



ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО КАРДИОЛОГОВ

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати 06.04.1998 г.
Регистрационный № 017388

Периодичность: 6 раз в год

Установочный тираж — 7000 экз.

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных
ВАК (редакция — 2011 г.).

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 представлен на
www.rosccardio.ru, www.cardio.medi.ru

Правила публикации авторских материалов
в «Российском кардиологическом журнале» —
www.rosccardio.ru, www.cardio.medi.ru/6603.htm

Информация о подписке:
www.rosccardio.ru, www.cardio.medi.ru/6602.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 «МК-Periodica» in your country or to JSC
«МК-Periodica» directly: www.periodicals.ru

Перепечатка статей возможна только с письменного
разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных публикаций
несет рекламодатель

Отдел рекламы	Advertising department
Леонтьева Е. В.	Leontyeva E. V.
Тел.: +7 (499) 323—53—88, e-mail: leontyeva.silicea@yandex.ru	

Отдел распространения	Distribution department
Гусева А. Е.	Guseva A. E.
Тел.: +7 (499) 324—22—34, e-mail: guseva.silicea@yandex.ru	

Ответственный переводчик	Senior translator
Вихирева О. В.	Vikhireva O. V.
Дизайн, верстка	Design, desktop publishing
Нежинский Ю. В.	Nezhinskiy Yu. V.

© Российский кардиологический журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology
№ 3 (95) 2012

выходит с 1996 г.
founded in 1996

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Шляхто Е. В.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Белов Ю. В. (Москва)
Белюсов Ю. Б. (Москва)
Бритов А. Н. (Москва)
Гуревич М. А. (Москва)
Задюнченко В. С. (Москва)
Оганов Р. Г. (Москва)
Орлов В. А. (Москва)
Потешкина Н. Г. (Москва)
Тюлькина Е. Е. (Москва)
Чазова И. Е. (Москва)
Шевченко Н. М. (Москва)
Школьникова М. А. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР
Некрасова Л. И.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ
Таратухин Е. О.

ШЕФ-РЕДАКТОР
Родионова Ю. В.

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР
Рыжова Е. В.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Александровский А. А. (Саранск)
Волкова Э. Г. (Челябинск)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Говорин А. В. (Чита)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)
Искандеров Б. Г. (Пенза)
Либензон Р. Т. (Владивосток)
Минаков Э. В. (Воронеж)
Ревизишвили А. Ш. (Москва)
Симоненко В. Б. (Москва)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Тувев А. В. (Пермь)
Хрусталева О. А. (Ярославль)
Шугушев Х. Х. (Нальчик)
Ушаков В. Ю. (Саратов)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Коваленко В. М. (Киев, Украина)
Сисакян А. С. (Ереван, Армения)
Адамян К. Г. (Армения)
Бондо Кобулия (Тбилиси, Грузия)
Евгениус Козинкас (Вильнюс, Литва)
В. Габинский (Атланта, США)
Ганс К. Бреддин (Франкфурт, Германия)
В. Рутисхауэр (Женева, Швейцария)
Тихомир Даскалов (София, Болгария)
Вацлав Чепелак (Пльзень, Чехия)

Адрес Редакции:
115478, Москва, а/я 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Издательство:
ООО «Силица-Полиграф»
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

EDITOR-IN-CHIEF
Shlyakhto E. V.

EDITORIAL BOARD
Belov Yu. V. (Moscow)
Belousov Yu. B. (Moscow)
Britov A. N. (Moscow)
Gurevich M. A. (Moscow)
Zadionchenko V. S. (Moscow)
Oganov R. G. (Moscow)
Orlov V. A. (Moscow)
Poteshkina N. G. (Moscow)
Tjul'kina E. E. (Moscow)
Chazova I. E. (Moscow)
Shevchenko N. M. (Moscow)
Shkol'nikova M. A. (Moscow)

SENIOR EDITOR
Nekrasova L. I.

EXECUTIVE EDITOR
Taratukhin E. O.

MANAGING EDITOR
Rodionova Yu. V.

PRINT EDITOR
Ryzhova E. V.

ADVISORY BOARD
Abdullaev A. A. (Mahachkala)
Aleksandrovskiy A. A. (Saransk)
Volkova Je. G. (Cheljabinsk)
Gabinsky Ja. L. (Ekaterinburg)
Govorin A. V. (Chita)
Dovgalevsky P. Ja. (Saratov)
Iskanderov B. G. (Penza)
Libenzon R. T. (Vladivostok)
Minakov Je. V. (Voronezh)
Revishvili A. Sh. (Moscow)
Simonenko V. B. (Moscow)
Skibickiy V. V. (Krasnodar)
Tuev A. V. (Perm')
Hrustalev O. A. (Jaroslavl')
Shugushev H. H. (Nal'chik)
Ushakov V. Ju. (Saratov)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

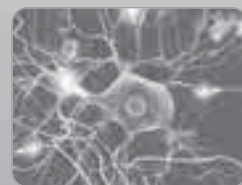
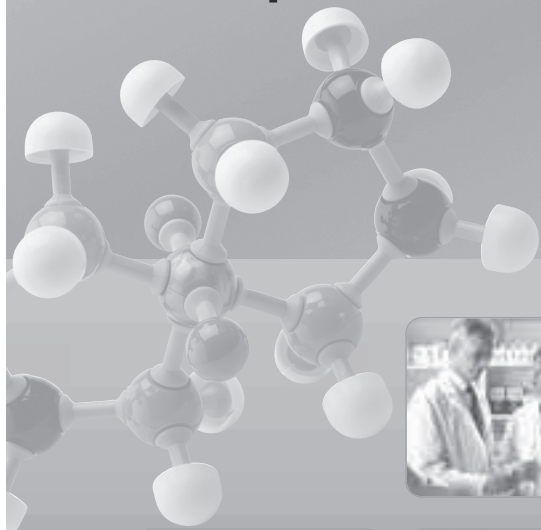
Kovalenko V. M. (Kiev, Ukraina)
Sisakjan A. S. (Erevan, Armenia)
Adamian K. G. (Armenia)
Bondo Kobulia (Tbilisi, Gruzia)
Evgenius Kosinskas (Vil'njus, Litva)
V. Gabinsky (Atlanta, USA)
Hans K. Breddin (Frankfurt, Germany)
V. Ruthishaur (Zheneva, Switzerland)
Thomir Daskalov (Sofia, Bulgaria)
Vaclav Cepelak (Pl'zen', Czech Republic)

Editorial address:
115478, Moscow, a/ja 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Publishing house:
Silicea-Poligraf
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

Информация для медицинских работников!

ПОЛНЫЙ СПРАВОЧНИК ЛЕКАРСТВ, применяемых в РФ

- Официально утвержденные инструкции
- Статьи, монографии, алгоритмы, стандарты лечения, рекомендации специалистов





СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CLINICAL MEDICINE NEWS

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

6 Clinical medicine updates: a review of international news

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Мартынов А. И., Воевода М. И., Арутюнов Г. П.,
Кокорин В. А., Спасский А. А.

Клиническая эффективность ранней диагностики острого
инфаркта миокарда с помощью белка, связывающего
жирные кислоты

7 Martynov A. I., Voevoda M. I., Arutyunov G. P., Kokorin V. A.,
Spasskyi A. A.

Clinical effectiveness of early acute myocardial infarction
diagnostics, based on the assessment of cardiac fatty acid
binding protein levels

Барбараш О. Л., Усольцева Е. Н., Шафранская К. С.,
Зыков М. В., Груздева О. В., Поликутина О. М.,
Кашталап В. В.

Возможность использования N-терминального фрагмента
мозгового натрий-уретического пропептида как маркера
мультифокального атеросклероза у больных инфарктом
миокарда с подъемом сегмента ST

12 Barbarash O. L., Usoltseva E. N., Shafranskaya K. S.,
Zykov M. V., Gruzdeva O. V., Polikutina O. M., Kashtalap V. V.
N-terminal brain natriuretic propeptide as a marker of
multifocal atherosclerosis in patients with ST segment
elevation myocardial infarction

Акинина С. А.

Сравнительное прогностическое значение
креатинфосфокиназы МВ-фракции и тропонина Т при
диагностике перипроцедурного повреждения миокарда

19 Akinina S. A.
Comparative prognostic value of creatine phosphokinase
MB and troponin T in the diagnostics of periprocedural
myocardial damage

Егорова Е. Н., Мазур В. В., Калинин М. Н., Мазур Е. С.
Роль эндотоксина и системного воспаления в патогенезе
хронической сердечной недостаточности

25 Egorova E. N. Mazur V. V., Kalinkin M. N., Mazur E. S.
Role of endotoxin and systemic inflammation in chronic heart
failure pathogenesis

Лишманов Ю. Б., Панькова А. Н., Завадовский К. В.
К вопросу о причинах диссоциации между объемом
тромбоэмболии артериального русла легких и степенью
дисфункции правого желудочка

28 Lishmanov Yu. B., Pankova A. N., Zavadovsky K. V.
Possible causes of dissociation between pulmonary
embolism volume and right ventricular dysfunction degree

Барт Б. Я., Дергунова Е. Н., Вартанян Е. А.,
Кульбачинская О. М.

Ранние эхокардиографические признаки структурно-
функционального ремоделирования правого желудочка
у больных хронической обструктивной болезнью лёгких

33 Bart B. Ya., Dergunova E. N., Vartanyan E. A.,
Kulbachinskaya O. M.
Early echocardiographic markers of structural and functional
right ventricular remodelling in patients with chronic
obstructive pulmonary disease

Кириченко А. А., Аверьянова И. М.

Микроциркуляция при артериальной гипертензии
и на фоне нормализации артериального давления
с помощью антигипертензивной терапии

38 Kirichenko A. A., Averyanova I. M.
Microcirculation in arterial hypertension: effects of blood
pressure control with antihypertensive therapy

Лунина Е. Ю., Петрухин И. С.

Диагностическая ценность спектрального анализа
вариабельности ритма сердца для выявления
кардиальной автономной нейропатии при сахарном
диабете II типа

42 Lunina E. Yu., Petrukhin I. S.
Diagnostic value of spectral analysis of heart rate variability in
cardiac autonomic neuropathy and Type 2 diabetes mellitus

Касаткина С. Г., Панова Т. Н.

Клинико-диагностическое значение изучения комплекса
интима-медиа и уровня молекул адгезии sICAM-1
и sVCAM-1 у больных сахарным диабетом 2 типа

47 Kasatkina S. G., Panova T. N.
Intima-media thickness and adhesion molecules sICAM-1 and
sVCAM-1 in patients with Type 2 diabetes mellitus: clinical
and diagnostic value



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Сабирова Э. Ю., Чичерина Е. Н.

Особенности состояния кардиореспираторной системы у пациентов после аортокоронарного шунтирования в позднем реабилитационном периоде

51

Sabirova E. Yu., Chicherina E. N.

Cardio-respiratory system in late rehabilitation period after coronary artery bypass graft surgery

Рагино Ю. И., Кривчун А. С., Иванова М. В., Щербак Л. В., Малютин С. К., Никитин Ю. П., Воевода М. И.

Окислительно-антиоксидантные изменения липопротеинов низкой плотности и их ассоциации с некоторыми факторами риска атеросклероза в популяции мужчин Новосибирска

56

Ragino Yu. I., Krivchun A. S., Ivanova M. V., Shcherbakova L. V., Malyutina S. K., Nikitin Yu. P., Voevoda M. I.

Oxidative-antioxidant changes of low-density lipoproteins and their association with atherosclerotic risk factors in male Novosibirsk population

Артамонова Г. В., Максимов С. А., Огарков М. Ю., Макаров С. А., Скрипченко А. Е., Индукаева Е. В., Шаповалова Э. Б., Янкин М. Ю., Мулерова Т. А., Козырева Н. Н.

Предикторы артериальной гипертензии и профессия

62

Artamonova G. V., Maximov S. A., Ogarkov M. Yu., Makarov S. A., Skripchenko A. E., Indukaeva E. V., Shapovalova E. B., Yankin M. Yu., Mulerova T. A., Kozyreva N. N.

Arterial hypertension predictors and occupation

Волков В. П.

Морфометрические аспекты морфогенеза нейролептической кардиомиопатии

68

Volkov V. P.

Morphometric aspects of neuroleptic cardiomyopathy morphogenesis

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Маллион Ж.-М., Омбони С., Бартон Дж., ван Миегхем В., Наркiewicz К., Панцер П.-К., Пуиг Х. Г., Стефанадис Х., Цвигер Р., от имени Рабочей группы исследования Антигипертензивная эффективность и безопасность олмесартана и рамиприла у пожилых пациентов с мягкой и умеренной систолической и диастолической эссенциальной гипертензией

74

Mallion J.-M., Omboni S., Barton J., van Miegheem W., Narkiewicz K., Panzer P.-K., Puig J. G., Stefanadis Ch., Zwieler R., от имени Рабочей группы исследования.

Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan and ramiprilin elderly patients with mild to moderate systolic and diastolic essential hypertension

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

CLINICAL CASES

Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Данилогорская Ю. А., Железных Е. А., Щендрыгина А. А.

Коррекция поражений сосудистого русла при артериальной гипертензии с акцентом на периндоприл

85

Belenkov Yu. N., Privalova E. V., Danilogorskaya Yu. A., Zheleznykh E. A., Shchendrygina A. A.

Vascular injury correction in arterial hypertension: focus on perindopril

Жук Е. А., Кириченко Н. В., Мясоедова С. Е., Побединская Т. А., Васильева В. П.

Особенности диагностики легочной вено-окклюзионной болезни

88

Zhuk E. A., Kirichenko N. V., Myasoedova S. E., Pobedinskaya T. A., Vasilyeva V. P.

Diagnostic specifics of pulmonary veno-occlusive disease

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

Мартусевич А. К., Симонова Ж. Г., Тарловская Е. И. *Helicobacter Pylori* и патология сердечно-сосудистой системы: действительно ли путь к сердцу лежит через желудок?

91

Martusevich A. K., Simonova Zh. G., Tarlovskaya E. I.

Helicobacter pylori and cardiovascular disease: the road to the heart is through the stomach?

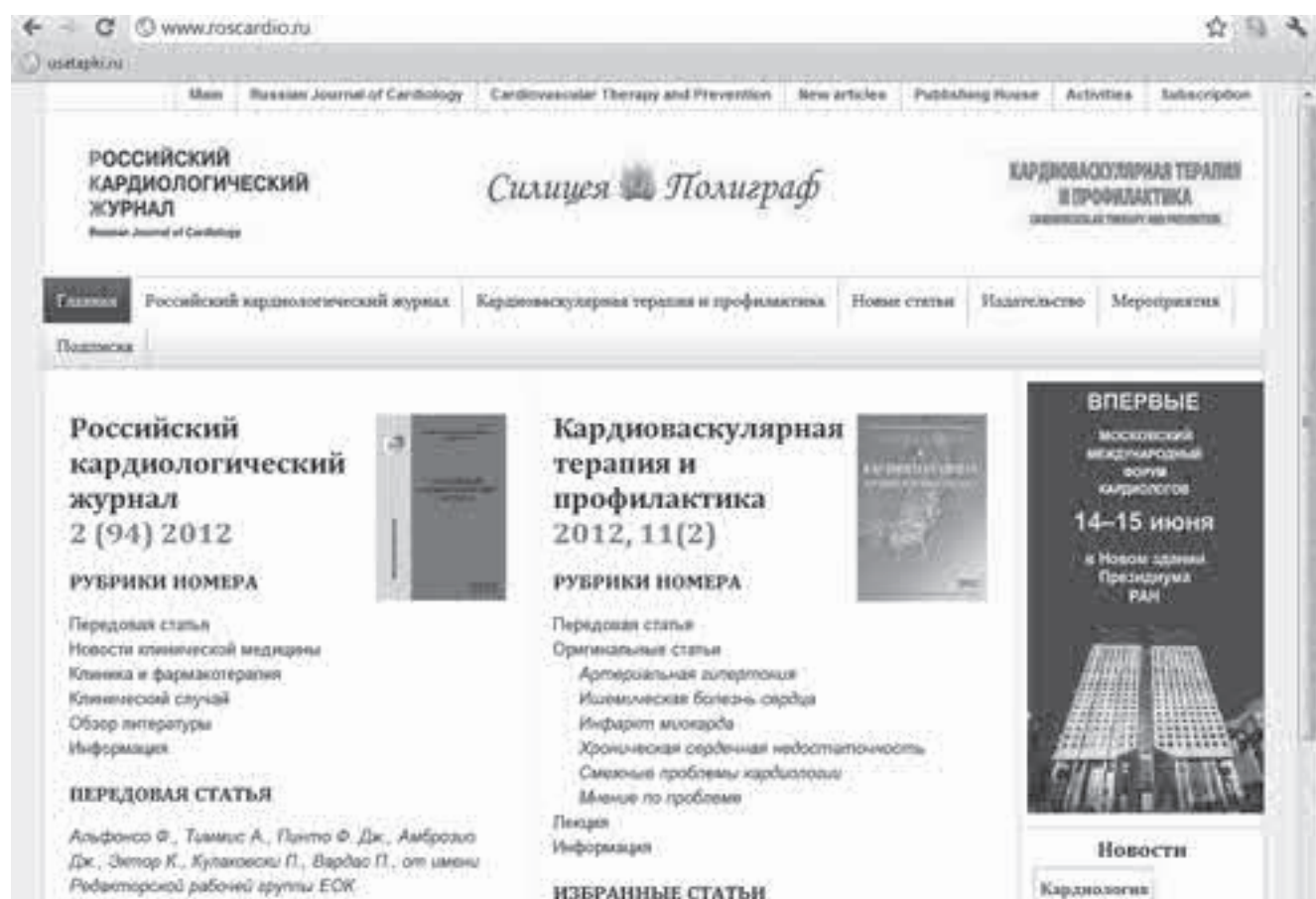
Аверков О. В.

Теоретическое обоснование и практические аспекты использования бивалирудина при чрескожных внутрикоронарных вмешательствах у больных с острым коронарным синдромом

102

Averkov O. V.

Bivalirudin and percutaneous coronary interventions in patients with acute coronary syndrome: theory and practice



Уважаемые читатели!

Представляем вам новый сайт, где размещены журналы нашего издательства — www.rosccardio.ru

У каждого журнала открывается своя собственная страница, на которой можно прочитать общую информацию о журнале, о составе редколлегии, правила для авторов, переводы официальных документов, принятых международным медицинским сообществом.

На сайте планируется разместить архивы журналов, часть статей сделать с открытым доступом.

Содержание текущего номера публикуется сразу, после подписания журнала в печать. Передовые и 3-4 самые интересные для читателей статьи находятся в открытом доступе. Так же на странице публикуется анонс статей следующего номера, над которым идет работа.

У Российского кардиологического журнала организована отдельная страница — Информация от Редакции, где авторы, приславшие материал в журнал, могут получить информацию о своей статье, где именно она находится в рамках процесса работы редакции над портфелем журнала.

Планируется разместить фотографии и информацию о сотрудниках Редакций, чтобы авторы и читатели имели большее представления о тех, кто в течение многих лет работает с каждым выпуском журнала.

В разделе «Новые статьи» размещены самые актуальные материалы, на которые мы хотели бы обратить внимание наших читателей.

В разделе «Издательство» размещена информация об издательстве и тех проектах, которые ведутся помимо выпуска журналов — о новых книгах, сборниках рекомендаций ВНОК.

В разделе «Мероприятия» опубликована полная информация о важных российских событиях, которые посвящены актуальным научно-практическим проблемам в кардиологии. Регистрационные формы для желающих принять участие в мероприятиях, сделаны таким образом, что их можно заполнить на сайте и отослать в оргкомитет.

В разделе «Подписка» можно получить информацию о подписных индексах изданий, как для российских подписчиков, так и для специалистов из других стран. Планируется организация подписки на журналы через сайт.

Имеется версия сайта на английском языке. Все названия статей, имена авторов, резюме, опубликованные в номерах журналов, дублируются в данной версии.

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Для оценки адекватности алгоритмов профилактики и лечения ТЭЛА Rogers et al. (США) было проведено проспективное 20-летнее наблюдение 16781 человека, из которых 480 были госпитализированы по поводу ТЭЛА. Выявлено, что самым частым фактором, способствовавшим госпитализации, была инфекция — в частности, респираторная и мочевыводящих путей. Среди других причин, которым не уделяется должное внимание, были гемотрансфузия, использование эритропоэтинов, антипсихотические средства. Авторы делают заключение, что текущие рекомендации и алгоритмы ведения ТЭЛА должны учитывать наряду с «классическими» — травма, иммобилизация, опухоли — и новые выявленные факторы риска.

(По данным: Circulation, 2012)

Исследование влияния автомобильных выхлопов на течение артериальной гипертензии проведено Cosselman et al. (США). Осуществлялась экспозиция воздуха, насыщенного газами сгорания дизельного топлива, по сравнению с чистым фильтрованным воздухом, некурящих практически здоровых лиц в возрасте 18–49 лет в течение двух часов дважды с интервалом две недели. Выявлено, что при вдыхании загрязнённого воздуха спустя 30–90 минут после экспозиции систолическое АД в среднем повышалось на 4,4 мм рт.ст. Диастолическое АД и частота сокращений сердца не повышались.

(По данным: Hypertension, 2012)

Адиipoциты выделяют альдостерон, — такие данные получили Briones et al. (США-Испания), исследовав влияние ожирения на развитие сахарного диабета и состояние стенки сосудов. Активность альдостерон-синтазы повышается в ответ на ангиотензин II, в том числе, и в клетках мезентериальной жировой ткани. Этот эффект блокируется введением сартана и циклоспорина А.

(По данным: Hypertension, 2012)

Новый механизм роли постдеполяризаций как причины мерцательной аритмии (МА) продемонстрирован Voigt et al. (Германия-США-Канада). Авторы впервые провели параллельную запись движения ионов кальция внутри клетки и через мембрану кардиомиоцита, а также запись трансмембранных потенциалов у людей с синусовым ритмом и с МА. Обнаружено, что для фибрилляции предсердий характерна утечка кальция из саркоплазматического ретикулума в фазу диастолы, связанная с дисфункцией рианодинowego (RyR2) рецептора. Теряющийся кальций заменялся на натрий, что приводило к большей чувствительности мембраны клетки к триг-

герному влиянию поздних постдеполяризаций. Параллельные исследования объясняют изменение функции RyR2 как результат его гиперфосфорилирования кальмодулин-протеинкиназа II опосредованным путём. Авторы заключают, что описанный механизм должен служить субстратом фармакологического воздействия в профилактике мерцательной аритмии.

(По данным: Circulation, 2012)

При оценке диастолической дисфункции левого желудочка наиболее сильной корреляцией обладает минимальный объём левого предсердия (ЛП min). Это было показано Russo et al. (США) в исследовании 357 пациентов. Как максимальный, так и минимальный объёмы левого предсердия достоверно сопутствовали изменениям отношений E/A и E/e', однако при многофакторном анализе именно ЛП min наиболее точно характеризовал развитие дисфункции ослабления левого желудочка. Объём ЛП, кроме того, в большей степени коррелировал с величиной глобальной осевой нагрузки на левый желудочек, нежели фракция выброса последнего.

(По данным: Heart, 2012)

В результате МРТ-визуализации миокарда при X-синдроме исследователями Karamitsos et al. (Великобритания) были показаны особенности оксигенации ткани сердца при данной патологии. По сравнению с группой контроля, у этих пациентов не было ухудшения перфузии и оксигенации миокарда в покое и при введении аденозина. Однако, болевой синдром у них развивался значительно чаще, чем у здоровых лиц. Авторы делают заключение, что при синдроме X понижен болевой порог, однако, перфузия и оксигенация миокарда не нарушены.

(По данным: Cardiovascular Imaging, 2012)

Механизм работы протеина Z уточнён Dayer et al. (Иран). Будучи ингибитором сериновых протеаз, он блокирует работу фактора Стюарта-Прауэра. Для его успешного функционирования необходимо наличие Gla-доменов, при помощи которых он фиксируется к фосфолипидам тромбоцита неподалёку от уже находящегося там активированного фактора Ха. Показано, что система протеина Z, состоящая из транспортёра Z и собственно сериновой протеазы, нуждается в особенной специфической области молекулы фактора Ха, состоящей из EGF и Gla-доменов. Таким образом, молекула серпина Z имеет особую специфичность к фактору Стюарта-Прауэра, хотя и может влиять на другие протеазы свёртывания крови.

(По данным: ISRN Hematology, 2012)

Обзор подготовлен к.м.н. Таратухиным Е. О.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОМОЩЬЮ БЕЛКА, СВЯЗЫВАЮЩЕГО ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

Мартынов А. И., Воевода М. И., Арутюнов Г. П., Кокорин В. А., Спасский А. А.

Цель. Оценить специфичность и чувствительность качественного определения белка в крови, связывающего жирные кислоты, по сравнению с сердечными тропонинами в ранние сроки острого коронарного синдрома.

Материал и методы. Проведено Российское многоцентровое некоммерческое исследование ПО изучению клинической эффективности ранней диагностики острого инфаркта миокарда с помощью белка, связывающего жирные кислоты (ИСПОЛИН). В исследование было включено 1049 пациентов, госпитализированных с подозрением на острый коронарный синдром и сроком клинических проявлений от 1 до 12 ч. Всем больным при поступлении проводилось качественное определение уровня сердечного белка, связывающего жирные кислоты, и тропонина I в цельной крови. Оценивались показатели чувствительности, специфичности, точности, положительной и отрицательной прогностической ценности для каждого теста в целом, а также в зависимости от пола, возраста, индекса массы тела, сроков проведения тестов и типа ЭКГ изменений.

