилось, а уровень инсулина продолжал увеличиваться и через 12 месяцев составил 17,1 мкЕд/мл ($p<0,01$), индекс НОМА оставался высоким (4,6; $p<0,01$). Следовательно, при статининдуцированном дефиците $Co Q_{10}$ происходило повышение уровней глюкозы и инсулина, что увеличивало инсулинорезистентность [4–7].

При приеме аторвастатина у пациентов I группы через 6 месяцев наблюдалась интенсификация процессов ПОЛ: достоверно увеличился по сравнению с исходным уровнем МДА (рис. 1). На фоне этого произошло повышение интегрального показателя АОА на 34% ($p<0,01$) и активности ферментов ГП, ГР на 50% ($p<0,01$) и 17% ($p<0,01$) соответственно, на фоне снижения содержания восстановленного глутатиона на 24% ($p<0,01$). Такая динамика показателей свидетельствовала об адекватной ответной реакции системы АОЗ. Увеличение срока приема аторвастатина пациентами I группы до 12 месяцев сопровождалось снижением содержания конечного продукта липопероксидации – МДА ($p<0,01$) по сравнению с 6-месячным курсом терапии. Тем не менее, его содержание у пациентов с МС через 12 месяцев достоверно превышало исходный уровень до лечения. Умень-

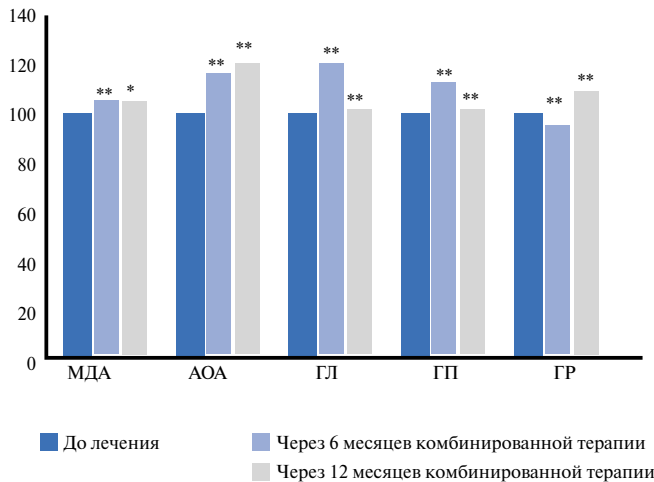


Рис. 2. Динамика ПОЛ-АОЗ у пациентов II группы.

Примечание: достоверность: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, по сравнению с показателями до лечения по критерию Вилкоксона.

Сокращения: МДА – малоновый диальдегид, АОА – антиоксидантная активность, ГЛ – восстановленный глутатион, ГП – глутатионпероксидаза, ГР – глутатионредуктаза.

шение активности ГР при стабильно низком содержании ГЛ и снижение активности ГП свидетельствовало об истощении восстановительного резерва глутатионзависимого звена. Повышение показателя общей АОА на 34% ($p < 0,01$) от исходного уровня происходило на фоне нормализации содержания МДА. Это, возможно, обусловлено интенсификацией механизмов антиоксидантной защиты на стадиях, предотвращающих образование гидроперекисей липидов [9].

Во II группе пациентов, получавших аторвастатин в комбинации с Co Q_{10} , к концу периода наблюдения уровни ОХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, апоВ достоверно снизились. В отличие от первой группы достоверно повысились антиатерогенные фракции апоА1 и ХС ЛПВП, что явилось важным преимуществом комбинированной терапии аторвастатином и Co Q_{10} . При сочетанном приеме аторвастатина и Co Q_{10} (II группа) негативной динамики со стороны глюкозо-инсулинового гомеостаза, характерной для монотерапии аторвастатином, не наблюдалось. Вероятно, неблагоприятный эффект статина компенсировался действием Co Q_{10} . Данный кофермент является независимым компонентом клеток, принимающим участие в синтезе АТФ и энергооб-

спечении организмов с аэробным метаболическим циклом, и активно участвует в процессах окисления глюкозы [9].

Прием Co Q_{10} препятствовал истощению глутатионзависимого звена АОЗ на фоне 12-месячного курса аторвастатина у пациентов с МС (II группа) (рис. 2). Статистически значимое повышение содержания ГЛ через 6 месяцев терапии по сравнению с исходным уровнем и сохранение его количества на уровне здоровых лиц на фоне снижения активности ГР подтверждает участие Co Q_{10} в нейтрализации липопероксидных радикалов [11]. Через 12 месяцев комбинированного применения аторвастатина и Co Q_{10} уровень ГЛ снижился даже на фоне увеличения активности ГР, что свидетельствовало о гиперпродукции липоперекисей при действии Co Q_{10} и последующем восстановлении их глутатионом. Интегральный показатель АОА повысился через 6 и 12 месяцев на 16% ($p < 0,01$) и 21% ($p < 0,01$).

Следовательно, применение Co Q_{10} на фоне терапии аторвастатином способствовало сохранению активности процессов ПОЛ на физиологическом уровне и повышению АОЗ за счет ферментативного глутатионзависимого звена. Это связано с механизмом антиоксидантного действия Co Q_{10} , прерывающего процесс свободнорадикального окисления липидов за счет нейтрализации пероксирадикалов и превращения их в гидропероксиды ненасыщенных жирных кислот. Ненасыщенные жирные кислоты в присутствии глутатиона разлагаются глутатионпероксидазой и препятствуют образованию конечных продуктов липопероксидации, в том числе МДА [8].

Таким образом, при дефиците Co Q_{10} , вызванного приемом аторвастатина, зафиксирована интенсификация процессов ПОЛ и повышение уровней глюкозы и инсулина, что соответственно вело к прогрессированию инсулинорезистентности. В ходе проспективного исследования установлены положительные эффекты сочетанного применения статина- и антиоксидантной терапии пациентов с МС. Дополнительный прием Co Q_{10} компенсировал ингибирующее влияние аторвастатина на его синтез при МС. Применение аторвастатина и Co Q_{10} позволило достичь гиполипидемического эффекта, оптимизировать процессы липопероксидации, повысить антиоксидантный статус, минимизировать нежелательное негативное влияние статина на состояние глюкозо-инсулинового обмена у пациентов с МС.

Литература

1. The metabolic syndrome. Ed. G. E. Roytenberg. Moscow: MED-press-inform, 2007 (Метаболический синдром. Под ред. Г. Е. Ройтенберга. М.: МЕД-пресс-информ; 2007).
2. The Diagnostics and treatment of the metabolic syndrome. The Russian recommendations. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2009. 8. (6, Suppl. 2). 28 p. (Диагностика и лечение метаболического синдрома: Российские рекомендации ВНОК (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009. 8 (6). Приложение 2. 28 с.).
3. Mkrtumjan A. M., Birjukova E. V. The basic approach to pharmacotherapy of a metabolic syndrome. Cons med 2006; 8 (5): 54–7. Russian (Мкртумян А. М., Бирюкова Е. В. Основной подход к фармакотерапии метаболического синдрома. Cons Med 2006; 8 (5):54–7).
4. Langs'on P. H., Langs'on A. M. Medical application inhibiting HMG-CoA reductase and accompanying deficiency of coenzyme Q10. The review of the experimental works executed on mammals and the person. Russian medical journal. 2007; 9 (15): 747–52. Russian (Лангсон П. Х., Лангсон А. М. Медицинское применение ГМК-КоА-редуктазы и сопутствующий дефицит коэнзима Q10. Обзор экспериментальных работ, выполненных на млекопитающих и человеке. РМЖ 2007; 9 (15):747–52).
5. Ivanova M. V., Kuharchuk V. V., Konovalova G. G. et al. Effect of inhibitors of beta-hydroxy-beta-methylglutaryl coenzyme A reductase and antioxidant vitamins on free radical oxidation of lipids of rat liver. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny 2007, 4:390–3. Russian (Иванова М. В., Кухарчук В. В., Коновалова Г. Г. и др. Влияние ингибиторов бета-гидрокси-бета-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы и витаминов-антиоксидантов на свободнорадикальное окисление липидов печени крыс. Бюлл. exper. биологии и медицины 2007, 4:390–3).
6. Kljuchnikov S. O., Gnetneva E. S. Ubiquinon (Coenzyme Q10). Clinical aspects. Lechavij vrach 2007, 7:86–7. Russian (Ключников С. О., Гнетнева Е. С. Убихинон (коэнзим Q10). Клинические аспекты. Лечащий врач 2007, 7:86–7).
7. Hodgson J. M., Watts G. F., Playford D. A., et al. Coenzyme Q10 improves blood pressure and glycaemic control: a controlled trial in subjects with type 2 diabetes. Eur J Clin Nutr 2002, 56 (11):1137–42.
8. Susekov A. V., Gorjakova N. B. Demonstrative base of atorvastatin – the international and domestic researches. Cons med 2008, 10 (11):109–15. Russian (Сусеков А. В., Горякова Н. Б. Доказательная база аторвастатина – международные и отечественные исследования. Cons Med 2008; 10 (11):109–15).
9. Men'shchikova E. B., Lankin V. Z., Zenkov N. K. et al. Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants. M.: Slovo, 2006 (Меньщикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М.: Фирма "Слово"; 2006).
10. Novgorodceva T. P., Jendakova Je. A., Jan'kova V. I. Management on methods of research of parameters of system "peroxide oxidation of lipids – antioxidants protection" in biological liquids. Vladivostok: Published by Far Eastern Federal University, 2003. (Новгородцева Т. П., Эндакова Э. А., Янькова В. И. Руководство по методам исследования параметров системы "перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита" в биологических жидкостях. Владивосток: Изд-во Дальневост. ун-та; 2003).
11. Ishii N., Senoo-Matsuda N., Miyake K. et al. Coenzyme Q10 can prolong C. elegans lifespan by lowering oxidative stress. Mech Ageing.Dev 2004, 125 (1):41–6.

Atorvastatin therapy and antioxidant status correction in patients with metabolic syndrome

Yubitskaya N. S., Antonyuk M. V., Yankova V. I.

Aim. To study the changes in antioxidant status and glucose-insulin homeostasis among atorvastatin-treated patients with metabolic syndrome and to investigate the potential of coenzyme Q₁₀ for the correction of these changes.

Material and methods. The study included 44 patients with metabolic syndrome (MS). For one year, the first group (n=21) received atorvastatin, while the second group (n=23) received atorvastatin and coenzyme Q₁₀. The examination included the assessment of lipid and carbohydrate metabolism, lipid peroxidation system, and antioxidant status parameters.

Results. Atorvastatin suppressed antioxidant system and increased insulin resistance in patients with MS. The combination of atorvastatin and coenzyme Q₁₀ increased antioxidant defence levels, prevented a statin-induced increase in lipid peroxidation, and did not affect carbohydrate metabolism parameters in MS patients.

Conclusion. The combination of atorvastatin and coenzyme Q₁₀ demonstrated lipid-lowering effects, optimised lipid peroxidation processes, increased antioxidant defence levels, and minimised negative statin-induced effects on glucose and insulin metabolism in MS patients.

Russ J Cardiol 2013, 3 (101): 51-55

Key words: metabolic syndrome, statins, antioxidants, lipid peroxidation, coenzyme Q₁₀.

Vladivostok Branch, Far Eastern Research Centre of Respiratory Physiology and Pathology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation, Vladivostok, Russia.

РЕАКЦИЯ МИКРОСОСУДИСТОГО РУСЛА КОЖИ НА ОСТРЫЙ ГИПОТЕНЗИВНЫЙ ЭФФЕКТ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С РАЗЛИЧНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Васильев А. П., Стрельцова Н. Н.

Цель. Оценить особенности изменения параметров микроциркуляции кожи (МЦ) у больных артериальной гипертонией (АГ) под влиянием препаратов с различным механизмом гипотензивного действия.

Материал и методы. У больных АГ 2–3 степени исследовали МЦ методом лазерной доплеровской флоуметрии до и на высоте действия однократного приема коринфара (n=38), капотена (n=37) и конкора (n=37).

Результаты. У пациентов с отчетливым гипотензивным эффектом на исследуемые препараты были отмечены однонаправленные изменения МЦ параметров. Реорганизация периферической гемодинамики характеризовалась разбалансировкой регуляторных процессов, снижением их эффективности и ограничением резерва капиллярного кровотока. При этом рост тканевой гемоперфузии обеспечивался увеличением пульсового кровенаполнения микрососудистого русла.

Заключение. Однонаправленность изменений МЦ картины независимо от механизма гипотензивного действия дает основание рассматривать полученные результаты в рамках реализации срочной адаптации в условиях острого снижения периферического сосудистого сопротивления, направленной на обеспечение адекватного капиллярно-тканевого обмена.

Российский кардиологический журнал 2013, 3 (101): 56-61

Ключевые слова: артериальная гипертония, гипотензивные препараты, микроциркуляция кожи.

Фундаментальное предназначение терминального сосудистого русла, заключающееся в осуществлении трансапикального обмена, лежит в основе обеспечения функционирования организма в различных условиях его существования. Именно микроциркуляторное (МЦ) русло, прежде всего, реагирует на воздействие факторов внешней и внутренней среды, гарантируя приспособление местной гемодинамики к метаболическим потребностям тканей, что было наиболее полно продемонстрировано в фундаментальных работах прошлых лет [1, 2] и подтверждено в более поздних работах [3–7]. Адаптивная роль МЦ процессов наиболее отчетливо находит отражение в urgentных ситуациях: значительных колебаниях артериального давления (АД), изменении сердечного выброса и т. д., когда обеспечение трансапикального обмена, создающего необходимый для жизни тканевой гомеостаз, приобретает особый смысл. Известно, что изменения в системе МЦ крови тесно коррелируют со сдвигами в центральной гемодинамике. Это позволяет использовать параметры МЦ в качестве прогностических и диагностических критериев для оценки общего физического состояния и здоровья обследуемых лиц.

Ранее было показано, что повышение АД сопровождается грубыми нарушениями периферической гемодинамики, характеризующимися неполноценностью компенсаторных механизмов, снижением эндотелиального релаксирующего резерва, депрес-

сией капиллярно-тканевой диффузии [8]. В этой связи нам представляется практически важным проследить особенности изменения параметров МЦ при снижении исходно повышенного АД у больных артериальной гипертонией (АГ) с применением лекарственных препаратов различного механизма гипотензивного действия.

Васильев А. П.* – д. м.н., главный научный сотрудник, Стрельцова Н. Н. – научный сотрудник отделения коронарной недостаточности.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
sss@cardio.tmn.ru

МЦ – микроциркуляция, АД – артериальное давление, АГ – артериальная гипертония, АДср – среднее артериальное давление, ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия, СКО – среднеквадратическое отклонение колебаний перфузии, ПМ – показатель микроциркуляции, Kv – коэффициент вариации, Аэ – амплитуды эндотелиальных колебаний, Ан – амплитуды нейрогенных колебаний, Ам – амплитуды миогенных колебаний, Ад – амплитуды дыхательных колебаний, Ас – амплитуды пульсовых колебаний, ИФ – индекс флуксоций, РКК – резерв капиллярного кровотока, ПМmax – максимальный уровень гемоперфузии ткани.

Рукопись получена 18.10.2012

Принята к публикации 16.05.2013

Материал и методы

В исследовании приняли участие 112 больных АГ 2–3 степени мужского и женского пола (средний возраст – $54,2 \pm 1,3$ года). Исследование выполнено в соответствии со стандартами Good Clinical Practice и принципами Хельсинкской Декларации. Исследование одобрено этическим комитетом Тюменского кардиологического центра. У всех исследуемых получено письменное информированное согласие. Включенные в исследование больные были рандомизированы на 3 равнозначные по клинико-анамнестическим данным и возрастно-половому составу группы. В исследование отбирались больные АГ с амбулаторного приема при условии отсутствия регулярного приема гипотензивных препаратов не менее 12 суток. Все пациентам дважды – до и после приема изучаемых лекарственных препаратов – проводилось исследование МЦ кожи. Больным 1 группы (n=38) повторное исследование проводилось через 2 часа после сублингвального приема 20 мг антагониста кальция первого поколения – коринфара; больным 2 группы

Таблица 1

Динамика показателей АДср и параметров базального микрокровотока у больных АГ на фоне однократного приема гипотензивных препаратов (M±m)

Группы больных			АДср (мм рт.ст.)	ПМ (перф.ед)	СКО (перф.ед)	ПМmax (перф.ед)	РКК (%)	Kv (%)
Коринфар	Высокая эффективность	Исходно	122,4±3,1	6,85±0,39	0,38±0,037	12,5±0,72	178,0±7,8	5,58±0,45
		Коринфар	100,7±1,2*	9,10±0,4*	0,71±0,076*	12,5±0,76	27,4±5,5*	7,55±0,51*
	±%		-17,7	+32,8	+86,6	-	-28,4	+35,3
	Низкая эффективность	Исходно	111,9±4,2	7,6±0,6	0,59±0,1	13,5±0,62	187,0±13,8	8,87±0,51
		Коринфар	108,0±3,9	7,6±0,38	0,63±0,1	12,1±1,1	130,0±9,3*	7,45±0,7
	±%		-3,5	-	-	-	-30,5	-
Капотен	Высокая эффективность	Исходно	130,1±4,9	7,42±0,5	0,33±0,04	10,3±1,1	176,7±8,3	6,03±0,47
		Капотен	105,9±3,4*	9,67±0,5*	0,58±0,09*	10,8±1,2	166,1±10,0	9,1±0,68*
	±%		-18,6	+30,3	+75,8	-	-	+50,9
	Низкая эффективность	Исходно	113,6±4,5	6,1±0,6	0,49±0,19	11,5±1,0	201,6±14,2	6,27±1,19
		Капотен	110,2±4,3	5,9±0,36	0,44±0,08	10,9±1,0	180,4±6,6	6,51±0,64
	±%		-3,0	-	-	-	-	-
Конкор	Высокая эффективность	Исходно	125,6±3,7	7,35±0,42	0,39±0,044	14,1±0,93	191,3±10,2	5,8±0,57
		Конкор	102,2±2,3*	8,15±0,36	0,49±0,063	13,6±0,73	166,3±12,7	6,17±0,68
	±%		-18,6	+10,9	+25,6	-	-	-
	Низкая эффективность	Исходно	108,3±2,9	6,6±0,6	0,41±0,04	13,1±1,3	209,1±19,6	6,63±0,81
		Конкор	106,1±3,3	6,5±0,5	0,38±0,04	12,6±0,9	205,5±17,2	6,0±0,61
	±%		-2	-	-	-	-	-

Примечание: здесь и далее звездочкой обозначены показатели, достоверно отличающиеся от исходных.

Сокращения: АДср – среднее артериальное давление, ПМ – показатель микроциркуляции, СКО – средние колебания перфузии относительно среднего значения потока крови ПМ, ПМmax – максимальный уровень гемоперфузии ткани, РКК – резерв капиллярного кровотока, Kv – коэффициент вариации.

(n=37) – через 2 часа после сублингвального приема 50 мг ингибитора ангиотензинпревращающего фермента – каптогена; больным 3 группы (n=37) – через 3 часа после приема 5 мг бета-адреноблокатора – конкора. По результатам гипотензивного эффекта в каждой группе выделялись подгруппы с хорошим гипотензивным действием лекарственного препарата – снижением исходного среднего артериального давления (АДср= (систолическое АД – диастолическое АД) /3 + диастолическое АД) более чем на 15 мм рт.ст., и низким гипотензивным эффектом – снижением АДср менее чем на 5 мм рт.ст.

Исследование МЦ кожи проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на отечественном аппарате “ЛАКК-02” (НПП “ЛАЗМА”). Исследование проводилось в утренние часы, в горизонтальном положении пациента. Датчик фиксировался на наружной поверхности левого предплечья на 4 см выше шиловидного отростка. Оценивали следующие параметры: показатель микроциркуляции (ПМ; перф.ед), отражающий средний уровень гемоперфузии в единице объема ткани за единицу времени; среднеквадратическое отклонение (СКО, флак; перф.ед) – средние колебания перфузии относительно среднего значения потока крови ПМ, отражающие интенсивность функционирования механизмов контроля МЦ; коэффициент вариации (Kv=СКО/ПМ x 100%), свидетельствующий о вазомоторной активности сосу-

дов. Расчет амплитудно-частотного спектра колебаний перфузии осуществлялся с помощью прилагаемого к анализатору программного обеспечения методом вейвлет-преобразования. В различных диапазонах частот оценивали амплитудные показатели, отражающие активные механизмы контроля микроциркуляции – выраженность эндотелиальной (Аэ), нейрогенной (Ан) и миогенной (Ам) функции микрососудов. Пассивные факторы регуляции представлены показателями венозного оттока, вызываемого дыхательными экскурсиями (Ад) и пульсовым кровотоком (Ас). Величину вклада амплитуд различных ритмических составляющих в общую мощность спектра рассчитывали по формуле $P = (Aэ^2/Aэ^2 + Ан^2 + Ам^2 + Ад^2 + Ас^2) \times 100\%$. Индекс флаксмоций, отражающий эффективность регуляции МЦ, вычисляли по формуле: $ИФ = (Аэ + Ан + Ам) / (Ад + Ас)$. В ходе окклюзионной пробы оценивали резерв капиллярного кровотока (РКК;%) и максимальный уровень гемоперфузии ткани (ПМmax; перф.ед) [3, 9, 10].

Полученные результаты исследований обработаны с использованием пакета прикладных программ “Statistica 7,0” for Windows. Все данные представлены как M±m. Для установления распределения показателей использовали критерий Шапиро-Уилка. В зависимости от вида распределения данных для оценки достоверности различия показателей использовали параметрический (t – критерий Стьюдента) и непар-

Таблица 2

**Результаты частотно-амплитудного анализа микрокровотока у больных АГ
до и после приема гипотензивных препаратов (M±m)**

Группы больных			Аэ (перф.ед)	Ан (перф.ед)	Ам (перф.ед)	Ад (перф.ед)	Ас (перф.ед)	А/П (ИФ) (ед)
Коринфар	Высокая эффективность	Исходно	0,19±0,025	0,21±0,03	0,16±0,034	0,11±0,020	0,17±0,022	0,56/0,28 (2,0)
		Коринфар	0,23±0,025	0,23±0,02	0,16±0,016	0,16±0,018*	0,34±0,03*	0,62/0,5 (1,24)
	Низкая эффективность	Исходно	0,19±0,056	0,29±0,11	0,21±0,07	0,11±0,024	0,28±0,09	0,69/0,39 (1,77)
		Коринфар	0,17±0,036	0,2±0,04	0,15±0,02	0,1±0,01	0,38±0,1*	0,52/0,48 (1,08)
Капотен	Высокая эффективность	Исходно	0,18±0,04	0,22±0,04	0,17±0,02	0,1±0,016	0,14±0,02	0,57/0,24 (2,37)
		Капотен	0,18±0,02	0,21±0,03	0,19±0,03	0,13±0,02	0,2±0,02*	0,58/0,33 (1,76)
	Низкая эффективность	Исходно	0,12±0,03	0,13±0,03	0,1±0,01	0,1±0,02	0,16±0,02	0,35/0,26 (1,35)
		Капотен	0,15±0,02	0,14±0,02	0,1±0,01	0,09±0,02	0,17±0,01	0,39/0,25 (1,56)
Конкор	Высокая эффективность	Исходно	0,19±0,026	0,18±0,02	0,18±0,03	0,07±0,026	0,14±0,01	0,55/0,21 (2,6)
		Конкор	0,16±0,02	0,21±0,03	0,18±0,024	0,1±0,01	0,23±0,02*	0,55/0,33 (1,66)
	Низкая эффективность	Исходно	0,16±0,015	0,2±0,02	0,17±0,027	0,14±0,03	0,15±0,02	0,53/0,29 (1,83)
		Конкор	0,15±0,018	0,16±0,02	0,14±0,023	0,15±0,04	0,23±0,03*	0,45/0,38 (1,18)

Сокращения: Аэ, Ан, Ам, Ад, Ас – амплитуды флаксаций эндотелиального, нейрогенного, миогенного, дыхательного и сердечного частотных диапазонов; И/Ф – индекс флаксаций – отношение активных факторов регуляции к пассивным (А/П).

раметрический (Т – критерий Вилкоксона для парных сравнений) методы. Различия результатов считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Отчетливый гипотензивный эффект на однократный прием коринфара (снижение АД_{ср} более чем на 15 мм рт.ст.) получен у 68,4%, каптона – у 45,6%, конкора – у 48,6% больных АГ. У этой категории пациентов отмечено достоверное снижение АД_{ср} примерно на одинаковую величину: на 17,7%, 18,6% и 18,6% соответственно. Незначительный гипотензивный эффект однократного приема коринфара (снижение АД_{ср} менее чем на 5 мм рт.ст.) наблюдался у 21%, каптона оказался малоэффективен у 20%, конкор – у 27% больных. Обращает внимание, что данную категорию больных составили исследуемые с исходно более низкими значениями АД (табл. 1).

Несмотря на различный механизм гипотензивного действия, изучаемые лекарственные препараты вызывали во многом однонаправленные тенденции в изменении параметров МЦ у больных АГ с выраженным гипотензивным эффектом. Так, тканевое кровенаполнение (ПМ) после приема коринфара

и каптона увеличилось с $6,85 \pm 0,39$ перф.ед до $9,1 \pm 0,48$ перф.ед ($p < 0,001$) и с $7,42 \pm 0,5$ перф.ед до $9,67 \pm 0,5$ перф.ед ($p < 0,01$). В этих же группах пациентов наблюдался достоверный рост показателя СКО на 86,6% и на 75,7%, и К_v – на 35,3% и 50,9%, соответственно. Прием конкора также сопровождался увеличением данных показателей на 11,0%, 25,6% и 6,4%, не достигших, однако уровня статистической значимости (табл. 1). Резерв капиллярного кровотока (РКК) после приема лекарственных препаратов имел выраженную тенденцию к снижению во всех медикаментозных группах данного контингента больных. Вместе с тем обращает внимание, что ПМ_{тах} – уровень тканевой гемоперфузии в условиях реактивной гиперемии – при этом не претерпел изменений. При стабильной АГ это обстоятельство, по-видимому, обусловлено структурными изменениями микрососудистого (МС) русла (органическая редификация, ремоделирование МС, внутрисосудистые нарушения микроциркуляции), лимитирующими рост данного показателя. В этом случае снижение РКК можно связать с увеличением исходных значений ПМ на фоне действия гипотензивных препаратов, от которых осуществлялся отсчет прироста ПМ, т. е. расчет РКК.

Таблица 3

Вклад различных ритмических составляющих в общую структуру колебаний кровотока у больных АГ до и после приема гипотензивных препаратов

Группы больных			%Аэ	%Ан	%Ам	%Ад	%Ас
Коринфар	Высокая эффективность	Исходно	24,6	30,0	17,2	8,4	19,8
		Коринфар	19,4	19,4	9,4	8,4	42,4
	Низкая эффективность	Исходно	14,2	33,0	17,3	4,7	30,8
		Коринфар	11,7	16,3	9,1	4,1	58,8
Капотен	Высокая эффективность	Исходно	23,2	34,7	20,7	7,2	14,2
		Капотен	19,1	26,0	21,3	10,0	23,6
	Низкая эффективность	Исходно	18,7	21,0	13,0	14,5	32,8
		Капотен	25,4	22,2	11,3	7,8	33,3
Конкор	Высокая эффективность	Исходно	28,8	25,8	25,8	3,9	15,7
		Конкор	15,5	26,7	19,6	6,1	32,1
	Низкая эффективность	Исходно	18,7	29,3	21,1	14,3	16,6
		Конкор	15,7	17,9	13,7	15,7	37,0

Сокращения: %Аэ, %Ан, %Ам, %Ад, %Ас – величина вклада амплитуд флуксуций эндотелиального, нейрогенного, миогенного, дыхательного, сердечного частотных диапазонов в общую мощность спектра колебаний гемоперфузии.

Представляет интерес анализ причин увеличения тканевой гемоперфузии при остром снижении АД у больных АГ на прием гипотензивных препаратов с различным механизмом действия. Как представлено в таблице 2, динамика значений амплитуды колебаний микрокровотока в частотном диапазоне активных механизмов контроля МЦ (Аэ, Ан, Ам) после медикаментозного воздействия не претерпела статистически достоверных сдвигов. В то же время наблюдался значительный рост амплитуды пульсовых колебаний (Ас) под воздействием коринфара с $0,17 \pm 0,022$ перф. ед до $0,34 \pm 0,03$ перф. ед (+100%; $p < 0,001$), каптона – с $0,14 \pm 0,02$ перф.ед до $0,2 \pm 0,02$ перф.ед (+42,9%; $p < 0,01$), конкора – с $0,14 \pm 0,01$ перф.ед до $0,23 \pm 0,02$ перф.ед (+64,3%; $p < 0,001$). Отмечалась также выраженная тенденция к увеличению амплитуды респираторных колебаний кровотока на 30% – 45%, что может свидетельствовать о росте венозного полнокровия [9].

Таким образом, амплитудно-частотный анализ ЛДФ-граммы продемонстрировал существенный прирост кровенаполнения МС русла в результате интенсификации пассивных механизмов его регуляции. Прежде всего, это относится к усилению пульсового притока крови и в меньшей мере связано с приростом венозного полнокровия, что может быть обусловлено снижением МС тонуса. О преобладании пассивных факторов регуляции в увеличении тканевой гемоперфузии на фоне гипотензивного воздействия свидетельствует также факт более низкого прироста коэффициента вариации (Kv), в определенной мере нивелирующего влияние сердечных и дыхательных ритмов [9], по сравнению с ростом значений флукса (СКО) (табл. 1).

Анализ структуры ритмов колебаний микрокровотока в динамике позволил установить снижение ИФ,

отражающего эффективность регуляторных процессов МЦ, после приема коринфара с 2,0 ед до 1,2 ед (–40%), каптона – с 2,37 ед до 1,76 ед (–25,7%), конкора – с 2,6 ед до 1,66 ед (–36,2%). Оценка изменения величины процентного вклада амплитуд колебаний микрокровотока в различных частотных диапазонах в общую мощность спектра показала односторонние сдвиги при гипотензивном эффекте различных препаратов. Наблюдалось снижение вклада активных механизмов контроля микрокровотока и увеличение вклада пульсового кровенаполнения с 19,8% до 42,4% после приема коринфара, с 14,2% до 23,6% – каптона и с 15,7% до 32,1% – конкора. Отмечен также сравнительно небольшой прирост доли участия в тканевой гемоперфузии дыхательных ритмов (табл. 3).

Таким образом, анализ изменения МЦ картины кожи при одинаковом снижении АД у больных АГ под влиянием однократного приема препаратов с различным механизмом гипотензивного действия продемонстрировал, в основном, идентичные сдвиги изучаемых параметров различной степени выраженности – максимальные после приема антагониста кальция коринфара и минимальные – на фоне бета-блокатора конкора. Модификация периферической гемодинамики характеризовалась увеличением тканевой гемоперфузии в результате пульсового притока крови в МС русло и отчасти весьма умеренного повышения венозного полнокровия, т. е. за счет интенсификации пассивных механизмов кровенаполнения. Можно полагать, что данная реорганизация регуляторной системы МЦ направлена на поддержание оптимального транскапиллярного обмена в условиях острого снижения системного АД. Последнее в значительной мере обусловлено дилатацией артериол и снижением периферического сосудистого сопротивления под

влиянием коринфара и капотена. Сделать однозначный вывод о действии конкора в данном случае затруднительно, поскольку до сих пор нет четкого представления о механизмах реализации гипотензивного эффекта бета-блокаторов, на что не без оснований указывает В. И. Метелица в наиболее полно представленном справочнике по клинической фармакологии сердечно-сосудистых средств [11].

Анализ ЛДФ-грамм не позволил выделить особенности МЦ сдвигов, отражающих фармакодинамическое своеобразие гипотензивного действия исследуемых препаратов. Наиболее вероятным объяснением данного обстоятельства нам представляется следующее. Участие различных сосудистых регионов организма в формировании общего периферического сосудистого сопротивления при АГ неоднозначно. Наиболее значительные изменения артериального сопротивления, как было показано в фундаментальных работах 80-х годов XX века [12] происходят в органах брюшной полости. При этом изменения просвета артериол кожи носят весьма скромный характер. Поэтому при снижении АД, сопровождающемся депрессией сосудистого сопротивления, основные события развиваются в сосудистых регионах внутренних органов. Сдвиги МЦ картины кожи в данном случае в значительной мере будут отражать лишь функциональную модификацию МС русла, направленную на обеспечение адекватного транскапиллярного обмена в условиях острого снижения АД независимо от его природы.

У больных с минимальным гипотензивным эффектом используемых препаратов прием последних не вызвал изменения параметров базального кровотока (ПМ, СКО, Kv) (табл. 1). Однако при исследовании структуры ритмов колебания перфузии крови были выявлены тенденции, аналогичные таковым, в группе пациентов с отчетливым гипотензивным эффектом, характеризовавшиеся увеличением роли пульсового кровенаполнения МС русла (табл. 2, 3). Полученные результаты можно объяснить тем, что, несмотря на незначительное гипотензивное действие медикаментов, показатели АД у данной категории больных достигли уровня АД в альтернативной группе, т. е. у лиц с отчетливым

гипотензивным эффектом, т. к. исходные значения АД у них были существенно ниже. На наш взгляд, данный факт является еще одним косвенным подтверждением того, что в клинических условиях МЦ кожи в значительной мере отражает состояние периферического кровотока в конкретных обстоятельствах его функционирования.

Заключение

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что изучение МЦ кожи методом ЛДФ в клинических условиях дает некое усредненное представление об особенностях периферической гемодинамики организма в целом, а также о характере изменения МС параметров в условиях изменения системного АД и адекватности этих изменений метаболическим запросам тканей. Однако, независимо от механизма гипотензивного эффекта изучаемых параметров, реорганизация терминального сосудистого русла в ответ на острое снижение АД неспецифична и отражает компенсаторные сдвиги, направленные на обеспечение адекватного метаболическим запросам тканей капиллярно-тканевого обмена. При этом структурно-функциональная перестройка системы, адаптированной к определенным (в данном случае — патологическим) условиям функционирования, в ряде случаев характеризуется разбалансировкой регуляторных процессов, снижением их эффективности и ограничением резерва капиллярного кровотока. Вероятно, такое преобразование МЦ процессов следует рассматривать как реализацию срочной адаптации (по терминологии видного отечественного адаптолога Ф. З. Меерсона) в условиях острого снижения периферического сосудистого сопротивления. Эта естественная “плата” за сохранение транскапиллярного гомеостаза отличается, как известно, функциональным несовершенством и кратковременностью [13].

Складывается впечатление, что возможность уточнения механизмов действия тех или иных гипотензивных препаратов при АГ на уровне МЦ кожи в силу ее органоспецифичности представляется сомнительной, по крайней мере, в остром опыте с однократным приемом медикаментов.

Литература

1. Kuprijanov V. V., Karganov Ja. L., Kozlov V. I. Microcirculatory blood flow. M.: Meditsina; 1975. Russian (Микроциркуляторное русло. М.: Медицина; 1975).
2. Struijker Boudier HAJ. Hypertension and the microcirculation. In: Kaplan N., ed. Hypertension, microcirculation and organ damage. London: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. 49–55.
3. Microcirculation in cardiology. Makolkin V. I. (red). M.: “Vizart” 2004. Russian (Микроциркуляция в кардиологии. Маколкин В. И. (ред). М.: “Визарт” 2004).
4. Kozlov V. I. Tissue blood flow disorders: pathogenesis, classification and correction. Angiology and vascular surgery 2006, T. 12 (annex): 3–4. Russian (Козлов В. И. Расстройства тканевого кровотока: патогенез, классификация и коррекция. Ангиология и сосудистая хирургия. 2006, Т. 12 (приложение): 3–4).
5. Gogin E. E. Microcirculation in coronary artery disease and arterial hypertension. Terh. arh. 2006, 4: 5–9. Russian (Гогин Е. Е. Микроциркуляция при ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Тер. арх. 2006, 4: 5–9).
6. Yvonne-Tee G. B., Ghulam Rasool A. H., Sukari Halim A. et al. Noninvasive assessment of cutaneous vascular function in vivo using capillaroscopy, plethysmography and laser-Doppler instruments: its strengths and. Clinical Hemorheology and Microcirculation 2006, 34:457–73.
7. Vasil'ev A. P., Strel'cova N. N., Sekisova M. A. Microcirculation in healthy patients and in hypertensive patients with various peripheral hemodynamics. Russ J Cardiol. 2011, 1:34–9. Russian (Васильев А. П. Стрельцова Н. Н., Секисова М. А. Микроциркуляторная картина у здоровых и больных артериальной гипертензией с различными вариантами периферической гемодинамики. Российский кардиологический журнал. 2011, 1:34–9).

8. Vasil'ev A. P., Strel'cova N. N., Sekisova M. A. Functional characteristics of microcirculation and their prognostic value in patients with arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011, 10 (5):14–9. Russian (Васильев А. П., Стрельцова Н. Н., Секисова М. А. Функциональные особенности микроциркуляторной картины у больных артериальной гипертензией и их прогностическое значение. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011, 10 (5):14–9).
9. Laser Doppler flowmetry of microcirculation. Krupatkin A. I., Sidorov V. V. (red). M.: "Meditsina"; 2005. Russian (Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. (ред). М.: "Медицина"; 2005).
10. Kozlov V. I., Azizov G. A., Gurova O. A. et al. Laser Doppler Flowmetry for assessment of microcirculation and microcirculatory blood flow disorders (manual). M.: Publishing House: RUDN GNC laser.med.; 2012. Russian (Козлов В. И., Азизов Г. А., Гурова О. А. и др. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови (руководство). М.: Издательство: РУДН ГНЦ лазер.мед.; 2012).
11. V. I. Metelitsa. Handbook of clinical pharmacology of cardiovascular funds. –2-e izd., pererab. i dop. – M.: BINOM – SPb.: Nevskij Dialekt, 2002. Russian (В. И. Метелица. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых средств. –2-е изд., перераб. и доп. – М.: БИНОМ–СПб.: Невский Дialekt, 2002).
12. Folkov B., Nil Je. Blood flow. M.: Meditsina; 1976. Russian (Фолков Б., Нил Э. Кровообращение. М.: Медицина; 1976).
13. Meerson F. Z. Adaptive medicine: mechanisms and protective effects. M.: Meditsina; 1993. Russian (Меерсон Ф. З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М.: Медицина; 1993).

Skin microcirculation reaction to acute hypotensive effects of various antihypertensive medications in hypertensive patients

Vasilyev A. P., Streltsova N. N.

Aim. To assess the dynamics of skin microcirculation (MC) in response to medications with different mechanisms of hypotensive action in patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. In patients with Stage 2–3 AH, MC was assessed by laser Doppler flowmetry at baseline and after a single administration of corinfar (n=38), capoten (n=37), and concor (n=37).

Results. In patients with a clear hypotensive effect of the examined medications, the dynamics of skin MC parameters was similar. The reorganisation of peripheral hemodynamics was characterised by dysbalanced and insufficiently effective regulatory processes and restricted reserves of capillary blood flow. The increase in tissue perfusion was due to the increased pulse filling of MC vessels.

Conclusion. Similar dynamics of MC parameters in response to the administration of medications with different hypotensive mechanisms suggests that an acute drop in peripheral vascular resistance leads to an urgent adaptive reaction aimed at the maintenance of adequate capillary-tissue metabolism.

Russ J Cardiol 2013, 3 (101): 56-61

Key words: arterial hypertension, hypotensive medications, skin microcirculation.

Tumen Cardiology Centre, Research Institute of Cardiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Tumen, Russia.

ДИУРЕТИКИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: АНГЕЛЫ И ДЕМОНЫ

Недогода С. В.

В работе приводится сравнение данных исследований по влиянию антигипертензивных препаратов из класса диуретиков по влиянию на различные клинические показатели у больных с артериальной гипертензией: жесткость сосудов и конечные точки, гипотензивный эффект, органопroteкцию и уровень калия, а также метаболические эффекты

Российский кардиологический журнал 2013, 3 (101): 62-66

Ключевые слова: артериальная гипертензия, диуретики, индапамид-ретард, сравнительный анализ.

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия.

Недогода С. В. – д. м.н., проф., зав. кафедрой терапии и эндокринологии.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nedogodasv@rambler.ru

ГХТЗ – гидрохлортиазид, ИБС – ишемическая болезнь сердца, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АД – артериальное давление, СМАД – суточное мониторирование АД, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое артериальное АД, ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия, ПАД – пульсовое АД, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, СПВ – скорость пульсовой волны, МАУ – микроальбуминурия, СД – сахарный диабет, ХС – холестерин, ТГ – триглицериды, МС – метаболический синдром.

Рукопись получена 13.05.2013

Принята к публикации 16.05.2013

Сегодня диуретики являются одним из наиболее дискуссионных классов антигипертензивных препаратов. Достаточно сказать, что в последних британских рекомендациях NICE они утратили позиции в качестве препаратов первой линии при лечении артериальной гипертензии. Причем в значительной мере это произошло в связи с выявленной низкой антигипертензивной активностью, высоким диабетогенным и гипокалиемическим потенциалом гидрохлортиазид (ГХТЗ) [1].

Практически сразу, как только в широкой клинической практике стали использовать ГХТЗ и хлорталидон, предпринимались попытки выбрать среди них лучший диуретик. Несколько позднее ГХТЗ стали сравнивать с индапамидом. В настоящее время такое прямое и опосредованное сравнение стало особенно актуальным в связи с тем, что компрометация ГХТЗ бросает тень на все диуретики, причем и те, которые имеют принципиальные отличия от него – индапамид и хлорталидон [2].

В этой связи представляется важным для практического врача представить систематизированный сравнительный анализ эффективности, органопroteкции и безопасности применения различных диуретиков при артериальной гипертензии.

	Арифон ретард	Тиазид (ОР, 95%ДИ)	Лизиноприл (ОР, 95%ДИ)
Общая смертность	0,79 (0,82) (0,65-0,95)	1,31 (0,75-2,27)	1,14 (0,65-2,27)
Сердечно-сосудистая смертность	0,77 (0,75) (0,60-1,01)	1,17 (0,64-2,14)	1,09 (0,58-2,03)
Не сердечно-сосудистая смертность	0,81 (0,62-1,06)	2,20 (0,51-8,51)	1,48 (0,35-6,21)
Смертельный+ несмертельный инсульт	0,70 (0,49-1,01)	0,34 (0,13-0,85)	0,61 (0,29-1,31)

Рис. 1. HYPET против HYPET-PILOT.

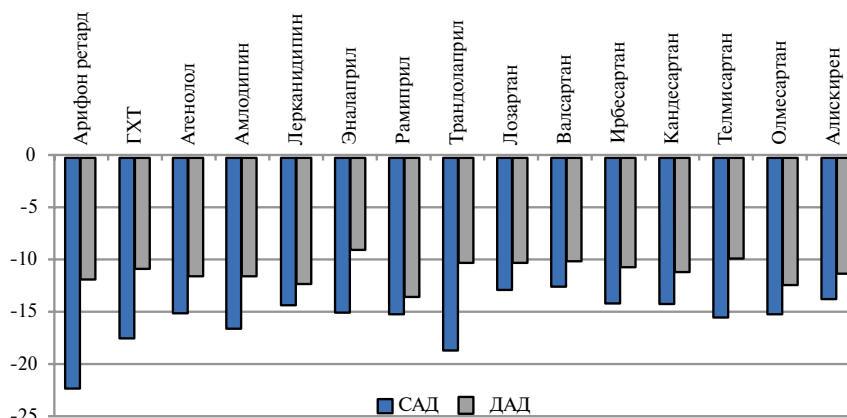
Влияние на жесткие конечные точки

Данные о наличии различий между диуретиками по влиянию на конечные точки противоречивы [3, 4].

Однако очень редко вспоминают о том, что ГХТЗ, как минимум в двух крупных исследованиях, повышал риск сердечно-сосудистой смертности и ишемической болезни сердца (ИБС) по сравнению с плацебо и обычной терапией [5, 6].

В исследовании Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) участвовало 12866 пациентов, которые получали обычную антигипертензивную терапию (реальная клиническая практика) или ГХТЗ или хлорталидон, которые назначались по усмотрению врача. В группе, пациентов, которые получали ГХТЗ, смертность была на 16%, а частота ИБС на 44% выше по сравнению с обычной терапией. В то же время на фоне терапии хлорталидоном имело место снижение смертности на 41% и частоты ИБС на 58% по сравнению с обычной терапией. Более того, нефатальные сердечно-сосудистые события, инфаркт миокарда встречались достоверно реже у пациентов, получавших хлорталидон по сравнению с ГХТЗ (соответственно $p=0,0017$ и $p=0,0001$; $p=0,0103$). В этой связи Data Safety Monitoring Board (структура, отвечающая за безопасность исследования в соответствии со стандартами GCP) рекомендовал перевести пациентов с ГХТЗ на хлорталидон. После этого перевода было выявлено достоверное снижение риска ИБС на 28% ($p<0,04$) [7, 12].

В Oslo Hypertension Study участвовало 785 лиц, получавших диуретик (95% получали ГХТЗ) или плацебо. Смертность от ИБС через 10 лет – 14% против 3% ($p<0,01$), соответственно на ГХТЗ и плацебо. При том, что ГХТЗ снизил артериальное давление (АД) на 17/10 мм рт.ст. (больше, по сравнению с плацебо), смертность на классическом тиазидном диуретике была почти в 5 (!) раз выше [13, 15].



Baguet JP et al., ClinDrug Investig 2007, 27 (11): 735-53

Рис. 2. Мета-анализ: Выраженность снижения АД при монотерапии различными антигипертензивными препаратами.

Примечание: 80 исследований 1973-2007 гг, 10818 пациентов.

Непрямое сравнение ГХТЗ и хлорталидона возможно при сравнении результатов исследований ALLHAT, в котором хлорталидон был эффективнее ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) лизиноприла в снижении риска ИБС, сердечно-сосудистых осложнений, госпитализаций в связи с ИБС, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и инсультом (у афро-американцев) и Second Australian National Blood Pressure Study (ANBP2), в котором, по сходным конечным точкам, ГХТЗ оказался хуже эналаприла [14, 17].

Но наиболее наглядно различия между диуретиками были продемонстрированы в исследованиях HYVET и HYVET-PILOT, в которых на одинаковой популяции пациентов индапамид оказывал принципиально иное благоприятное влияние на конечные точки по сравнению с бендрофлуметиазидом [16, 19] (рис. 1).

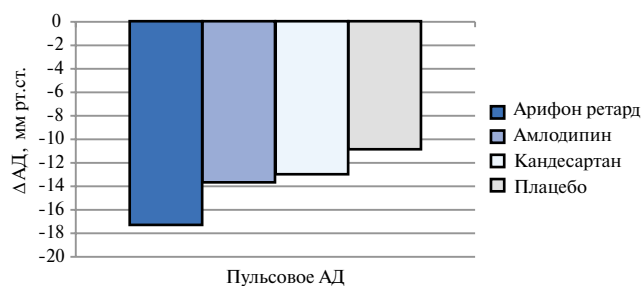
Парадоксально, но крупных исследований, доказавших положительное влияние ГХТЗ в режиме монотерапии на жесткие конечные точки (сердечно-сосудистые осложнения и общая смертность) практически нет. В то время как такие исследования как MRFIT, the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP), ALLHAT, HYVET и Post-stroke Antihypertensive Treatment Study (PATS) продемонстрировали положительное влияние хлорталидона и индапамида на указанные жесткие конечные точки [18, 21].

Гипотензивный эффект

Несколько мета-анализов однозначно показали, что по своей антигипертензивной активности хлорталидон превосходит ГХТЗ в среднем на 4,5–6,2 мм рт.ст. по систолическому и 2,9–6,7 мм рт.ст. по диастолическому АД по данным СМАД. По данным рутинного измерения АД, 25 мг хлорталидона в сравнении с 50 мг ГХТЗ, по данным того же

Доза ГХТЗ (мг)	ГХТЗ Снижение САД/ДАД, мм рт.ст.	Арифон ретард Снижение САД/ДАД, мм рт.ст. (1,5 мг)
>25	18,8/11,0	22,3/11,7
12,5-50	10,7/7,9	
50	19,3/14,0	

Рис. 3. Дозозависимые эффекты диуретиков (мета-анализ).



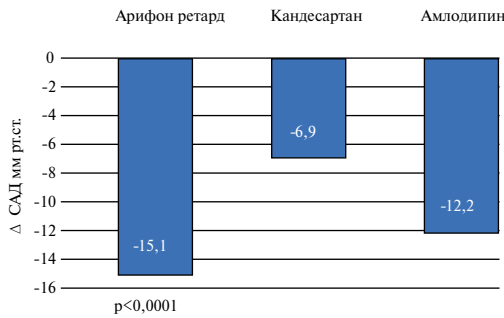
London G. et al., Amer. J. Hypert 2006, 19: 113 -121

Рис. 4. Снижение пульсового АД у больных с ИСАГ.

Примечание: Рандомизированное, двойное слепое, плацебо – контролируемое исследование, n=1758 человек (ИСАГ n=388), средний возраст – 59 лет, продолжительность терапии – 12 недель.

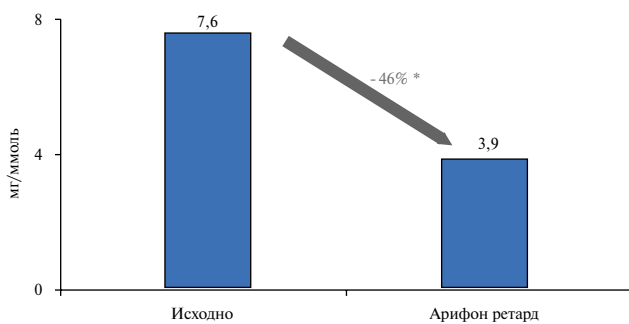
СМАД, снижает суточное систолическое АД на 12 против 7 мм рт.ст. и ночное – на 13 и 6 мм рт.ст. соответственно [8, 9].

Еще более выраженные различия имеются между индапамидом и ГХТЗ. По данным мета-анализа, было выявлено два важных для клинической практики факта. Во-первых, индапамид SR, в отличие от гидрохлортиазида, оказался наиболее эффективным гипотензивным препаратом при сравнении его с представителями других классов антигипертензивных препаратов (рис. 2). Во-вторых, был еще раз убедительно



G.London, C.Calvo R.Schmieder Journal of Hypertension 2004, Vol 22 (suppl 2) S384/113

Рис. 5. Снижение аортального пульсового АД у больных с ИСАГ.



Garcia Puig J, Marre M, Kokot F. Am J Hypertens. 2007;20:90-97.

Рис. 7. Снижение микроальбуминурии при лечении Арифоном ретард.

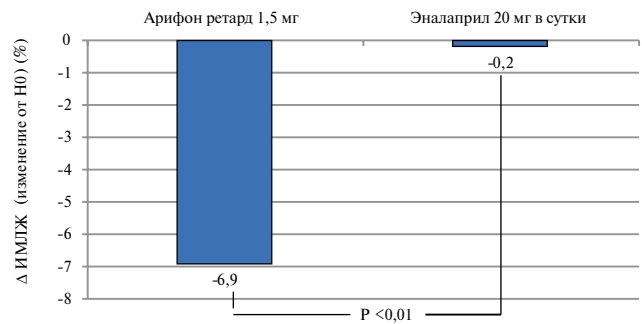
Примечание: * – p<0,05.

продемонстрирован дозозависимый гипотензивный эффект для гидрохлортиазида (рис. 3) [22].

При этом необходимо отметить, что по положительному влиянию на величину пульсового АД (ПАД), которое в настоящее время рассматривается как важный и независимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений и, особенно, инсульта, индапамид единственный из диуретиков имеет доказательную базу. В исследовании X-CELLENT было включено 2418 пациентов с ИСАГ (средний возраст – 59 лет), которые были рандомизированы на четыре группы, получавшие Арифон ретард 1,5 мг/сутки (440 пациентов), канделсартан 8 мг/сутки (435 пациентов), амлодипин 5 мг/сутки (444 пациента) и плацебо (439 пациентов) на протяжении 12 недель. Как видно из представленных данных (рис. 4, 5), из всех препаратов только Арифон ретард оказывал достоверное положительное влияние на величину ПАД [20, 23].

Органопротекция

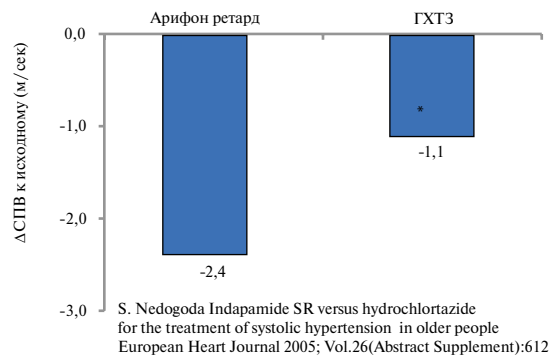
Если опосредованно сравнить влияние Арифона ретард и тиазидных диуретиков на гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), то становится очевидным, что тиазидные диуретики выглядят на порядок хуже Арифона ретард (рис. 6).



Gosse P, Dubourg O, Guéret P, et al. J Hypertens. 2000;18(suppl 4):S58.

Рис. 6. LIVE: Регресс ММЛЖ при концентрическом типе ГЛЖ.

Примечание: n=142 пациента.



S. Nedogoda Indapamide SR versus hydrochlorthiazide for the treatment of systolic hypertension in older people European Heart Journal 2005; Vol.26(Abstract Supplement):612

Рис. 8. Влияние Арифона ретард и ГХТЗ на скорость пульсовой волны (СПВ) при ИСАГ.

Примечание: в каждой группе по 52 пациента. Длительность терапии 24 недели. * – p<0,05, в сравнении с Арифоном ретард.

Если сопоставить способность хлорталидона и ГХТЗ уменьшать гипертрофию миокарда левого желудочка, то нельзя не обратить внимания на то, что при одинаковой длительности (исследование TONMS и данные Gottdiener JS) терапия хлорталидоном на порядок мощнее ГХТЗ по этому показателю.

Применительно к нефропротекции – последняя при-суща только индапамиду, что доказано в исследовании NESTOR (рис. 7). Так, в исследовании ALLHAT положительного влияния на функцию почек у хлорталидона выявлено не было, а для ГХТЗ вообще нет ни одного исследования по нефропротективному действию.

Кроме этого, только Арифон ретард обладает положительным влиянием на эластичность сосудов (рис. 8), в то время как ГХТЗ вызывает увеличение толщины комплекса интима-медиа (рис. 9).

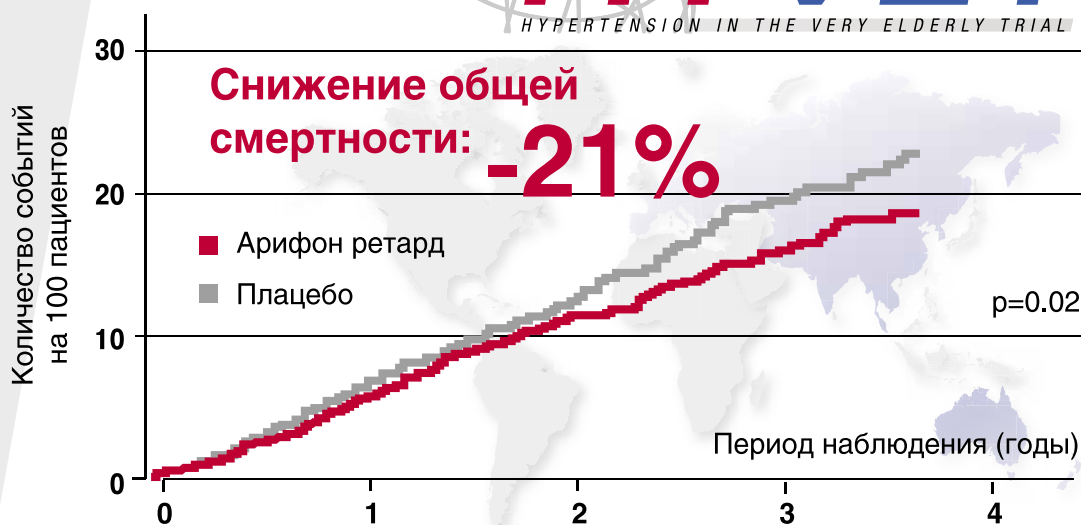
В исследовании было продемонстрировано, что у 56 пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа имеет место различие режимов комбинированной терапии квиналаприл+индапамид и квиналаприл+ГХТЗ. Так, комбинация с использованием индапамида улучшала эндотелиальную функцию на 19%, уменьшала микроальбуминурию (МАУ) на 30% и снижала СПВ на 4% больше, чем при использовании ГХТЗ [10].

Эталонный диуретик для лечения артериальной гипертензии

АРИФОН® ретард

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

ИНДАПАМИД 1,5 мг – КОНТРОЛИРУЕМОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ



- **Снижение сердечно-сосудистой смертности на 27%¹**
- **Снижение риска фатального инсульта на 39%¹**
- **Снижение сердечной недостаточности на 64%¹**

Профессор Булпитт: “...такое лечение может значительно уменьшить для пациентов риск умереть или получить инсульт...”

Для широкой клинической практики

Кораксан®

Ивабрадин



Эффективный контроль частоты сердечных сокращений

- в монотерапии при непереносимости или противопоказаниях к бета-блокаторам^{1,2}
- в комбинации с бета-блокаторами при их недостаточной эффективности³
- при хронической сердечной недостаточности⁶

Состав: Делимые таблетки, покрытые оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина гидрохлорида. **Дозировка и способ применения:** Стартовая дозировка 5 мг - 1 таблетка 2 раза в сутки, во время еды: завтрак и ужин. Дозировка может быть увеличена до 7,5 мг 2 раза в сутки через 1 месяц терапии, в зависимости от терапевтического ответа. При снижении ЧСС менее 50 ударов в минуту в покое дозировка должна быть уменьшена до 2,5 мг 2 раза в сутки. **Фармакологическое действие:** Кораксан действует только на снижение ЧСС, благодаря селективной и специфической ингибции ионных токов I_s синусового узла, контролирующей спонтанную диастолическую деполяризацию синусового узла и частоту сердечных сокращений. Кораксан снижает ЧСС в зависимости от дозировки и обеспечивает высокую антиишемическую и антиангинальную эффективность.

Регистрационный номер ЛС-000885 от 18.08.2010



на правах рекламы

115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (495) 937 07 00; факс: (495) 937 07 01.



Кораксан:

- устраняет приступы стенокардии¹
- улучшает переносимость физических нагрузок^{2,3}
- снижает риск коронарных осложнений^{4,5}
- достоверно уменьшает риск госпитализаций и смерти от ХСН⁶

Независимо от предшествующей терапии!

1. Tardif J.C. et al. *Eur Heart J.* 2005;26:2529-2536.
2. Borer J.S. et al. *Circulation.* 2003; 107:817-823.
3. Tardif J.C. et al. *Eur Heart J.* 2008; 29 (suppl) 386.
4. Fox K. et al. *Lancet on line.* 31 August, 2009.
5. Fox K. et al. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehp358.
6. Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376: 875-885

**1 таблетка утром,
1 таблетка вечером**

Влияние диуретиков на уровень калия

В августе 2006г был опубликован обзор американских исследователей [11], в котором были проанализированы результаты 59 исследований в период с 1966 по 2004гг о влиянии тиазидных диуретиков на уровень глюкозы и калия крови. Авторы приходят к однозначному выводу о том, что имеется прямая зависимость между отрицательным влиянием тиазидных диуретиков на уровень калия и степенью повышения глюкозы крови (коэффициент корреляции между уровнем глюкозы и калия крови Pearson's был равен 0,54 (95% ДИ от -0,67 до -0,36; $p < 0,01$). В мета-анализе была выявлена интересная зависимость. Если пациенты на фоне терапии тиазидными диуретиками получали препараты калия, то уровень калия снижался, в среднем, на 0,23 ммоль/л, а глюкоза повышалась на 0,18 ммоль/л. При терапии тиазидными диуретиками без "калиевой защиты" его уровень снижался в среднем уже на 0,37 ммоль/л, а глюкоза повышалась на 0,33 ммоль/л.

Авторы мета-анализа рекомендуют целенаправленно восполнять дефицит калия, возникающий при терапии тиазидными диуретиками и не допускать снижения его уровня ниже 4,0 ммоль/л.

В отношении Арифона ретард проблема гипокалиемии встречается крайне редко (рис. 9). В исследовании МИНОТАВР было продемонстрировано не только отсутствие повышения уровня глюкозы у пациентов с метаболическим синдромом (МС) при терапии Арифоном ретард, но и не было развития гипокалиемии (средний уровень калия в группе был выше 4 ммоль/л).

Метаболические эффекты диуретиков

Благодаря исследованию ALLHAT и ряда других, хлорталидон и ГХТЗ однозначно скомпрометированы.

Наиболее наглядно это продемонстрировал ГХТЗ у пациентов с СД (рис. 10).

Арифон ретард у этой категории пациентов выглядит наиболее предпочтительным (рис. 11), а на пожилых пациентов он вообще оказывает положительное влияние (рис. 12). Более того, по данным исследования МИНОТАВР, Арифон ретард у пациентов с МС уменьшает индекс атерогенности.

Таким образом, можно констатировать, что индапамид SR по своим фармакодинамическим (рис. 13)

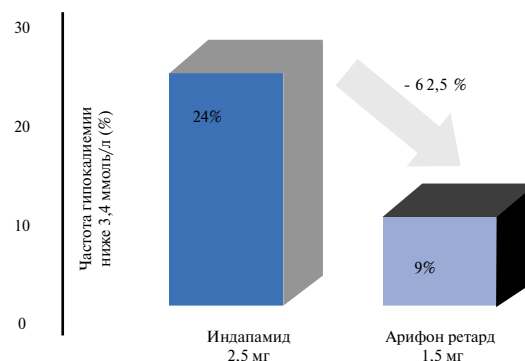


Рис. 9. Арифон ретард обеспечивает более высокую безопасность в отношении гипокалиемии.

Показатель*	Изменение в % к исходному в сравнении с плацебо
Глюкоза натощак	+25
Инсулин натощак	+44
HbA1c	+20
Базальная продукция глюкозы печенью	+47
Инсулин-индуцированная утилизация глюкозы	-20

Рис. 10. Влияние ГХТЗ на ось глюкоза-инсулин у больных СД 2 типа и избыточной массой тела.

Примечание: * – изменение всех показателей достоверно.

Показатель	Арифон ретард	Эналаприл
Глюкоза	-1,1%	+3,1%
Мочевая кислота	+9,1%	+1,8%
Холестерин	+3,8%	-1,8%
Триглицериды	+14,1%	+10,5%

Рис. 11. Влияние Арифона ретард на биохимические показатели у больных СД 2 типа.

Сахар крови	-10,9%
HbA1c	-6/6%
ТГ	-6,0%
ХС	-6,5%
Калий	-0,14 ммоль/л

Рис. 12. Применение Арифона ретард у лиц пожилого возраста с коморбидной патологией.