Результаты. Чувствительность теста на сБСЖК оказалась достоверно выше (73,8% против 46,7% у тропонина I). Специфичность тестов составила 92% для сБСЖК и 97,2% – для тропонина I. Точность теста на сБСЖК соответствовала 79,3%, тропонинового теста – 62,2%. Положительная прогностическая ценность теста на сБСЖК составила 0,95, тропонинового теста – 0,97, а отрицательная прогностическая ценность – 0,61 (для сБСЖК) и 0,45 – для тропонина I. Чувствительность теста на сБСЖК достигала максимума во временном интервале от 3 до 6 часов с момента развития ОИМ. Во все изученные промежутки времени чувствительность теста на сБСЖК превосходила тропониновый тест на 18–32%. При различных типах ЭКГ изменений чувствительность теста на сБСЖК была выше тропонинового на 19–73%. Зависимости чувствительности и специфичности обоих методов от возраста пациентов, их половой принадлежности и индекса массы тела не обнаружено.

Заключение. Отечественный экспресс-тест для качественного определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, обладает большей чувствительностью, точностью и прогностической ценностью по сравнению с тестом на тропонин I у больных с подозрением на ОКС

в первые 12 часов заболевания и может быть рекомендован для широкого применения на практике.

Российский кардиологический журнал 2012, 3 (95): 7-11

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, дифференциальная диагностика, сердечный белок, связывающий жирные кислоты, тропонин I.

Российское научное медицинское общество терапевтов, Россия.

Мартынов А. И. – академик РАМН, профессор, д. м. н., первый вице-президент РНМОТ; Воевода М. И. – член-корр. РАМН, профессор, д. м. н., вице-президент РНМОТ; Арутюнов Г. П. – профессор, д. м. н., первый вице-президент РНМОТ по работе с регионами; Кокорин В. А.* – к. м. н., ученый секретарь РНМОТ; Спасский А. А. – профессор, д. м. н., генеральный секретарь РНМОТ.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): rsmsim@yandex.ru, 109088, г. Москва, ул. Угрешская, д. 2, стр. 8, Российское научное медицинское общество терапевтов

ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов, ИФА – иммуноферментный анализ, ИСПОЛИН – исследование по изучению клинической эффективности ранней диагностики острого инфаркта миокарда с помощью белка, связывающего жирные кислоты; КФК – креатинфосфокиназа, ЛЖ – левый желудочек, ЛНПГ – левая ножка пучка Гиса, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОКС – острый коронарный синдром, РНМОТ – Российское научное медицинское общество терапевтов, сБСЖК – сердечный белок, связывающий жирные кислоты, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФК – функциональный класс, ЭКГ – электрокардиография

Рукопись получена 04.04.2012

Принята к публикации 16.04.2012

Эффективность лечения острого инфаркта миокарда определяется своевременностью диагностики и максимально ранним началом лечения заболевания, при этом каждый час упущенного времени значительно ухудшает его течение и прогноз [1].

Ведущая роль в дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома (ОКС) в настоящее время отводится определению специфичных маркеров некроза миокарда – сердечных тропонинов I и T и МБ-фракции креатинфосфокиназы (МБ-КФК). Однако оценка содержания данных ферментов в первые часы ОИМ недостаточно информативна вследствие их позднего высвобождения и может привести к ошибкам в диагностике и выборе тактики лечения, особенно в случаях атипичного течения заболевания и при отсутствии четких ЭКГ проявлений (без элевации сегмента ST, на фоне блокады левой ножки пучка Гиса и рубцовых изменений миокарда) [2].

Сердечный белок, связывающий жирные кислоты (сБСЖК) – цитоплазматический низкомолекулярный белок, осуществляющий связывание и транспортировку

жирных кислот внутри кардиомиоцитов. При повреждении клеточной мембраны он быстро попадает в кровоток, достигая диагностических значений уже через 1–2 часа после начала клинических проявлений, а максимальных – через 6 часов после повреждения миокарда, и возвращается к нормальным значениям спустя 24 часа, имея сходную с миоглобином кинетику [3].

Изучение эффективности сБСЖК в качестве маркера некроза миокарда началось в конце 80-х годов XX века, когда было зафиксировано и описано его высвобождение из некротизированного миокарда в плазму [4]. Результаты последующих отечественных и зарубежных исследований свидетельствуют о высокой эффективности сБСЖК в ранней диагностике ОИМ: превосходя в первые 12 часов сердечные тропонины по чувствительности, он значительно превышает миоглобин по специфичности [5–8].

Большинство научных работ, посвященных изучению эффективности определения сБСЖК у больных ОИМ, были выполнены при помощи иммуноферментного анализа (ИФА), позволяющего провести количе-

Таблица 1

Анамнестические характеристики
исследованных больных

Характеристика	Количество больных	% от общего числа больных
Перенесенный ОИМ	302	28,8
Стенокардия напряжения	553	52,7
Артериальная гипертензия	827	78,8
Предшествующие ЧКВ	67	6,4
Перенесенное АКШ	12	1,1
Мерцательная аритмия	122	11,6
Курение	404	38,5
Отягощенная наследственность по ИБС	195	18,6
Сахарный диабет	182	17,3
Атеросклероз периферических артерий	68	6,5
Гиперлипидемия	295	28,1
Перенесенный инсульт или ТИА	98	9,3
Хронические заболевания легких	73	7
Хронические заболевания почек	26	2,5
Анемия	46	4

Таблица 2

Чувствительность и специфичность
тестов в различные сроки ОКС

Время от начала проявлений, часы	Чувствительность, %		Специфичность, %	
	сБСЖК	Тропонин I	сБСЖК	Тропонин I
1–3	65,8	37,9	87	95,9
3–6	84,0	52,2	95,9	96,9
6–12	70,6	52,0	94,3	99,0

Таблица 3

Чувствительность и специфичность тестов
в зависимости от типа ЭКГ изменений

ЭКГ изменения	Чувствительность, %		Специфичность, %	
	сБСЖК	Тропонин I	сБСЖК	Тропонин I
Элевация сегмента ST	74,9	47,6	94,6	96,4
Блокада ЛНПГ	100	27,3	91,7	100
Депрессия сегмента ST	70	51,1	91,2	94,7
Отсутствие изменений	63,6	27,3	91,5	97,9

ственную оценку его содержания. Однако проведение ИФА в ранние сроки ОКС оказывается малоэффективным и сопряженным с рядом трудностей, требуя специальных условий и значительных временных и финансовых затрат. В этой связи для практического применения большую значимость приобретают экспресс-методы определения сБСЖК, основанные на иммунохроматографическом методе и позволяющие провести качественную или полуколичественную оценку его уровня. Основными достоинствами таких тестов являются простота проведения методики, компактность, оперативность получения результатов, отсутствие потребности в аппаратном обеспечении и специализированном помещении, что позволяет их использовать не только в стационарах, но и на догоспитальном этапе [9,10].

В 2008 г. НПО «БиоТест» (Новосибирск) разработан отечественный одностадийный *in vitro* экспресс-тест «КардиоБСЖК» для качественного определения сБСЖК в цельной венозной крови с использованием комбинации специфичных моноклональных антител. После получения разрешения Росздравнадзора в 2010 г. методика стала активно изучаться в целом ряде клиник различных регионов РФ [11–15]. Первые данные подтвердили высокую чувствительность теста (в пределах 77–100% в различные сроки после ОИМ) и удовлетворительную специфичность (от 67 до 100%). К недостаткам этих работ можно отнести небольшие выборки больных ($n=57–220$) и различия в дизайне.

Учитывая актуальность проблемы и возрастающий интерес к перспективной отечественной разработке, президиум Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) принял решение о проведении российского многоцентрового некоммерческого

Исследования ПО изучению клинической эффективности ранней диагностики острого инфаркта миокарда с помощью белка, связывающего жирные кислоты (ИСПОЛИН).

Материал и методы

Исследование проводилось в 24 клиниках 17 городов РФ в промежуток с мая 2011 г. по январь 2012 г. Список исследователей представлен в приложении 1. Целью исследования являлась оценка специфичности и чувствительности качественного определения белка в крови, связывающего жирные кислоты, по сравнению с сердечными тропонинами в ранние (первые 12 часов) сроки острого коронарного синдрома. Исследование было проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. Организатором исследования выступило Российское научное медицинское общество терапевтов. Статистическая обработка материала проводилась в лаборатории информационно-компьютерных технологий Белорусского государственного медицинского университета.

В исследование включались пациенты старше 18 лет с типичным приступом ангинозных болей (или его эквивалентами) длительностью более 20 мин и длительностью возникновения в пределах 1–12 часов, давшие письменное информированное согласие.

Критериями исключения служили: перенесенные в предыдущие 30 суток инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, хирургические вмешательства, обширные ожоги 2–3 степени, массивные ране-

ния и травмы, чрескожные коронарные вмешательства или электроимпульсная терапия, а также беременность или период лактации, злокачественные новообразования 4 стадии, тяжелая почечная недостаточность (СКФ менее 30 мл/мин).

Содержание сБСЖК в цельной венозной крови оценивалось с помощью качественного иммунохроматографического экспресс-теста «КардиоБСЖК» (НПО Биотест, Новосибирск), определяющего уровень сБСЖК с чувствительностью 15 нг/мл. Содержание сердечного тропонина I в цельной венозной крови определялось с помощью качественного экспресс-теста Troponin I WB-Check-1 (VEDALAB, Франция), с чувствительностью теста 1 нг/мл. В 200 случаях уровень тропонина I измерялся количественным иммунохемилюминесцентным методом с помощью анализатора ADVIA Centaur XP (производства «Siemens», США) и наборов реагентов «ADVIA Centaur cTn I Ready Pack». Положительным результатом теста считалось повышение уровня тропонина I не менее 1,5 нг/мл. Окончательный диагноз устанавливался на основании совокупности клинических, ЭКГ и лабораторных данных, согласно рекомендациям ВНОК (2007). Наблюдение за пациентами продолжалось до истечения 72 ч. с момента возникновения клинических проявлений.

Для сопоставления эффективности методов оценивались показатели их чувствительности (доля истинно положительных результатов среди больных ОИМ), специфичности (доля истинно отрицательных результатов тестов среди больных без ОИМ), точности (отношение правильно протестированных к общему количеству протестированных данным методом пациентов), положительной и отрицательной прогностической ценности. Показатели рассчитывались для каждого теста в целом, а также в зависимости от пола, возраста, индекса массы тела, сроков проведения тестов и типа ЭКГ изменений.

В исследование были включены 1049 пациентов — 671 мужчина (64%) и 378 (36%) женщин — в возрасте от 26 до 91 года (в среднем — $62,7 \pm 0,4$ лет). Средний рост пациентов составил $170,5 \pm 0,3$ см (от 136 до 192 см), вес — $81,4 \pm 0,4$ кг (от 45 до 174 кг), индекс массы тела — $28 \pm 0,1$ кг/м². Анамнестические характеристики пациентов представлены в таблице 1. Длительность клинических проявлений на момент проведения тестов у 392 больных (37,3%) составляла от 1 до 3 ч., у 372 (35,5%) — от 3 до 6 ч. и у 285 (27,2%) — от 6 до 12 ч. На ЭКГ у 634 (60,4%) пациентов отмечалась элевация сегмента ST, у 205 (19,5%) — депрессия сегмента ST, у 33 (3,1%) — блокада левой ножки пучка Гиса, у 222 (21,2%) выявлялся патологический зубец Q и в 129 (12,3%) случаях изменения отсутствовали или носили неспецифичный характер. Наиболее часто ЭКГ изменения отмечались в передней стенке левого желудочка — в 450 (48,9%) случаев и в нижней стенке — в 315 случаях (34,2%). Изменения в боковой стенке зафиксированы у 272 боль-

ных (29,6%), в задней стенке ЛЖ — у 131 (14,2%), в правом желудочке — у 20 (2,2%).

По результатам обследования 724 (69%) пациентам был поставлен диагноз «инфаркт миокарда», 251 (23,9%) — «нестабильная стенокардия», в 54 (5,1%) случаях были выявлены другие заболевания сердца и у 20 (1,9%) пациентов клиническая симптоматика была обусловлена внесердечными заболеваниями. Для верификации диагноза количественное определение МБ-фракции креатинфосфокиназы (КФК) проводилось у 811 (77,3%) пациентов, тропонина I — у 533 (50,8%), тропонина T — у 109 (10,4%), эхокардиографическое исследование выполнено 632 (60,2%) больным, коронарнорентрикулография — 391 (37,3%).