Препарат	Начало эффекта, ч	Пик действия, ч	Период полувыведения, ч	Длительность действия, ч
ГХТЗ	2	4-6	6-9 при однократном 8-15 при постоянном	12 при однократном 16-24 при постоянном
Хлорталидон	2-3	2-6	40 при однократном 45-60 при постоянном	24-48 при однократном 48-72 при постоянном
Арифон ретард				

Рис. 13. Фармакокинетика и фармакодинамика диуретиков.

и метаболическим эффектам у больных с артериальной гипертензией, доказательной базе и возможности применения при СД опережает хлорталидон и принципиально отличается от ГХТЗ.

Еще одним принципиальным отличием ГХТЗ от индапамида и хлорталидона является то, что два последних являются липофильными и ингибируют изоформы карбоангидразы в 10000 эффективнее ГХТЗ, что обеспечивает не только длительный мощный антигипертензивный эффект, но и способность влиять на адипоциты, которые играют важную роль в кардио-метаболическом континууме.

Литература

1. Yach D., Hawkes C., Gould L., Hofman K. J. The Global Burden of Chronic Diseases. Overcoming Impediments to Prevention and Control. JAMA. 2004; 291:2616–22.
2. Arima H., Barzi F., Chalmers J. Mortality patterns in hypertension. J Hypertens. 2011; Suppl 1: S3–7.
3. Psaty B. M., Lumley T., Furberg C. D. Meta-analysis of health outcomes of chlorthalidone-based vs nonchlorthalidone-based low-dose diuretic therapies. JAMA 2004; 292 (1):43–4.
4. Dorsch M. P., Gillespie B. W., Erickson S. R., et al. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. Hypertension 2011; 57 (4):689.
5. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Mortality after 10 12 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Circulation. 1990; 82:1616–28.
6. Leren P. and Helgeland A. Oslo Hypertension Study. Drugs. 1986; 31:41–5.
7. Dorsch M. P., Gillespie B. W., Erickson S. R., et al. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. Hypertension. 2011; 57:689–94.
8. Ernst M. E., Carter B. L., Zheng S., et al. Meta-analysis of dose response characteristics of hydrochlorothiazide and chlorthalidone: effects on systolic blood pressure and potassium. Am J Hypertens. 2010; 23:440–6.
9. Ernst M. E., Carter B. L., Goerdt C. J., et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. Hypertension 2006; 47 (3):352–8.
10. Ciobanu A. O., Dulgheru R., Magda S. Eur J Echocardiography Abstracts Supplement, December 2011.
11. Zillich A. J., Garg J., Basu S., et al. Thiazide Diuretics, Potassium, and the Development of Diabetes: A Quantitative Review. Hypertension, 2006; 48 (2):219–24.
12. Eaton S. B., Konner M. Paleolithic nutrition. N. Engl. J. Med. 1985; 312:283–8.
13. Chockalingam A., Balaguer-Vintro I. Impending Global Pandemic of Cardiovascular Diseases: Challenges and Opportunities for the Prevention and Control of Cardiovascular Diseases in Developing Countries and Economies in Transition. Can J Cardiol. 2000 Feb; 16 (2):227–9.
14. Intersalt Cooperative Research Group INTERSALT: an international study of electrolyte excretion and blood pressure: results for 24 h urinary sodium and potassium excretion. Br. Med. J. 1988; 297:319–28.
15. Penner S. B. et al. Dietary sodium and cardiovascular outcomes: a rational approach. Can. J. Cardiol. 2007; 23:567–72.
16. Mattes R. D., Donnelly D. Relative contributions of dietary sodium sources. J Am Coll Nutr. 1991; 10:383–93.
17. Health Reports, Vol. 18, No 2, May 2007
18. Scientific Advisory Committee on Nutrition Salt and Health, The Stationery Office, London. 2003 (http://www.sacn.gov.uk/pdfs/sacn_salt_final.pdf)
19. Adrogu e H. J., Madias N. E. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. N. Engl. J. Med. 2007; 356:1966–78.
20. Kawano Y. et al. Report of the Working Group for Dietary Salt Reduction of the Japanese Society of Hypertension: (2) Assessment of Salt Intake in the Management of Hypertension. Hypertens Res. 2007; 30:887–93.
21. Mohan S., Campbell N. Salt and high blood pressure. Clin Sci 2009; 117:1–11.
22. Baguet J. P., Legallier B., Auquier P. et al. Updated meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. Clin Drug Investig. 2007; 27 (11):735–53.
23. London G., Schmieder R., Calvo C. et al. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: The X-CELLENT study. Am J Hypertens 2006; 19:113–21.

Diuretics in arterial hypertension: angels and demons

Nedogoda S. V.

This paper compares the results of multiple studies on antihypertensive diuretics and various clinical parameters in patients with arterial hypertension, including vascular stiffness, end-points, hypotensive effects, organ protection, potassium levels, and metabolic effects.

История диуретиков сегодня — самая продолжительная среди всех классов антигипертензивных препаратов, но именно диуретики стали прорывом в достижении эффективного контроля над АД и ангио-хранителями (индапамид и хлорталидон) для врачей и пациентов. Но, как и в Ветхом Завете, третья часть ангелов стала падшими, то есть они перестали творить только добро. Собственно, это произошло и с ГХТЗ. Более того, он, скорее всего, сегодня является демоном гипертензиологии, поскольку для него не прослеживается связь исключительно с силами зла или добра.

Russ J Cardiol 2013, 3 (101): 62-66

Key words: arterial hypertension, diuretics, indapamide retard, comparative analysis.

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

КОРРЕКЦИЯ ПОРАЖЕНИЙ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИВАБРАДИНОМ

Суровцева М. В., Козиолова Н. А., Чернявина А. И.

Цель. Оценить возможности ивабрадина в коррекции поражений органов-мишеней у больных ХСН ишемической этиологии в составе комплексной терапии.

Материал и методы. Обследовано 90 больных ХСН II–III функционального класса на фоне стабильной стенокардии. В зависимости от антиишемической терапии пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа – пациенты, получавшие периндоприл и ивабрадин, 2-я группа – получавшие периндоприл, бисопролол и ивабрадин, 3-я группа – пациенты, получавшие периндоприл и бисопролол. Длительность терапии – 6 месяцев. До и после лечения оценивали состояние почек и артерий: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD, скорость пульсовой волны (СПВ) по сосудам преимущественно эластического типа справа и слева (R-PWV, L-PWV); сердечно-сосудистый индекс (CAVI1); СПВ в каротидно-фemorальном сегменте (PWVcf); СПВ аорты (PWV) и СПВ сонной артерии (C-PWV); индекс усиления систолического АД – индекс аугментации (R-AI – показатель плечевой плетизмограммы, C-AI – показатель сфигмограммы на сонной артерии). В крови определяли уровень N-концевого фрагмента мозгового натрий-уретического пептида (NT-proBNP) и интегральных показателей изменения внеклеточного коллагенового матрикса почек и артерий: тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ (TIMP-1) и C-концевого телопептида проколлагена 1 типа (CTP-1).

Результаты. На фоне 6-месячной комплексной терапии с включением ивабрадина отмечена достоверная положительная динамика СКФ, показателей изменения внеклеточного коллагенового матрикса (TIMP-1 и CTP-1) и NT-proBNP как маркера миокардиального стресса. Также отмечено достоверное улучшение структуры и функции артериальной стенки, характеризующееся снижением ее жесткости, оцениваемое по уменьшению CAVI1 и PWVcf, увеличением ее эластичности и растяжимости, что подтверждалось снижением PWV и C-PWV. При сравнении динамики показателей сосудистого ремоделирования в группах с ивабрадином, отмечено достоверно большее улучшение эластичности и растяжимости артерий у пациентов, получавших 3-х компонентную терапию.

Выводы. Результаты применения ивабрадина в комплексной терапии больных ХСН ишемической этиологии показали возможность исследуемого препарата оказывать нефро- и вазопротективное действие.

Российский кардиологический журнал 2013, 3 (101): 67-73

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, антиишемическая терапия, коррекция поражений органов-мишеней, ивабрадин.

ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

Суровцева М. В. – к. м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Козиолова Н. А.* – д. м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Чернявина А. И. – к. м.н., ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nakoziolova@mail.ru

АД – артериальное давление, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, КРС – кардиоренальный синдром, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СПВ – скорость пульсовой волны, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЭКГ – электрокардиография, ЭхоКГ – эхокардиография, CTP-1 – C-концевой телопептид проколлагена 1 типа, NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, TIMP-1 – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа.

Рукопись получена 31.05.2013

Принята к публикации 03.06.2013

Концепция сердечно-сосудистого континуума, сложившаяся в последние годы, подразумевает непрерывное развитие сердечно-сосудистых заболеваний от факторов риска до развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). Неотъемлемыми составляющими континуума являются дисфункция эндотелия и ремоделирование органов-мишеней и, в первую очередь, – миокарда, почек, сосудов. Частота почечной дисфункции при ХСН достаточно велика и зависит от типа кардиоренального синдрома, стабильности течения заболевания, типа дисфункции левого желудочка [1]. Ряд сосудистых маркеров ассоциируется не только с тяжестью, но и с исходами ХСН [2].

Повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС) как показатель избыточной симпатической активности рассматривается в настоящее время как в качестве одного из маркеров прогрессирования поражения органов-мишеней у больных ХСН, так и рутинного критерия эффективности лечения [3–5], и является независимым прогностическим фактором

[5, 6]. Поэтому в последние годы эффективность бета-адреноблокаторов, как обязательного компонента лечения больных ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и относящегося к группе ЧСС-урежающих препаратов, рассматривается не только с позиций влияния на течение ХСН, но и в плане органопroteкции. Обобщенные данные ряда крупных контролируемых исследований показали противоречивые результаты по влиянию бета-адреноблокаторов на регресс почечной дисфункции и функционального состояния артериального русла у больных ХСН и сердечно-сосудистыми заболеваниями [1, 7, 8]. Кроме этого, применение бета-адреноблокаторов у части больных ХСН ограничивается возникновением побочных эффектов или их непереносимостью.

Крупные многоцентровые исследования BEAUTIFUL (morBidity-mortality EvAlUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease and left ventricULar systolic dysfunction), SHIFT ((the Systolic Heart Failure Treatment with the I (f

Таблица 1

Сравнительная клинико-anamнестическая характеристика обследуемых больных по группам до лечения (n=90)

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃	p _{mg}
Возраст, лет	55,7±4,8	54,9±5,6	57,5±4,8	0,555	0,058	0,152	0,134
Пол, муж, абс. %	21/70,0	18/60,0	14/46,6	0,866	0,724	0,466	0,640
Стаж стенокардии, лет	6,2 (2,4;8,9)	6,6 (2,8;10,5)	6,4 (2,1;11,8)	0,456	0,723	0,748	0,784
Стаж ХСН, лет	6,6 (3,1;12,6)	6,8 (4,5;10,0)	6,7 (4,8;8,9)	0,720	0,851	0,854	0,934
ИМ в анамнезе, абс. %	12/40,0	13/43,3	9/30,0	0,944	0,631	0,756	0,753
ФК стенокардии	2,2 (1,8;2,6)	2,3 (1,9;2,7)	2,3 (1,8;2,7)	0,278	0,772	0,446	0,563
ФК ХСН	2,4 (2,0;2,6)	2,5 (2,1;2,7)	2,5 (2,0;2,7)	0,645	0,701	0,723	0,686
NT-proBNP, пг/мл	889,4 (523,5;1157,7)	852,9 (587,4;1234,9)	884,5 (456,8;1302,0)	0,376	0,513	0,912	0,673
Частота курения – п, %	12/40,0	10/33,3	7/23,3	0,908	0,713	0,461	0,604
ИМТ, кг/м ²	32,1±9,8	30,5±11,1	29,2±10,7	0,556	0,646	0,278	0,568
Общий холестерин, ммоль/л	6,2±1,6	6,4±1,8	6,3±1,5	0,651	0,816	0,804	0,781
Наследственность по ИБС – п, %	16/53,3	12/40,0	15/50,0	0,692	0,804	0,940	0,817
СД 2 типа – п, %	1/3,4	2/6,7	1/3,4	0,978	0,978	0,472	0,789
АГ – п, %	28/93,3	27/90,0	25/83,3	0,929	0,839	0,764	0,812
ХОБЛ – п, %	3/10,0	4/13,3	2/6,7	0,967	0,726	0,971	0,846
Атеросклероз артерий нижних конечностей – п, %	2/6,7	3/10,0	2/6,7	0,971	0,971	0,606	0,788
Атеросклероз сонных артерий – п, %	1/3,3	3/10,0	2/6,6	0,651	0,971	0,978	0,625

Сокращения: ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, АГ – артериальная гипертония, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, p_{mg} (p_{multigroup}) – критерий множественного межгруппового сравнения.

Inhibitor Ivabradine Trial)) показали возможности лечения больных ХСН ивабрадином – селективным ингибитором If-каналов клеток синусового узла, урежающим ЧСС [9, 10]. Данные о влиянии ивабрадина на состояние фильтрационной функции почек у больных ХСН отсутствуют. В экспериментальных исследованиях на животных было найдено, что ивабрадин обладает дозозависимым нефропротективным эффектом при индуцировании ренальной ишемии [11].

В литературе также описаны клинические случаи успешного применения ивабрадина у больных хронической почечной недостаточностью после трансплантации сердца [12].

Действие ивабрадина на жесткость сосудистой стенки неизвестно. В экспериментальных работах на мышах было найдено, что снижение ЧСС на фоне использования ивабрадина обеспечивает уменьшение сосудистой жесткости за счет участия в регуляции функционирования ангиотензиновых рецепторов 1 типа, подавления оксидативного стресса и модуляции экспрессии провоспалительных цитокинов [13].

Следовательно, поиск новых ЧСС-урежающих препаратов и оценка их влияния на органы-мишени, скомпрометированные при ХСН, является актуальной перспективной кардиологической задачей, требующей проведения дальнейших исследований.

Цель исследования – оценить возможности ивабрадина в коррекции поражений органов-мишеней

(почки, артерии) у больных ХСН ишемической этиологии в составе комплексной терапии.

Материал и методы

Проведено сравнительное рандомизированное клиническое исследование. Обследовано 205 пациентов стабильной стенокардией II–III функционального класса (ФК). Из них выделена когорта больных с ХСН II–III ФК – 90 человек. Средний возраст больных составил 56,2±6,4 лет, среди них 58,8% (53) мужчин, 41,1% (37) женщин. Продолжительность стенокардии среди обследованных составила 5,9±2,6 года, средний ФК составил 2,27±0,37. Инфаркт миокарда в анамнезе выявлен у 37,7% (34) больных. Продолжительность ХСН – 6,2±2,1 лет. Средний ФК ХСН составил 2,52±0,08. Критериями включения в исследование являлись: возраст от 30 до 65 лет; наличие стабильной стенокардии II–III ФК, подтвержденной клинически и/или нагрузочными тестами; наличие ХСН II–III ФК, подтвержденной наличием клинических признаков и дисфункции миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) или увеличением уровня N-концевого фрагмента мозгового натрий-уретического пептида (NT-proBNP); синусовый ритм на ЭКГ; получение информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования были следующие: острый коронарный синдром; ХСН неишемической этиологии; вторичная стенокардия; митральный стеноз; митральная и аортальная регург-

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей поражения органов-мишеней у обследуемых больных по группам (n=90)

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃	p _{mg}
СКФ, мл/мин/1,73м	51,67±6,12	51,33±5,35	50,57±6,72	0,820	0,630	0,510	0,684
R-PWV, м/с	14,98±2,57	13,88±1,99	14,53±1,79	0,069	0,189	0,435	0,223
L-PWV, м/с	14,63±2,36	14,04±2,42	14,33±1,74	0,343	0,596	0,577	0,492
CAVI1	8,98±1,58	8,71±1,65	8,61±1,16	0,520	0,787	0,305	0,486
PWVcf, м/с	11,40±2,10	11,50±1,10	12,0±1,30	0,818	0,113	0,189	0,285
PWV, м/с	6,96±2,24	6,84±3,14	5,91±2,17	0,865	0,187	0,070	0,236
C-PWV, м/с	0,51±0,12	0,48±0,19	0,49±0,11	0,468	0,804	0,504	0,674
C-AI	1,35±0,78	1,29±0,52	1,15±0,37	0,727	0,234	0,210	0,326
R-AI	1,19±0,24	1,25±0,27	1,32±0,29	0,367	0,337	0,064	0,127
СТР-1, нг/мл	0,44±0,18	0,50±0,24	0,49±0,20	0,278	0,861	0,313	0,492
TIMP-1, нг/мл	172,3±89,8	203,4±58,6	187,3±76,8	0,118	0,365	0,490	0,291

Сокращения: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; R-PWV, L-PWV – скорость пульсовой волны (СПВ) по сосудам преимущественно эластического типа справа и слева; CAVI1 – сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс; PWVcf – СПВ в каротидно-фemorальном сегменте; PWV – СПВ аорты; C-PWV – СПВ сонной артерии; R-AI – индекс усиления систолического АД плечевой плетизмограммы, C-AI – индекс усиления систолического АДсфигмограммы на сонной артерии; СТР-1 – С-концевой телопептид проколлагена I типа; TIMP-1 – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ I типа; p_{mg} (pmultigroup) – критерий множественного межгруппового сравнения.

Таблица 3

Динамика течения хронической сердечной недостаточности на фоне лечения по группам обследуемых (n=90)

Параметр, Δ%	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃	p _{mg}
Δ ЧСС	-8,9±2,5	-10,5±3,2	-5,3±4,1	0,005	<0,001	<0,001	<0,001
Δ теста 6-минутной ходьбы	7,76±4,88	6,72±2,05	4,61±3,33	0,286	0,005	0,005	0,014
ΔNT-proBNP	-18,15±15,97	-11,67±10,49	-1,67±4,98	0,068	<0,001	<0,001	<0,001

Сокращения: ЧСС – частота сердечных сокращений; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида; p_{mg} (pmultigroup) – критерий множественного межгруппового сравнения.

питания более II степени; онкологические заболевания; острые воспалительные и инфекционные заболевания; противопоказания к назначению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), бета-адреноблокаторов и ивабрадина; деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия и дальнейшему адекватному контакту с больным в период наблюдения; иные причины, препятствующие дальнейшему контакту с больным в период наблюдения.

Методом простой рандомизации в зависимости от выбора терапии пациенты были разделены на 3 группы по 30 человек: первая группа – пациенты, получавшие в комплексной терапии периндоприл (средняя доза – 5,9±1,8 мг в сутки), ивабрадин (средняя доза – 11,6±1,9 мг в сутки), вторая группа – получавшие периндоприл (средняя доза – 5,7±1,6 мг в сутки), бисопролол (средняя доза – 7,9±1,9 мг в сутки) и ивабрадин (средняя доза – 6,4±1,6 мг в сутки), третья группа – пациенты, получавшие периндоприл (средняя доза – 4,4±1,5 мг в сутки) и бисопролол (средняя доза – 7,2±1,6 мг в сутки). Достоверных различий между группами по использованию статинов, антиагрегантов, ситуационному

использованию короткодействующих нитратов и других препаратов для лечения ХСН и стенокардии не было выявлено. Длительность лечения составила 6 месяцев. Для выявления особенностей ремоделирования артериальной стенки всем пациентам проводилась объемная сфигмоплетизмография на приборе VaSera VS-1000 (Fucuda Denshi, Япония). Оценивались следующие показатели: скорость пульсовой волны (СПВ) по сосудам преимущественно эластического типа справа и слева (R-PWV, L-PWV); сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс (CAVI1); СПВ в каротидно-фemorальном сегменте (PWVcf); СПВ аорты (PWV) и СПВ сонной артерии (C-PWV); индекс усиления систолического АД – индекс аугментации (R-AI – показатель плечевой плетизмограммы, C-AI – показатель сфигмограммы на сонной артерии). В крови определяли уровень интегральных показателей изменения внеклеточного коллагенового матрикса почек и артерий: методом иммуноферментного анализа оценивался уровень С-концевого телопептида проколлагена I типа (СТР-1) с помощью наборов “Nordic Bioscience Diagnostics” (Дания) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ I типа (TIMP-1) с помощью наборов “Bio Source

Таблица 4

Динамика показателей объемной сфигмоплетизмографии на фоне терапии по группам обследуемых (n=90)

Параметр, Δ%	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃	p _{mg}
R-PWV	-9,58 (-13,21;-2,46)	-7,91 (-12,57;-4,85)	5,51 (0,99;9,25)	0,375	<0,001	<0,001	<0,001
L-PWV	-6,66 (-12,05;-4,08)	-8,50 (-13,40;-2,21)	5,49 (1,65;10,65)	0,172	<0,001	<0,001	<0,001
CAVI1	-7,41 (-15,97;-4,08)	-15,22 (-22,57;-8,43)	-6,14 (-7,75;-4,70)	0,018	<0,001	0,015	<0,001
PWVcf	-21,29 (-27,07;-15,07)	-21,51 (-28,80;-8,25)	-14,20 (-24,06;-5,28)	0,524	<0,001	<0,001	<0,001
PWV	-11,70 (-21,23;-4,32)	-22,03 (-33,38;-16,39)	1,89 (-4,41;8,18)	0,010	<0,001	<0,001	<0,001
C-PWV	-10,11 (-15,1;-6,52)	-24,15 (-28,57;-16,12)	1,28 (0,81;1,70)	0,001	<0,001	<0,001	<0,001
C-AI	-21,28 (-27,09;-14,10)	-9,38 (-14,26;-5,26)	2,64 (-0,41;3,48)	0,002	<0,001	<0,001	<0,001
R-AI	-19,19 (-24,89;-13,09)	-19,55 (-28,46;-6,58)	-9,55 (-22,25;0,99)	0,125	<0,001	<0,001	<0,001

Сокращения: R-PWV, L-PWV – скорость пульсовой волны (СПВ) по сосудам преимущественно эластического типа справа и слева; CAVI1 – сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс; PWVcf – СПВ в каротидно-фemorальном сегменте; PWV – СПВ аорты; C-PWV – СПВ сонной артерии; R-AI – индекс усиления систолического АД плечевой плетизмограммы, C-AI – индекс усиления систолического АД сфигмограммы на сонной артерии; p_{mg} (pmultigroup) – критерий множественного межгруппового сравнения.

EUROPE S.A.” (Бельгия) на анализаторе Stat Fax 303 Plus (Awareness Technology, США). Референсные значения TIMP-1 составляли 111–138 нг/мл, СТР-1 (у мужчин) – 0,115–0,748 нг/мл, у фертильных женщин – 0,112–0,738, у женщин в постменопаузе – 0,142–1,351 нг/мл. Для оценки почечной функции определялись уровень креатинина в сыворотке крови и рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease Study, 1996).

Уровень NT-концевого фрагмента мозгового NT-proBNP определялся в сыворотке крови методом хемилюминесцентного анализа с применением реактива “Hoffman la Roche” (Швейцария) на хемилюминесцентном анализаторе Immulite 1000 (DPC, США).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 6.0. Для количественных признаков были рассчитаны среднее арифметическое значение (M) и среднее квадратическое отклонение среднего (M±sd); медианы и нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ]). Для качественных признаков были рассчитаны: абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах. Анализ вида распределения осуществлен с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для ряда данных гипотеза о нормальности распределения была отвергнута. Для статистического сравнительного анализа данных трех групп при нормальном распределении использовали параметрические методы: для количественных пока-

зателей – однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), для качественных показателей – критерий χ^2 . Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы, свидетельствующий об отсутствии значимых различий, принимали равным <0,05. Сравнение трех групп при ненормальном распределении по количественному показателю было проведено с помощью критерия Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони p/3, по качественному признаку – при помощи критерия χ^2 . Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы, свидетельствующий об отсутствии значимых различий или факторных влияний, принимали равным ≤0,017.

Результаты

Сравнительная клиничко-анамнестическая характеристика больных по группам обследуемых представлена в таблице 1. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, факторам риска ИБС, тяжести стенокардии и ХСН, структуре и тяжести сопутствующих заболеваний.

Достоверных различий между группами по структуре и тяжести поражения органов-мишеней до лечения найдено не было (табл. 2).

В течение всего периода наблюдения исследуемые препараты хорошо переносились пациентами, отмены лекарственных средств не потребовалось. Средние дозы исследуемых препаратов к концу исследования составили: в первой группе периндоприл – 5,2±1,8 мг, ивабрадин – 11,6±1,9 мг; во вто-

Таблица 5

Динамика показателей эндогенного коллагенолиза и маркера миокардиального стресса на фоне терапии по группам обследуемых (n=90)

Параметр, Δ%	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃	p _{mg}
TIMP-1	-17,50±3,87	-17,65±2,18	3,37±1,44	0,854	<0,001	<0,001	<0,001
СТР-I	18,92±3,51	21,49±4,06	-2,92±1,31	0,011	<0,001	<0,001	<0,001
NT-proBNP	-18,15±7,38	-17,92±6,85	-3,49±1,46	0,901	<0,001	<0,001	<0,001

Сокращения: СТР-I – С-концевой телопептид проколлагена I типа; TIMP-1 – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ I типа; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида; p_{mg} (pmultigroup) – критерий множественного межгруппового сравнения.

рой группе периндоприл – 5,1±1,6 мг, бисопролол – 3,1±1,9 мг, ивабрадин – 11,4±1,6 мг; в третьей группе периндоприл – 4,4±1,5 мг, бисопролол – 3,9±2,1 мг.

Динамика течения ХСН в течение 6 месяцев терапии представлена в таблице 3.

При сравнении групп пациенты по динамике баллов по ШОКС достоверно не различались (p_{mg}=0,483).

Достоверных различий между группами в ходе исследования по динамике сывороточного креатинина не было выявлено. Через 6 месяцев лечения СКФ увеличилась достоверно больше во второй группе больных по сравнению с первой и третьей группами (p₁₋₃<0,001; p₂₋₃<0,001; p_{mg}=0,014). Первая и вторая группы по динамике СКФ после лечения достоверно не различались (p₁₋₂=0,052) (рис. 1).

В таблице 4 представлена динамика показателей объемной сфигмоплетизмографии по группам обследуемых. Как видно из таблицы, на фоне лечения отмечено достоверное снижение R-PWV и L-PWV во второй и первой группах, в то время как в группе больных, получавших периндоприл и бисопролол, эти показатели, напротив, увеличились (p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001, p_{mg}<0,001). Группы с включением ивабрадина с комплексную терапию по динамике R-PWV и L-PWV значимо не различались (p₁₋₂=0,375 и 0,172 соответственно).

Через 6 месяцев лечения в группе больных, получавших периндоприл, бисопролол и ивабрадин, индекс САVI снизился достоверно больше, чем в первой и третьей группах (p_{mg}<0,001). При оценке динамики СПВ в каротидно-фemorальном сегменте получены аналогичные различия (p_{mg}<0,001), однако первая и вторая группы достоверно не отличались (p₁₋₂=0,524).

На фоне 6-месячной комплексной терапии отмечена достоверно большая положительная динамика СПВ в аорте и сонной артерии во второй группе больных по сравнению с первой и третьей группами (p_{mg}<0,001). Индекс аугментации С-АI после лечения снизился достоверно больше в группе больных, получавших периндоприл и ивабрадин, чем в группе во второй и третьей группах (p_{mg}<0,001). При оценке динамики индекса аугментации R-AI получены ана-

логичные различия, при этом первая и вторая группы достоверно не отличались (p₁₋₂=0,125).

TIMP-1 достоверно уменьшился во второй и первой группах, в третьей группе изменился недостоверно (p₁₋₂=0,854, p₂₋₃<0,001, p₁₋₃<0,001, p_{mg}<0,001). СТР-I во второй группе увеличился достоверно больше, чем в первой группе (p₁₋₂=0,011). В третьей группе обнаружено негативное достоверное уменьшение уровня СТР-I после лечения (p₂₋₃<0,001, p₁₋₃<0,001, p_{mg}<0,001).

Анализ динамики уровня NT-proBNP выявил его достоверное уменьшение в первой и во второй группах по сравнению с третьей группой. Первая и вторая группа по динамике NT-proBNP достоверных различий не имели (p₁₋₂=0,901, p₂₋₃<0,001, p₁₋₃<0,001, p_{mg}<0,001) (табл. 5).

Обсуждение

Нарушение функции почек наблюдалось у 45–63,6% больных ХСН, что свидетельствует о формировании кардиоренального синдрома (КРС) 2-го типа [14, 15], значительно повышающего риск общей и сердечно-сосудистой смертности [16, 17, 18]. Основными патогенетическими звеньями КРС у больных ХСН считают снижение сердечного выброса, активацию нейрогуморальных систем, воспаление и оксидативный стресс, что приводит к формированию порочного круга, ускоряющего снижение

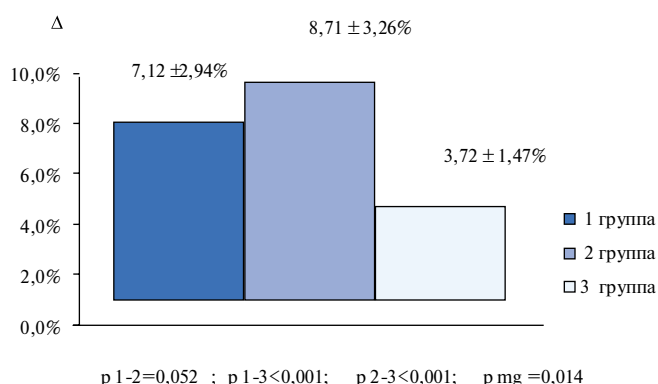


Рис. 1. Динамика СКФ у больных ХСН ишемической этиологии после лечения.

функциональной способности каждого из органов и прогрессирование ремоделирования миокарда, почек, сосудов [19]. Нейрогуморальные медиаторы — ангиотензин II, катехоламины, эндотелин-1 играют огромную роль как в ремоделировании почечной ткани, так и в ремоделировании артерий, оказывая не только вазоактивное, но и гипертрофическое, профибротическое влияние [20, 21]. Избыток оксидантов способствует пролиферации гладкомышечных клеток, утолщению медиального слоя сосудистой стенки, нарушению состава внеклеточного матрикса и структуры артериальной стенки в целом [22].

Результаты нашей работы показали, что включение ивабрадина в комплексную терапию больных ХСН ишемической этиологии сопровождается достоверной положительной динамикой СКФ, показателей изменения внеклеточного коллагенового матрикса (TIMP-1 и CTP-1) и NT-proBNP как маркера миокардиального стресса. Также отмечено достоверное улучшение структуры и функции артериальной стенки, характеризующееся снижением ее жесткости, оцениваемое по уменьшению CAVI и PWVcf, увеличением ее эластичности и растяжимости, что подтверждалось снижением PWV и C-PWV. При сравнении динамики показателей сосудистого ремоделирования в группах с ивабрадином отмечено достоверно большее улучшение эластичности и растяжимости артерий у пациентов, получавших 3-х компонентную терапию с включением ивабрадина.

Возможные механизмы вазо- и нефропротективного эффектов ивабрадина представлены в ряде экспериментальных исследований на животных. Так P. Millez et al. показали, что ивабрадин препятствует ухудшению анатомического и электрического ремоделирования сердца у крыс с постинфарктной сердечной недостаточностью. При этом было отмечено, что подобное действие ивабрадина связано, скорее всего, с регуляцией РААС, поскольку было найдено, что ивабрадин уменьшает количество коллагена в миокарде, экспрессию АПФ и ангиотензиновых рецепторов I типа к ангиотензину II [23]. В данной работе также было определено, что ивабрадин изменяет коллагенообразование в миокарде у крыс с постинфарктной сердечной недостаточностью за счет увеличения плотности капилляров [24]. P. Becher et al. в эксперименте установили, что у крыс с ангиотензин II — индуцированной сердечной недостаточностью ивабрадин, в отличие от метопролола, достоверно улучшал систолическую и диастолическую функцию левого желудочка за счет регресса гипертрофии, фиброза, воспаления и апоптоза миокарда, возможно и гладкомышечных клеток сосудов [25]. В исследованиях на животных получены плейо-

тропные эффекты ивабрадина — такие, как антиоксидантный, антиатеросклеротический, улучшение эндотелиальной дисфункции. Так в работе F. Custodis et al. установлено, что снижение ЧСС с помощью 6-недельного применения ивабрадина уменьшает выработку маркеров оксидативного стресса, улучшает функцию эндотелия и уменьшает размеры атеросклеротической бляшки у мышей независимо от АД и уровня липидов [26]. M. Baumh kel et al. показали, что у мышей на фоне эндотелиальной дисфункции, индуцированной диетой с высоким содержанием холестерина, 3-месячная терапия ивабрадином способствует уменьшению размеров атеросклеротических бляшек и улучшению эндотелиальной дисфункции [27]. A. Dominguez-Rodriguez et al. также отметили при применении ивабрадина уменьшение размеров атеросклеротических бляшек у экспериментальных животных на фоне липид-индуцированного атеросклероза [28]. A. Drouin et al. выявили, что после 3-месячной терапии ивабрадином у мышей с дислипидемией на фоне снижения ЧСС уменьшается эндотелиальная дисфункция сосудов эластического типа [29]. A. Beytur et al. обнаружили дозозависимый положительный эффект ивабрадина у крыс с ишемическим повреждением почек, проявляющийся снижением уровня креатинина, азота мочевины, тканевого малонового диальдегида, а также повышением уровня каталазы и супероксиддисмутазы в почечной ткани [11].

Следовательно, можно предположить, что положительное влияние ивабрадина на функцию почек и артериальную стенку у больных ХСН, отмеченное в нашей работе, связано как со способностью ивабрадина обеспечивать профилактику интерстициального фиброза, что было найдено в исследовании, так и с влиянием его на нейрогуморальные механизмы — в частности, на РААС, симпатическую нервную систему, оксидативный стресс, апоптоз, воспаление.

Заключение

Результаты применения ивабрадина в комплексной терапии больных ХСН ишемической этиологии показали возможность исследуемого препарата оказывать нефропротективное и вазопротективное действие, что сопровождалось достоверной положительной динамикой СКФ, показателей структуры и функции артериальной стенки по данным объемной сфигмоплетизмографии. Профилактика фиброза внеклеточного коллагенового матрикса почек и артерий явилась, по данным нашей работы, одним из механизмов регресса почечной дисфункции и артериального ремоделирования у больных ХСН ишемической этиологии на фоне действия ивабрадина.

Литература

- Cruz D. N., Schmidt-Ott K. M., Vescovo G. et al. Pathophysiology of Cardiorenal Syndrome Type 2 in Stable Chronic Heart Failure: Workgroup Statements from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol.* 2013; 182:117–36.
- Ky B., French B., Ruparel K. et al. The vascular marker soluble fms-like tyrosine kinase 1 is associated with disease severity and adverse outcomes in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58 (4):386–94.
- Bohm M., Reil J. C., Danchin N. et al. Association of heart rate with microalbuminuria in cardiovascular risk patients: data from I-SEARCH. *J Hypertens.* 2008; 26 (1):18–25.
- Jae S. Y., Carnethon M. R., Heffernan K. S. et al. Slow heart rate recovery after exercise is associated with carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2008; 196 (1):256–61.
- Goldberger J. J., Cain M. E., Hohnloser S. H. et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death: A scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2008; 118 (14):1497–518.
- Swedberg K., Komajda M. The beat goes on: on the importance of heart rate in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2012; 33 (9):1044–5.
- Chang T. I., Yang J., Freeman J. V. et al. Effectiveness of β -blockers in heart failure with left ventricular systolic dysfunction and chronic kidney disease. *J Card Fail.* 2013; 19 (3):176–82.
- Tropeano A. I., Saleh N., Hawajri N. et al. Do all antihypertensive drugs improve carotid intima-media thickness? A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Fundam Clin Pharmacol.* 2011; 25 (3):395–404.
- Bruguera Cortada J., Varela A. Role of heart rate in cardiovascular diseases: how the results of the BEAUTIFUL study change clinical practice. *Am J Cardiovasc Drugs* 2009; 9 (Suppl.):9–12.
- Swedberg K., Komajda M., Behm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376 (9744):875–85.
- Beytur A., Binbay M., Sarihan M. E. et al. Dose-dependent protective effect of ivabradine against ischemia-reperfusion-induced renal injury in rats. *Kidney Blood Press Res.* 2012; 35 (2):114–9.
- Kurpesa M., Trzos E., Wierzbowska-Drabik K. et al. Ivabradine as a heart rate-lowering agent in a patient with end-stage renal failure after heart transplantation. *Kardiologia Pol.* 2010; 68 (6):684–6.
- Custodis F., Fries P., Miller A. et al. Heart rate reduction by ivabradine improves aortic compliance in apolipoprotein E-deficient mice. *J Vasc Res.* 2012; 49 (5):432–40.
- Ahmed A., Rich M. W., Sanders P. W. et al. Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study. *Am J Cardiol.* 2007; 99:393–8.
- Campbell R. C., Sui S., Filippatos G. et al. Association of chronic kidney disease with outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:186–93.
- Ronco C., McCullough P., Anker S. D. et al. Cardio-renal syndromes report from consensus conference of acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J.* 2010; 31 (6):703–11.
- ADQI 7: the clinical management of the cardio-renal syndromes work group statements from the 7th ADQI consensus conference. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25 (7):2077–89.
- Damman K., Navis G., Voors A. A. et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2007; 13 (8): 599–608.
- Kobalava Zh. D., Efremovtseva M. A., Villeval'de S. V., Cardiorenal syndroms. *Klin Neph* 2011; 6:9–15. (Кобалава Ж. Д., Ефремовцева М. А., Виллвальде С. В. Кардиоренальные синдромы. *Клиническая нефрология* 2011; 6:9–15).
- Lyall F., Morton J. J., Lever A. F., Cragoe E. J. Angiotensin II activates Na-H exchange and stimulates growth in vascular smooth muscle cells. *J Hypertens* 1988; 6; (14):438–41.
- Muchin N. A., Fomin V. V., Moiseev S. V., Chamchoeva M. C. Chronic heart failure and renal irritation: challenges of treatment. *Consilium Medicum* 2008; 10 (9):69–74. (Мухин Н. А., Фомин В. В., Моисеев С. В., Хамчоева М. С. Хроническая сердечная недостаточность и поражение почек: перспективы лечения. *Consilium Medicum* 2008; 10 (9):69–74).
- Irani K. Oxidant signaling in vascular cell growth, death and survival. *Circ Res* 2000; 87:179–90.
- Milliez P. Beneficial effects of delayed ivabradine treatment on cardiac anatomical and electrical remodeling in rat severe chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 296:435–41.
- Mulder P., Barbier S., Chagraoui A. et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective I (f) current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation.* 2004; 109 (13):1674–79.
- Becher P. M., Lindner D., Miteva K. et al. Role of heart rate reduction in the prevention of experimental heart failure: comparison between If-channel blockade and α -receptor blockade. *Hypertension* 2012; 59 (5):949–57.
- Custodis F., Baumhäkel M., Schlimmer N. et al. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2008; 117: 2377–87.
- Baumhäkel M., Custodis F., Schlimmer N. et al. Heart rate reduction with ivabradine improves erectile dysfunction in parallel to decrease in atherosclerotic plaque load in ApoE-knockout mice. *Atherosclerosis* 2010; 212:55–62.
- Dominguez-Rodriguez A., Blanco-Palacios G., Abreu-Gonzalez P. Increased heart rate and atherosclerosis: potential implications of ivabradine therapy. *World J Cardiol.* 2011; 3 (4):101–4.
- Drouin A., Gendron M. E., Thorin E. et al. Chronic heart rate reduction by ivabradine prevents endothelial dysfunction in dyslipidaemic mice. *Br J Pharmacol.* 2008; 154 (4):749–57.

Ivabradine therapy and correction of the target organ pathology in patients with ischemic chronic heart failure

Surovtseva M. V., Koziolova N. A., Chernyavina A. I.

Aim. To assess the therapeutic potential of ivabradine, as a part of complex treatment regime, for the correction of the target organ pathology in patients with chronic heart failure (CHF) of ischemic aetiology.

Material and methods. In total, 90 patients with Functional Class II–III CHF and stable angina were examined. All participants were divided into three groups, by the type of 6-month antiischemic therapy: Group 1 received perindopril and ivabradine; Group 2 was administered perindopril, bisoprolol, and ivabradine; and Group 3 received perindopril and bisoprolol. At baseline and after 6 months of the treatment, the following renal and arterial parameters were assessed: glomerular filtration rate (GFR; MDRD formula); pulse wave velocity (PWV measured for elastic-type vessels on the right and left side: R-PWV and L-PWV); cardiac-ankle-vascular index (CAVI1); carotid-femoral PWV (PWVcf); aortic PWV (PWV) and carotid PWV (C-PWV); and radial and carotid augmentation index (R-AI and C-AI). In addition, blood levels of the following biomarkers were measured: N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP); and key markers of renal and arterial extracellular collagen matrix: tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 (TIMP-1) and C-terminal telopeptide of collagen 1 (CTP-1).

Results. After 6 months of a complex ivabradine-including therapy, a significant positive dynamics was observed for the levels of GFR, TIMP-1 and CTP-1 (extracellular collagen matrix markers), and NT-proBNP (a myocardial stress marker). The improvement in arterial wall structure and function was manifested in both reduced stiffness (decreased CAVI1 and PWVcf) and increased elasticity and distensibility (decreased PWV and C-PWV). The improvement in arterial elasticity and distensibility was significantly greater in patients receiving the three-medication therapy.

Conclusion. The findings on the ivabradine therapy, as a part of complex treatment regime in patients with ischemic CHF, demonstrated nephro- and vasoprotective effects of ivabradine.

Russ J Cardiol 2013, 3 (101): 67-73

Key words: chronic heart failure, ivabradine.

Academician E. A. Vagner Perm State Medical Academy, Perm, Russia.

МЕТОКСИПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЬ-ЭПОЭТИНА-БЕТА В ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Захидова К. Х., Кулиев Ф. А.

Цель. Изучить эритропоэтическую эффективность, безопасность метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета (МЭБ), его влияние на уровень гемоглобина, эритропоэтина, ферритина, NT-proBNP, на цитокины и регресс симптомов ХСН. **Материал и методы.** Обследовано 84 больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II–IV ФК по NYHA с анемией. Средний возраст больных – 59,7±1,6 года; из них 54 мужчин и 30 женщин. У всех больных диагностировали анемию при уровне гемоглобина (Hb) у мужчин менее 120 г/л и у женщин менее 110 г/л. Причиной ХСН являлась ИБС (постинфарктный кардиосклероз, n=40), либо ИБС с сахарным диабетом (СД 2 типа, n=10), с артериальной гипертензией (АГ, n=14), либо ИБС+АГ+СД, n=10. ФВЛЖ для пациентов II ФК составляла 45% или меньше, для III ФК – 40% или меньше, для IV ФК – 30% и менее. У всех больных определяли уровни ферритина, трансферрина, эритропоэтина, NT-proBNP, патологических цитокинов до и после 6 мес. лечения МЭБ. МЭБ назначали больным без ДЖ. Все больные были рандомизированы на 2 группы: I группа – 44 пациента и II группа – 40 пациентов; I группа больных получала традиционную терапию, включающую ингибиторы АПФ, дигоксин, β-блокаторы, диуретики, а II группа – традиционную терапию и МЭБ в дозе 0,60 мкг/кг (50 ЕД) 1 раз в месяц подкожно в течение 6 месяцев.

Результаты. ФВЛЖ в группе МЭБ повысился на 23,3% (p<0,02). Исходно сниженная толерантность к физической нагрузке (по данным теста с 6-минутной ходьбой) в группе МЭБ по сравнению с плацебо оказалась достоверно возросшей на 42,8% (p<0,01). Положительному гемодинамическому эффекту сопутствовал отчетливый положительный клинический эффект снижением на 32–35% суточной потребности в диуретиках, а также улучшением КЖ. Уровень Hb в I группе увеличился достоверно до 104,5 г/л, а во II группе, получавшую терапию МЭБ – достоверно возрос до 113,7 г/л. В основной группе больных по сравнению с I группой уровень Hb поднялся на 21,9% (p<0,05), а уровень ЭПО поднялся до нормальных цифр по сравнению с контрольной группой. Причем повышение ЭПО сопровождалось недостаточным снижением уровня ферритина до 102,7±21,2 мкг/л при насыщении трансферрина более 20%. В основной группе повышение уровня ЭПО в сыворотке крови вызвало подавление цитокиновой активации, наблюдалось снижение ИЛ-6 – на 48,4% (p<0,05), ФНО-α – на 39,7% (p<0,01), а ИЛ-1 был незначительно повышен на 0,97% (p<0,02).

Заключение. Коррекция анемического синдрома при ХСН с применением МЭБ эффективно устраняет эритропоэтиную недостаточность, анемию и цитокиновую агрессию у больных ХСН с анемией.

Российский кардиологический журнал 2013; 3 (101): 74–80

Ключевые слова: сердечная недостаточность, анемический синдром, эритропоэтин, дефицит железа.

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, кафедра кардиологии, Баку, Азербайджан.

Захидова К. Х.* – к. м.н., доцент кафедры кардиологии, Кулиев Ф. А. – д. м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
zahidova-kamala@rambler.ru

ХСН – хроническая сердечная недостаточность, NYHA – New York Heart Association, ФК – функциональный класс, ФВ – фракция выброса, ЛЖ – левый желудочек, Hb – гемоглобин, ЭПО – эритропоэтин, ДЖ – дефицит железа, КРАС – кардиоренальный анемический синдром, КРАЖД – кардиоренальный анемический железододефицитный синдром, ПН – почечная недостаточность, МЭБ – метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета, ИЛ – интерлейкин, ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа, NT-proBNP – N terminal pro brain natriuretic peptide, СД – сахарный диабет, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, MLWHFQ – Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire, КЖ – качество жизни, КСР – конечный систолический размер, КДР – конечный диастолический размер, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, IVRT – izovolumic relaxation time, КСО – конечный систолический объем, КДО – конечный диастолический объем, ЧСС – число сердечных сокращений, АД – артериальное давление, УД – ударный объем.

Рукопись получена 11.12.2012
Принята к публикации 13.02.2013

Несмотря на то, что ныне анемия занимает важное место в нашем понимании патогенеза сердечной недостаточности, её структура остается тайной, так как наименее изучена. Последняя широко распространена среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) от 7 до 50% и имеет большое клиническое значение [1]. Тем не менее, лечение анемии при ХСН до сих пор не определено. По-видимому, это связано с нечётким представлением о её патогенезе, неоднозначными результатами клинических исследований с использованием препаратов, стимулирующих эритропоэз (эритропоэтинов), и с различными дизайном исследований с применением препаратов железа. Ясно, что анемия при ХСН является независимым предиктором смертности. В исследовании PRAISE установлено, что при снижении гематокрита на 1% риск смерти у больных III–IV ФК ХСН риск смерти возрастает на 11% [2]. Результаты метаанализа 20 клинических исследований, опу-

бликованных в 2009 году, доказали достоверную ассоциацию анемии с высоким риском смертельного исхода при СН, при этом данные пациенты имели худшую толерантность к нагрузкам (III–IV ФК) и низкую фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [3]. С одной стороны, клиницисты акцентировали свое внимание на роли эритропоэтина (ЭПО), его дисфункции, т. к. развитие анемии у пациентов с ХСН может быть с низким или повышенным ЭПО [4]. С другой стороны, у больных ХСН в 37% случаев встречается дефицит железа (ДЖ) [5].

Е. А. Yankowska et al. [5] в своих исследованиях показали значительно меньшую выживаемость пациентов ХСН с ДЖ по сравнению с больными без ДЖ. Причём, в этом же исследовании было указано, что пациенты без анемии в 32% случаев имели ДЖ.

Возрастает осознание того, что СН, почечная недостаточность (ПН) и анемия – часто сопутствующие заболевания, которые могут взаимно усугубиться

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных

Показатель	I группа (n=44)		II группа, получившая терапию МЭБ (n=40)	
	Абс.	%	Абс.	%
Возраст, годы	61,7±1,6	-	59,7±1,6	
Мужчины	30	67,0	25	57,0
Женщины	14	33,0	15	43,0
Перенесенный ИМ	21	63,6	20	50,0
Артериальная гипертензия	24	53,6	20	45,2
ИБС+АГ	6	13,3	14	10,0
ИБС+СД2 типа	8	18,1	10	40,0
ИБС+СД+АГ	2	4,0	6	15,0
Нарушения ритма сердца: ЖЭ II–IV градации по Lowp	23	52,2	14	35,0
Перенесенные АКШ	2	4,0	5	12,5
Ангиопластика КА	7	14,1	6	15,0
Курение	12	27,2	7	17,1
Предшествующее лечение:				
Ингибиторы АПФ	12	27,2	10	40,0
Нитраты	4	9,1	2	5,0
Диуретики	42	94,4	37	92,5
Дигоксин	21	48,1	24	51,0
β-блокаторы	10	22,1	8	20,2

Сокращения: МЭБ – метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета, ИМ – инфаркт миокарда, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, АКШ – аорто-коронарное шунтирование, КА – коронарные артерии, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

в порочном круге кардиоренального анемического синдрома (КРАС), предложенного D. S. Silverberg [6]. Далее в 2011 году клиницисты дополнили этот синдром прибавлением железодефицита – кардиоренальный анемический железодефицитный синдром (КРАЖДС) [7].

Таким образом, как было указано выше, по данной проблеме много противоречивых мнений, в частности – в терапевтической тактике. По имеющимся литературным данным, у пациентов с ХСН IV ФК уровень ЭПО в плазме возрастает в 6 раз [8].

Цель исследования – изучить эритропоэтическую эффективность, безопасность метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета (МЭБ), его влияние на уровень гемоглобина, ферритина, ЭПО, N terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP), на цитокины и регресс симптомов у больных ХСН.

Материал и методы

Обследовано 84 больных ХСН NYHA II–IV ФК с анемией. Средний возраст больных – 59,7±1,6 года; из них 54 мужчин и 30 женщин (табл. 1). У всех больных диагностировалась анемия при уровне гемоглобина (Hb) у мужчин менее 120 г/л и у женщин менее 110 г/л. Причиной ХСН являлась ишемическая болезнь сердца (постинфарктный кардиосклероз, n=40), либо ИБС с сахарным диабетом (СД 2 типа, n=10), с артериальной гипертензией (АГ, n=14), либо ИБС +АГ+СД, n=10.

ФВЛЖ для пациентов II ФК составляла 45% или меньше, для III ФК – 40% или меньше, для IV ФК –

Таблица 2

Лабораторно-функциональная характеристика обследованных больных

Лабораторные показатели:	I группа ХСН с анемией исходно	II группа ХСН с анемией исходно
Гемоглобин, г/л	101,6±10	93,2±12
Эритропоэтин, МЕ/мл	2,03±0,4	1,89±0,2
Ферритин плазмы, мкг/л	104,7±15,1	104,3±19,5
Насыщение трансферрина, %	27,5±11,3	26,8±6,4
ИЛ-1β, пг/мл	9,47±1,17	5,06±0,75
ИЛ-6, пг/мл	11,41±2,21	12,8±2,7
ФНО-α, пг/мл	9,41±2,91	11,67±3,1
С-реактивный протеин, мг/мл	8,4±4,3	9,1±4,3
NT-proBNP фмоль/мл	334,3±75	382,4±54,3
Аланин-аминотрансфераза	21,4±11,2	18,3±7,9
Аспартат-аминотрансфераза	22,1±9,8	21,4±6,8
Креатинин, мг/дл	0,8±0,02	0,7±0,01
Скорость клубочковой фильтрации	65,2±20,4	64,2±20,8
Функциональные показатели:		
ФВЛЖ, %	29,1±3,5	31,8±6,2
Вес, кг	78,0±13,1	76,5±12,8
Артериальное давление, мм Hg		
Систолическое	118±14	119±13
Диастолическое	70±10	72±9
Пульс, уд/мин	85±10	93±3,6
6-минутный прогулочный тест, м	232±11	231±10

Сокращения: ИЛ-1 – интерлейкин-1, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа, NT-proBNP – N terminal pro brain natriuretic peptide, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Таблица 3

Показатели гемодинамики и физической толерантности по данным 6-месячного наблюдения больных ХСН с анемией в I группе (M±m)

Показатель	I группа ХСН с анемией до лечения (n=44)	I группа ХСН с анемией после 6-месячного наблюдения на фоне базисной терапии (n=44)	Δ, %	p1
АД, мм рт.ст.:				
систолическое	118±14	120±15	1,6	
диастолическое	70±10	72±9	2,8	
ЧСС, уд/мин	92 ±3,8	79±4,4	-14,1	
КДР ЛЖ, см	6,7±0,04	5,8±0,01	-13,4	p1<0,001
КСР ЛЖ, см	5,7±0,08	5,5±0,03	-3,5	p1<0,02
КДО ЛЖ, мг	141±4,8	132±3,0	-6,3	p1<0,1
КСО ЛЖ, мл	84±4,3	73±6,0	-13,1	p1<0,1
УО, мл	39±4,1	48±3,3	23	p1<0,05
ФВ ЛЖ, %	30±2,1	35±1,4	16,6	p1<0,05
ММ ЛЖ, г	402±21,4	389±12,4	-3,2	p1<0,05
IVRT, сек	115±13,2	105±13,2	-8,6	p1>0,05
Тест с 6- минутной ходьбой, м	232±21	304±29,0	23,6	p1<0,05

Сокращения: АД – артериальное давление, ЧСС – число сердечных сокращений, КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, УО – ударный объем; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, IVRT – isovolumic relaxation time – показатель времени изоволюмического расслабления.

30% и меньше. У всех больных определяли уровни ферритина, трансферрина, эритропоэтина, NT-proBNP, патологических цитокинов до и после 6 мес лечения (табл. 2). Больных разделили на 2 рандомизированные группы: в I группу вошли 44 больных ХСН, получавших базисную терапию, а во II, основную группу, вошли 40 больных ХСН с анемией, получавшие с базисными препаратами МЭБ.

МЭБ назначался больным без ДЖ. ДЖ считался при уровне ферритина менее 100 мкг/л и 299 мкг/л, если насыщение трансферрином менее 20%. Все больные были рандомизированы на 2 группы: основная группа – 40 и плацебо – 44 пациентов.

Согласно протоколу исследования, критериями исключения явились тяжелая или злокачественная АГ, острые нарушения мозгового кровообращения давностью менее 12 мес, острый ИМ давностью 6 мес, острый коронарный синдром, хронические обструктивные заболевания легких, психические расстройства.

Все пациенты, включенные в протокол исследования до начала программы лечения, получали следующую медикаментозную терапию: ингибиторы АПФ, пролонгированные нитраты, диуретики, дигоксин, β-адреноблокаторы; МЭБ назначался больным 1 раз в месяц в дозе 0,60 мкг/кг подкожно (50 ЕД) на протяжении 6 мес. Если уровень гемоглобина увеличивался менее чем на 10 г/л в течение месяца, то дозу увеличивали примерно на 25% каждый месяц, пока не был достигнут индивидуальный целевой уровень Hb. Если скорость увеличения уровня Hb превышает

20 г/л в месяц или концентрация Hb увеличивается и приближается к 120 г/л, то дозу снижали примерно на 25%. Если уровень Hb продолжал увеличиваться, то лечение прерывали до тех пор, пока Hb не начнет снижаться.

Клиническую эффективность, лабораторно-функциональные показатели и безопасность назначения МЭБ оценивали на фоне использования базовой традиционной терапии ХСН. Учитывали самочувствие пациентов, исходный уровень и динамику толерантности к физической нагрузке по данным велоэргометрии и теста с 6-минутной ходьбой.

Наблюдение пациентов в процессе лечения МЭБ продолжали 6 мес. Исходно и через 6 месяцев наблюдения проводили клинико-функциональные и лабораторные исследования, включающие велоэргометрию, тест с 6-минутной ходьбой, биохимические анализы крови (липидный состав, аспартат- и аланин-аминотрансферазы крови, креатинин и глюкоза крови), эхокардиографическую оценку внутрисердечной гемодинамики.

Цитокины сыворотки крови – интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, фактор некроза опухоли-α (ФНО-α) определяли посредством коммерческих тест-систем с помощью иммуноферментного анализа по стандартной методике на автоматических анализаторах.

Уровень NT-proBNP в крови определяли иммобилизацией антител посредством реактива “Biomedica” (Австрия). Уровень ЭПО и ферритина в крови определяли на автоматических анализаторах иммуноферментным методом.

Таблица 4

Лабораторные показатели пациентов ХСН с анемией после 6-месячной терапии в I группе

Лабораторные показатели	I группа ХСН с анемией исходно (n=44)	I группа ХСН с анемией после 6-месячного наблюдения на фоне базисной терапии (n=44)	Δ , %	p2
Гемоглобин, г/л	101,6 $\pm$ 10	104,5 $\pm$ 18	2,85	p1>0,05
Эритропоэтин, МЕ/мл	2,03 $\pm$ 0,4	2,12 $\pm$ 0,6	4,43	p1>0,05
Ферритин плазмы, мкг/л	104,7 $\pm$ 15,1	108,8 $\pm$ 16,1	3,91	p1>0,05
Насыщение трансферрина, %	27,5 $\pm$ 11,3	Более 20%	Более 20%	
ИЛ-1 β , пг/мл	9,47 $\pm$ 1,17	6,01 $\pm$ 1,11	-36,5	p1<0,05
ИЛ-6, пг/мл	11,41 $\pm$ 2,21	7,22 $\pm$ 1,8	-36,7	p1>0,05
ФНО- α , пг/мл	9,41 $\pm$ 2,91	9,69 $\pm$ 2,7	2,9	p1>0,05
NT-proBNP, фмоль/мл	334,3 $\pm$ 75	211,7 $\pm$ 28,5	-36,6	p1>0,05
C-реактивный протеин, мг/мл	8,4 $\pm$ 1,3	6,2 $\pm$ 0,5	-26,2	p1<0,1
Аланин-аминотрансфераза	21,4 $\pm$ 4,2	16,8 $\pm$ 3	-21,4	p1>0,05
Аспартат-аминотрансфераза	22,1 $\pm$ 4,8	19,1 $\pm$ 3,8	-13,6	p1>0,05
Креатинин, мг/дл	0,8 $\pm$ 0,09	0,5 $\pm$ 0,07	-37,5	p1<0,05
Скорость клубочковой фильтрации, мл/с	65,2 $\pm$ 20,4	70,1 $\pm$ 18,4	7,5	p1>0,05

Сокращения: ИЛ-1 – интерлейкин-1, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа, NT-proBNP – N terminal pro brain natriuretic peptide.

Каждый больной давал свое письменное информированное согласие на участие в исследовании. На протяжении исследования пациенты вели дневники наблюдения, в которых ежедневно фиксировали сведения о самочувствии, толерантности к физической нагрузке, самостоятельно измеренном артериальном давлении и частоте сердечных сокращений. При клинической оценке критериями хорошего эритропоэтического эффекта МЭБ считали повышение уровня Hb, регресс симптоматики СН, снижение суточной потребности в диуретиках, а также повышение толерантности к физической нагрузке – на 30–40% и более, удовлетворительным – на 20–30%, неудовлетворительным – менее чем на 20% по сравнению с исходными данными. Переносимость МЭБ оценивали по следующим градациям: отличная – отсутствие местных и общих эффектов в течение 6-месячного наблюдения; хорошая – при наличии преходящих побочных эффектов, не требующих отмены препарата; неудовлетворительная – при наличии побочных эффектов, при которых требовалась отмена препарата. Качество жизни (КЖ) больных с ХСН оценивали с помощью специализированного Миннесотского опросника по КЖ при СН (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire, MLWHFQ).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью прикладных программ Excel и Statistica. Данные анализировали с использованием парного критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при p<0,05.

Результаты

У всех пациентов отмечена хорошая переносимость МЭБ. В таблицах 3–6 представлены изменения

основных показателей системной и внутрисердечной гемодинамики в обеих группах в процессе 6-месячного проспективного исследования. Систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений в процессе наблюдения фактически нормализовались или остались в норме. Под влиянием МЭБ произошел достоверный (p<0,05) регресс патологического ремоделирования ЛЖ. Так, отмечена тенденция к уменьшению на 26,4% конечного диастолического размера (КДР) в группе МЭБ (p<0,05). Конечный систолический размер (КСР) ЛЖ уменьшился на 8,9% (p<0,02). ФВЛЖ в группе МЭБ повысился на 23,3% (p<0,02). Масса миокарда (ММ) ЛЖ, отражающая компенсаторную гипертрофию сердца, оказалась уменьшенной в группе МЭБ на 8,97% (p<0,05) по сравнению с I группой. Показатель времени изоволюмического расслабления (IVRT) в I группе был снижен на 8,6%, но недостоверно, что указывает на выраженную диастолическую функцию, не поддающуюся коррекции вследствие анемического синдрома. Исходно сниженная толерантность к физической нагрузке (по данным теста с 6-минутной ходьбой) в группе МЭБ по сравнению с I группой оказалась достоверно возросшей на 30% (p<0,001). Положительному гемодинамическому эффекту сопутствовал отчетливый положительный клинический эффект снижением на 32–35% суточной потребности в диуретиках, а также улучшением КЖ. В то же время в I группе КДР уменьшился на 13,4%, КСР – на 3,5%, ММЛЖ – на 3,2%, толерантность к физической нагрузке – на 23,6%.

Уровень Hb в I группе увеличился недостоверно до 104,5 г/л, а в группе, получавшую терапию МЭБ – достоверно возрос до 113,7 г/л. Полученные результаты показаны в таблицах 4, 6.

Таблица 5

**Показатели гемодинамики и физической толерантности по данным
6-месячного наблюдения больных ХСН с анемией на фоне терапии МЭБ (M±m)**

Показатель	II группа ХСН с анемией до лечения (n=40)	II группа ХСН с анемией после 6-месячного лечения МЭБ (n=40)	Δ, %	p2
АД, мм рт.ст.:				
систолическое	119±13	125±7,8	5	
диастолическое	72±9	75±4,2	4	
ЧСС, уд/мин	93 ±3,6	68±3,8	-26,8	
КДР ЛЖ, см	6,8±0,3	5,0±0,8	-26,4	p2<0,05
КСР ЛЖ, см	5,6±0,4	5,1±0,2	-8,9	p2<0,02
КДО ЛЖ, мг	140±4,7	128±2,5	-8,5	p2<0,001
КСО ЛЖ, мл	83±3,8	68±5,0	-18	p2<0,02
УО, мл	40±3,9	52±3	30	p2<0,05
ФВ ЛЖ, %	30±1,2	37±3,3	23,3	p2<0,02
ММ ЛЖ, г	401±14,1	365±9,8	-8,97	p2<0,05
IVRT, сек	114±5,2	100±3,7	-12,2	p2<0,05
Тест с 6-ти минутной ходьбой, м	231±10	330±23,0	42,8	p2<0,001

Сокращения: АД – артериальное давление, ЧСС – число сердечных сокращений, КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, УО – ударный объем, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, IVRT – isovolumic relaxation time – показатель времени изоволюмического расслабления.