В течение 72 ч наблюдения у 243 (23,2%) пациентов отмечались признаки острой сердечной недостаточности II–IV ФК по классификации Killip. В 3 (0,3%) случаях произошла тромбоэмболия легочной артерии, у 24 (2,3%) больных развился рецидив ИМ, у 44 (4,2%) — ранняя постинфарктная стенокардия, 45 пациентов (4,3%) — умерли.

217 пациентам (20,7% от их общего числа) была проведена тромболитическая терапия, 229 (21,8%) — экстренное эндоваскулярное вмешательство (баллонная ангиопластика и/или стентирование коронарных артерий), 110 (10,5%) — отсроченное эндоваскулярное вмешательство и 17 (1,6%) пациентам выполнена операция аортокоронарного шунтирования.

Сопутствующая терапия включала в себя назначение аспирина — в 1025 (97,7%) случаях, клопидогреля — в 756 (72,1%), блокаторов гликопротеиновых рецепторов П2/П1а — в 10 (1%) случаях, нефракционированного гепарина — в 679 (64,7%), низкомолекулярных гепаринов — в 270 (25,7%), фондапаринукса — в 43 (4,1%), бета-блокаторов — в 887 (84,6%), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента — в 838 (79,9%), блокаторов ангиотензиновых рецепторов — в 31 (3%), петлевых диуретиков — в 168 (16%), спиронолактона — в 179 (17,1%), статинов — в 793 (75,6%), антиаритмических препаратов — в 67 (6,4%) случаях.

Результаты и обсуждение

Результаты теста на сБСЖК оказались положительными в 561 случае из 1049 (53,5%), на тропонин I — в 349 из 1045 (33,4%). Среди 724 больных с подтвержденным диагнозом инфаркта миокарда тест на сБСЖК был положителен в 535 случаях, на тропонин I — в 337. Чувствительность теста на сБСЖК составила 73,8% против 46,7% у тропонина I (95% достоверность различия результатов была подтверждена тестом Хи-квадрат и проверена угловым критерием Фишера). Специфичность тестов определена по 325 больным без ОИМ и составила 92% для сБСЖК и 97,2% — для тропонина. Разница в чувствительности и специфичности обоих методов в зависимости от возраста пациентов, их половой принадлежности и индекса массы тела была

не существенной и не получила достоверного 95% подтверждения. Точность теста на сБСЖК равнялась 79,3%, тропонинового теста — 62,2%. Положительная прогностическая ценность теста на сБСЖК составила 0,95, тропонинового теста — 0,97, а отрицательная — 0,61 и 0,45 соответственно. В абсолютном исчислении тест на сБСЖК выявил более чем в полтора раза больше пациентов с развившимся ОИМ. Обладая высокой чувствительностью и не уступая тропониновому тесту в прогностической ценности, тест на сБСЖК являлся более эффективным. Отрицательная прогностическая ценность теста на сБСЖК ожидаемо оказалась выше, поскольку, благодаря большей чувствительности, данный метод критичнее настроен на отрицание диагноза ОИМ.

Результаты чувствительности и специфичности тестов в зависимости от сроков их проведения и имевшихся ЭКГ изменений представлены в таблицах 2 и 3.

Во временном промежутке от 1 до 3 ч. с момента возникновения клинических проявлений ОКС тесты были выполнены 392 пациентам. У 269 больных ОИМ чувствительность теста на сБСЖК составила 65,8%, на тропонин I — 37,9%. Специфичность тестов у 123 пациентов без ОИМ была 87% для сБСЖК и 95,9% — для тропонина I. Точность теста на сБСЖК в этом временном интервале составила 72,2%, тропонинового теста — 55,6%.

372 пациентам тесты были проведены в сроки от 3 до 6 ч с момента развития ОКС. В 275 случаях ОИМ чувствительность сБСЖК составила 84%, тропонина I — 52,2%, а специфичность у 97 больных — 95,9 и 96,9% соответственно. Точность диагностических методов составила 87,1% для сБСЖК и 64% — для тропонина I.

Во временном интервале 6–12 ч. были обследованы 285 пациентов. В 181 случае ОИМ чувствительность сБСЖК составила 70,6%, тропонина I — 52%. Специфичность была оценена по 104 больным и составила для сБСЖК 94,3%, тропонина I — 99%. Точность определения сБСЖК соответствовала 78,9%, тропонина — 68,9%.

Таким образом, чувствительность теста на сБСЖК достигала максимума во временном интервале от 3 до 6 часов с момента развития ОИМ. Во все изученные сроки чувствительность теста на сБСЖК превосходила тропониновый тест на 18–32%, немного уступая ему в специфичности. В любом интервале времени площади под соответствующими ROC-кривыми для БСЖК неизменно превосходят аналогичные площади для тропонина I, что подтверждает большую прогностическую ценность метода.

При оценке результатов тестов в зависимости от имевшихся изменений ЭКГ, более высокие показатели чувствительности теста на сБСЖК отмечались при элевации сегмента ST (74,9%, n=574) и блокаде ЛНПГ (100%, n=13) по сравнению с депрессией сегмента ST или отсутствием/неспецифическими изменениями.

Большая чувствительность тропонинового теста была выявлена у больных с элевацией (47,6%, n=574) и депрессией сегмента ST (51,1%, n=90) по сравнению с отсутствием ЭКГ изменений или блокадой ЛНПГ. При всех типах ЭКГ изменений чувствительность теста на сБСЖК была значительно выше тропонинового на 19–73%. Специфичность теста на сБСЖК немного уступала тесту на тропонин I, но при этом была более 90% при любом типе изменений на ЭКГ.

Заключение

Результаты исследования в целом подтвердили ранее полученные данные по сердечному белку, связывающему жирные кислоты. Практически по всем изучавшимся параметрам качественный тест для определения сБСЖК существенно превосходил тест на тропонин I, незначительно уступая лишь в специфичности. Обладая высокой чувствительностью, тест на сБСЖК существенно более эффективен для выявления пациентов с ОИМ, в то время как более высокая специфичность тропонинового теста позволяет с большей точностью исключать диагноз ОИМ. Поскольку при подозрении на ОИМ большую угрозу представляет вероятность пропустить заболевание, чем констатировать его ошибочно, можно утверждать, что определение сБСЖК более эффективно, нежели определение тропонина. Статистический анализ данных исследования выявил также и большую надёжность диагноза, основанного на использовании сБСЖК, благодаря его высокой прогностической ценности (как положительной, так и отрицательной), независимо от сроков проведения теста. Эффективность диагностики с БСЖК по сравнению с тропонином I особенно высока на ранних стадиях обследования пациентов (в первые 1–6 часов).

Таким образом, отечественный диагностический экспресс-тест «КардиоБСЖК», позволяет более точно диагностировать острый инфаркт миокарда в ранние сроки заболевания по сравнению с распространенным в настоящее время определением тропонина. Наибольшую практическую значимость данный тест может иметь в тех клинических ситуациях, когда дифференциальная диагностика ОКС затруднена — при атипичном течении заболевания, отсутствии стойкой элевации сегмента ST, неспецифических ЭКГ изменениях, наличии нарушений внутрижелудочковой проводимости.

Приложение

Список исследователей: Арутюнов А.Г. (Москва), Барбараш О.Л. (Кемерово), Белялов Ф.И. (Иркутск), Бураков А.А. (Новосибирск), Верткин А.Л. (Москва), Гиляревский С.Р. (Москва), Головенкин С.Е. (Красноярск), Гончаров А.П. (Москва), Гордеев И.Г. (Москва), Джаиани Н.А. (Москва), Калинин Р.М. (Москва), Кашталап В.В. (Кемерово), Козиолова Н.А. (Пермь), Копылов Ф.Ю. (Москва), Кудряшова М.А. (Москва), Кылбанова Е.С. (Якутск), Лапин О.М.

(Пермь), Лапина Е. С. (Рязань), Маланичев Р. В. (Москва), Марков В. А. (Томск), Михайлов А. А. (Москва), Михин В. П. (Курск), Никаноров В. Н. (Якутск), Рябов В. В. (Томск), Сиразов И. М. (Архангельск), Скотников А. С. (Москва), Ста-

ценко М. Е. (Волгоград), Хрипун А. В. (Ростов-на-Дону), Чайкисов Ю. С. (Иркутск), Чумакова Г. А. (Барнаул), Шилина Н. Н. (Волгоград), Шульман В. А. (Красноярск), Якушин С. С. (Рязань), Ярохно Н. Н. (Новосибирск).

Литература

1. National guidelines on diagnosis and treatment of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Cardiovascular therapy and prevention 2007; 6 (8), Appendix 1:415–500. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6 (8), Приложение 1:415–500).
2. Wu A. H. B., Feng Y. J., Contois J. H. et al. Comparison of myoglobin, creatine kinase-MB and cardiac troponin I for diagnosis of acute myocardial infarction. *Ann Clin Lab Sci* 1996; 26:291–300.
3. Kleine A. H., Glatz J. F., van Nieuwenhoven F. A. et al. Release of heart fatty acid-binding protein after acute myocardial infarction in man. *Mol Cell Biochem* 1992; 116:155–162.
4. Glatz J. F., van Bilsen M., Paulusaen R. et al. Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox. *Biochim Biophys Acta* 1988; 961:1:148–152.
5. McCann C. J., Glover B. M., Menown I. B. et al. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T. *European Heart Journal* 2008; 29 (23):2843–2850.
6. Nakata T., Hashimoto A., Hase M. et al. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome. *Cardiology* 2003; 99:96–104.
7. O'Donoghue M., de Lemos J. A., Morrow D. A. et al. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114:550–557.
8. Seino Y., Ogata K. et al. Use of a whole blood rapid panel test for heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute chest pain: comparison with rapid troponin T and myoglobin tests. *Am J Med* 2003; 115:185–190.
9. Chelobanov B. P., Afinogenova G. N., Cheshenko I. O. et al. Analytical characteristics of express-tests for immunochromatographic analysis. *Laboratory* 2010; 2:17–18. Russian (Челобанов Б. П., Афиногенова Г. Н., Чешенко И. О. и др. Аналитические характеристики экспресс-тестов для иммунохроматографического анализа. *Лаборатория* 2010; 2:17–18).
10. Alhashemi J. A. Diagnostic accuracy of a bedside qualitative immunochromatographic test for acute myocardial infarction. *Am J Emergency Med* 2006; 24:149–155.
11. Gilarovsky S. R., Baturina O. V., Larin A. G. et al. The efficacy of usage of express-test for the qualitative determination of the level of fatty acid binding protein in the blood for the diagnosis of myocardial infarction in early terms after the development of its clinical manifestations. *Materials of the Russian national congress of cardiologists, Moscow* 2011; 75. Russian (Гиларевский С. Р., Батурина О. В., Ларин А. Г. и др. Эффективность использования экспресс-теста для качественного определения уровня белка, связывающего жирные кислоты, в крови для диагностики инфаркта миокарда в ранние сроки после развития его клинических проявлений. *Материалы Российского национального конгресса кардиологов, Москва* 2011; 75).
12. Golovenkin S. E., Shulman V. A., Pelipetskaya E. Y. et al. Possibilities of express-test "CardioFABP" in the diagnosis of acute myocardial infarction. *The emergency doctor* 2011; 11:25–30. Russian (Головенкин С. Е., Шульман В. А., Пелипецкая Е. Ю. и др. Возможности экспресс-теста «КардиоБСЖК» при диагностике острого инфаркта миокарда. *Врач скорой помощи* 2011; 11:25–30).
13. Zyryanova A. V., Yarkhno N. N., Nikolaev K. Y. The effectiveness of immunochromatographic method for determining of the heart fatty acid binding protein in the early differential diagnosis of acute coronary syndrome. *Pathology of the blood circulation and cardiac surgery* 2010; 4:12–16. Russian (Зырянова А. В., Ярохно Н. Н., Николаев К. Ю. Эффективность иммунохроматографического метода определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, при ранней дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома. *Патология кровообращения и кардиохирургия* 2010; 4:12–16).
14. Kalinichenko R. M., Syrkin A. L., Kopylov F. Y. The usage of immunochromatographic method of determining FABP in the differential diagnosis of myocardial infarction and unstable angina. *Materials of the Congress "Man and medicine", Moscow* 2011; 62. Russian (Калиниченко Р. М., Сыркин А. Л., Копылов Ф. Ю. Применение иммунохроматографического метода определения БСЖК в дифференциальной диагностике инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии. *Материалы Конгресса «Человек и лекарство»*, Москва 2011; 62).
15. Ryabov V. V., Suslova T. E., Maksimov A. I. et al. Determination of protein binding fatty acids in the diagnosis of myocardial infarction: the experience of the Scientific Research Institute of cardiology. *Cardioangiology and rheumatology* 2010; 1 (2):17–21. Russian (Рябов В. В., Суслова Т. Е., Максимов А. И. и др. Определение белка-переносчика жирных кислот в диагностике инфаркта миокарда: опыт НИИ кардиологии. *Кардиоангиология и ревматология* 2010; 1 (2):17–21).