Динамика Hb, ЭПО, ферритина, NT-proBNP и противовоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, α-ФНО в сыворотке крови у больных обеих групп в процессе 6-ти месячной терапии представлены в таблицах 4, 6.

Во II группе больных по сравнению с I группой уровень Hb поднялся до 113,7±25 г/л – на 21,9% (p<0,05), а уровень ЭПО поднялся до 28,9±11,3 МЕ/мл (p<0,01) по сравнению с I группой, где наблюдалась эритропоэтиновая недостаточность. Причем повышение ЭПО сопровождалось недостаточным снижением уровня ферритина до 102,7±21,2 мкг/л при насыщении трансферрина более 20%. Во II группе повышение уровня ЭПО в сыворотке крови вызвало подавление цитокиновой активации, наблюдалось повышение ИЛ-1 на 0,97% (p<0,02) и снижение ИЛ-6 – на 48,4% (p<0,05), ФНО-α – на 39,7% (p<0,01). Происходящие изменения повлияли на уровень NT-proBNP в крови, который снизился на 47,4% (p<0,02). Положительные результаты вызвали уменьшение С-реактивного протеина, креатинина в сыворотке крови, а также повысили скорость клубочковой фильтрации на 30,5%. Причем анализ результатов снижения цитокиновой агрессии показал, что в большей степени МЭБ снизила уровень ИЛ-6 – на 48,4%. На уровень же ИЛ-1 МЭБ не оказывала существенного влияния – отмечалось достоверное повышение его уровня на 0,97% (p<0,02). В целом, снижение активации противовоспалительных цитокинов сопровождалось обратным развитием клинических симптомов СН, регрессом ремоделирования ЛЖ,

в связи с чем КДР ЛЖ уменьшился за 6 мес на 26,4% (p<0,05), в I группе – на 13,4%; ФВЛЖ увеличилась на 23,3% (с 30 ±1,2 до 37,0±3,3) во II группе, а в I группе отмечалось ее повышение на 16,6%; ММЛЖ уменьшилась на 8,97% (p<0,05) по сравнению с I группой, где этот показатель снизился на 3,2%. А исходно весьма низкая толерантность к физической нагрузке по результатам теста с 6-минутной ходьбой возросла в I группе на 23,6%, а во II группе – на 42,8% (p<0,001).

Этим позитивным изменениям внутрисердечной гемодинамики, гуморально-иммунного статуса и повышению уровня Hb сопутствовало явное улучшение КЖ.

Обсуждение

Представленные данные свидетельствуют о важной роли анемического синдрома в патогенезе ХСН. Установленные изменения Hb, ЭПО, ферритина сочетающиеся с повышением NT-proBNP и цитокиновой агрессией, обуславливают низкую эффективность традиционной медикаментозной терапии, либо развивающуюся рефрактерность к ней и неблагоприятный отдаленный прогноз. Действительно, наличие анемического синдрома у больных ХСН сопровождается увеличением тяжести ХСН до IV ФК и явным снижением насосной функции ЛЖ ФВ – 30% и менее и ассоциируется с депрессией инотропной функции сердца и низкой толерантностью к физической нагрузке.

Результаты исследования подтверждают также важное патогенетическое значение противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α) в разви-

Таблица 6

Лабораторные показатели пациентов ХСН с анемией до и после 6-месячной терапии МЭБ

Лабораторные показатели	I группа исходно (до лечения) (n=40)	II группа после 6-месячного лечения МЭБ (n=40)	Δ , %	p2
Гемоглобин, г/л	93,2 $\pm$ 7	113,7 $\pm$ 5,2	21,9	p2<0,05
Эритропоэтин, МЕ/мл	1,89 $\pm$ 0,2	28,9 $\pm$ 7,3	1429	p2<0,01
Ферритин плазмы, мкг/л	104,3 $\pm$ 1,5	108,8 $\pm$ 2,2	4,3	p2<0,1
Насыщение трансферрина, %	26,8 $\pm$ 6,4	Более 20%		
ИЛ-1 β , пг/мл	5,06 $\pm$ 0,01	5,11 $\pm$ 0,02	0,97	p2<0,02
ИЛ-6, пг/мл	12,8 $\pm$ 2,7	6,6 $\pm$ 1,03	-48,4	p2<0,05
ФНО- α , пг/мл	11,7 $\pm$ 3,1	7,05 $\pm$ 1,02	-39,8	p2<0,01
NT-proBNP, фмоль/мл	382,4 $\pm$ 54,3	201,1 $\pm$ 40,7	-47,4	p2<0,02
С-реактивный протеин, мг/мл	9,1 $\pm$ 1,3	3,8 $\pm$ 0,07	-58,3	p2<0,001
Аланин-аминотрансфераза	18,3 $\pm$ 7,9	18,4 $\pm$ 7,4	0,54	p2>0,05
Аспартат-аминотрансфераза	21,4 $\pm$ 6,8	17,81 $\pm$ 4,7	-16,8	p2>0,05
Креатинин, мг/дл	0,7 $\pm$ 0,05	0,4 $\pm$ 0,02	-42,9	p2<0,001
Скорость клубочковой фильтрации, мм/с	64,2 $\pm$ 4,1	83,8 $\pm$ 6,8	30,5	p2<0,05

Сокращения: МЭБ – метоксиполиэтиленгликолю-эпоэтин бета, ИЛ-1 – интерлейкин-1, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ФНО – α -фактор некроза опухоли альфа, NT-proBNP – N terminal pro brain natriuretic peptide.

тии эритропоэтиновой рефрактерности и в развитии ремоделирования ЛЖ. При этом повышенная экспрессия ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 ассоциируется с тяжестью ХСН, сниженной сократительной способностью сердца, увеличением ММЛЖ, которые являются неблагоприятными независимыми факторами прогноза ХСН. Этому сопутствовало выраженное снижение толерантности к физической нагрузке.

Многие исследователи сходятся во мнении, что примерная активация противовоспалительных цитокинов отражает неблагоприятное развитие ремоделирования ЛЖ и безостановочное прогрессирование ХСН. Установленные закономерности изменений характера и степени агрессии противовоспалительных цитокинов при развитии ХСН позволяют объективно оценить при этом роль недостаточного эритропоэтинового ответа, который способствует развитию анемического синдрома.

В последнее время появляется все больше сообщений о результатах исследований относительно возможности выявления различных медикаментозных программ с применением того или иного препарата первой линии при лечении ХСН. Так, по данным G. Torre-Amione et al. [9], в исследовании SOLVD у больных с тяжелой ХСН (III–IV ФК) и низкой ФВЛЖ 6-недельная терапия ингибитором АПФ эналаприлом в дозе 20 мг/сут не приводила к достоверному снижению уровня ФНО- α , простагландина E₂, в то же время уровень С-реактивного протеина в крови снижался. По данным А. Т. Теплякова и соавт. [10] 6-ти месячная терапия α 1, β 1, β 2-адреноблокатором карведилолом в дозе 25 мг/сут у больных с тяжелой ХСН (IV ФК) со сниженной ФВЛЖ – менее 30%, увеличенным КДЛЖ и низкой толерантностью к физической

нагрузке ингибировала экспрессию ФНО- α , на 31%, ИЛ-6 – на 25%. При этом, в целом, уровень противовоспалительных цитокинов оставался повышенным по сравнению с нормой. Однако, в данных исследованиях участвовали больные ХСН без анемического синдрома, либо он не учитывался. Таким образом, наличие анемического синдрома, по всей вероятности, является также результатом агрессии противовоспалительных цитокинов.

Роль коррекции анемического синдрома при ХСН с применением МЭБ, способного эффективно корригировать эритропоэтиновую недостаточность, анемию и цитокиновую агрессию у больных ХСН очень важна.

Суммируя представленные выше данные, следует отметить, что МЭБ, в отличие от стандартных ЭПО, при режиме введения 1 раз в месяц оказался безвредным, хорошо переносимым, напоминающим физиологическую стимуляцию рецепторов ЭПО. МЭБ позволял плавно достигать и стабильно удерживать уровень целевого Hb (п/к и в/в), обеспечивать эффективное и наиболее комфортное лечение анемии, восстанавливать нарушенные звенья цитокиновой системы. Все эти свойства МЭБ указывают на перспективность его использования в кардиологической практике для коррекции анемического синдрома при ХСН.

Выводы

1. Терапия больных ХСН с анемией комбинацией базисных препаратов с МЭБ вызывает регресс ремоделирования левого желудочка: КДР ЛЖ уменьшился за 6 мес на 26,4% (p<0,05), ФВЛЖ увеличилась на 23,3% (с 30,3 $\pm$ 3,3 до 37,0 $\pm$ 2,1) (p<0,02), ММЛЖ

уменьшилась на 8,97% ($p < 0,05$), по сравнению с I группой толерантность к физической нагрузке по результатам теста с 6-минутной ходьбой повысилась на 42,8% ($p < 0,001$).

2. В процессе 6-месячного проспективного наблюдения на фоне базовой традиционной терапии ХСН с дополнительным включением МЭБ положительная динамика общеклинических показателей приводит к достоверному снижению частоты обострений и тяжести сердечной недостаточности, уменьшению суточной потребности в мочегонных препаратах на 32–35%, повышению толерантности к физической нагрузке на 30%, улучшению качества жизни.

3. Под влиянием МЭБ регистрировались достоверные положительные изменения гематологических и гуморальных показателей, взаимосвязанных с тяжестью ХСН: увеличивался уровень гемоглобина на 21,9%, в результате нормализации или повышения

уровня эритропоэтина в сыворотке крови на 1429% происходило снижение уровней в сыворотке крови ФНО- α на 39,7%, ИЛ-6 – на 48,4%, что сопровождалось снижением NT-проBNP в сыворотке крови больных ХСН II–IV ФК на 47,4%.

4. МЭБ достоверно снижает уровень патологических цитокинов, высоко достоверно и значимо тормозит избыточную экспрессию ИЛ-6 и ФНО- α , что очень важно при стимуляции эритропоэтиновых рецепторов. Положительной динамике гематологических показателей сопутствовали регресс симптомов хронической сердечной недостаточности и улучшение качества жизни.

Таким образом, для коррекции анемического синдрома при лечении ХСН ишемической этиологии в комплексе с базисными препаратами необходимо назначение МЭБ, который эффективно устраняет эритропоэтиновую недостаточность, анемию и цитокиновую агрессию.

Литература

1. Stamos T. D., Silver M. A. Management of anemia in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2010; 25:148–54.
2. Silverberg D. S., Wexler D., Blum M. et al. The effect of correction of anemia in diabetic and non diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:141–6.
3. He S. W., Wang L. X. The impact of anemia of the prognosis chronic heart failure: a meta-analysis and systemic review. *Congest Heart Failure* 2009; 15 (3):123–30.
4. Suenivas Ivingar M. D., William T., Abraham M. D. Anemia in chronic heart failure: Can EPO reduce death? *Cleveland clinic journal of medicine* 2005; 72 (11):1027–32.
5. Yankowska E. A., Rozentryt P., Witkowska A. et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010; 31 (15): 1872–6.
6. Silverberg D. S., Wexler D., Blum M. et al. The cardio renal anemia syndrome: correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal functional and reduce hospitalizations. *Clin. Nephrol* 2003; 60 (1):93–102.
7. Silverberg D. S., Wexler D., laing A. et al. Correction of iron deficiency in the cardio renal syndrome *Int. J. Nephrol* 2011;365: p.301
8. Gorg J., Patal S., Wexler D. et al. Circulating erythropoietin levels and prognosis in patients with congestive heart failure: comparison with neurohormonal and inflammatory markers. *Arch Intern Med* 2005 Jun13; 165 (11):1304–9.
9. Torre-Amione G., Bourge R., Colucci S. W. et al. A study to assess the effects of a broad-spectrum immune modulatory therapy on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the ACCCLAIM trial rationale and design. *Canad j cardiol*. 2007; 23 (5):369–76.
10. Teplyakov A. T., Dibirov M. M., Bolotskaya L. A. The modulatory effect of carvedilol on cytokines activation and regress of heart failure in patients with postinfarction disfunction of heart. *Cardiology* 2004; 9:50–7. Russian (Тепляков А. Т., Дибиров М. М., Болотская Л. А. Модулирующее влияние карведилола на активацию цитокинов и регресс сердечной недостаточности у больных с постинфарктной дисфункцией сердца. *Кардиология* 2004; 9:50–7).

Methoxy polyethylene glycol epoetin beta and the treatment of anaemia in chronic heart failure

Zakhidova K. Kh., Kuliev F. A.

Aim. To study erythropoietic activity and safety of methoxy polyethylene glycol epoetin beta (MEB) and its effects on haemoglobin (Hb), erythropoietin, ferritin, NT-proBNP, cytokines, and chronic heart failure (CHF) symptoms and signs.

Material and methods. In total, 84 patients with Functional Class (FC) II–IV (NYHA) CHF and anaemia were examined (mean age $59,7 \pm 1,6$ years; 54 men and 30 women). Anaemia criteria were Hb levels < 120 g/l in men and < 110 g/l in women. CHF was due to coronary heart disease, CHD (post-infarction cardiosclerosis; $n=40$); to CHD in combination with Type 2 diabetes mellitus, DM-2 ($n=10$), and arterial hypertension, AH ($n=14$); and to the combination of CHD, AH, and DM-2 ($n=10$). Left ventricular ejection fraction (LVEF) in CHF patients with FC II, III, and IV was $\leq 45\%$, $\leq 40\%$, and $\leq 30\%$, respectively. At baseline and after 6 months of MEB treatment, the levels of ferritin, transferrin, erythropoietin, NT-proBNP, and pathologic cytokines were assessed. MEB was administered to patients without iron deficiency. All participants were randomised into two groups: Group I ($n=44$) received standard treatment with ACE inhibitors, digoxin, beta-blockers, and diuretics; Group II ($n=40$) received standard therapy and subcutaneous MEB (0,60 mkg/kg (50 U) once a month, for 6 months).

Results. LVEF in Group II increased by 23,3% ($p < 0,02$). Exercise capacity (6-minute walk test), decreased at baseline, also significantly increased in patients receiving MEB, compared to individuals receiving placebo ($+42,8\%$; $p < 0,01$). Positive

hemodynamic effects were accompanied by a marked clinical improvement, as demonstrated by a reduced need for diuretics ($-32-35\%$) and by the quality of life improvement. In Group I, mean Hb levels significantly increased and reached 104,5 g/l, while in Group II, this significant increase was even higher (up to 113,7 g/l).

Group II, compared to Group I, demonstrated an increase in Hb levels by 21,9% ($p < 0,05$) and normalisation of erythropoietin levels. Of note, an increase in erythropoietin levels was accompanied by a slight reduction in ferritin levels (up to $102,7 \pm 21,2$ mkg/l) in participants with ferritin saturation $> 20\%$. In Group II, the increase in erythropoietin levels was associated with suppressed cytokine activation, decreased levels of interleukin-6 ($-48,4\%$; $p < 0,05$) and tumour necrosis factor- α ($-39,7\%$; $p < 0,01$), and a slight increase in interleukin-1 levels ($+0,97\%$; $p < 0,02$).

Conclusion. The use of MEB for the anaemic syndrome correction in CHF patients effectively treats erythropoietin deficiency, anaemia, and cytokine activation.

Russ J Cardiol 2013; 3 (101): 74-80

Key words: heart failure, anaemic syndrome, erythropoietin, iron deficiency.

A. Aliev Azerbaijani State Institute of Post-diploma Medical Education, Cardiology Department, Baku, Azerbaijan.

АКТИВАТОРЫ ПЛАЗМИНОГЕНА В НЕОТЛОЖНОЙ ТЕРАПИИ ТРОМБОЗА

Таратухин Е. О.

Статья посвящена внутрисосудистому тромбозу и способам его лечения. Приводятся сведения о патофизиологии гемостаза, которые объясняют развитие у человека острых ишемических событий. Приводятся данные о механизме действия фибринолитических средств. Акцент сделан на теноктеплазе как модифицированном препарате, обладающем более эффективным профилем действия, нежели нативный тканевой активатор плазминогена и его ближайшие производные.

Российский кардиологический журнал 2013, 3 (101): 81-84

Ключевые слова: фибринолиз, тромбоз, инфаркт миокарда, тромбоз, теноктеплаза.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Таратухин Е. О. – к. м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 л/ф.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): cardio03@list.ru

ТЭЛА – тромбоз легочной артерии, ЭКГ – электрокардиограмма, КТ – компьютерная томография, ЧКВ – чрескожное вмешательство, STEMI – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

Рукопись получена 10.04.2013

Принята к публикации 16.05.2013

Важнейшей проблемой в терапии острых артериальных тромбозов является реперфузия. При окклюзии сосуда времени на восстановление его проходимости очень мало. Одной из стратегий экстренной реперфузионной терапии при инфаркте миокарда является тромболитическая. Его применение не требует сложного оснащения и гораздо более доступно на догоспитальном этапе. В отличие от эндоваскулярных вмешательств, нуждающихся в асептических условиях и рентгеноскопическом оборудовании, тромболитическая может проводиться при наличии только средств стандартного реанимационного пособия. Это позволяет подобной стратегии терапии оставаться вариантом выбора, как в случае недоступности рентгенохирургических методов лечения, так и при наличии противопоказаний к ним. Для России с её огромной территорией это особенно актуально.

Процесс образования тромба на атеросклеротической бляшке состоит из тромбоцитарной и коагуляционной стадий. Сама по себе бляшка – участок активного воспаления, подобный абсцессу – суживает просвет артерии, увеличивая межслойный градиент силы (shear rate) потока крови. Это повышает механическую нагрузку на покрывку самой бляшки и способствует адгезии тромбоцитов. Эндотелий, покрывающий бляшку, находится в неблагоприятных условиях, подвергаясь воздействию множества цитокинов, протеаз, свободных радикалов: возможна эрозия поверхности. Кроме того, сами ферменты могут разрушить соединительнотканную покрывку, вызвав разрыв бляшки. Тромбоциты, адгезируясь к специфическим лигандам (фактор Виллебранда, коллаген и др.), покрывают область разрушения. Параллельно происходит синтез начальных количеств фибрина, основная роль которого – зафиксировать тромбоцитарный тромб. В дальнейшем, при включении механизмов положительной обратной связи, активации факторов проакцеллерина (V) и антигемофильного А (VIII), образование фибрина ускоряется

на несколько порядков. Единственное, что может остановить тромбоз – нативные системы его ограничения: гепарин-антитромбиновая, система тромбомодулина – протеина С, некоторые другие (менее активные), а также система фибринолиза [1].

Ни гепарин и антитромбин, ни тромбомодулин и протеин С не способны растворять уже имеющийся фибрин. Они только останавливают работу тромбина, тем самым блокируя процесс активации фибриногена. Растворять фибрин способен плазмин. Его предшественник – неактивный фермент, зимоген плазминоген, одноцепочечный гликопротеид, состоящий из 791 аминокислотного остатка. При ферментативном расщеплении активатором (тканевым или урокиназным), он превращается в плазмин. В молекуле плазмينا имеется домен, отвечающий за протеолитическую активность. Следует отметить два других участка, расположенных на kringle-доменах и обуславливающих взаимодействие плазмينا с фибрином – его основным субстратом. Кроме фибрина плазмин способен расщеплять некоторые компоненты межклеточного вещества (фибронектин, протеогликаны, ламинин), факторы свёртывания крови (V, VIII, IX, X), металлопротеазы, компоненты комплемента. Таким образом, роль плазмينا не ограничивается расщеплением тромба; в целом он оказывает антитромботический эффект [2].

Срок эффективного тромболитического ограничен. Спустя 4–12 часов от начала тромбоза, способность плазмينا к расщеплению фибрина резко падает. Длительность данного периода зависит от ряда причин, среди которых генетические особенности структуры фибрина, соотношение компонентов гемостаза, наличие воспаления, интоксикации, лихорадки, гипертермии. Ключевым механизмом стабилизации фибрина и потери его чувствительности к лизису является α_2 -антиплазмин. Это “серпин” – ингибитор сериновых протеаз, необратимо связывающийся с активным центром фермента (плазмينا) в соотно-

шении 1:1. Во время формирования тромба молекула антиплазмина связывается с остатком глутамина-14 при участии фибринстабилизирующего фактора (XIII). Это происходит на поздних этапах образования тромба, когда он окончательно стабилизируется и фиксируется.

Процесс фибринолиза состоит из нескольких этапов. Финальным его продуктом является Д-димер, которому предшествуют олигомеры X-, Y- и другие. Инициация фибринолиза происходит при расщеплении плазминогена тканевым (t-PA) и урокиназным (u-PA) активаторами. Эти вещества синтезируются эндотелием. Период их полураспада очень короток — до 5 минут. Кроме того, их действие препятствуют как обычные ингибиторы протеаз, так и специфические: ингибитор активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), липопротеин (а). При разработке средств стимуляции фибринолиза данные аспекты становятся критически важными [3, 4].

Фармакопрепараты, обладающие тромболитическим действием, основаны на действии нативных активаторов плазминогена. Модифицированные в той или иной степени молекулы тканевого и урокиназного активаторов плазминогена применяются для реперфузионной терапии при атеротромбозе. Чем дольше препарат будет циркулировать в крови, тем выше окажется степень и продолжительность его взаимодействия с плазминогеном, продолжающаяся активация которого позволит разрушить максимальное количество ещё не стабилизированного в необратимой степени фибрина.

Одним из модифицированных препаратов на основе тканевого активатора плазминогена является тенектеплаза. В сравнении с естественным t-PA тенектеплаза обладает более высоким сродством к фибрину и устойчивостью к действию PAI-1. Показанием для тенектеплазы (Метализе) является острый инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST на ЭКГ, соответствующий критериям для тромболитической терапии. Препарат вводится внутривенно болюсно, дозируется в миллиграммах в зависимости от массы тела. Для активации плазминогена и поддержания необходимой концентрации плазмина однократного внутривенного введения Метализе достаточно — без дальнейшей подкрепляющей инфузии. Применение препарата должно осуществляться на фоне стандартной антитромботической терапии ацетилсалициловой кислотой и гепарином.

Основными побочными эффектами препарата являются кровотечения, а также реперфузионные аритмии, что нельзя в полной мере называть побочным действием. Скорее, это показатель эффективности препарата. К Метализе не отмечено развитие иммунизации. Противопоказан препарат при высоком риске кровотечений: в частности, при анамнезе заболеваний центральной нервной системы, недавно перенесённой

черепно-мозговой травме, обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, неконтролируемой артериальной гипертензии, аневризме артерии или артериовенозной мальформации, геморрагических диатезах, новообразованиях с риском кровотечения и некоторых других состояниях. В случае анамнеза транзиторной ишемической атаки или ишемического инсульта, а также в возрасте старше 75 лет и при массе тела менее 60 кг, необходимо применять тенектеплазу с осторожностью.

Препарат нельзя вводить вместе с растворами декстрозы и вообще смешивать с другими лекарственными средствами. Разведение лиофилизата осуществляется в специально поставляемой с Метализе водой для инъекций. Введение должно осуществляться через свежий специально установленный внутривенный катетер.

Всё более активно обсуждается интракоронарное введение тромболитических препаратов как дополнение или даже альтернатива механической тромбэктомии. Gallagher et al. сообщают об опыте интракоронарного введения Метализе после неудачи проведения аспирационной тромбэктомии. Был достигнут кровотока TIMI 3 (полная реперфузия), сохранявшийся через 18 часов и спустя 2 месяца после процедуры при контрольной ангиографии [5]. В целом, фармакоинвазивная стратегия активно исследуется и обсуждается с начала 2010-х годов. При этом высокие требования предъявляются и к самим фибринолитическим средствам, которые должны иметь устойчивость к PAI-1 и как можно дольше персистировать в кровотоке [6].

Тромболизис, безусловно, перспективен и при острых нарушениях мозгового кровообращения. Группой исследователей под руководством Parsons (2012) сообщается о результатах рандомизированного сравнительного исследования алтеплазы и тенектеплазы при лечении ишемического инсульта. В полученных ими результатах тенектеплаза ассоциирована со значительно более высокой эффективностью и восстановлением функций головного мозга (72% и 40% пациентов без серьёзной потери функций спустя 90 дней, соответственно). Контроль реперфузии проводился при помощи КТ-контрастирования. Различий в частоте и степени кровотечений и других серьёзных нежелательных явлений между группами не было [7].

Другим, пока официально не одобренным, показанием к применению тенектеплазы является тромбоэмболия лёгочной артерии. Tapson), обсуждая эту проблему, подчёркивает, что главным осложнением тромболизиса при ТЭЛА становится растворение тромбов другой локализации, что ведёт к кровотечениям. В борьбе с этой проблемой важно применение более селективного препарата [8]. Одним из аспектов такого действия является проникновение препарата

в тромб (эмбол) и персистирование в нём с выполнением фибринолитической функции [9]. Тенектеплаза, будучи модифицированным препаратом, может оказаться препаратом выбора. В 2012 году начато исследование REITHO, призванное подтвердить целесообразность и безопасность применения тенектеплазы при ТЭЛА [11].

Основное показание для препарата Метализе — инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST (STEMI). Armstrong et al. сообщают о крупном исследовании сравнения тенектеплазы и первичного чрескожного вмешательства при STEMI. Было включено 1892 пациента с длительностью ангинозного приступа менее 3 часов, которые в первый час после обращения за медицинской помощью не имели возможности подвергнуться первичному ЧКВ. Этих пациентов рандомизировали в группы ЧКВ или болюсного введения тенектеплазы. Величина групп составила 939 и 943 пациента соответственно. Первичной конечной точкой считалась смерть, кардиогенный шок, развитие застойной сердечной недостаточности и рецидив инфаркта в течение одного месяца. Конечная точка в группе фибринолиза была достигнута в меньшем количестве случаев, чем в группе ЧКВ (12,4% и 14,3%, соответственно). Частота внутричерепных кровоизлияний в группе фибринолиза была 0,5%, в группе ЧКВ — 0,3% ($p=0,45$), частота внечерепных кровотечений была равной в обеих группах. Части пациентов (36,3%) после фибринолиза потребовалась экстренная ангиография — в среднем, в течение 17 часов. Авторы заключают, что фибринолиз тенектеплазой является способом выбора лечения STEMI для пациентов, которым в течение часа после обращения за медицинской помощью не может быть выполнено ЧКВ [10]. Это подтверждают Huber, Larson et al. (2012). На территориях, расстояния до центров с круглосуточно открытой эндоваскулярной службой от которых слишком велики, фармакоинвазивная стратегия лечения STEMI тенектеплазой — оптимальный выход [12, 13].

Важное исследование было проведено Crowder et al. В работе были ретроспективно проанализированы случаи выполнения догоспитального тромболизиса тенектеплазой на территории США в местах, где экстренное ЧКВ недоступно. Среднее время от обращения за медицинской помощью до прибытия в клинику составило 73 минуты, время в пути — 46 минут. Тенектеплаза, в среднем, вводилась за 36 минут до прибытия. Предотвращение дальнейшего развития инфаркта миокарда было достигнуто у 24,1% пациентов, ещё 47,9% потребовалось эндоваскулярное вмешательство, а 16,7% — шунтирование коронарных артерий. Авторы заключают, что применение тенектеплазы позволяет продлить время до инвазивного лечения примерно на 2 часа, являясь эффектив-

ной стратегией в местностях, расположенных вне города [14].

Welsh et al. сообщают о результатах исследования WEST, в котором также изучалась фармакоинвазивная стратегия лечения STEMI. Кроме эффективности тенектеплазы, авторы изучали применение низкомолекулярных гепаринов на фоне стандартной терапии. В результате этого исследования подчёркивается, что после тромболизиса тенектеплазой эффективно продолжение антикоагулянтной терапии эноксапаринном; контроль должен осуществляться по анти-Ха активности, которая должна составить более 0,5 Ед/мл плазмы крови [15].

О применении тенектеплазы у 6000 пациентов со STEMI сообщают Iyengar et al. Эффективный тромболизис был установлен у 90,93% пациентов, причём у 93,2% — в первые три часа. Летальность составила 3,23%. Частота внутричерепных кровоизлияний — 0,62%, серьёзных кровотечений — 3,18%. Задержка с применением препарата более 6 часов от начала ангинозного приступа приводила к увеличивающейся частоте развития сердечной недостаточности, желудочковых тахикардий и в целом — более высокой смертности [16].

Perrott et al. проведён мета-анализ применения тромболитиков у пациентов с остановкой сердца. В частности, ими приводится пример больного с электромеханической диссоциацией, частотой комплексов QRS 140/мин при отсутствии пульса, у которого была заподозрена ТЭЛА. Ему, на фоне стандартного реанимационного пособия, была введена тенектеплаза. Через 13 минут произошло восстановление кровообращения с достижением артериального давления 144/50 мм рт.ст. После этого пациент в течение 24 часов подвергался гипотермии. На компьютерной томограмме после стабилизации состояния была обнаружена двусторонняя сегментарная тромбоэмболия. Спустя 2 недели пациент был выписан без неврологического дефицита. После описанного случая авторы предприняли ретроспективный анализ исследований с 1950 по 2010 гг., посвящённых данной проблеме. Ими показано, что в целом недифференцированное применение тромболитических средств при остановке сердца не повышает частоту благоприятных исходов. Тем не менее, в случае высокой вероятности ТЭЛА как причины клинической смерти применение тромболитического средства оправданно [17].

При развитии у пациента острого ишемического события только скорейшая реперфузия может дать шанс на восстановление повреждённой ткани и утрачиваемых функций. В таких ситуациях счёт идёт на минуты. При выезде бригады скорой помощи, даже на территории Москвы, вероятность проведения эндоваскулярного вмешательства в течение одного-двух часов невысока. В других регионах Рос-

сии такой путь реперфузии может оказаться невозможным. Поэтому выбор средства из группы активаторов плазминогена — важная задача практической неотложной терапии и неврологии. Эффективность вмешательства зависит от фармакодинамики и от фармакокинетики препарата. Модифицированный тканевой активатор плазминогена — тенектеплаза — имеет более долгий период полураспада, а, значит, при его применении больше шансов на осуществление реперфузии.

Литература

1. Lyusov V. A., Taratukhin E. O. New insight on Atherothrombosis. Russ J Cardiol, 2011; 2 (II):5–15. Russian (Люсов В. А., Таратухин Е. О. Новый взгляд на атеротромбоз. Российский кардиологический журнал, 2011; 2 (II):5–15).
2. Gordeev I. G., Taratukhin E. O., Shaydyuk O. Yu. Clinical Physiology of Clotting. M.: Silicea-Polygraph, 2013, 128p. Russian (Гордеев И. Г., Таратухин Е. О., Шайдюк О. Ю. Клиническая физиология гемостаза. М.: Силицея-Полиграф, 2013, 128 с.)
3. Declerck P. J., Gils A. Three decades of research on Plasminogen Activator Inhibitor-1: a multifaceted serpin. Semin Thromb Hemost, 2013; Mar 16.
4. Malaguarnera M., Vacante M., Russo C., et al. Lipoprotein (a) in cardiovascular diseases. Biomed Res Int, 2013; 650989.
5. Gallagher S., Jain A. K., Archbold R. A. Intracoronary thrombolytic therapy: a treatment option for failed mechanical thrombectomy. Catheter Cardiovasc Interv, 2012; 80 (5):835–7.
6. Agarwal S. K. Pharmacoinvasive therapy for acute myocardial infarction. Catheter Cardiovasc Interv, 2011; 78 (1):72–5.
7. Parsons M., Spratt N., Bivard A. et al. A randomized trial of tenecteplase vs alteplase for acute ischemic stroke. New England J Med, 2012; 366:1099–107.
8. Tapson V. F. Thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism. Semin Thromb Hemost, 2013; Mar 28.
9. Marcos-Contreras O. A., Ganguly K., Yamamoto A. et al. Clot penetration and retention by plasminogen activators promote fibrinolysis. Biochem Pharmacol, 2014; 85 (2):216–22.
10. Armstrong P. W., Gershlick A. H., Goldstein P. et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment myocardial infarction. N Engl J Med, 2013; Mar 10.
11. Steering Committee. Single-bolus tenecteplase plus heparin compared with heparin alone for normotensive patients with acute pulmonary embolism who have evidence of right ventricular dysfunction and myocardial injury: rationale and design of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. Am Heart J, 2012; 163 (1):33–8.
12. Huber K. Optimizing reperfusion therapy in acute ST-elevation myocardial infarction by a pharmaco-invasive treatment approach in a well-organized network. Eur Heart J, 2012; 33 (10):1184–6.
13. Larson D. M., Duval S., Sharkey S. W. et al. Safety and efficacy of a pharmaco-invasive reperfusion strategy in rural ST-elevation myocardial infarction patients with expected delays due to long-distance transfers. Eur Heart J, 2012; 33 (10):1232–40.
14. Crowder J. S., Hubble M. W., Gandhi S. et al. Prehospital administration of tenecteplase for ST-segment elevation myocardial infarction in a rural emergency medical services. Prehosp Emerg Care, 2011; 15 (4):499–505.
15. Welsh R. C., Westerhout C. M., Buller C. E. et al. Anticoagulation after subcutaneous enoxaparin is time sensitive in STEMI patients treated with tenecteplase. J Thromb Haemost, 2012; 34 (1):126–31.
16. Iyengar S. S., Nair T., Hiremath J. S. et al. Efficacy and safety of tenecteplase in 6000 patients with ST-elevation myocardial infarction from the Elaxim Indian registry. Indian Heart J, 2011; 63 (1):104–7.
17. Perrott J., Henneberry R. J., Zed P. J. Thrombolysis for cardiac arrest: case report and systematic review of controlled trials. Ann Pharmacother, 2010; 44 (12):2007–13.

Plasminogen activators in acute management of thrombosis

Taratukhin E. O.

The paper focuses on the problem of intravascular thrombosis and the methods of its treatment. The data on haemostasis pathophysiology, which underlie the occurrence of acute ischemic events in humans, are presented, together with the data on the action mechanisms of fibrinolytic medications. The focus is on tenecteplase, as a modified agent which is more effective than the native tissue plasminogen activator or its closest derivatives.

Russ J Cardiol 2013, 3 (101): 81-84

Key words: fibrinolysis, thromboembolism, myocardial infarction, thrombosis, tenecteplase.

N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russia.

ДОЗОЗАВИСИМЫЕ ЭФФЕКТЫ АТОРВАСТАТИНА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ГОСПИТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Барбараш О.Л.^{1,2}, Груздева О.В.¹, Акбашева О.Е.³, Федорова Т.С.³, Силонова А.А.², Паличева Е.И.^{1,2}, Учасова Е.Г.¹, Каретникова В.Н.^{1,2}, Кашталап В.В.¹

Цель. Сравнительный анализ влияния аторвастатина в дозах 20 и 40 мг в сутки на липидный спектр, маркеры инсулинорезистентности, адипокиновый, протромботический и провоспалительный статусы у пациентов с инфарктом миокарда в динамике госпитального периода.

Материал и методы. Обследовано 42 человека с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Из них 21 человек (1 группа) получали аторвастатин в дозе 40 мг и 21 человек (2 группа) – в дозе 20 мг. На 1 и 12 сутки госпитализации у пациентов проводилась оценка липидного спектра (общий холестерин и его фракции, индекс атерогенности, свободные жирные кислоты, триацилглицериды), состояния углеводного обмена (глюкоза, инсулин, С-пептид), инсулинорезистентности (индекс НОМА), провоспалительного (СРБ и ИЛ-6), протромботического (ИАП-1) и адипокинового статусов (лептин, резистин, адипонектин).

Результаты. Дозозависимые эффекты аторвастатина проявляются уже в раннем госпитальном периоде: в дозе 40 мг/сут более выражено его влияние на восстановление у больных ИМ липидного статуса, в то время как коррекция инсулинорезистентности более эффективна в дозе 20 мг/сутки. Повышение дозы препарата до 40 мг/сутки сопровождается угнетением инсулин-секретирующей функции поджелудочной железы. В меньшей степени зависит от дозы препарата его влияние на маркеры воспаления и тромбогенеза. Положительным эффектом аторвастатина в малой дозе (20 мг/сут) является нормализация адипокинового статуса, проявляющаяся снижением содержания лептина и увеличением протекторного влияния резистина, что можно расценивать как благоприятный прогностический признак.

Заключение. При использовании и выборе дозы аторвастатина в терапии инфаркта миокарда следует учитывать состояние адипокинового статуса больных и характер изменений биохимических маркеров инсулинорезистентности.

Российский кардиологический журнал 2013; 3 (101): 85-92

Ключевые слова: инфаркт миокарда, аторвастатин, липиды, инсулинорезистентность, адипокины.

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово; ²ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России, Кемерово; ³ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, Томск, Россия.

Согласно современным представлениям, ключевым фактором, определяющим развитие как самого инфаркта миокарда (ИМ), так и последующих его осложнений является дислипидемия, которая закономерно ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией, активацией воспаления, тромбогенеза и формированием инсулинорезистентности (ИР) [1]. В современной кардиологической практике общепризнанными препаратами для первичной и вторичной профилактики атеросклероза и его клинических проявлений являются статины (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглютарил-КоА-редуктазы), обладающие выраженным гиполипидемическим эффектом [2, 3]. Кроме того, у статинов обнаружены плеiotропные эффекты, реализующиеся как через липид-зависимые механизмы,

Барбараш О.Л. – д.м.н., профессор, директор института; Груздева О.В.* – к.м.н., зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний; Акбашева О.Е. – к.м.н., доцент кафедры биохимии; Федорова Т.С. – д.м.н., профессор кафедры биохимии, Силонова А.А. – ассистент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней, клинической иммунологии и эндокринологии; Паличева Е.И. – к.м.н., ст.н.сотр. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, доцент кафедры биохимии; Учасова Е.Г. – к.м.н., ст.н.сотр. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний; Каретникова В.Н. – д.м.н., ст.н.сотр. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, Кашталап В.В. – к.м.н., зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
gruzov@cardio.kem.ru

АГ – артериальная гипертензия, АДФ – аденозиндифосфат, АПО-А – аполипопротеин А, АПО-В – аполипопротеин В, АТФ – аденозинтрифосфат, ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов, ГМГ-редуктаза – гидроксиметилглутарил-редуктаза, ИА – индекс атерогенности, ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена 1 типа, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИЛ-6 – интерлейкин 6, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ИР – инсулинорезистентность, КФК-МВ – креатинфосфокиназа-МВ, ЛЖ – левый желудочек, ОХС – общий холестерин, СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа, СЖК – свободные жирные кислоты, СРБ – С-реактивный белок, ТАГ – триацилглицеролы, ФВ – фракция выброса, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, CoQ10 – Коэнзим Q10, ChREBP – Carbohydrate response elementbinding protein – ключевой транскрипционный фактор синтеза триацилглицеридов, NF-kB – нуклеофильный фактор каппа В, PPARα – рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом.

Рукопись получена 03.09.2012
Принята к публикации 30.01.2013

так и минуя этот путь. К настоящему времени выявлено более двух десятков плеiotропных свойств статинов, среди которых доказано благотворное влияние на миграцию и функциональное состояние макрофагов, гладкомышечных клеток сосудов, улучшение функционального состояния эндотелия, нормализацию реологических и снижение тромбообразующих свойств крови [2]. Показано, что статины способны модулировать экспрессию генов, вовлеченных в процессы атерогенеза, что в дальнейшем может существенно расширить диапазон применения препаратов.

Наиболее изученными являются долгосрочные эффекты статинов [4]. В последние годы появились исследования, доказавшие способность статинов оказывать и краткосрочные эффекты, в частности при

Таблица 1

Исходная клиничко-анамнестическая характеристика пациентов

Показатель	Пациенты с ИМ		Значимость различий (p)
	группа I, n=22 (%)	группа II, n=22 (%)	
Мужчины	18 (81,8)	17 (77,3)	0,931
Возраст, годы	60,4±2,4	61,3±2,7	0,877
Факторы риска ИБС			
Артериальная гипертония в анамнезе	16 (72,7)	19 (86,4)	0,795
Курение	14 (63,6)	15 (68,2)	0,925
Отягощенный семейный анамнез по ИБС	9 (40,9)	11 (50,0)	0,826
Особенности анамнеза			
Клиника стенокардии до развития инфаркта миокарда	11 (50,0)	12 (54,5)	0,918
Инфаркт миокарда в анамнезе	4 (18,2)	3 (13,6)	0,858
Острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторные ишемические атаки в анамнезе	1 (4,6)	1 (4,6)	1,0
Сопутствующая патология			
Хронический бронхит	2 (9,1)	1 (4,6)	0,786
Бронхиальная астма	1 (4,6)	1 (4,6)	1,0
Подагра	1 (4,6)	0	0,641
Язвенная болезнь в стадии ремиссии	1 (4,6)	1 (4,6)	1,0
Хронический пиелонефрит	3 (13,6)	4 (18,2)	0,858
Характеристика ИМ			
ИМ:			
– Q-образующий	16 (72,7)	17 (77,3)	0,929
– неQ-образующий	6 (27,3)	5 (22,7)	0,885
Локализация ИМ:			
– задний;	12 (54,5)	11 (50,0)	0,918
– задний с захватом правого желудочка;	4 (18,2)	3 (13,6)	0,858
– передний;	6 (27,3)	7 (31,8)	0,894
– циркулярный	0	1 (4,6)	0,641
Осложнения ИМ (в госпитальном периоде)			
ОСН (Killip):			
I	18 (81,8)	19 (86,4)	0,932
II	2 (9,1)	1 (4,6)	0,786
III	1 (4,6)	2 (9,1)	0,786
IV	0	0	1,0
Осложнения ИМ (в госпитальном периоде):			
– нарушения ритма	9 (40,9)	10 (45,5)	0,911
– ранняя постинфарктная стенокардия	4 (18,2)	5 (22,7)	0,874
Терапия в стационаре			
– β-АБ	21 (95,5)	22 (100)	0,936
– ИАПФ	19 (84,4)	19 (84,4)	1,0
– Блокаторы Ca ²⁺ -каналов	20 (90,9)	21 (95,5)	0,935
– Диуретики	8 (36,4)	9 (40,9)	0,906
– Нитраты	4 (18,2)	6 (27,3)	0,762
– Аспирин	21 (95,5)	22 (100)	0,936
– Гепарин	21 (95,5)	22 (100)	0,936
– Клопидогрель	21 (95,5)	21 (95,5)	1,0

лечении пациентов с острым инфарктом миокарда [4, 5]. Для проявления этих эффектов обсуждаются высокие дозы статинов. В то же время в литературе представлены противоречивые данные по исследованию влияния аторвастатина на отдельные патогенетические звенья осложненного течения ИМ — в частности, гипергликемию и ИР [2]. Учитывая результаты исследований, продемонстрировавших неблагоприятные эффекты статинов на показатели углеводного обмена [2], цель исследования заключалась в сравнительном

анализе влияния аторвастатина в дозах 20 и 40 мг в сутки на липидный спектр, маркеры инсулинорезистентности, адипокиновый, протромботический и провоспалительный статусы у пациентов с инфарктом миокарда в динамике госпитального периода.

Материал и методы

Проведено открытое проспективное, рандомизированное сравнительное контролируемое исследование. Критериями для включения в исследование

были: наличие у пациентов, подтвержденного согласно критериям ВНОК 2007 г. острого ИМ с подъемом ST, госпитализированных в первые 24 часа от начала симптомов. Критериями исключения для пациентов являлись: наличие ранее установленного или впервые выявленного при госпитализации сахарного диабета, прием статинов в течение месяца до развития инфаркта миокарда, тяжелые заболевания, влияющие на прогноз: анемия, почечная недостаточность, печеночная недостаточность, онкологические заболевания; инфекционно-воспалительные заболевания в период обострения; аутоиммунные заболевания; длительное лечение кортикостероидами. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом учреждения, все лица, включенные в исследование, подписывали информированное согласие. В исследование включено 44 человека с диагнозом ИМ с подъемом сегмента ST, которые получали терапию аторвастатином с первых суток ИМ: из них 22 человека принимали аторвастатин в дозе 20 мг в сутки (группа I), 22 человека – в дозе 40 мг в сутки (группа II). При этом повышение дозы не производилось. В данной работе представлены результаты наблюдения в течение 12 дней с момента назначения препарата. В одном случае в группе I препарат был отменен из-за развития диспепсических явлений в виде тошноты, возникшей через одну неделю от начала приема препарата. У одного пациента группы II также имела место отмена препарата из-за развития диспепсических явлений в виде болей в эпигастрии и тошноты, развившихся через 5 дней от начала терапии. В итоге, оценка эффективности терапии аторвастатином проведена у 21 пациента (18 мужчин и 3 женщины) группы I и у 21 пациента (17 мужчин и 4 женщины) группы II.

Основные клиничко-анамнестические данные представлены в таблице 1.

Группы были сопоставимы по наличию факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС) – таких, как артериальная гипертензия (АГ), курение и ожирение; ИМТ (индекс массы тела) рассчитывали по формуле Кетле как отношение массы тела (кг) к росту (м^2), в 1 группе ИМТ составил $26,8 \pm 0,85 \text{ кг/м}^2$ и во 2 группе $25,3 \pm 0,63 \text{ кг/м}^2$ ($p=0,117$). Более чем у 40,0% больных обеих групп был отягощенный семейный анамнез ИБС.

Для большинства пациентов обеих групп был характерен Q-образующий ИМ. В обеих группах преобладала задняя локализация ИМ. Активность КФК-МВ в обеих группах значимо не различалась. Максимальная активность КФК-МВ составила $129,6 \pm 45,2 \text{ Ед/л}$ у больных 1-й группы и $111,7 \pm 45,5 \text{ Ед/л}$ у пациентов 2-й группы ($p=0,870$).

Более 80,0% пациентов обеих групп не имели клинических признаков острой сердечной недостаточности, которую оценивали по классификации Killip T. (1967) при поступлении и во время госпитального периода наблюдения (табл. 1). В 1-й группе у 4 (18,2%) больных и во 2 группе у 2 (9,1%) больных были выявлены такие проявления сердечной недостаточности как гидроторакс, сердечная и застойная пневмония. В то же время более чем в 40,0% встречались нарушения ритма и проводимости сердца, выявленные на основании общепринятых критериев (Крыжановский В.А., 2011).

Дозозависимые эффекты аторвастатина у пациентов с инфарктом миокарда в госпитальном периоде

Параметры структурно-функционального состояния левого желудочка (ЛЖ) значимо не различались в обеих группах. Средние значения фракции выброса (ФВ) левого желудочка, оцененные на 1-е сутки заболевания составили $53,5 \pm 1,9\%$ у пациентов 1 группы и $49,7 \pm 2,1\%$ у больных 2 группы ($p=0,376$), средние значения конечнодиастолического объема ЛЖ составили $153 \pm 6,5 \text{ мл}$ и $144,9 \pm 7,4 \text{ мл}$, соответственно ($p=0,068$), а средние значения конечносистолического объема ЛЖ – $67 \pm 5,6 \text{ мл}$ и $68,6 \pm 4,8 \text{ мл}$, соответственно ($p=0,402$).

У всех пациентов в качестве реперфузионной терапии применяли первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) инфаркт-зависимой артерии. Группы пациентов были сопоставимы по наличию коронарного атеросклероза: у 14 (66,7%) пациентов 1 группы и у 12 (54,5%) больных 2 группы по результатам коронароангиографии при поступлении было выявлено многососудистое (больше 3-х сосудов) поражение коронарного русла ($p=0,845$).

На всем протяжении периода наблюдения и лечения в стационаре (в среднем 12 дней) у пациентов обеих групп с одинаковой частотой применялись β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы Ca^{2+} -каналов, диуретики, нитраты, аспирин, гепарин и клопидогрель.

Контрольную группу составили 20 человек (15 мужчин и 5 женщин) в возрасте $58 \pm 2,2$ лет без заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Группы были сопоставимы по возрасту и полу.

На 1-е и 12-е сутки ИМ проводились биохимические методы исследования, включающие оценку липидного спектра, в том числе определение общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), аполипопротеина А (Апо-А), аполипопротеина В (Апо-В), триацилглицеридов (ТАГ), свободных жирных кислот (СЖК), для расчета индекса атерогенности (ИА) применяли формулу: ИА (усл.

Таблица 2

Динамика показателей липидтранспортной функции крови и уровня адипокинов у пациентов с инфарктом миокарда на фоне лечения аторвастатином в госпитальном периоде

Параметр	Контроль	1-я группа пациентов с ИМ аторвастатин (20 мг/сут)		2-я группа пациентов с ИМ аторвастатин (40 мг/сут)	
		1-е сутки	12-е сутки	1-е сутки	12-е сутки
Общий ХС, ммоль/л	4,89±0,20	5,93±0,44*	5,34±0,31**	5,88±0,55*	5,02±0,36** &
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,43±0,13	2,52±0,19*	2,36±0,39	2,59±0,23*	1,49±0,16** &
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,31±0,05	0,89±0,06*	1,07±0,06	0,94±0,16*	1,53±0,05**
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,44±0,03	1,17±0,25*	1,06±0,18	1,24±0,11*	0,62±0,08**
Апо А, г/л	1,43±0,09	1,11±0,05*	1,38±0,14**	1,09±0,10*	1,42±0,06**
Апо В, г/л	1,02±0,02	1,5±0,11*	1,43±0,08	1,43±0,13*	1,15±0,1&
ТГ, ммоль/л	1,14±0,16	2,09±0,22*	1,93±0,19	2,11±0,24*	1,49±0,18**
ИА	2,52±0,19	6,42±0,66*	4,74±0,46**	5,36±0,71*	3,43±0,42** &
апо В/апо А1	0,71±0,06	1,15±0,13*	0,92±0,08	1,32±0,14*	0,9±0,09**
СЖК, мкмоль/л	0,2±0,01	1,92±0,2*	0,53±0,1**	1,86±0,2*	0,31±0,19** &
Лептин, нг/мл	7,98±0,15	26,32±4,08*	15,71±2,58**	25,22±5,43*	21,39±4,12** &
Резистин, мкг/мл	8,13±0,32	11,34±1,32	11,13±0,91	10,51±1,26	10,85±1,11
Адипонектин, нг/мл	11,35±0,23	13,11±1,48	15,06±1,81**	12,58±1,32	13,43±1,12&

Примечание: * – статистически значимые различия с группой контроля; & – статистически значимые различия показателей 1 и 2 групп на 12-е сутки; ** – статистически значимые различия показателей внутри группы на 1-е и 12-е сутки.

ед.) = (ОХС–ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП. Содержание С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) изучали с помощью иммуноферментного анализа. Для оценки состояния углеводного обмена и диагностики ИР определяли концентрацию глюкозы, инсулина, С-пептида в сыворотке крови, а также использовали малую модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment – НОМА) с расчетом индекса НОМА-IR в 1-е и 12-е сутки ИМ, согласно которой значения индекса НОМА более 2,77 соответствуют ИР. Протромботический потенциал исследовали, определяя ингибитор активатора плазминогена 1 типа (ИАП-1); адипокиновый статус – по динамике лептина, резистина, адипонектина в сыворотке крови с использованием стандартных тест-систем.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием непараметрических методов статистики: критерия Манна-Уитни для независимых выборок и Вилкоксона для зависимых выборок, а также корреляционного анализа Спирмена. Данные представлены в виде средней и стандартной ошибки.

Результаты

На 1-е сутки развития ИМ у пациентов обеих групп выявлены изменения параметров липидтранспортной функции крови, характеризующиеся более высокими, по сравнению со здоровыми лицами, концентрациями ОХС, ХС-ЛПНП, Апо-В, отношения апо-В/апо-А1, ТАГ, снижение содержания ХС

ЛПВП и Апо-А. Индекс атерогенности повышался в среднем в 2–3 раза по сравнению с таковым в группе здоровых лиц (табл. 2). На фоне терапии аторвастатином в раннем госпитальном периоде установлены как общие закономерности влияния препарата на исследуемые параметры, так и дозозависимые особенности его действия. Выраженный гипохолестеринемический эффект аторвастатина проявлялся в дозе 40 мг/сутки (табл. 2). При этом наблюдалось статистически значимое понижение исходно высокого уровня холестерина и его атерогенных фракций на 12-е сутки лечения с уменьшением индекса атерогенности на 36,0% относительно 1-х суток. Следует отметить, что и при назначении статина в малой дозе проявлялся гипохолестеринемический эффект, но менее выраженный. Так, при приеме аторвастатина в дозе 20 мг/сутки на 12-е сутки лечения наблюдалось снижение концентрации общего холестерина на 10,0%, увеличение концентрации антиатерогенных АпоА в 1,2 раза и снижение ИА на 26,0% относительно 1-х суток госпитализации.

Среди показателей липидного обмена наиболее выраженные изменения выявлены при исследовании содержания СЖК (табл. 2). На 1-е сутки ИМ концентрация СЖК у пациентов обеих групп превышала показатели здоровых доноров более чем в 9 раз. За время госпитального периода в обеих группах наблюдалось снижение содержания СЖК, наиболее выраженное на фоне приема аторвастатина в дозе

Таблица 3

Динамика маркеров инсулинорезистентности у пациентов с инфарктом миокарда в госпитальном периоде

Параметр	Контроль	1-я группа пациентов с ИМ аторвастатин (20 мг/сут)		2-я группа пациентов с ИМ аторвастатин (40 мг/сут)	
		1-е сутки	12-е сутки	1-е сутки	12-е сутки
Глюкоза, ммоль/л	4,4±0,2	6,37±0,35*	5,48±0,32**	6,51±1,01*	5,60±0,40** &
Инсулин, мМЕ/мл	12,6±0,6	12,55±2,85	10,81±2,13	12,61±4,4	7,04±1,78** &
С-пептид, нг/мл	1,2±0,1	1,78±0,35*	1,11±0,15**	1,52±0,33*	0,86±0,16** &
НОМА-IR	2,56±0,06	3,28±1,13*	2,71±0,49**	3,17±0,44	1,80±0,46** &

Примечание: * – статистически значимые различия с группой контроля; & – статистически значимые различия показателей 1- и 2- групп на 12-е сутки; ** – статистически значимые различия показателей внутри группы на 1-е и 12-е сутки.

40 мг/сут: концентрация СЖК снижалась на 83,3% относительно исходных значений и была выше контроля в 1,6 раза. При приеме аторвастатина в дозе 20 мг/сутки содержание СЖК уменьшалось на 72,4% относительно 1-х суток, но превышало в 2,6 раза показатели здоровых лиц.

В отличие от липидного профиля при исследовании адипокинового статуса выявлены особенности, характерные для малой дозы статина (табл. 2). На момент поступления в стационар у пациентов отмечено повышение лептина более чем в 3 раза по сравнению с показателями лиц контрольной группы. При использовании аторвастатина в дозе 20 мг/сут на 12-е сутки лечения содержание лептина снизилось на 40,3%, в то время как на фоне приема препарата в дозе 40 мг/сут – всего на 15,0% относительно 1-х суток. По сравнению с контролем содержание лептина оставалось на 36,0% выше у пациентов, принимающих статины в дозе 40 мг/сутки, по сравнению с низкой дозой препарата. В отношении адипонектина эффект аторвастатина проявлялся только в дозе 20 мг/сутки, концентрация адипонектина статистически значимо возрастала ($p<0,05$). В случае применения аторвастатина в дозе 40 мг/сутки аналогичного эффекта обнаружено не было. Для оценки дисбаланса в системе адипокинов определяли индекс адипонектин/лептин, который в острый период ИМ составил в среднем 0,5 в обеих группах пациентов, что было в 1,5 раза меньше показателя контроля. Под влиянием проводимой терапии в группе пациентов, получавших аторвастатин в дозе 40 мг/сут, индекс адипонектин/лептин повысился до 0,63, а у пациентов, получавших 20 мг/сут – до 0,96 и составил 44,0% и 67,0% соответственно от значений группы здоровых лиц. Содержание резистина в острый период и под влиянием лечения существенно не изменялось ($p>0,05$).

В то время как гиполипидемический эффект статинов общепризнан и доказан [2], остается спорным вопрос о влиянии их на показатели углеводного обмена и формирование ИР [2, 6]. Установлено, что у пациентов с ИМ на 1-е сутки госпитализации увеличивалась концентрация глюкозы в 1,4–1,5 раза, повышалось содержание С-пептида в 1,3–1,5 раза,

возрастал интегральный показатель ИР – НОМА-IR в 1,2–1,3 раза относительно практически здоровых лиц (табл. 3). Прием аторвастатина в низкой дозе, 20 мг/сутки, сопровождался статистически значимым снижением на 12-е сутки концентрации глюкозы на 14,0%, С-пептида на 38,0%, уменьшением индекса НОМА-IR до контрольных значений. В дозе 40 мг/сут аторвастатин обладал большим эффектом: кроме снижения глюкозы на 12-е сутки терапии, уменьшалось содержание С-пептида на 44,0%, инсулина – на 44,0%, индекс НОМА-IR снижался на 43,0% по сравнению с острым периодом болезни. Следует отметить, что при приеме аторвастатина в дозе 40 мг/сут концентрация инсулина, С-пептида, индекс НОМА-IR значительно снизились относительно контрольных значений, что рассматривается как неблагоприятное воздействие аторвастатина на углеводный обмен.

Ведущим патогенетическим звеном в развитии ИМ является неспецифическое воспаление, ключевыми маркерами которого служат СРБ и ИЛ-6. В данном исследовании на 1-е сутки ИМ отмечалось повышение СРБ более чем в 20 раз и ИЛ-6 в среднем – в 5–6 раз по сравнению с показателями лиц контрольной группы. На фоне терапии аторвастатином в дозе 40 мг/сут наблюдалось снижение СРБ на 63,4%, а на фоне терапии в дозе 20 мг/сут – всего на 23% (табл. 4). В то же время в отношении ИЛ-6 не было обнаружено статистически значимого дозозависимого эффекта аторвастатина. Так, в 1 группе на фоне лечения уровень ИЛ-6 снизился на 49,2%, а во 2 группе – на 44,3%. Тем не менее, в обеих группах после лечения концентрация маркеров воспаления оставалась значимо высокой в сравнении с показателями лиц контрольной группы.

Оценка ключевого маркера тромбогенеза – ингибитора активатора плазминогена – выявила, что в 1-е сутки содержание ИАП-1 при ИМ возросло в среднем в 4 раза по сравнению с показателями лиц контрольной группы (табл. 4). Статины уже в госпитальный период проявили благоприятный эффект, способствуя уменьшению протромботического потенциала, однако дозозависимость была невыраженной: на 12-е сутки применения аторвастатина

Таблица 4

Концентрация С-реактивного белка, интерлейкина-6 и ингибитора активатора плазминогена 1 типа у пациентов с инфарктом миокарда на 1-е и 12-е сутки госпитализации

Параметр	Контроль	1-я группа пациентов с ИМ аторвастатин (20 мг/сут)		2-я группа пациентов с ИМ аторвастатин (40 мг/сут)	
		1-е сутки	12-е сутки	1-е сутки	12-е сутки
СРБ, мг/л	1,15±0,012	28,44±7,66*	21,88±5,13**	25,54±5,97*	9,36±2,07** &
ИЛ-6, пг/мл	3,90±0,06	23,06±2,78*	11,71±0,81**	21,78±3,01*	12,14±1,22**
ИАП 1, нг/мл	35,25±3,12	125,87±12,92*	81,44±14,17**	136,29±19,74*	80,34±22,12**

Примечание: * – статистически значимые различия с группой контроля; & – статистически значимые различия показателей 1 и 2 групп на 12-е сутки; ** – статистически значимые различия показателей внутри группы на 1-е и 12-е сутки.

выявлено снижение уровня ИАП-1 на 35,3% и 41,1% в 1 и во 2 группах соответственно.

Обсуждение

Статины широко используются как средства вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИМ [6, 7]. Ингибируя активность ключевого фермента синтеза холестерина – ГМГ-редуктазу, статины нормализуют уровень липидтранспортных форм холестерина, предупреждают прогрессирование атеросклероза и развитие его клинических осложнений [7].

При длительном приеме статинов доказано наличие у них дозозависимого влияния на показатели липидного спектра. Так, результаты мета-анализа клинических исследований убедительно продемонстрировали гиполипидемическую эффективность статинов в отношении ХС-ЛПНП, прямо пропорционально зависящую от дозы препарата, в течение одного года наблюдения [8]. В то же время установлено, что ранняя интенсивная терапия статинами статистически значимо уменьшает риск смертности и сердечно-сосудистых катастроф на протяжении двух и более лет. При этом степень снижения ХС-ЛПНП не оказывает существенного влияния на эти результаты, что предполагает наличие у статинов других, плейотропных эффектов и/или зависимость их действия от используемой дозы [2].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о раннем, на 12-е сутки после начала приема препарата, дозозависимом, гиполипидемическом эффекте аторвастатина, максимально выраженном для дозы 40 мг/сутки, что согласуется с данными литературы. Так в исследованиях Покровской Е. В. (2003) показано, что назначение аторвастатина пациентам с ИМ в ранние сроки заболевания сопровождалось снижением содержания общего ХС и ХС-ЛПНП, причем у принимавших аторвастатин в дозе 40 мг/сутки снижение оказалось достоверно большим, чем у принимавших тот же препарат в дозе 10 мг/сутки ($p < 0,05$). Авторы расценивают быстроту наступления эффекта

как позитивное воздействие с позиции обострения повторной ишемической атаки [9]. Следует отметить, что, по нашим результатам, гиполипидемическая активность проявлялась и при назначении аторвастатина в низкой дозировке – 20 мг/сутки и характеризовалась не только уменьшением уровня ХС, но и индекса атерогенности, что служит отражением восстановления липидного статуса у пациентов с инфарктом миокарда в госпитальном периоде.

Особенно эффективно аторвастатин проявляет себя по отношению к уровню СЖК. На фоне резкого возрастания СЖК в острый период заболевания, лечение с аторвастатином в дозе 20 мг и, особенно, 40 мг/сутки приводило к снижению концентрации СЖК. Одним из возможных механизмов подобного эффекта аторвастатина может быть активация под действием препарата ядерных рецепторов пролиферации – пероксисом, восстанавливающих метаболические процессы в миокарде с участием СЖК [7]. Можно также предположить, что снижение уровня СЖК под влиянием статинов связано с уменьшением синтеза в печени СЖК и ТАГ и секреции их в кровоток [7]. Согласно данным экспериментальных исследований, у мышей с индуцированным фруктозой метаболическим синдромом добавление в рацион аторвастатина вызывало снижение концентрации СЖК и ТАГ [7]. Авторы считают, что аторвастатин блокирует экспрессию ядерных белков ChREBP, ответственных за синтез СЖК из углеводов.

По современным представлениям, СЖК играют ключевую роль в нарушении чувствительности периферических тканей к инсулину, формировании ИР и, таким образом, могут выступать одними из факторов развития сахарного диабета [1]. Поэтому наблюдаемый нами эффект снижения уровня СЖК можно рассматривать как протективный по отношению к развитию ИР у пациентов с ИМ. В то же время в современной литературе отсутствует однозначное мнение о влиянии статинов, в том числе, аторвастатина на развитие ИР. Некоторые авторы полагают, что терапия аторвастатином сопровождается дозоза-

висимым повышением ИР [10]. Другие исследователи такого мнения не разделяют и считают аторвастатин безопасным, в отношении развития ИР, препаратом. Согласно данным Chu С. Н. (2008) аторвастатин в дозах 10 и 80 мг/сутки не влияет на чувствительность к инсулину, уровни адипонектина и лептина у пациентов с СД 2 типа с гиперлипидемией в течение 12 недель лечения [11]. Противоречивость данных литературы, вероятно, связана с использованием разных доз препарата и сроками наблюдений.