Clinical effectiveness of early acute myocardial infarction diagnostics, based on the assessment of cardiac fatty acid binding protein levels

Martynov A. I., Voevoda M. I., Arutyunov G. P., Kokorin V. A., Spasskyi A. A.

Aim. To investigate the diagnostic potential of cardiac fatty acid binding protein (cFABP) vs. cardiac troponins at the early stages of acute coronary syndrome (ACS), by comparing specificity and sensitivity of the qualitative assessment of their blood levels.

Material and methods. The independent Russian multi-centre study ISPOLIN (Clinical effectiveness of early acute myocardial infarction diagnostics, based on the assessment of cFABP levels) included 1049 patients, who were hospitalised with possible ACS diagnosis, within 1–12 hours from the clinical onset. At admission, all participants underwent a qualitative assessment of cFABP and troponin I (TrI) blood levels. For each test, sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were examined for the whole sample, as well as by gender, age, body mass index (BMI), test time, and electrocardiographic (ECG) changes.

Results. The sensitivity of cFABP test was higher than that for TrI (73,8% vs. 46,7%, respectively). Specificity reached 92% and 97,2%, respectively. Respective accuracy values were 79,3% and 62,2%. PPV was 0,95 for cFABP and 0,97 for TrI, while NPV was 0,61 and 0,45, respectively. The maximal sensitivity of cFABP test

was observed within 3–6 hours from the onset of acute myocardial infarction, and exceeded the sensitivity of TrI test by 18–32% at all examined time points. Regardless of the ECG change type, sensitivity of cFABP test was higher than that of TrI test by 19–73%. For both tests, sensitivity and specificity did not correlate with age, gender, or BMI.

Conclusion. Within the first 12 hours from the clinical onset of possible ACS, a Russian express test, which qualitatively assesses cFABP levels, demonstrated higher sensitivity, accuracy, and NPV, compared to the TrI test. The cFABP test can, therefore, be recommended for a wider use in clinical practice.

Russ J Cardiol 2012, 3 (95): 7-11

Key words: acute coronary syndrome, myocardial infarction, differential diagnostics, cardiac fatty acid binding protein, troponin I.

Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, Russia.

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ N-ТЕРМИНАЛЬНОГО ФРАГМЕНТА МОЗГОВОГО НАТРИЙ-УРЕТИЧЕСКОГО ПРОПЕПТИДА КАК МАРКЕРА МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Барбараш О. Л.^{1,2}, Усольцева Е. Н.¹, Шафранская К. С.¹, Зыков М. В.^{1,2}, Груздева О. В.¹, Поликутина О. М.¹, Кашталап В. В.¹

Цель. Оценить различия в концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрий-уретического пропептида (Nt-proBNP) в сыворотке крови в зависимости от выраженности атеросклеротического поражения коронарных и некоронарных артерий у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST.

Материал и методы. Обследованы 165 больных с ИМ с подъемом сегмента ST. Всем пациентам при поступлении проведены коронароангиография и ангиопластика со стентированием инфаркт-зависимой артерии, а также скрининговая оценка некоронарного атеросклероза брахиоцефальных артерий и магистральных артерий нижних конечностей. Оценка концентрации Nt-proBNP проведена на 10–14 сутки от начала ИМ.

Результаты. Не выявлено зависимости концентрации Nt-proBNP от степени поражения коронарного русла. Однако с увеличением количества пораженных атеросклерозом некоронарных бассейнов, возрастают средние значения Nt-proBNP. Концентрация Nt-proBNP зависит не только от количества пораженных бассейнов, но и от степени выраженности некоронарного атеросклероза. После уравнивания пациентов по проявлениям сердечной недостаточности, миокардиальной дисфункции, возрасту сохранились различия значений Nt-proBNP в зависимости от выраженности мультифокального атеросклероза.

Заключение. Выявлена зависимость концентрации Nt-proBNP от тяжести и распространенности некоронарного атеросклероза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, что может быть использовано в практической деятельности с целью прогнозирования риска повторных сердечно-сосудистых событий, ассоциированных с атеросклерозом.

Российский кардиологический журнал 2012, 3 (95): 12–18

Ключевые слова: атеросклероз, инфаркт миокарда, мозговой натрий-уретический пропептид.

Федеральное государственное бюджетное учреждение Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАН¹, Кемерово, Россия; Государственное бюджет-

ное образовательное учреждение высшего профессионального образования Кемеровская государственная медицинская академия МЗ и СР², Кемерово, Россия.

Барбараш О. Л. – д.м.н., профессор, директор ФГБУ, заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ; Усольцева Е. Н. – к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза; Шафранская К. С. – к.м.н. научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза; Зыков М. В. – к.м.н., ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБУ; Груздева О. В. – к.м.н., заведующая лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний; Поликутина О. М. – к.м.н., заведующая лабораторией электрофизиологических методов исследования отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний; Кашталап В. В. – к.м.н., заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): v_kash@mail.ru, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.

АГ – артериальная гипертензия, АНК – артерии нижних конечностей, БЦА – брахиоцефальные артерии, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМсПST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КАГ – коронарная ангиография, КИМ – комплекса интима-медия, МФА – мультифокальный атеросклероз, Nt-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида, СД – сахарный диабет, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЦДС – цветное дуплексное сканирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ – электрокардиография.

Рукопись получена 20.03.2012

Принята к публикации 16.04.2012

Известно, что атеросклероз – генерализованный процесс, в который вовлекаются несколько сосудистых бассейнов [1]. С современных позиций атеросклеротическое поражение двух и более артериальных бассейнов, влияющее на тяжесть заболевания, затрудняющее выбор адекватной лечебной тактики и ставящее под сомнение оптимистичность прогноза, определяется термином «мультифокальный атеросклероз» (МФА) [2]. Традиционно используемый в литературе термин “гемодинамически значимый стеноз” не имеет в настоящее время четкого клинического определения, поскольку осложнения, ассоциированные с атеросклеротическим поражением, лишь отчасти обусловлены степенью стенозирования и зависят от ряда других факторов, включая гемодинамические, воспалительные, тромботические, а также распространенность системного атеросклеротического поражения [2]. Наличие даже

незначимых стенозов некоронарных артериальных бассейнов может ухудшать течение инфаркта миокарда (ИМ) [1].

Частота сочетанных поражений различных артериальных бассейнов может достигать от 25 до 90% среди больных с ИБС [3]. По результатам ранее проведенных исследований, изолированный коронарный атеросклероз у больных инфарктом миокарда – скорее исключение и выявляется не более, чем у 5% пациентов. При этом с увеличением степени некоронарных стенозов у больных ИМ возрастают распространенность факторов сердечно-сосудистого риска, тяжесть по шкале TIMI, активность маркеров субклинического воспаления [2, 3].

В ряде исследований показана связь у больных ИМ между распространенностью коронарного атеросклероза, уровнем субклинического воспаления и тяжестью

Таблица 1

Концентрация Nt-proBNP в зависимости от числа пораженных сосудов коронарных артерий, Ме (25%, 75%)

Показатели	Поражение 2 сосудов n=47 (28%)	Поражение 3 сосудов n=66 (40%)	p
NT-proBNP (фмоль/мл)	54,78 (27,52;80,73)	64,63 (20,29;122,1)	p>0,05

миокардиальной дисфункции, оцениваемой с помощью биохимического маркера сердечной недостаточности — N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (Nt-proBNP) [2–4]. Известно, что высокое содержание Nt-proBNP ассоциируется с неблагоприятным ранним и отдаленным прогнозом ИМ [4]. При этом увеличение уровня Nt-proBNP при ИМ может определяться не только тяжестью сердечной недостаточности, но и рядом других причин, влияющих на формирование миокардиальной дисфункции и отдаленный прогноз острой коронарной катастрофы, включая тяжесть коронарного атеросклероза, возраст, фоновую и сопутствующую патологию [5, 6].

Однако до сих пор отсутствуют убедительные данные о взаимосвязи между уровнем NTproBNP и мультифокальным атеросклерозом [2, 7].

Цель исследования — оценить различия в концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (Nt-proBNP) в сыворотке крови в зависимости от выраженности атеросклеротического поражения коронарных и некоронарных артерий у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Материал и методы

В исследование включено 165 пациентов, госпитализированных в Кемеровский кардиологический диспансер в 2008 г. с диагнозом ИМ с подъемом сегмента ST (ИМсПСТ), из них — 124 (75%) мужчин и 41 (25%) женщина. Средний возраст женщин составил $61,3 \pm 7,5$ года, мужчин — $57,3 \pm 8,8$ года ($p=0,0013$), что соответствует данным других исследований [3, 5] о различии возраста мужчин и женщин с ИМ.

К критериям включения относились: подтвержденный диагноз ИМ (критерии ВНОК 2007 г.) с началом симптомов не более чем за 24 часа до госпитализации: ангинозная боль ≥ 20 минут или ее эквиваленты; подъем сегмента ST ≥ 1 мм. в 2-х и более смежных отведениях электрокардиограммы или впервые возникшая полная блокада левой ножки пучка Гиса; проведенная коронарная ангиография (КАГ) и подписанная пациентом форма информированного согласия.

Критериями исключения были: возраст пациентов более 75 лет; наличие клинически значимых сопутствующих заболеваний, способных изменять уровень изучаемого биохимического маркера, включая онкологическую и системную ревматическую патологию; наличие признаков декомпенсации ХСН за последние 6 месяцев до развития ИМ.

Всем больным проводились стандартные исследования, включая общий и биохимический анализы крови, электрокардиографическое (ЭКГ) исследование, эхокардиографию для оценки сократительной способности миокарда по методике Тейнхольца, сбор демографических, клинических, анамнестических данных. Цветное дуплексное сканирование (ЦДС) брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей (АНК) для выявления признаков мультифокального атеросклероза выполнено у 165 пациентов ультразвуковым диагностическим комплексом ALOKA pro sound SSD-5500 (2007, Нидерланды). Основным ультразвуковым признаком, свидетельствующим в пользу наличия атеросклеротического поражения некоронарных магистральных артерий, считалось значение толщины комплекса интима-медия (КИМ) свыше 1,0 мм [2].

Все пациенты с визуализированным коронарным руслом, по результатам проведения коронарографии, были разделены на группы одно-, двух- и трехсосудистого коронарного атеросклероза. Дополнительная оценка коронарограмм по шкале SYNTAX позволяет оценить тяжесть поражения коронарного русла с учетом локализации поражения и ряда морфологических показателей стенозов (наличие окклюзии сосуда, бифуркационное поражение, устьевой стеноз, продольное поражение, кальциноз, интракоронарный тромб и другие).

В зависимости от степени выраженности некоронарного атеросклероза проведено разделение пациентов на четыре группы [1]: в первую группу вошли пациенты с отсутствием стенозов и утолщения КИМ некоронарных бассейнов; во вторую — с утолщением КИМ более 1,0 мм или со стенозами до 30% (малый стеноз); в третью — с умеренными стенозами (от 30 до 50%); в четвертую — с выраженными гемодинамически значимыми стенозами (более 50%).

Всем пациентам при поступлении в стационар проведена коронарная ангиография (КАГ) на рентгеновской установке INNOVA 3100 (США), по результатам которой у 122 (69%) пациентов выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) инфаркт-зависимой артерии, остальным пациентам ЧКВ не выполнялось из-за тяжести коронарного атеросклероза.

Из всех обследованных пациентов при поступлении в стационар артериальная гипертензия (АГ) выявлена у 150 (90%) больных, наследственная отягощенность по ИБС — у 29 (17,5%), ожирение — у 127 (77%) пациентов. ИМ в анамнезе регистрировался у 39 (24%)

Таблица 2

Показатели клинической тяжести состояния пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от степени выраженности стенозов некоронарных артерий (Me, 25%, 75%)

Параметры	Группы пациентов				p
	Нет стенозов, n = 10	Малые стенозы (менее 30%) n = 89	Умеренные стенозы (30–50%), n = 33	Выраженные стенозы (более 50%), n = 33	
Возраст (лет)	48 (44,0–57,0)	57 (51,0–63,0)	59 (53,0–63,0)	63 (56,0–70,0)	p _{1–4} = 0,001
Балл по TIMI	1,0 (1,0–2,0)	2,0 (1,0–3,0)	3,0 (1,0–4,0)	3,0 (2,0–5,0)	p _{1–4} = 0,04
ФВ ЛЖ (%)	53 (43,0–54,0)	50 (47,0–55,0)	51 (46,0–55,0)	48 (40,0–53,0)	p > 0,05
Острая сердечная недостаточность, Killip > II, n (%)	0%	10 (11,24%)	5 (15,15%)	9 (27,27%)	p > 0,05
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	1 (11,11%)	14 (15,73%)	8 (25,24%)	13 (39,39%)	p _{1–4} = 0,03; p _{2–4} = 0,02
Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин)	88,31 (85,4–109,27)	88,5 (69,95–98,56)	80,5 (65,29–93,79)	71,69 (59,40–83,52)	p _{1–4} = 0,001
Инсульт в анамнезе, n (%)	0%	2 (2,25%)	5 (15,15%)	3 (9,09%)	p > 0,05
Стенокардия в анамнезе, n (%)	2,2 (22,22%)	39 (43,82%)	11 (33,33%)	24 (72,73%)	p _{1–4} = 0,003
АГ	8,8 (88,9%)	77 (86,52%)	23 (69,70%)	30 (90,91%)	p > 0,05

пациентов, клиника стенокардии и хронической сердечной недостаточности (ХСН) высоких (III–IV) функциональных классов (ФК) в анамнезе была у 82 (50%) и 10 (6%) пациентов соответственно. Сахарный диабет 2 типа имел место у 22 (13%) больных. 19 (11,5%) пациентам ранее выполнялось ЧКВ и 4 (2,4%) пациентам ранее проводилась прямая реваскуляризация миокарда – коронарное шунтирование.

Всем пациентам проведена оценка концентрации Nt-proBNP на 10–14-е сутки от начала инфаркта миокарда, что соответствует времени подострого периода заболевания [4, 5, 8]. После центрифугирования сыворотку замораживали при $t = -74^{\circ}\text{C}$. Концентрацию Nt-proBNP определяли в образцах сыворотки объемом 50 мкл с помощью иммуноферментного анализа с использованием специализированной тест-системы фирмы BIOMEDICA GRUPPE на иммуноферментном ридере фирмы ПИКОН (Россия). Группа контроля (n=20) была сопоставима с основной группой больных ИМ по полу и возрасту, ее составили пациенты со стабильной стенокардией без признаков ХСН. Референсные значения для Nt-proBNP у здоровых лиц соответствующего возраста (n=10) составили 4,8 фмоль/мл.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен Объединенным локальным этическим комитетом Кемеровского кардиологического диспансера и Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы STATISTICA версии 8.0.360.0 for Windows компании StatSoft, Inc (USA). Для анализа вида распределения количественных данных использовались критерии Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка. Для оценки и анализа полученных данных применялись стандартные параметры описательной статистики при распределении, отличном от нормального. Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Две независимые группы сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни, три и более – с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу-Уиллису с последующим парным сравнением групп тестом Манна-Уитни с применением поправки Бонферрони при оценке значения p. Анализ различия частот в двух независимых группах проводился при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, а также критерия χ^2 с поправкой Йетса. Оценка связи признаков проводилась с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Во всех случаях нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты

У всех 165 обследованных пациентов имело место поражение коронарных артерий, выявленное при коронароангиографии. При этом в группу пациентов с гемодинамически значимым поражением одного коронарного сосуда вошли 52 пациента (32%); в группу двухсосудистого поражения коронарных артерий – 47 (28%); в группу трехсосудистого коронарного атеросклероза – 66 (40%) пациентов.

В настоящем исследовании оценка балла по известной шкале оценки тяжести коронарного русла SYNTAX проведена у 106 (64%) пациентов. С учетом балла поражения пациенты были далее разделены на две группы: в первой ($n=94$, 89%) количество баллов до 22 соответствовало умеренной тяжести поражения коронарного русла, во второй ($n=12$, 11%) — от 22 баллов и более — тяжелому и крайне тяжелому поражению.

По результатам ЦДС некоронарных магистральных артерий, признаки некоронарного атеросклероза выявлены у 155 (94%) пациентов, при этом гемодинамически значимое (более 50%) поражение двух сосудистых бассейнов (коронарный и БЦА или АНК) выявлено у 28 (17%) пациентов, трех бассейнов (коронарный, БЦА и АНК) — у 5 (3%) пациентов. 132 (80%) пациента не имело гемодинамически значимых стенозов некоронарных артерий, однако они характеризовались наличием признаков МФА в виде малых и умеренных стенозов.

В зависимости от степени стенозирования некоронарных артерий пациенты были разделены на 4 группы (рис. 1). В первую группу [10 (6%) человек] вошли пациенты с отсутствием стенозов и утолщения КИМ некоронарных бассейнов; во вторую — 89 (54%) больных с утолщением КИМ более 1,0 мм или со стенозами до 30% (малый стеноз); в третью [33 (20%) пациентов] — с умеренными стенозами (от 30 до 50%); в четвертую — 33 (20%) пациента с выраженными гемодинамически значимыми стенозами (более 50%).

При оценке концентрации маркера миокардиальной дисфункции у больных ИМ определено, что средние значения Nt-proBNP в сыворотке крови на 10–14-е сутки госпитализации составили 71,59 (3,10; 415,8) фмоль/мл, что было достоверно выше, по сравнению с пациентами группы контроля (пациентов со стабильной стенокардией), где показатели Nt-proBNP составили почти в 8 раз меньше — 9,07 (3,11; 30,89) фмоль/мл, ($p<0,0001$).

При определении связи уровня мозгового натрий-уретического пептида и тяжести коронарного атеросклероза установлено, что концентрация Nt-proBNP возрастает пропорционально числу пораженных коронарных артерий, однако результаты оказались недостоверными (табл. 1).

Были оценены различия концентраций Nt-proBNP в двух группах больных в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX. Так, медиана Nt-proBNP оказалась выше у больных с тяжелым и крайне тяжелым коронарным атеросклерозом, по сравнению со значениями мозгового натрий-уретического пептида у больных с умеренной тяжестью поражения коронарных артерий, но эти данные были недостоверны: 45,19 (23,52; 77,85) и 78,50 (32,42; 128,4) фмоль/мл, соответственно, ($p=0,14$). При проведении корреляционного анализа также не выявлено значимой связи между показателями степени поражения коро-

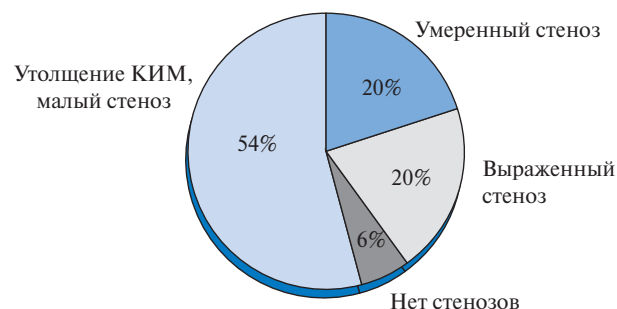


Рис. 1. Распределение пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от степени некоронарных стенозов.

нарного русла, оцененной по шкале SYNTAX, и концентрацией Nt-proBNP в плазме крови ($r=0,14$, $p=0,14$).

Таким образом, не выявлено достоверной взаимосвязи между показателями Nt-proBNP и тяжестью поражения коронарного русла, оцененного как по количеству пораженных коронарных сосудов, так и по шкале SYNTAX.

При разделении пациентов в зависимости от распространенности некоронарного атеросклероза установлено, что с увеличением количества пораженных атеросклерозом некоронарных бассейнов, возрастают средние значения Nt-proBNP. На рисунке 2 представлены средние уровни Nt-proBNP у пациентов с изолированным коронарным атеросклерозом, с атеросклеротическим поражением двух бассейнов (коронарного + экстракраниального или коронарного + сосуды нижних конечностей) и трех артериальных бассейнов. У пациентов с поражением всех трех артериальных бассейнов концентрация Nt-proBNP была почти в 3 раза выше по сравнению с группой пациентов с поражением только коронарного бассейна ($p=0,03$) либо с поражением двух бассейнов ($p=0,01$).

Концентрация Nt-proBNP зависела не только от количества пораженных бассейнов, но и от степени выраженности некоронарного атеросклероза. Так, уровень Nt-proBNP увеличивался пропорционально степени атеросклеротического поражения некоронарных сосудистых бассейнов (рис. 3). Медиана концентрации Nt-proBNP в первой группе (без стенозов) составила 37,42 (24,11; 77,5) фмоль/мл, во второй группе (утолщение комплекса интима-медия и/или некоронарные стенозы до 30%) — 44,55 (26,29; 89,24) фмоль/мл, в третьей группе (некоронарные стенозы от 30 до 50%) — 55,62 (29,03; 106,86) фмоль/мл, в четвертой группе (некоронарные стенозы более 50%) — 65,78 (36,43; 126,5) фмоль/мл ($p_{1-4}=0,01$).

При проведении корреляционного анализа определена положительная связь между концентрацией Nt-proBNP и значением толщины комплекса интима-медия некоронарных артерий ($r=0,16$, $p=0,03$).

Однако наличие мультифокального атеросклероза является не единственным фактором, определяющим

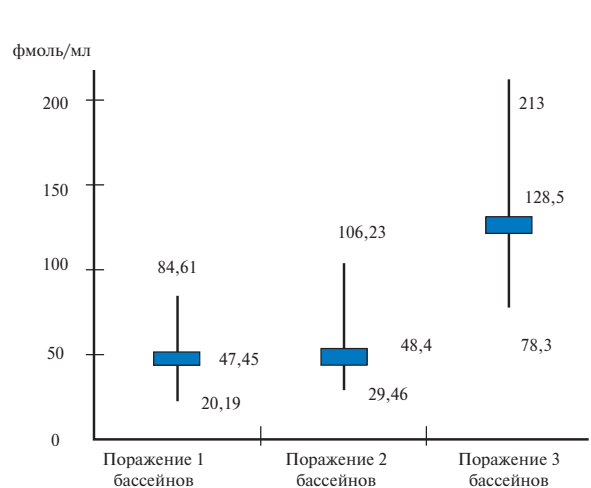


Рис. 2. Концентрация Nt-proBNP (фмоль/мл) в зависимости от распространенности атеросклероза, Me (25%; 75%).

уровень изучаемого маркера у пациентов с ИМ. Данные, представленные в таблице 2, позволяют утверждать, что пациенты с наличием выраженных стенозов некоронарных артериальных бассейнов (четвертая группа) отличаются от пациентов с отсутствием признаков МФА (первая группа) по ряду факторов сердечно-сосудистого риска: возрасту, наличию в анамнезе перенесенного ИМ и стенокардии, по величине скорости клубочковой фильтрации в почках и клинической тяжести острой коронарной катастрофы, оцененной по шкале TIMI.

Выявлена связь концентрации Nt-proBNP с основными клиничко-анамнестическими характеристиками. Так, у наиболее тяжелой четвертой группы пациентов — с выраженными стенозами некоронарных артерий выявлена прямая корреляционная связь между уровнем Nt-proBNP и возрастом ($r=0,30$, $p=0,000031$); средним баллом по TIMI ($r=0,28$, $p=0,000096$), классом острой сердечной недостаточности по Killip ($r=0,19$, $p=0,01$). При анализе корреляционных связей между уровнем Nt-proBNP и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) выявлена отрицательная связь средней силы ($r=-0,39$, $p<0,01$), что не позволяет исключить влияние миокардиальной дисфункции на концентрацию Nt-proBNP у больных ИМ с различными проявлениями мультифокального атеросклероза.

Таким образом, у больных ИМ имеют место несколько факторов, влияющих на концентрацию Nt-proBNP. Результаты настоящего исследования, а также данные ранее проведенных работ [3–6], позволяют отнести к ним, помимо сниженной насосной функции миокарда левого желудочка, возраст, пол, массу тела, нарушение функции почек, сахарный диабет, наличие сердечной недостаточности в анамнезе.

Для исключения влияния факторов возраста, острой сердечной недостаточности и миокардиальной дисфункции на концентрацию Nt-proBNP проведено

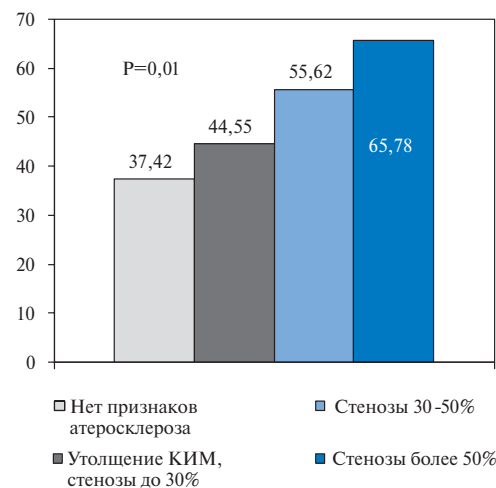


Рис. 3. Концентрация Nt-proBNP (фмоль/мл) в зависимости от степени выраженности некоронарного атеросклероза.