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что благоприятное влияние аторвастатина на ИР обеспечивается дозой 20 мг/сутки. Для этой дозы препарата характерна нормализация индекса НОМА-IR, умеренное снижение содержания глюкозы и уровня С-пептида до контрольных значений. Подобный факт, очевидно, служит отражением снижения ИР, восстановления чувствительности к инсулину периферических тканей. Полученные результаты согласуются с данными других авторов, отмечающих положительное влияние статинов на чувствительность периферических тканей к инсулину и метаболизм углеводов [10]. В то же время при назначении статина 40 мг/сутки наблюдалось более выраженное снижение показателей, отражающих функцию поджелудочной железы (инсулина и С-пептида), а через них и состояние углеводного обмена, не только по сравнению с таковыми значениями группы пациентов, принимавших меньшую дозу статина, но и показателями даже здоровых доноров. Данный феномен свидетельствует о возможной репрессии синтеза инсулина, снижении секреции поджелудочной железой С-пептида у пациентов с ИМ, принимающих аторвастатин в дозе 40 мг/сутки. Согласно экспериментальным данным, аторвастатин блокирует синтез убихинона (CoQ10) — эссенциального фактора, обеспечивающего электронный транспорт в митохондриях, что может приводить к снижению интенсивности тканевого дыхания и сопряженного с ним синтеза АТФ в панкреатических клетках и, следовательно, к задержке секреции С-пептида и инсулина [10], что вряд ли можно отнести к положительным эффектам, особенно в условиях длительного приема препарата.

Адипокины, как известно, играют важную роль как в регуляции чувствительности к инсулину, так и в поддержании гомеостаза глюкозы и метаболизма липидов [12]. Исследуется так же роль адипокинов в атерогенезе. Данные по влиянию аторвастатина на уровень адипокинов противоречивы: сообщается как об отсутствии влияния препарата, так и об увеличении/снижении уровня какого-либо адипокина [11, 13]. Особенностью действия аторвастатина, как показали результаты нашего исследования, является способность в дозе 20 мг/сут наиболее значимо модули-

ровать уровень адипокинов, обладающих важными регуляторными эффектами по отношению к липидному и углеводному метаболизму. Принимая во внимание полученный результат, можно констатировать, что для восстановления адипокинового статуса не требуется высоких доз статина, положительный эффект проявляется уже в дозе 20 мг/сут. Более того, при увеличении дозировки до 40 мг/сут уровень лептина оставался повышенным, что в совокупности со снижением концентрации инсулина может приводить к гиперлептинемии, дисрегуляции метаболизма и углублению ишемических повреждений миокарда, что, очевидно, служит плохим прогностическим признаком.

В последние годы наибольшее подтверждение получает гипотеза о важности воспаления в развитии ИМ и его осложнений. Предполагается, что статины путем активации PPAR α -рецепторов приводят к снижению активности ядерного фактора и транскрипции NF-kB, регулирующего экспрессию многих генов, продукты которых (цитокины, хемокины, молекулы адгезии клеток) участвуют в осуществлении реакции воспаления и иммунного ответа [14]. Обнаружены определенные различия влияния препарата в изучаемых дозах на провоспалительные маркеры, значительно возрастающие в острый период ИМ: содержание в плазме СРБ также в большей степени снижалось в группе пациентов, получавших препарат в дозе 40 мг/сут. В то же время в отношении ИЛ-6 не обнаружено дозозависимого эффекта статина: в обеих группах на фоне лечения наблюдалось в одинаковой степени снижение концентрации цитокина, которое, однако, не достигало уровня такового у здоровых лиц, что, в совокупности со снижением секреции инсулина, может способствовать дебюту латентных форм ИР у пациентов, принимающих аторвастатин в дозе 40 мг/сутки. Известно, что ИЛ-6 способен индуцировать ИР и усиливать продукцию медиаторов дисфункции эндотелия — артериол и капилляров — с вовлечением провоспалительных серин/треонин стресс-киназ, белков-супрессоров сигнализации цитокинов и протеин-тирозиновых фосфатаз, действующих как физиологически негативные регуляторы инсулина [15].

Хорошо известно, что протромботический статус у пациентов с ИМ повышен. Статины, по данным литературы, обладают антикоагулянтным действием, механизм которого сложен. Статины снижают уровень фибриногена плазмы, нормализуют липидный состав мембран клеток крови, ингибируют АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов, угнетают продукцию тромбосана и уменьшают концентрацию 1-го тканевого активатора плазминогена у пациентов с ИБС [2]. Вместе с тем, результаты нашего исследования свидетельствуют об отсутствии дозозависимого эффекта аторваста-

тина на содержание ИАП-1. Несмотря на то, что аторвастатин и снижает концентрацию ИАП-1, в раннем госпитальном периоде все же сохраняется существенно высокий уровень протромботической активности, благодаря повышенному содержанию ИАП-1, который, возможно, также вовлекается в развитие ИР в постгоспитальном периоде на фоне приема аторвастатина — особенно в высоких дозах.

Таким образом, плейотропные дозозависимые эффекты аторвастатина проявляются уже в раннем госпитальном периоде: в дозе 40 мг/сут более выражено его влияние на восстановление у больных ИМ

показателей липидного статуса, в то время как коррекция ИР более эффективна в дозе 20 мг/сутки, и в меньшей степени зависит от дозы влияние препарата на маркеры воспаления и тромбогенеза. Положительным эффектом аторвастатина в малой дозе (20 мг/сут) является нормализация адипокинового статуса, что можно расценивать как благоприятный прогностический признак. Выбор дозы аторвастатина, его использование в госпитальном и последующих периодах должны обязательно учитывать характер изменений биохимических маркеров ИР и адипокинового статуса у пациентов с ИМ.

Литература

- Campbell I.W. The role of metformin and pioglitazone in early combination treatment of type 2 diabetes mellitus. *Brit. J. of Diabetes & Vasc. Dis.*, 2006; 6:207–15.
- Drapkina O. M., Kostyukovich M. V. Statin use and risk of diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*, 2012; 2:77–82. Russian (Драпкина О. М., Костюкович М. В. Статины и риск развития сахарного диабета. *Сахарный диабет*, 2012; 2: 77–82).
- Rodriguez-Calvo A. R., Barroso E., Serrano L. et al. Atorvastatin prevents carbohydrate response element binding protein activation in the fructose-fed rat by activating protein kinase. *Hepatology*, 2009; 49 (1):106–15.
- Hulten E., Jackson J. L., Douglas K. The Effect of Early, Intensive Statin Therapy on Acute Coronary Syndrome. *Arch Intern Med.*, 2006; 166:1814–21.
- Muhlestein J. B., Anderson J. L., Horne B. D. et al. Early effects of statins in patients with coronary artery disease and high C-reactive protein. *Am J Cardiol.*, 2004; 94 (9):1107–12.
- Aleksandrov A. A., Yadrinskaya M. N., Kukharensko S. S., Shatskaya O. A. et al. Statins and diabetes mellitus: price of collaboration. *Diabetes Mellitus*, 2012; 2:70–6. Russian (Александров А. А., Ядрихинская М. Н., Кухаренко С. С. и др. Статины и сахарный диабет: цена сотрудничества. *Сахарный диабет*, 2012; 2:70–6).
- Rizzo M., Berneis K. Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment. *QJM*, 2006; 99:1–14.
- Jones P. H., Davidson M. H., Stein E. A. et al. STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol.*, 2003; 92:152–60.
- Pokrovskaya E. V., Gratsiansky N. A., Averkov O. V. et al. Non ST Elevation Acute Coronary Syndrome: Early Use of Pravastatin or Atorvastatin is Associated With Divergent Changes of Parameters of Hemostasis. *Kardiologiya*, 2003; 43, 6: 4–13. Russian (Покровская Е. В., Грацианский Н. А., Аверков О. В. и др. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST на ЭКГ: разнонаправленные изменения показателей гемостаза при раннем применении аторвастатина и правастатина. *Кардиология*, 2003; 43:4–13).
- Koh K. K., Quon M. J., Han S. H. et al. Atorvastatin Causes Insulin Resistance and Increases Ambient Glycemia in Hypercholesterolemic Patients. *JACC*, 2010; 55:134–9.
- Chu C. H., Lee J. K., Lam H. C. et al. Atorvastatin does not affect insulin sensitivity and the adiponectin or leptin levels in hyperlipidemic type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest*, 2008; 31:42–7.
- Christos S. M., Magkos F., Brinkoetter M. et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 2011; 301:567–84.
- Li S., Shin H. J., Ding E. L. et al. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2009; 302:179–88.
- Libby P., Aikawa M. Mechanism of plaque stabilization with statins. *Am. J. Cardiol.*, 2003; 20:4–8.
- Gabay C., Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.*, 2009; 340:1376–81.

Dose-dependent effects of atorvastatin in the hospitalisation period of myocardial infarction

Barbarash O. L.^{1, 2}, Gruzdeva O. V.¹, Akbasheva O. E.³, Fedorova T. S.³, Silonova A. A.², Palicheva E. I.^{1, 2}, Uchasova E. G.¹, Karetnikova V. N.^{1, 2}, Kashtalov V. V.¹

Aim. To compare the dynamic effects of atorvastatin doses 20 mg and 40 mg on lipid profile, insulin resistance markers, adipokines, prothrombotic, and proinflammatory status in myocardial infarction (MI) patients during the hospitalisation period.

Material and methods. The study included 42 patients with ST segment elevation MI. Group 1 (n=21) received atorvastatin in the dose of 40 mg/day; Group 2 (n=21) was administered atorvastatin in the dose of 20 mg/day. At Day 1 and Day 12 after admission, the parameters of lipid profile (total cholesterol and its fractions, atherogenic index, free fatty acids, and triglycerides), carbohydrate metabolism (glucose, insulin, and C-peptide), insulin resistance (HOMA index), proinflammatory status (C-reactive protein and interleukin-6), prothrombotic status (plasminogen activator inhibitor-1), and adipokines (leptin, resistin, and adiponectin) were measured.

Results. Dose-dependent effects of atorvastatin were already demonstrated in the early hospitalisation period: the 40 mg dose was more effective in terms of lipid profile improvement, while the 20 mg dose was more effective for insulin resistance correction.

The increase in atorvastatin dose up to 40 mg was associated with a reduction in pancreatic insulin-producing function. The effects on inflammation and thrombogenesis markers were less dose-dependent. A lower dose of atorvastatin (20 mg) normalised adipokine levels (increased leptin concentration and increased protective effects of resistin), which could be regarded as a beneficial prognostic factor.

Conclusion. The selection of atorvastatin dose in MI patients should take into account the adipokine status and the dynamics of biochemical markers of insulin resistance.

Russ J Cardiol 2013; 3 (101): 85-92

Key words: myocardial infarction, atorvastatin, lipids, insulin resistance, adipokines.

¹Research Institute of Complex Cardiovascular Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo; ²Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo; ³Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

ДВУХКАМЕРНАЯ КАРДИОСТИМУЛЯЦИЯ ПРИ СЕМЕЙНОЙ ПОЛНОЙ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОЙ БЛОКАДЕ, РАЗВИВШЕЙСЯ ВО ВЗРОСЛОМ ВОЗРАСТЕ

Mustafa Yildiz¹, Mehmet Ali Astarcioglu¹, Alparslan Sahin²

Российский кардиологический журнал 2013; 3 (101): 93

Ключевые слова: семейная полная атриовентрикулярная блокада, двухкамерный кардиостимулятор, генетическое сцепление.

¹Department of Cardiology, Kartal Ko u yolu Y ksek lhtisas Educational and Research Hospital, Istanbul; ²Department of Cardiology, Dr Sadi Konuk Educational and Research Hospital, Istanbul, Turkey.

Mustafa Yildiz* – MD, PhD., Mehmet Ali Astarcioglu – MD., Alparslan Sahin – MD.

*Автор ответственный за переписку (Corresponding author):
mustafayildiz@yahoo.com

Рукопись получена 20.12.2012

Принята к публикации 16.05.2013

The familial complete atrioventricular block, is an inherited disease, may appear in adult period [1–3]. A 39-year-old-woman had symptomatic (two episodes of near syncope during exertion) complete atrioventricular block (QRS wave $\leq 0,12$ second on the surface electrocardiography) (Fig. 1) and was successfully treated with permanent dual chamber (DDDR) pacemakers. Her father, a 66-year-old-, had also complete atrioventricular block who was successfully treated with DDDR pacemaker in the another hospital about 7 years ago. Her other family members had normal sinus rhythm. She and her father had not any disease such as hypertension, diabetes mellitus, rhumatologic disease and valvular heart disease. Their laboratory tests such as complete blood count, urea, creatinine, potassium, magnesium, thyroid function tests, antinuclear antibody, romatoid factor and transthoracic echocardiogram were normal.

Familial heart block occurs in two forms, type I and type II (narrow QRS) [1]. Type I is an autosomal dominant bundle-branch hereditary disease which may progress to complete atrioventricular block [1, 2]. This form have a progressive feature; the risk to life appears to be greatest at soon after birth, during puberty and the early twenties [1]. The surface electrocardiography includes right bundle-branch block, left anterior hemiblock or left posterior hemiblock, or complete atrioventricular block with broad QRS complexes [1, 2]. Although type I form is bundle-branch disease, type II form is atrioventricular nodal disease with an atrioventricular block and an idionodal escape rhythm [1, 2]. Fernandez et al [3] also suggested that type II form is a an atrioventricular nodal

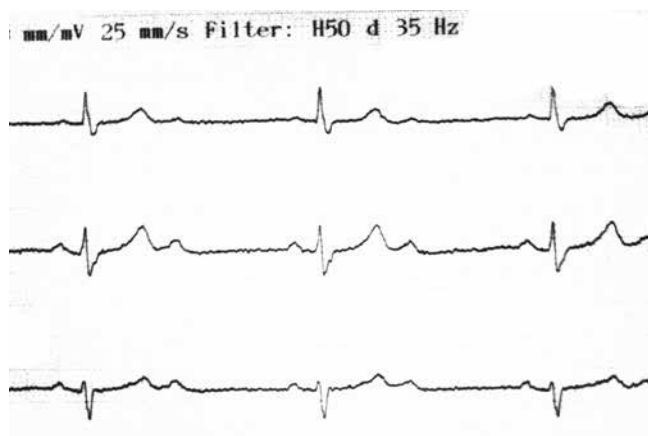


Figure 1. A 39-year-old-woman had complete atrioventricular block (QRS wave $\leq 0,12$ second)

disorder with clinical onset between the fourth and sixth decade, as in our cases. Treatment is implantation of a pacemaker because of symptomatic episodes, as in our cases. The pathophysiology of these diseases is unclear; but, linkage analysis and positional cloning offer a means of identification of disease-causing genes including chromosome 19q13.2–13.3 encoding myotonin protein kinase that is implicated as a cause of myotonic dystrophy [2]. Finally, because of these findings, it was thought a familial complete atrioventricular block of adult onset in these patients. Also, the clinicians' awareness of familial heart block might diagnose asymptomatic member of these families.

References

1. Brink A. J., Torrington M. Progressive familial heart block-Two types. S Afr Med J 1977; 52:53–9.
2. Brink P. A., Ferreira A., Moolman J. C., Weymar H. W., van der Merwe P. L., Corfield V. A. Gene for progressive familial heart block type I maps to chromosome 19q13. Circulation 1995; 91:1633–40.
3. Fernandez P., Corfield V. A., Brink P. A. Progressive familial heart block type II (PFHBII): a clinical profile from 1977 to 2003. Cardiovasc J S Afr 2004; 15:129–32.

Dual chamber pacemaker treatment in familial complete atrioventricular block of adult onset

Mustafa Yildiz¹, Mehmet Ali Astarcioglu¹, Alparslan Sahin²

Russ J Cardiol 2013; 3 (101): 93

Key words: Familial complete atrioventricular block, dual chamber cardiac pacemaker, linkage

¹Department of Cardiology, Kartal Ko u yolu Y ksek lhtisas Educational and Research Hospital, Istanbul; ²Department of Cardiology, Dr Sadi Konuk Educational and Research Hospital, Istanbul, Turkey.

БОЛЬНОЙ АГ С ОЖИРЕНИЕМ: ВЛИЯНИЕ НА БИОМАРКЕРЫ КАК ИНСТРУМЕНТ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА К ТЕРАПИИ

Морозова Т. Е., Латыпова Е. Р.

В работе представлен обзор литературы по вопросам лечения больных артериальной гипертензией (АГ) с ожирением с применением возможностей персонализированной медицины (ПМ). Одним из подходов ПМ является использование биохимических маркеров, отражающих происходящие в организме процессы и служащих показателями заболевания или ответа на терапию. Антигипертензивные лекарственные средства у больных АГ и ожирением, помимо антигипертензивной эффективности, должны воздействовать на биомаркеры. Этим требованиям отвечает периндоприл, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с высокой тканевой специфичностью, использование которого позволяет проводить патогенетически обоснованную терапию с возможностью комплексного воздействия на активность биомаркеров активности адипокинов, эндотелиальной дисфункции, воспаления и пр.

Российский кардиологический журнал 2013, 3 (101): 94-99

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, ожирение, персонализированная медицина, биомаркеры, лептин, адипонектин, эндотелиальная дисфункция, маркеры воспаления, инсулинорезистентность, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, периндоприл, Престариум А.

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) остается одной из самых распространенных в мире нозологий. При этом сочетание АГ и других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний продолжает встречаться с высоким постоянством, и у половины всех лиц с АГ установлено наличие ожирения. У таких пациентов очень важно выбирать наиболее эффективные и безопасные лекарственные средства (ЛС), т. е. проводить рациональную фармакотерапию с учетом индивидуальных особенностей пациента. В связи с этим хотелось бы остановиться на таком понятии, как персонализированная медицина (ПМ), которое все шире и шире входит в клиническую практику. Основанная на лучшем понимании причин заболеваний, механизмов действия препаратов и влияния на них наследственных факторов, ПМ призвана помочь в дифференцированном выборе ЛС. В настоящее время используются различные подходы ПМ, которые направлены и на выявление факторов риска развития заболевания и (или) подтипа заболевания у конкретного пациента, и на определение вероятности эффективного лечения заболевания и (или) подтипа заболевания; и на выявление наследственных факторов, способных повлиять на эффективность препарата у конкретного пациента.

Основу ПМ, безусловно, составляет фармакогенетика, однако в настоящее время важная роль в ее развитии принадлежит и биохимическим маркерам в жидкостях и тканях организма, которые могли бы служить показателями заболевания или ответа на терапию. По сути, биомаркеры — это объективный

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ, Москва, Россия.

Морозова Т. Е.* — д. м.н., профессор, заведующая кафедрой, Латыпова Е. Р. — аспирант.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): temorozova@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АТ II — ангиотензин II, БАБ — бета-адреноблокатор, ДАД — диастолическое АД, ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, ЛС — лекарственные средства, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, МС — метаболический синдром, ПМ — персонализированная медицина, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое АД, СД — сахарный диабет, СНС — симпатическая нервная система, ТГ — триглицериды, ФНО- α — фактор некроза опухоли- α , ICAM-1 — intercellular adhesion molecule-1, NO — оксид азота, VCAM-1 — vascular cell adhesion molecule-1.

Рукопись получена 15.05.2013

Принята к публикации 17.05.2013

параметр, характеризующий процессы, происходящие в организме, которые могут использоваться как для оценки риска развития того или иного заболевания, так и для мониторинга терапии, контроля за течением заболевания и ответом на лечение, показывающим, действует ли препарат или произошел рецидив. Кроме того, биомаркеры позволяют выявлять мишени для действия препарата и облегчают выбор препарата и подбор его дозы. Они могут использоваться и при отборе пациентов с определенными характеристиками для участия в клинических исследованиях [1].

Использование подходов ПМ позволяет назначать ЛС “правильным” пациентам в “правильное” время. Анализируя особенности пациентов с различными заболеваниями и клиническими состояниями, оценивая у них соответствующие диагностические маркеры, возможно более четко определить тех пациентов, у которых эффект ЛС будет более выраженным благодаря особенностям его влияния на различные маркеры, характеризующие то или иное заболевание. Используя данный принцип, можно рассчитывать на наибольшую пользу от назначения конкретного препарата.

Таким образом, внедрение в практическую работу определения биомаркеров призвано помочь, с одной стороны, в диагностике заболеваний на молекулярном уровне, с другой — в выявлении пациентов с большей вероятностью ответа на препарат, с более высокой эффективностью и хорошим профилем переносимости. Особенно важно применять прин-

Таблица 1
Терапевтические цели при лечении больных АГ
в сочетании с МС

Терапевтические цели при лечении больных АГ в сочетании с МС

- контроль АГ
- коррекция инсулинорезистентности
- коррекция эндотелиальной дисфункции
- коррекция дислипидемии
- коррекция нарушений углеводного обмена
- воздействие на гормоны жировой ткани

ципы ПМ, в частности определение биомаркеров, при заболеваниях, имеющих высокую распространенность и социальную значимость, к которым относятся сердечно-сосудистые заболевания в целом и артериальная гипертензия, в частности. Названные заболевания занимают печальные лидирующие позиции среди причин смертности в большинстве стран мира и, в частности, в Российской Федерации. Повышение артериального давления (АД) при ожирении часто сочетается с компонентами метаболического синдрома — нарушениями липидного и углеводного обмена, инсулинорезистентностью (ИР) [2], признаками системной эндотелиальной дисфункции [3] и хронического системного воспаления [4]. Ожирение является основным связующим звеном между повышением АД и метаболическими факторами кардиоваскулярного риска. Установлено, что систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД) линейно возрастают в диапазоне индекса массы тела (ИМТ) от 16 до 35 кг/м². Даже умеренная прибавка массы тела сопровождается возрастанием АД, а снижение ее уменьшает риск развития гипертензии у лиц с избыточной массой тела [5, 6].

При выборе рациональной фармакотерапии у больных АГ в сочетании с метаболическим синдромом нельзя не остановиться на патогенетических особенностях развития АГ и механизмах, влияющих на АД:

- высокая активность симпатической нервной системы (СНС) на фоне гиперлептинемии [7];
- повышение периферического сосудистого сопротивления на фоне увеличения сердечного выброса [8];
- гиперволемию и задержка жидкости;
- задержка натрия и увеличенная концентрация внутриклеточного кальция;
- наличие гиперинсулинемии и ИР.

Адиipoциты, клетки жировой ткани, вырабатывают более 50 различных цитокинов (адипокинов), участвующих в развитии многих взаимосвязанных патологических процессах — таких, как резистентность тканей к инсулину, дисфункция эндотелия, прогрессирование атеросклероза и пр. (рис. 1). У лиц, страдающих метаболическим синдромом (МС), уве-

личивается предрасположенность к тромбообразованию за счет повышения активности активатора плазминогена и уровня адипокинов, а также отмечается развитие эндотелиальной дисфункции. Начальные стадии атеросклероза характеризуются адгезией циркулирующих лейкоцитов к эндотелию с последующей трансэндотелиальной миграцией. Этот процесс частично опосредован молекулами клеточной адгезии — такими, как молекулы сосудистой адгезии (VCAM-1 — vascularcelladhesionmolecule-1), молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1 — intercelluarcelladhesionmolecule-1) и Е-селектином, которые вырабатываются на мембране эндотелия в ответ на воздействие некоторых воспалительных цитокинов (интерлейкин 1, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерферон) [9–11].

Выраженное негативное значение имеет развитие инсулинорезистентности, что вызывает ухудшение утилизации глюкозы, повышение ее содержания в крови и ведет к развитию гиперинсулинемии. Избыток инсулина оказывает прямое влияние на тонус гладких мышц сосудов, что способствует усилению сосудистого тонуса, повышению общего периферического сопротивления и повышению АД. Известно, что на фоне повышенного уровня ангиотензина II (АТ II) [12] происходит усиленный рост адипоцитов [13], уменьшение на них плотности инсулиновых рецепторов и прямая стимуляция выработки ими лептина [14]. Все это приводит к активации симпатoadреналовой системы. Повышение тонуса симпатoadреналовой системы сопровождается активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [15–17], усилением реабсорбции воды и натрия в почках, что также суммарно ведет к развитию АГ.

ИР практически всегда сочетается с лептинорезистентностью. Лептин — одно из множества синтезируемых жировой тканью биологически активных веществ, способных влиять на уровень АД. Лептинорезистентность очень характерна для ожирения, при этом, концентрация лептина в плазме прямо пропорциональна степени ожирения. Доказано, что лептин способствует активации симпатoadреналовой системы, а катехоламины, в свою очередь, подавляют продукцию лептина, однако при ожирении эти взаимодействия нарушаются и гиперлептинемия в сочетании с хронической гиперактивацией нейрогуморальных систем способствует возникновению и прогрессированию ожирения, АГ, дислипидемии [18, 19].

Уровень лептина тесно коррелирует с ИМТ и уровнем АД. Выявлено, что концентрация лептина повышена у людей, страдающих АГ, по сравнению с нормотензивными лицами. Кроме того, у лиц с ожирением уровень АД, концентрации лептина и инсулина выше, чем у гипертоников с нор-

Таблица 2

Потенциальные преимущества и недостатки антигипертензивных ЛС у больных с ожирением

Класс препаратов	Преимущества	Недостатки
ИАПФ	Снижение ИР, улучшение липидного и углеводного обменов, органопротекция	Кашель
Блокаторы рецепторов АII	Снижение ИР, улучшение липидного и углеводного обменов, органопротекция	Менее выраженное влияние на факторы воспаления
Бета-адреноблокаторы	Снижение активности САС	ИР, повышение триглицеридов (ТГ), ЛПНП
Антагонисты кальция	Снижение ИР	Отеки
Диуретики	Диурез, натрийурез	ИР, повышение ТГ, ЛПНП
Препараты центрального действия	Снижение ИР, активности САС	Седация, прибавка веса, задержка жидкости

мальной массой тела. У пациентов с АГ и ожирением также выявлена зависимость уровня АД от концентрации лептина, которая отсутствовала у больных с нормальным весом [20, 21].

Таким образом, висцеральная жировая ткань является эндокринным органом, секретирующим широкий спектр биологически активных веществ — адипокинов, оказывающих влияние на процессы прогрессирования атеросклероза, тромбообразования, ИР и пр. Среди них интерлейкины, ФНО- α , ингибитор тканевого активатора плазминогена-1, ангиотензиноген, лептин, резистин, оментин и др., большинство из которых имеют негативные кардиометаболические эффекты [9].

Сочетание этих факторов приводит к тому, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений возрастает в геометрической прогрессии. Именно поэтому пациенты с АГ и ожирением относятся к группе лиц высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска.

По данным мета-анализа крупных исследований, наличие МС ассоциируется с субклиническим поражением жизненно важных органов. Это проявляется в снижении фильтрационной функции почек, микроальбуминурии, повышении жесткости артерий, гипертрофии миокарда левого желудочка, причем многие из этих нарушений проявляются даже независимо от наличия АГ [22].

Своевременное и адекватное лечение данной группы пациентов имеет большое клиническое и прогностическое значение в плане профилактики сердечно-сосудистых осложнений, сахарного диабета (СД), атеросклероза. Во многих исследованиях достижение целевых цифр АД являлось первым успешным условием антигипертензивной терапии, позволяющим значительно снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Однако, если говорить о терапевтических целях у больных АГ и ожирением, выбираемые лекарственные средства помимо антигипертензивной эффективности, должны воздействовать на маркеры активности адипоцитов и ИР, тем самым осуществляя коррекцию кардиометаболических нарушений. Антигипертензивный препарат для

данной категории больных должен быть или, как минимум, метаболически нейтральным, или, желательно, оказывать положительное действие на активность адипокинов, чувствительность к инсулину, углеводный и липидный обмены и пр. (табл. 1).

Как уже отмечалось ранее, в соответствии с рекомендациями ВНОК/РМОАГ [2] больных АГ с МС следует относить к группе высокого или очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и терапевтическими целями у них (табл. 1) являются, помимо контроля АГ, коррекция ИР, эндотелиальной дисфункции, дислипидемии, нарушений углеводного обмена и воздействие на гормоны жировой ткани.

В клинической практике у больных АГ и ожирением используются различные классы антигипертензивных лекарственных средств, каждый из которых имеет как свои плюсы, так и минусы (табл. 2).

С патогенетической точки зрения в наибольшей степени всем этим требованиям отвечают два класса антигипертензивных ЛС — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и бета-адреноблокаторы (БАБ). В то же время большинство БАБ может негативно влиять на ИР, липидный и углеводный обмены. Из БАБ следует отдавать предпочтение БАБ с особыми дополнительными свойствами — например, небивололу, для которого доказаны плеiotропные свойства у больных с ожирением [23].

Выбор ИАПФ

Препаратами выбора для данной категории больных являются лекарственные средства, способные влиять на активность РААС. Прежде всего, речь идет об ИАПФ. Этот класс антигипертензивных средств представлен широким спектром препаратов, различных по своим фармакокинетическим и фармакодинамическим характеристикам. При выборе конкретного ИАПФ необходимо учитывать внутрикласовые различия ИАПФ и их индивидуальные свойства. В частности, важной характеристикой ИАПФ являются их тканеспецифичность, т. е. родство к тканевым компонентам РААС, а также влияние на соотношение брадикинин/АТII. Наибольшего эффекта следует ожидать от ИАПФ с высокой тканевой

специфичностью, так как известно, что до 90% АПФ локализовано в органах и тканях — в частности, в мембранах клеток эндокарда и эндотелиальных клетках, и лишь 10% — в плазме крови [24, 25].

С этих позиций следует отметить периндоприл (Престариум А®, Сервье, Франция) — препарат, который отвечает именно тем требованиям, о которых упоминалось выше.

Периндоприл — это пролекарство, которое после биотрансформации в печени превращается в активный метаболит периндоприлат, обладающий липофильностью и высоким сродством к тканевому АПФ. Липофильность препарата и связанная с ним высокая аффинность к тканевому АПФ, позволяет ему легко и быстро проникать в ткани и оказывать непосредственное воздействие на органы и ткани. Это объясняет способность периндоприла повышать чувствительность к инсулину, оказывать благоприятное влияние на углеводный и липидный обмен, обеспечивать защиту органов-мишеней.

Этот ИАПФ обладает наиболее высокой аффинностью к тканевой РААС и, по данным международных рандомизированных клинических исследований, обладает высокой эффективностью в отношении вторичной медикаментозной профилактики сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, инсульта, ХСН, СД) и снижения риска сердечно-сосудистой смертности в сочетании с высокой безопасностью при длительном применении.

Антигипертензивная эффективность Престариума А® неоднократно доказана в международных и российских рандомизированных клинических исследованиях с участием сотен тысяч пациентов [26–28].

Антигипертензивная эффективность, метаболические и органопротективные эффекты периндоприла также доказаны рядом крупных исследований, включавших большое количество пациентов с ожирением/избыточной массой тела, СД, МС. Под влиянием периндоприла было показано снижение секреции лептина, адипонектина и резистина, напрямую связанного с повышением чувствительности адипоцитов к инсулину [23, 30].