уравнивание пациентов всех групп больных по вышеперечисленным характеристикам: для последующего анализа сохранили только пациентов в возрасте до 65 лет, исключили пациентов с классом по Killip II–IV и с фракцией выброса менее 50%. Таким образом в субанализ вошли 69 пациентов, распределенных в подгруппы по степени тяжести МФА, при этом не было выявлено различий по возрасту, тяжести острой сердечной недостаточности и миокардиальной дисфункции во вновь сформированных четырех подгруппах.

Сохранялась вышеописанная закономерность в виде достоверных различий концентрации Nt-proBNP в зависимости от выраженности некоронарного атеросклероза. Так, в группе пациентов без МФА ($n=6$) после уравнивания медиана Nt-proBNP составила 32,42 (26,11; 66,52) фмоль/мл, в группе пациентов с малыми стенозами ($n=40$) — 37,66 (29,78; 78,54) фмоль/мл, в группе с умеренными стенозами ($n=16$) — 45,41 (17,79; 61,04) фмоль/мл и в группе с выраженными ($n=7$) некоронарными стенозами — 53,72 (36,43; 116,1) фмоль/мл ($p_{1-4}=0,04$).

Таким образом, даже после уравнивания групп по проявлениям сердечной недостаточности и возрасту, т.е. при устранении влияния факторов, самостоятельно оказывающих влияние на концентрацию Nt-proBNP и прогноз ИМ, сохранялись различия его значений в зависимости от выраженности мультифокального атеросклероза.

Обсуждение

Данные литературы о зависимости уровня Nt-proBNP от количества и тяжести поражения коронарного и некоронарного русла малочисленны и противоречивы. Так, существуют данные о зависимости уровня Nt-proBNP от количества пораженных коронарных артерий: уровень Nt-proBNP был значительно выше у больных с поражением трех сосудов по сравне-

нию с больными, имеющими двух или однососудистое поражение. У больных со стенозом передней нисходящей артерии уровень Nt-proBNP был выше в сравнении с пациентами, имеющими поражение других коронарных артерий [8].

По результатам настоящего исследования определено, что тяжесть коронарного атеросклероза может оказывать влияние на концентрацию показателя миокардиальной дисфункции — Nt-proBNP: выявлена тенденция к повышению значений этого маркера в группах пациентов с трехсосудистым поражением и тяжелой степенью коронарного атеросклероза, оцененной по шкале SYNTAX.

Однако более убедительные данные выявлены при оценке влияния на Nt-proBNP некоронарного атеросклероза. Определено, что с увеличением степени стенотического поражения и распространенности некоронарного атеросклероза возрастает концентрация маркера миокардиальной недостаточности — Nt-proBNP — независимо от других факторов: возраста, наличия клиники сердечной недостаточности и миокардиальной дисфункции.

Гипотеза, положенная в основу настоящего исследования, строилась на том, что концентрация Nt-proBNP определяется не только степенью миокардиальной дисфункции, но и рядом других факторов, в частности, степенью выраженности коронарного и некоронарного атеросклероза. Данная концепция явилась результатом анализа следующих фактов.

Во-первых, существует ряд исследований, доказавших прогностическую ценность определения Nt-proBNP у больных ИМ не только с позиции оценки вероятного прогрессирования сердечной недостаточности [9, 10]. Несмотря на устоявшееся мнение о том, что использование Nt-proBNP может быть полезно только для выделения группы пациентов с сердечной недостаточностью и прогнозирования ее течения [11], информативность BNP и Nt-proBNP у больных с ИБС без ХСН изучают в течение многих лет. В исследовании Rogers R. K. по величине мозговых натрий — уретических пептидов (BNP, Nt-proBNP) было возможно прогнозирование риска развития обострений коронарного атеросклероза (инфарктов миокарда) у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца независимо от величины фракции выброса левого желудочка. При этом механизм повышения уровня мозговых натрий — уретических пептидов лишь частично может быть объяснен дисфункцией левого желудочка и остается до конца не изученным [12].

В исследовании FRISC оценивалось прогностическое значение однократного измерения Nt-proBNP на начальном этапе обследования у 755 пациентов с ИМ без подъема сегмента ST. Средний уровень Nt-proBNP был независимым фактором риска развития смертельного исхода и повторного инфаркта миокарда в течение последующих 40 месяцев наблюдения. Данный факт

позволил авторам прийти к выводу о том, что измерение уровня Nt-proBNP на ранних этапах диагностики существенно улучшает раннюю стратификацию риска пациентов с признаками ИМ без подъема сегмента ST [13]. В исследовании De Lemos показано, что у пациентов с острым коронарным синдромом высокие концентрации BNP и Nt-proBNP предсказывают более высокую вероятность летальных исходов повторных эпизодов атеротромбоза в течение одного года наблюдения независимо от других прогностических переменных, в том числе фракции выброса левого желудочка и тяжести сердечной недостаточности [14].

Во-вторых, рядом исследований подтвержден факт выделения Nt-proBNP сосудистым эндотелием, что может объяснять зависимость его концентрации от тяжести мультифокального атеросклероза. Так, в экспериментальном исследовании Bold показано компенсаторное выделение Nt-proBNP эндотелием коронарных артерий при моделировании ишемии [15]. Такой механизм может рассматриваться как один из вариантов адаптогенеза прекондиционирования.

Авторы другого исследования пришли к заключению, что высокий уровень BNP у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца перед плановым чрескожным коронарным вмешательством является предиктором эндотелиального феномена «no-reflow», когда кровоток по магистральной артерии после ангиопластики не восстанавливается вследствие массивной острой дисфункции эндотелия [8].

По результатам различных исследований показано, что повышение Nt-proBNP может ассоциироваться с состояниями, сопровождающимися эндотелиальной дисфункцией и ишемией различной локализации: пожилым возрастом, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, нарушением функций почек [11]. Таким образом, уровень Nt-proBNP зависит он множества факторов, но, в то же время, все они связаны с неблагоприятным прогнозом, а значит Nt-proBNP может использоваться в качестве прогностического параметра. Нельзя исключить и то, что у больных с мультифокальным атеросклерозом общее периферическое сопротивление всегда выше, этим объясняется повышенная гемодинамическая нагрузка на миокард левого желудочка у этих пациентов, что является одной из причин более высокой концентрации Nt-proBNP в отсутствии проявлений систолической сердечной недостаточности. Так, согласно результатам исследования Беленкова Ю. Н. и Мареева В. Ю. [6] при наличии у пациента с ИБС признаков некоронарного атеросклероза, оцениваемого по величине лодыжечно-плечевого индекса, усугубляются проявления бивентрикулярной сердечной недостаточности. Авторами выявлена достоверная корреляционная связь между увеличением периферического сосудистого сопротивления, нарастанием тяжести сердечной недостаточности и концентрацией Nt-proBNP.

Таким образом, повышение концентрации Nt-proBNP может быть вызвано различными причинами, ряд из которых напрямую не связан с проявлениями сердечной недостаточности, а отражает некоторые классические факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, в частности, распространенность и объем атеросклеротического поражения артериальных бассейнов. Данный факт, безусловно, требует дальнейшего подтверждения и анализа. Однако имеющиеся в настоящее время данные позволяют рассматривать концентрацию Nt-proBNP в качестве интегрального прогностического параметра — «кластера» суммарного сердечно-сосудистого риска [15].

Литература

1. Barbarash L.S., Kashtalov V.V., Zykov M.V. et al. Prevalence and clinical significance of polyvascular artery disease in patients with ST elevation myocardial infarction. *Cardiology and cardiovascular surgery* 2010, 5: 31–36. Russian (Барбараш Л.С., Кашталов В.В., Зыков М.В. и др. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2010, 5:31–36).
2. Dudanov I.P., Petrovskiy V.I., Subbotina N.S. Polyvascular artery disease: clinical and pathogenetic aspects of ischemic organ injury. *Petrozavodsk*: 2004, p.240 Russian (Дуданов И.П., Петровский В.И., Субботина Н.С. Мультифокальный атеросклероз: клинико-патогенетические аспекты ишемических органических поражений. *Петрозаводск*: 2004, с. 240).
3. Barbarash O.L., Zykov M.V., Kashtalov V.V. et al. Prognostic value of different inflammation markers in ST elevation myocardial infarction. *Cardiology* 2011, 3: 24–30. Russian (Барбараш О.Л., Зыков М.В., Кашталов В.В. и др. Прогностическая ценность различных маркеров воспаления при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология* 2011, 3:24–30).
4. Shavrin A.P., Khovaeva Ja.B., Chereshev V.A. et al. Inflammation markers in atherogenesis. *Cardiovascular therapy and prevention* 2009, 3: 13–15. Russian (Шаврин А.П., Ховаева Я.Б., Черешнев В.А. и др. Маркеры воспаления в процессе развития атеросклероза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009, 3:13–15).
5. Ruda M.Y., Shakhnovich R.M., Shreyder E.V. Prognostic influence of inflammation markers and NT-proBNP in different ACS management strategies. *Cardiology bulletin*. 2008; T. III 2: 44–52. Russian (Руда М.Я., Шахнович Р.М., Шрейдер Е.В. Прогностическое влияние маркеров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах лечения больных с ОКС. *Кардиол. вестн.* 2008, T. III, 2:44–52).
6. Belenkov Y.N., Mareev V.Y., Ageev F.T. Heart failure paradoxes: a turn of century's perspective. *Heart failure*. 2000, 1:4–7. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Парадоксы сердечной недостаточности: взгляд на проблему на рубеже веков. *Сердеч. недостаточность*. 2000, 1:4–7).
7. Mitkovskaya N.P., Gerasimenok D.S., Khodosovskaya E.V. et al. Inflammation response activity in patients with acute coronary syndrome and acute ischemic brain injury.

Заключение

В работе выявлена зависимость концентрации Nt-proBNP от тяжести и распространенности атеросклероза, в большей степени некоронарного, у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST вне зависимости от других факторов, влияющих на выделение мозговых натрий — уретических пептидов (возраста, тяжести сердечной недостаточности и миокардиальной дисфункции), что может быть использовано в практической деятельности, с целью прогнозирования не только неблагоприятных исходов, связанных с декомпенсацией сердечной недостаточности, но, вероятно, и повторных сердечно-сосудистых событий, ассоциированных с атеросклерозом.

- Medical Journal 2008, 3:34–37. Russian (Митьковская Н.П., Герасименко Д.С., Ходосовская Е.В. и др. Активность воспалительного ответа у пациентов с сочетанием острого коронарного синдрома и острого ишемического повреждения мозга. *Мед. журн.* 2008, 3: 34–37).
8. Palazzuoli A., Gennari L., Calabria P. et al. Relation of plasma brain natriuretic peptide levels in non-ST-elevation coronary disease and preserved systolic function to number of narrowed coronary arteries. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 96:1705–10.
9. Morrow D.A., de Lemos J.A., Sabatine M.S. et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41:1264–72.
10. Shreyder E.V., Shakhnovich R.M., Kaznacheeva E.I. Comparative dynamics of inflammation markers and NT-proBNP in different management strategies of acute coronary syndrome patients. *Cardiology* 2008, 8: 20–27. Russian (Шрейдер Е.В., Шахнович Р.М., Казначеева Е.И. Сравнительная динамика маркеров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах лечения больных с острым коронарным синдромом. *Кардиология*. 2008, 8: 20–27).
11. G. McDowell, C. Shaw, K. Buchanan et al. The natriuretic peptide family. *Eur. J. Clin. Invest.* 1995; 25:291–298.
12. Rogers R.K., May H.T., Anderson J.L. et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptide for cardiovascular events independent of left ventricular end-diastolic pressure. *American Heart Journal*. 2009;158; 5:777–83.
13. B. Lindahl, J. Lindback, T. Jernberg et al. Serial analyses of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a Fragmin and fast Revascularisation during In Stability in Coronary artery disease (FRISC)-II substudy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45:533–541.
14. De Lemos, J.A. Natriuretic peptides in the prognosis and management of acute coronary syndromes. *J. A. de Lemos, W.F. Peacock, P.A. McCullough. Rev. Cardiovasc. Med.* 2010; 11, 2: 24–34.
15. A. Bold, M. Bold. Determinants of natriuretic peptide production by the heart: basic and clinical implications. *J. Invest. Med.* 2005; 53, 7:371–377.

N-terminal brain natriuretic propeptide as a marker of multifocal atherosclerosis in patients with ST segment elevation myocardial infarction

Barbarash O.L.^{1,2}, Usoltseva E.N.¹, Shafranskaya K.S.¹, Zykov M.V.^{1,2}, Gruzdeva O.V.¹, Polikutina O.M.¹, Kashtalov V.V.¹

Aim. To investigate the association between serum levels of N-terminal brain natriuretic propeptide (Nt-proBNP) and the severity of coronary and non-coronary atherosclerosis in patients with myocardial infarction and ST segment elevation (STEMI).