Механизмы влияния Престариума А® на углеводный обмен разнообразны. Во-первых, в основе антигипертензивного действия Престариума А® лежит блокада РААС. Известно, что АТ II играет центральную роль в развитии сосудистого воспалительного процесса вследствие его взаимодействия с оксидом азота (NO), ядерным фактором κB (NF-κB) и индукцией воспалительных цитокинов. АТ II, вызывающий воспалительный ответ, зависит от активности NF-κB в гладкомышечных клетках сосудов (ГМК). На экспериментальных моделях было показано, что он увеличивает содержание липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) вследствие окисления тканевыми



Рис. 1. Адипокины, вырабатываемые клетками жировой ткани.

моноцитами. Во-вторых, что, наверное, главное, Престариум А® положительно влияет на показатели метаболизма углеводов и чувствительность периферических тканей к инсулину, что, вероятно, связано с прямым действием ИАПФ — снижением концентрации АТ II и повышением уровня в крови кининов. АТ II является конкурентным антагонистом инсулина, а кинины повышают стимулированный инсулином периферический захват глюкозы клетками, ускоряют ее окисление и снижают продукцию эндогенной глюкозы. ИАПФ способны также восстанавливать ранний пик секреции инсулина. АТ II непосредственно влияет на функцию эндотелия путем стимуляции образования супероксидного аниона, вызывающего деградацию оксида азота. При наличии ИР, когда образование NO-синтазы понижено, это может приводить к выраженной дисфункции эндотелия, повышению тонуса сосуда и развитию пролиферативных процессов в стенке сосуда. ИАПФ способны улучшать состояние функции эндотелия.

В одном из субанализов исследования EUROPA, субисследовании PERSUADE, проведенного в группе больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и СД выявлено снижение риска развития по первичной комбинированной точке при терапии Престариумом на 19%, инфаркта миокарда — на 23%, нефатального инфаркта миокарда — на 34% и сердечной недостаточности, требующей госпитализации, — на 46% [31]. Результаты российской многоцентровой программы ПРИЗ также подтвердили хорошую гипотензивную эффективность и переносимость периндоприла у больных ожирением и СД [32].

Особо следует остановиться на исследовании ASCOT, включавшем большое количество пациентов с избыточной массой тела, нарушениями липидного и углеводного обмена. Это исследование показало, что комбинация периндоприла и амлодипина имеет неоспоримое преимущество по сравнению с комби-

нацией атенолола и бендрофлуметиазида по влиянию на вторичные конечные точки: снижению общей смертности на 11%, всех случаев смерти по сердечно-сосудистым причинам — на 24%, нефатального инфаркта миокарда — на 13%, инсультов — на 23%. При применении комбинации антагониста кальция и ИАПФ вероятность развития новых случаев СД оказалась ниже на 30% по сравнению с комбинацией БАБ и тиазидного диуретика, что доказывает большую метаболическую безопасность [14].

На сегодняшний день уже есть ряд работ, в которых показано, что периндоприл, в дополнение к антигипертензивному и органопротективным свойствам, проявляет плейотропные эффекты — улучшает функции сосудистого эндотелия и снижает маркеры системного воспаления, что может частично объяснить защиту от сердечно-сосудистых заболеваний. Важно отметить, что по влиянию на лептин, адипонектин, СРБ, TNF- α , IL-1 β и другие маркеры активности адипокинов, периндоприл превосходит другой ИАПФ —

эналаприл, который отличается более низкой тропностью к тканевым компонентам РААС [17, 33, 34].

Заключение

Таким образом, большая доказательная база убедительно показывает, что Престариум А® — ИАПФ с высокой тканевой специфичностью — эффективно влияет на большинство звеньев сердечно-сосудистого континуума, обладая как основным фармакологическим действием — гипотензивным, так и дополнительными положительными метаболическими эффектами.

Престариум А® может быть препаратом выбора у больных АГ в сочетании с ожирением, поскольку его назначение, по сути, и есть проведение патогенетически обоснованной терапии и возможность комплексно воздействовать на активность адипокинов (лептин, адипонектин), маркеры эндотелиальной дисфункции, воспаления и пр. и, благодаря этому, снижать суммарный кардиоваскулярный риск.

Литература

- Markers as a tool for personalized medicine / edited by Academician RAMN Kukles V. G. — Moscow: publishing house ANO The International Association of clinical pharmacologists and pharmacists, 2013. Russian. (Маркеры как инструмент персонализированной медицины. Под редакцией академика РАМН Кукуеса В. Г. М.: Издательство АНО Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов, 2013).
- Walcher D, Marx N. Insulin resistance and cardiovascular disease the role of PPARgamma activators beyond their anti-diabetic action. *Diab.Vasc. Dis Res.* 2004; 1: 76–81.
- Targonski P.V., Bonetti P.O., Pumper G.M. et al. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events. *Circulation.* 2003; 107:2805–9.
- Merisco C., Condorelli G., Orzi F. et al. Insulin-stimulated cardiac glucose uptake is impaired in spontaneously hypertensive rats role of early steps of insulin signaling. *J. Hypertens.* 2000; 18: 463–73.
- Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al. Effects of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary with coronary disease and normal blood pressure: The CAMELOT Study: a Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004; 292:2217–25.
- Su T.C., Chien K.L., Jeng J.S. et al. Pulse pressure, aortic regurgitation and carotid atherosclerosis: a comparison between hypertensives and normotensives. *Int. J. Clin. Pract.* 2006; 60:134–40.
- L. I. Yuan, WANG Xiao-ming et al. Effects of perindopril on sICAM-1 and Fas/Apo-1 in peripheral blood of elderly patients with congestive heart failure. *Chinese J. Geriatric Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 2004; 02:112–6.
- Nedogoda S.V. et al. Obesity and hypertension. Part II: Features of antihypertensive therapy for obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2009; 1: 88–98. Russian. (Недогода С. В. и соавт. Ожирение и артериальная гипертензия. Часть II: особенности антигипертензивной терапии при ожирении. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 1:88–98).
- Trayhurn P., Wood I. S. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochemical Society Transactions* 2005; 33: 1078–81.
- Alessi M. C., Juhan-Vague I. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost.* Jun 2008; 99 (6): 995–1000.
- Despres J.P., Lemieux I., Bergeron J. et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Jun 2008; 28 (6):1039–49.
- Ficek J., Kokot F., Chudek J. et al. Influence of antihypertensive treatment with perindopril, pindolol or felodipinon plasma leptin concentration in patients with essential hypertension. *Horm Metab Res* 2002; 34:703–8.
- Andrejak M. et al. A double-blind comparison of perindopril and HCTZ-amiloride in mild to moderate essential hypertension. *Fundam Clin Pharmacol* 1991; 5:185–92.
- Dahlof B. et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895–906.
- Jandrain B. et al. Long-term acceptability of perindopril in type II diabetic patients with hypertension. *Am J Med* 1992; 92:91–4.
- Jerums G., Allen T. et al. Diabetic Nephropathy Study Group. Long-term renoprotection by perindopril or nifedipine in non-hypertensive patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabet Med* 2004; 21:1192–9.
- Krysiak R., Sierant M. et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on plasma adipokine levels in normotensive patients with coronary artery disease. *Pol J Endocrinol* 2010; 61 (3):280–6.
- Cesaretti M. L., Kohlmann O. Jr. Experimental models of insulin resistance and obesity: lessons learned. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006; 50 (2):190–7.
- Aizawa-Abe M. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *J. Clin. Invest.* 2000; 105:1243–52.
- Okawa Y. Cns mediators of leptin action. Presented at the 60-th scientific sessions of the American diabetes association. June 13, 2000; San-Antonio, Texas.
- Morozova T.E., Romancova T.I., Oshorova S.D. et al. Pharmacological correction of the activity of adipokines, endothelin-1 and cardiohemodynamics hypertensive patients with obesity. *Vrach* 2009; 12: 25–9. Russian. (Морозова Т. Е., Романцова Т. И., Ошорова С. Д. и др. Фармакологическая коррекция активности адипокинов, эндотелина-1 и кардиогемодинамика у больных АГ с ожирением. Врач 2009; 12:25–9).
- Cuspidi C., Sala C., Zanchetti A. Metabolic syndrome and target organ damage: role of blood pressure. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* Jun 2008; 6 (5):731–43.
- Morozova T.E., Andrushishina T.B., Oshorova S.D. Individualized selection of antihypertensive drugs in the metabolic syndrome: effects on adipokines, markers of endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Lechashij vrach*, 2011; 2:11–5. Russian. (Морозова Т. Е., Андрушишина Т. Б., Ошорова С. Д. Индивидуализированный выбор антигипертензивных лекарственных средств при метаболическом синдроме: влияние на адипокины, маркеры эндотелиальной дисфункции и системного воспаления. Лечащий врач 2011; 2:11–5).
- Diet F., Pratt R.E., Berry G. J. et al. Increased accumulation of tissue ACE in human atherosclerotic coronary artery disease. *Circulation.* 1996; 94:2756–67.
- Pieruzzi F., Abbasi Z. A., Keiser H. R. Expression of renin-angiotensin system components in the heart, kidneys, and lungs of rats with experimental heart failure. *Circulation.* 1995; 92:3105–12.
- Karpov Ju. A., Deev A. D. Privilege – prestarium in the treatment of hypertension. *Kardiologija* 2007; 47:35–40. Russian. (Карпов Ю. А., Деев А. Д. Престиум — привилегия в лечении артериальной гипертензии. Кардиология 2007; 47:35–40).
- Karpov Ju. A., Shal'nova S. A., Deev A. D. Prestarium in patients with hypertension and coronary heart disease (or risk factors). The research Premiera. *Kardiologija* 2005; 46:21–2718. Russian. (Карпов Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. Престиум у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (или факторами риска). Исследование Премьера. Кардиология 2005; 46:21–2718).
- Julius S., Cohn J.N., Neutel J. et al. Antihypertensive utility of perindopril in a large, general practicebased clinical trial. *J. Clin. Hypertens.* 2004; 6:1017.
- Mathai M., Naik S. et al. Selective reduction in body fat mass and plasma leptin induced by angiotensin-converting enzyme inhibition in rats. *Int J Obesity* 2008; 32:1576–84.
- Naik S., Nakamura T., Kawachi K. et al. Effects of ARB or ACE-Inhibitor Administration on Plasma Levels of Aldosterone and Adiponectin in Hypertension. *Int Heart J* 2009; 50:501–2.

31. Daly C. A., Fox K. M., Remme W. J. et al. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. *Eur Heart J* 2005; 26:1369–78.
32. Chazova I. E. Russian multicenter program PRIZE – the study of the antihypertensive efficacy and tolerability of perindopril in clinical practice. *Consilium Medicum*. 2002; 4 (3):125–9. Russian. (Чазова И. Е. Российская многоцентровая программа ПРИЗ – изучение антигипертензивной эффективности и переносимости периндоприла в широкой клинической практике. *Consilium Medicum*. 2002; 4 (3):125–9).
33. Nedogoda S. V. Obesity and hypertension: the theory and practice of the choice of antihypertensive drug, Moskva 2012, registr.nomer P N015249/01.08.07.2008. Russian. (Недогода С. В. Ожирение и АГ: теория и практика выбора антигипертензивного препарата, Москва 2012, регистр.номер П N015249/01.08.07.2008).
34. Krysiak R., Okopien B. Different effects of perindopril and enalapril on monocyte cytokine release in coronary artery disease patients with normal blood pressure. *Pharmacol Rep*. 2012; 64:1466–75.

Patients with arterial hypertension and obesity: targeting biomarkers as a personalised therapeutic approach

Morozova T. E., Latypova E. R.

This literature review focuses on the treatment of patients with arterial hypertension (AH) and obesity, from the point of view of personalised medicine (PM). One of the PM approaches is the use of biochemical markers which reflect normal and pathologic processes in the human body, as well as the presence of a disease or the response to a treatment. In patients with AH and obesity, antihypertensive medications should also affect the levels of biomarkers. This requirement is met by perindopril, an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor with high tissue specificity. Pathogenetic therapy with perindopril provides an opportunity to target the biomarkers of adipokine activity, endothelial dysfunction, inflammation, and other processes.

Russ J Cardiol 2013, 3 (101): 94-99

Key words: arterial hypertension, antihypertensive treatment, obesity, personalised medicine, biomarkers, leptin, adiponectin, endothelial dysfunction, inflammation markers, insulin resistance, angiotensin-converting enzyme inhibitor, perindopril, prestarium A.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Post-diploma Medical Education Faculty, Moscow, Russia.

ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ БЛОКАТОРОМ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ И ИНГИБИТОРОМ АПФ. ПРЕИМУЩЕСТВА КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Таратухин Е. О.

В статье делается акцент на необходимости применения двойной гипотензивной терапии. Указываются особенности и преимущества такого подхода, позволяющего пользоваться не только синергизмом гипотензивного эффекта, но и целым рядом других преимуществ. Рассматривается один из наиболее патогенетически обоснованных вариантов комбинированной терапии: сочетание дигидропиридинового антагониста каналов кальция III поколения и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента.

Российский кардиологический журнал 2013, 3 (101): 100-103

Ключевые слова: ренин, гипотензивный эффект, лерканидипин, эналаприл, комбинированная терапия

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Таратухин Е. О. – к. м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 л/ф.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): cardio03@list.ru

АГ – артериальная гипертензия, БКК – блокаторы кальциевых каналов, ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, эндотелиальная NO-синтаза (eNOS).

Рукопись получена 13.05.2013

Принята к публикации 16.05.2013

Несмотря на многообразие чётко сформулированных подходов к гипотензивной терапии, алгоритмов и схем, окончательное слово и основная ответственность лежит на лечащем враче, назначающем препараты, создающем общую схему лечения отдельного пациента с учетом его индивидуальных особенностей. Такой подход имеет огромную важность, потому что любой пациент – уникальный, имеет свои собственные свойства психики, образ жизни, не говоря уже о течении основного заболевания, и, в частности – о патогенезе артериальной гипертензии (АГ). Лечащему врачу необходимо учитывать все доступные для оценки факторы: анамнез пациента, индивидуальные особенности течения заболевания. При таком подробном изучении этиологии и патогенеза АГ, лечащий врач должен руководствоваться современной информацией об эффективности лекарственных препаратов, подбирая наиболее значимые гипотензивные препараты, которые действуют именно на патогенетическом уровне, позволяя блокировать активность систем, ответственных за гипертензию. Выбираемый курс лечения должен дать врачу уверенность в том, что воздействие на факторы, приводящие к гипертензии, будет стабильным и действенным.

В настоящее время среди гипотензивных лекарственных препаратов наибольшей популярностью пользуются блокаторы кальциевых каналов (БКК) и средства, влияющие на систему ангиотензина. Средства других групп имеют специфические ограничения, связанные с побочным действием или непосредственным фармакодинамическим механизмом [1]. Особенно сложно назначить безопасную и эффективную терапию пациентам с сопутствующими заболеваниями, для которых особенности действия (а тем более, нежелательные явления) препаратов могут оказаться камнем преткновения или даже представлять опасность для здоровья – например,

назначение бета-блокаторов при хронических обструктивных заболеваниях лёгких.

Оптимальный путь выбора лечения при серьёзной сопутствующей патологии – назначить средства, имеющие как можно более мягкое воздействие на системы организма, приводящие к снижению артериального давления – такие, как БКК, которые влияют прямо на тонус гладкой мускулатуры резистивных сосудов, расслабляя их и, тем самым, снижая артериальное давление, или ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), которые блокируют работу системы, играющей ключевую роль в патогенезе повышения артериального давления [2]. В начальной стадии АГ может быть достаточно монотерапии, однако у подавляющего большинства пациентов часто встаёт вопрос о назначении второго или даже третьего препарата. В этом случае рациональным решением оказываются комбинированные формы, что улучшает приверженность пациента к лечению, облегчает дозирование и контроль приёма, способствует синергизму назначенных лекарственных препаратов [3].

Комбинация антагониста кальция дигидропиридинового ряда и ИАПФ на сегодняшний день рассматривается как один из наиболее удачных вариантов. Обладая синергизмом эффекта, они нормализуют даже высокую степень гипертензии. В случае тяжёлого резистентного течения заболевания (в довольно сложных ситуациях) к терапии добавляется диуретик, как было показано в недавнем обзоре Panjabi et al. Авторы, исследовав различия в эффективности раздельного приёма лекарственных препаратов и их комбинации в выборке 16290 пациентов, пришли к однозначному выводу о необходимости применения комбинированных форм. Соотношение рисков неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений оказалось равным 0,76 – комбинированная терапия против приёма отдельных препаратов [4]. Если рассма-

тривать комбинированный препарат, фармакокинетическое взаимодействие компонентов в котором обычно сведено к минимуму (или отсутствует), необходимо представлять себе этапы патогенеза АГ, на которые этот препарат действует.

Повышение уровня ренина является важнейшим фактором прогрессирования АГ. Даже если исходно причина этого заболевания не имела прямого отношения к почкам, их постоянное повреждение ведёт к активации ренин-ангиотензиновой системы и в последующем — к замыканию порочных кругов. Цепь превращений ангиотензиноген — ангиотензин I — ангиотензин II, в конечном итоге, вызывает мощную вазоконстрикцию, задержку натрия и воды, повышение артериального давления, образование отёков, ремоделирование миокарда. Среди препаратов, блокирующих эти влияния, широко известен эналаприл, классический ИАПФ, применяемый как гипотензивное средство первой линии. В последние годы он продемонстрировал новые плейотропные положительные свойства. Так, Silva et al. показали, что эналаприл способствует NO-зависимой вазодилатации, активируя эндотелиальную NO-синтазу (eNOS). Это влияние не зависело от генетических особенностей фермента [5].

В работе Cassiatiore et al., посвящённой влиянию ИАПФ на циркулирующие прогениторные клетки эндотелия у больных с АГ, обнаружено замедление повреждения стенки сосуда и роста соотношения интима-медиа сонных артерий. У пациентов с впервые установленной АГ и впервые назначенной терапией эналаприлом (20 мг/сут), было показано уменьшение концентрации циркулирующих прогениторных эндотелиальных клеток, а также падение уровня маркёров свободнорадикального повреждения [6]. Velez et al. показано антиапоптотическое влияние эналаприла на миокард и возможный механизм такого действия. При моделировании АГ было выявлено, что ренин-ангиотензиновая система запускает апоптоз клеток миокарда при помощи кальмодулин-протеинкиназа С опосредованного механизма. Применение эналаприла существенно снижало активность этого механизма, как и активность апоптоза и скорость гипертрофии миокарда [7].

Важно отметить благоприятные эффекты эналаприла при сахарном диабете. В исследовании Ноше et al. выраженности протеинурии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа показано, что эналаприл достоверно более эффективно снижал соотношение креатинин/протеин мочи, нежели лозартан. Такие данные получены при приёме максимальных доз препаратов (40 мг эналаприла в сутки или 200 мг лозартана) после 16-недельного подбора терапии на фоне нормализации АД [8].

 **КОРИПРЕН®**
эналаприла малеат/лерканидипина гидрохлорид

**Новая комбинация
для лечения АГ**



**Активная
Система 3 защиты**

-  **Преимущества двух препаратов - в одной таблетке ¹**
-  **Фиксированная комбинация - эффективнее не фиксированной ²**
-  **Доказанное органопротективное действие - уверенность в будущем без риска ^{1,2}**

1. Pluig J.G. et al J. Hum Hypertens. 2007; 21:917-924

2. Barrios V. et al Vasc Health Risk Manag. 2008; 4(4):847-853



www.rusfic.ru
RECORDATI

О положительном влиянии эналаприла на течение диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа сообщается Mauer et al. Подобный эффект наблюдался вне зависимости от степени снижения артериального давления [9]. Таким образом, кроме хорошо изученного гипотензивного действия, эналаприл обладает другими свойствами, выводящими его на новый уровень эффективности.

Непосредственным активатором повышения общего периферического сопротивления сосудов, ключевого в патогенезе АГ, является кальций. Его вход в гладкие миоциты артерий через медленные кальциевые каналы, регулируемые рецепторами, управляет тонусом стенки сосуда, а, следовательно, степенью резистивности микроциркуляторного русла. Такой механизм имеет место при любом генезе АГ, поскольку регулирует непосредственное состояние артерии. Влияющими на этот механизм препаратами стали БКК L-типа (другие типы каналов характерны для нервной системы). Среди последних гипотензивный эффект максимален у дигидропиридинов. Первый препарат этой группы — нифедипин — действует быстро, расслабляя резистивные сосуды, вызывая гиперемию кожи и снижая давление, и используется в случаях, когда необходимо его быстрое снижение. Для постоянной терапии нифедипин неудобен, в некоторых случаях может быть опасен. С целью длительного приёма обычно назначаются дигидропиридины более поздних поколений, новейший из которых — препарат третьего поколения — лерканидипин.

При назначении лерканидипина показана его более высокая, нежели у старых препаратов этой группы, селективность к стенке сосуда [10]. Действие препарата начинается постепенно, заканчивается медленно, что благоприятно в случае пропуска дозы пациентом. Период полувыведения — 8–10 часов и не связан напрямую с длительностью эффекта, так как молекулы препарата депонируются в клеточных мембранах. Лерканидипин благоприятно влияет на почки: он расширяет приносящую и выносящую артериолы клубочков, улучшая фильтрацию. Препарат имеет альфа-симпатолитическое действие, способствующее гипотензивному эффекту, особенно при гипертонусе симпатoadреналовой системы [11].

Так же, как и у эналаприла, у лерканидипина обнаружены дополнительные к его гипотензивному эффекту преимущества. Так, Yeh et al. показано противовоспалительное действие препарата на атеросклеротическую бляшку. Лерканидипин снижает активность матриксных металлопротеаз — 2, — 9 типов, индуцированной NO-синтазы, уменьшает синтез фактора некроза опухоли альфа и выработку свободных радикалов [12]. Sakurai-Yamashita et al. в исследовании цитопротекции нейронов получены данные о том, что лерканидипин, имеющий липофильные свойства, будучи рас-

творённым в клеточной мембране, предохраняет пирамидные нейроны от гибели при ишемии. Другие антагонисты кальция и антагонисты рецепторов ангиотензина в данном исследовании подобного эффекта не показали [13].

Приведенные данные позволяют утверждать, что лерканидипин — БКК последнего поколения — обладает спектром дополнительных действий, которые позволяют врачу более эффективно проводить лечение АГ.

Логически справедливое и патогенетически оправданное объединение ИАПФ — эналаприла и антагониста кальциевых каналов — лерканидипина позволяет использовать не только суммарный гипотензивный эффект, но и другие преимущества этих лекарственных препаратов. Их комбинация доступна на российском рынке под торговым названием Кори-прен® (РЕКОРДАТИ, Италия), применяется в дозировках 10 и 10 мг, 10 и 20 мг лерканидипина гидрохлорида и эналаприла малеата, соответственно. Препараты не взаимодействуют в лекарственной форме, всасываются и распределяются после приёма каждой таблетки равномерно. Кори-прен® назначается обычно утром, не менее чем за 15 минут до завтрака.

Ключевое исследование Кори-прена® было проведено Borghi et al. Авторы подчёркивают, что в среднем для контроля артериального давления требуется не менее двух препаратов. Таким образом, комбинированная терапия уже на начальном этапе должна рассматриваться как средство первой линии, особенно у больных с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений: страдающих ИБС, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью. Комбинация двух средств может назначаться сразу, если артериальное давление у пациента стабильно выше порогового на 20 (систолическое) и 10 (диастолическое) мм рт.ст. В случаях же наличия признаков повреждения органов мишеней, при II или III стадии АГ, комбинация препаратов может назначаться вне зависимости от степени повышения давления. При исследовании комбинации эналаприла и лерканидипина (Кори-прен®) авторы отмечают, что в виде одной таблетки пациенты принимали препарат регулярнее, имели большую приверженность к лечению и, как результат, более стабильные среднесуточные показатели артериального давления. Стоимость комбинированной терапии оказывалась ниже лечения двумя отдельными препаратами. Авторы подчёркивают, что объединение двух средств с разным механизмом действия более эффективно предотвращает повреждение органов-мишеней и серьёзные сердечно-сосудистые осложнения не только на фармакодинамическом уровне, но и на уровне организации лечения [14].

Высокая эффективность и переносимость антагонистов каналов кальция и ИАПФ хорошо известна; обе группы препаратов рекомендованы Европейским

Обществом по борьбе с АГ и входят в Руководство Европейского Общества кардиологов по лечению АГ как препараты первой линии у больных с высоким риском, включая страдающих сахарным диабетом. В исследовании Cicero et al. отмечено, что применение комбинированной терапии не только в большей степени снижало артериальное давление, но и оказывалось единственным выходом для больных, не отвечавших на монотерапию каким-либо гипотензивным средством [15]. Таким образом, не только гипотензивный, но и другие положительные эффекты эналаприла и лерканидипина суммируются при комбинированном приёме.

Кроме того, целый ряд исследований подтверждает рациональность использования двух средств в форме одной таблетки. В частности, этому были посвящены мета-анализ Gupta et al., включавший

32331 пациента, и мета-анализ Messerli et al, в который вошли данные 20242 больных. Приверженность к лечению в группах комбинированной терапии всегда оказывалась выше [16, 17].

Таким образом, одним из эффективных и надёжных инструментов гипотензивной терапии являются комбинированные препараты с разным механизмом действия, и наиболее патогенетически обоснованным является объединение ИАПФ – эналаприла и БКК – лерканидипина, которое ныне представлено на российском фармацевтическом рынке в форме Корипрена®. Наряду с более выраженным гипотензивным эффектом такая лекарственная форма позволяет использовать дополнительные преимущества обоих входящих в неё средств, а также способствует более высокой приверженности (комплаентности) пациентов к лечению.

Литература

1. Ma J., Lee K. – V., Stafford R. S. Changes in antihypertensive prescribing during US outpatient visits for uncomplicated hypertension. *Hypertension*. 2006; 48: 846–52.
2. Katzung B. G. Basic and clinical pharmacology. 10th ed. McGrawHill. 2007; 1179c.
3. Bangalore S., Kamala G., Parker S. et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*, 2007; 120 (8):713–9.
4. Panjabi S., Lacey M., Bancroft T. et al. Treatment adherence, clinical outcomes and economics of triple-drug therapy in hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens*, 2013; 7 (1):46–60.
5. Silva P. S., Fontana V., Luizon M. R. et al. eNOS and BDKRB2 genotypes affect the antihypertensive responses to enalapril. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012; Jun, 17.
6. Cacciatore F., Bruzzese G., Vitale D. F. et al. Effects of ACE inhibition on circulating endothelial progenitor cells, vascular damage and oxidative stress in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011; 67:877–93.
7. Velez Rueda J. O., Palomeque J., Mattiazzi A. et al. Early apoptosis in different models of cardiac hypertrophy induced by high renin-angiotensin system activity involves CaMKII. *J Appl Physiol*. 2012; 112:2110–20.
8. Hoque R., Rahman M. S., Iqbal M. et al. Effect of enalapril and losartan on proteinuria in type 2 diabetic nephropathy patients. *Bangl Med Res Counc Bull*. 2009; 35:44–8.
9. Mauer M., Zinman B., Gardiner R. et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 361:40–51.
10. Borghi C. Lercanidipine in hypertension. *Vasc Health & Risk Manag*, 2005; 1: 173–82.
11. Minushkina L. O., Iosava I. K. Lercanidipine in arterial hypertension. *Kardiologia*, 2012; 52: 70–4. (Русский: Минушкина Л. О., Иосава И. К. Лерканидипин в лечении артериальной гипертензии. *Кардиология*, 2012; 52:70–4)
12. Yeh J. L., Hsu J. H., Liang J. C. et al. Lercanidipine and labeledipinedilol-A attenuate lipopolysaccharide\interferon-gamma-induced inflammation in rat vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*, 2013; 226 (2):364–72.
13. Sakurai-Yamashita Y., Harada N., Niwa M. Lercanidipine rescues hippocampus pyramidal neurons from mild ischemia-induced delayed neuronal death in SHRSP. *Cell Mol Neurobiol*, 2011; 31:561–7.
14. Borghi C., Santi F. Fixed combination of lercanidipine and enalapril in the management of hypertension: focus on patient preference and adherence. *Pt Prefer Adh*, 2012; 6:449–55.
15. Cicero A. F., Borghi C. Rationale for the use of a fixed-dose combination in the management of hypertension: efficacy and tolerability of lercanidipine\enalapril. *Clin Drug Investig*, 2010; 30 (12):843–54.
16. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, Safety and Effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents. *Hypertension*, 2010; 55:399–407.
17. Messerli F. H. Review: fixed-dose drug combinations improve medication compliance compared with free-drug regimens. *Evid Based Med*, 2008; 13:18–22.

Arterial hypertension treatment with a calcium channel blocker and an ACE inhibitor. Benefits of combination therapy

Taratukhin E. O.

The paper emphasizes the need for dual antihypertensive therapy and describes its benefits, such as synergetic hypotensive action and other beneficial effects. One of the pathogenetically justified variants of combination therapy – a third-generation dihydropyridine calcium channel antagonist and an angiotensin-converting enzyme inhibitor – is discussed in more detail.

Russ J Cardiol 2013, 3 (101): 100-103

Key words: renin, hypotensive effect, lercanidipine, combination therapy.

N. I. Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russia.

Профилактика инсульта при фибрилляции предсердий неклапанного происхождения



Назначение Ксарелто®: что важно?

(не заменяет инструкцию по применению лекарственного препарата)



Примечания

¹Факторы риска:

Фактор риска	Баллы
Инсульт, транзиторная ишемическая атака или артериальная тромбоэмболия в анамнезе	2
Возраст ≥75 лет	2
Артериальная гипертензия	1
Сахарный диабет	1
Застойная сердечная недостаточность/дисфункция левого желудочка (в частности, фракция выброса ≤40%)	1
Заболевание сосудов (инфаркт миокарда в анамнезе, периферический атеросклероз, атеросклеротические бляшки в аорте)	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1

²Противопоказания:

- повышенная чувствительность к основному действующему веществу лекарственного препарата или любому из вспомогательных веществ;
- клинически значимые острые кровотечения;
- заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса В и С по шкале Чайлд-Пью;
- беременность и грудное вскармливание.

³ Азоловые противогрибковые препараты, такие как кетоконазол, итраконазол, вориконазол, посаконазол или ингибиторы протеазы ВИЧ, например, ритонавир

⁴Формулы расчета скорости клубочковой фильтрации:

Формула Кокрофта-Голта	Для мужчин (норма 90–150 мл/мин)	$СКФ = 1,23 \times \frac{(140 - \text{возраст (годы)}) \times \text{масса тела (кг)}}{\text{креатинин крови (мкмоль/л)}}$
	Для женщин (норма 90–130 мл/мин)	$СКФ = 1,05 \times \frac{(140 - \text{возраст (годы)}) \times \text{масса тела (кг)}}{\text{креатинин крови (мкмоль/л)}}$
Формула MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)	СКФ = 170 x	$\frac{\text{креатинин сыворотки (мг/дл)}^{-0,999}}{\text{возраст}^{-0,176} \times 0,762 \text{ (для женщин)}} \times \frac{\text{остаточный азот мочевины (ммоль/л)}^{-0,17}}{\text{концентрация альбумина сыворотки (г/л)}}$

⁵При наличии:

- клинически значимых активных кровотечений (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения);
- заболеваний печени, протекающих с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений;
- тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина от 30 мл/мин и ниже);
- врожденной или приобретенной коагулопатии;
- неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии;
- язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения;
- недавно перенесенной язвы желудка и 12-перстной кишки;
- сосудистой ретинопатии;
- недавно перенесенного внутричерепного или внутримозгового кровоизлияния;
- патологии сосудов спинного или головного мозга;
- недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах.



С осторожностью:

- при одновременном приеме других антикоагулянтов;
- при одновременном приеме НПВС и антиагрегантов;
- при одновременном приеме сильных индукторов CYP3A4 (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или препараты зверобоя).