Material and methods. The study included 186 STEMI patients. All participants underwent coronary angiography and angioplasty with infarct-related artery stenting, as well as the screening assessment of non-coronary atherosclerosis of brachiocephalic arteries and large lower extremity arteries. The measurement of Nt-proBNP levels was performed 10–14 days after the STEMI onset.

Results. Nt-proBNP levels were not associated with the severity of coronary atherosclerosis. However, patients with more advanced non-coronary atherosclerosis and a higher number of affected non-coronary vessels demonstrated elevated Nt-proBNP concentrations. After adjustment for age, severity of heart failure and myocardial dysfunction, Nt-proBNP were still associated with atherosclerosis multifocality.

Conclusion. In STEMI patients, Nt-proBNP concentrations were associated with severity and multifocality of non-coronary atherosclerosis. This could be used in clinical practice for predicting the risk of repeat atherosclerotic cardiovascular events.

Russ J Cardiol 2012, 3 (95): 12–18

Key words: atherosclerosis, myocardial infarction, brain natriuretic propeptide.

¹Research Institute of Complex Cardiovascular Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, Russia; Kemerovo State Medical Academy², Kemerovo, Russia.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КРЕАТИНФОСФОКИНАЗЫ МВ-ФРАКЦИИ И ТРОПОНИНА Т ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ПЕРИПРОЦЕДУРНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА

Акинина С. А.

Цель. Сравнительный анализ прогноза у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) при определении перипроцедурного некроза миокарда и инфаркта миокарда (ИМ) типа 4 а после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), согласно международным рекомендациям, с использованием креатинфосфокиназы МВ-фракции (КК-МВ) и тропонина Т (ТнТ).

Материал и методы. В исследование включены 124 больных ИБС с выполнением по показаниям ЧКВ и определением до-, через 8 и 24 часа после ЧКВ уровней ТнТ и КК-МВ.

Результаты. КК-МВ в постпроцедурном периоде повысилась в 11 (8,9%) случаях, ТнТ – в 24 (19,4%). При сравнении групп по степени повышения изучаемых маркеров менее 3-х раз выше верхней границы нормы (ВГН), КК-МВ повысилась у 9 (7,3%) больных, ТнТ – у 18 (14,5%), то есть вероятный перипроцедурный некроз миокарда не диагностирован по КК-МВ у 9 пациентов (7,3%) – в 2 раза реже, чем по ТнТ. Повышение КК-МВ ≥ 3 раз выше ВГН выявлено у 2 (1,6%) пациентов, ТнТ – у 6 (4,8%), то есть вероятный ИМ типа 4 а не определен по КК-МВ у 4 (3,3%) – в 3 раза реже, чем по ТнТ. Определена худшая выживаемость больных при среднем наблюдении 4,3 года при повышении уровня КК-МВ в связи с ЧКВ < 3-х раз выше ВГН, в 3 и ≥ 3 раз выше ВГН, чем при подобном повышении ТнТ (22,2% против 5,6%; 50,0% против 33,3% соответственно), но не доказана статистически. Совокупный показатель сердечной смерти/ИМ также был выше в группах с повышением КК-МВ (33,3% против 16,7%; 50,0% против 33,3% соответственно), за счет различий в сердечной смерти.

Заключение. Таким образом, повышения уровня ТнТ < 3-х раз выше ВГН и ≥ 3 раз выше ВГН в связи с ЧКВ, вероятно, хуже предсказывают риск сердечной смерти, чем подобные повышения уровня КК-МВ при долгосрочном наблюдении.

Российский кардиологический журнал 2012, 3 (95): 19-24

Ключевые слова: перипроцедурный инфаркт миокарда, креатинфосфокиназа МВ-фракция, тропонин Т.

Бюджетное учреждение Ханты – Мансийского автономного округа – Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, Россия.

Акинина С. А. – к.м.н., заместитель главного врача по терапии Бюджетного учреждения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружная клиническая больница».

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

ВГН – верхняя граница нормы; Ед/л – единицы на литр; КАГ – коронароангиография; КК-МВ – креатинфосфокиназа МВ-фракция; МРТ – магнитно-резонансная томография; ОКС – острый коронарный синдром; ПИМ – перипроцедурный инфаркт миокарда; ПНМ – перипроцедурный некроз миокарда; ППМ – перипроцедурное повреждение миокарда; ТнТ – тропонин Т; ТнI – тропонин I; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ИБС – ишемическая болезнь сердца; инфаркт миокарда – ИМ; ACC/AHA/SCAI – Американская Коллегия Кардиологов, Американская Ассоциация Сердца, Общество Сердечно-сосудистой Ангиологии и интервенции; ESC/ACC/AHA/WHF – Европейское Кардиологическое общество, Американская Коллегия Кардиологов, Американская Ассоциация Сердца, Всемирная Федерация Сердца.

Рукопись получена 14.02.2012

Принята к публикации 16.04.2012

В 2007 г. Европейское Кардиологическое общество, Американская Коллегия Кардиологов, Американская Ассоциация Сердца и Всемирная Федерация Сердца (ESC/ACC/AHA/WHF) утвердили новое определение инфаркта миокарда (ИМ), в том числе дали определение ИМ после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), то есть перипроцедурного инфаркта миокарда (ПИМ) [1,2]. Согласно данным рекомендациям, перипроцедурный некроз миокарда (ПНМ) определяется как повышение уровня кардиомаркеров выше верхнего уровня 99-го перцентиля нормальной популяции, предполагая нормальные базовые уровни тропонина, и коэффициент вариации <10%. По новому определению, тропонин является предпочтительным биомаркером, и повышение верхнего уровня более чем в 3 раза выше 99-го перцентиля определяется как ИМ, связанный с ЧКВ (ИМ типа 4 а). В настоящее время нет подтверждающих данных правильного разделения пациентов с ПНМ и ИМ типа 4а (ПИМ) на основании этого уровня биомаркера [3,4].

Перипроцедурное повреждение миокарда (ППМ) после ЧКВ может возникнуть при процедурных осложнениях, сопровождающихся окклюзией боковой ветви, коронарной диссекцией, нару-

шением коллатерального потока [5]. В некоторых случаях осложнение клинически очевидно, но ППМ также может быть обнаружено после рутинных, не осложненных событиями процедур ЧКВ, вследствие дистальной эмболизации коронарного русла. Увеличивающаяся чувствительность биомаркеров, конкретно тропонина, снова оживила дискуссии о значении повышения уровня тропонина и КК-МВ [6]. Было неоднократно доказано, что повышение уровня КК-МВ от 3 до 8 раз выше верхнего уровня имело прогностическое значение, особенно при образовании зубцов Q на ЭКГ [7]. Тропонин является признанным маркером для стратификации риска у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [8] и рекомендованным биомаркером для выявления ППМ, но существуют разные мнения по поводу пороговых значений для диагностики ПНМ и ПИМ. В то же время разграничение ПНМ и ПИМ имеет важное практическое, научное и социальное значение.

Цель настоящего исследования – сравнительный анализ прогноза больных ишемической болезнью сердца (ИБС) при определении ПНМ и ИМ типа 4 а после ЧКВ с использованием КК-МВ и тропонина Т (ТнТ).

Таблица 1

Клинические и ангиографические характеристики в зависимости от степени повышения КК-МВ или ТнТ после ЧКВ

Показатель	КК-МВ <3-х раз выше ВГН (n=9)	КК-МВ ≥ 3 ВГН (n=2)	ТнТ <3-х раз выше ВГН (n=18)	ТнТ ≥ 3 ВГН (n=6)	p ₁₋₃	p ₂₋₄
ИМ в анамнезе	6 (66,7%)	0	9 (50,0%)	1 (16,7%)	0,34	0,75
Предшествующее ЧКВ	0	0	7 (38,9%)	0	0,41	-
Предыдущее КШ	0	0	1 (5,6%)	0	0,67	-
Показания к ангиографии						
Стабильная стенокардия	7 (77,8%)	0	14 (77,8%)	2 (33,3%)	1,0	0,53
ИМ	1 (11,1%)	1 (50,0%)	2 (11,1%)	2 (33,3%)	1,0	0,64
НС	1 (11,1%)	1 (50,0%)	1 (5,6%)	2 (33,3%)	0,56	0,64
АГ	5 (55,6%)	2 (100%)	16 (88,9%)	5 (83,3%)	0,07	0,75
СД, НТГ	0	0	1 (5,6%)		0,67	-
Атеросклероз артерий нижних конечностей	3 (33,3%)	1 (50,0%)	2 (11,1%)	4 (66,7%)	0,19	0,64
ФВ ЛЖ ≤ 50%	3 (33,3%)	1 (50,0%)	1 (5,6%)	1 (16,7%)	0,61	0,46
Целевой сосуд						
Окклюзия	5 (55,6%)	0	5 (27,7%)	2 (33,3%)	0,16	0,54
Субокклюзия	1 (11,1%)	0	4 (22,2%)	1 (16,7%)	0,48	0,75
Устьевой стеноз	1 (11,1%)	1 (50,0%)	0	3 (50,0%)	0,33	1,0
Поражение ПНА	4 (44,4%)	2 (100%)	7 (38,9%)		0,55	
Однососудистое поражение	5 (55,6%)	1 (50,0%)	7 (38,9%)	3 (50,0%)	0,34	1,0
Двухсосудистое	3 (33,3%)	1 (50,0%)	1 (5,6%)	3 (50,0%)	0,61	0,79
Многососудистое	1 (11,1%)	0	10 (55,6%)	0	0,033	-
ТБКА и стентирование	7 (77,8%)	2 (100%)	17 (94,4%)	4 (66,7%)	0,25	0,54
Лазерная ангиопластика	2 (22,2%)	0	0	1 (16,7%)	0,1	0,75
Сопровождение ЧКВ						
НМГ, НФГ	5 (55,6%)	2 (100%)	11 (61,1%)	5 (83,3%)	0,55	0,75
Ингибиторы IIb/IIIa ГП рецепторов	2 (22,2%)	0	5 (27,8%)	1 (16,7%)	0,57	0,75

Сокращения: ИМ – инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КШ – коронарное шунтирование; НС – нестабильная стенокардия; СД – сахарный диабет; НТГ – нарушение толерантности к углеводам; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ПНА – передняя нисходящая артерия; ТБКА – транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика; НМГ – низкомолекулярный гепарин; НФГ – нефракционированный гепарин; ингибиторы IIb/IIIa ГП рецепторов – ингибиторы IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов.

Материал и методы

В исследование включены 124 пациента ИБС, в том числе 29 (23,4%) с ОКС, с проведением коронароангиографии (КАГ) и последующим выполнением ЧКВ. В пре- и постпроцедурном периоде все больные получали аспирин и клопидогрель. ЧКВ проводили по стандартному протоколу, используя доступ через бедренную или лучевую артерию. До начала вмешательства пациенты подписывали письменное информированное согласие. Маркеры некроза миокарда – ТнТ и КК-МВ определялись до и через 8 и 24 часа после ЧКВ. Количественное определение ТнТ проводили на аппарате Cardiac reader (чувствительность – 0,03 нг/мл, определяемый диапазон – 0,1–2,0 нг/мл) с использованием стандартных наборов (Roche Diagnostics). Определение активности КК-МВ выполняли на аппарате Beckman Coulter с помощью стандартных наборов Synchron CX. Активность КК-МВ измеряли в унифицированных единицах на литр (Ед/л). Нормой считали показатели активности КК-МВ от 0 до 25 Ед/л. Оптимальным ангиографический результат считали при достиже-

нии остаточного стеноза менее 20%. Диагностику спонтанных ИМ проводили в соответствии с рекомендациями ESC/ACC/ANA/WHF 2007 г., в качестве биомаркера некроза миокарда используя ТнТ [1]. ИМ перипроцедурный (как осложнение ЧКВ) был определен по критериям Американской Коллегии Кардиологов, Американской Ассоциации Сердца и Общества Сердечно-сосудистой Ангиографии и Интервенции (ACC/ANA/SCAI) по ЧКВ 2005 г. (специальное дополнение 2007 г., 2009 г.): новый подъем КК-МВ более чем в 5 раз от верхней границы нормы (ВГН), свидетельствующий о наличии клинически значимого ПИМ [9].

Оценку исходов заболевания проводили внутригоспитально, через 30 дней и в отдаленном периоде – в среднем, 52,3±23,0 месяца (от 0,3 до 79 месяцев). Контрольные КАГ после ЧКВ выполняли по клиническим показаниям или результатам неинвазивных исследований, указывавшим на ишемию миокарда. При наблюдении изучали электронную базу данных медицинской информационной системы с анализом всех обращений пациентов. При лечении пациентов

Таблица 2

Процедурные характеристики и результаты в зависимости от повышения КК-МВ и ТнТ после ЧКВ

Показатель	КК-МВ менее 3-х раз выше ВГН (n=9)	КК-МВ $\geq$ 3 ВГН (n=2)	ТнТ менее 3-х раз выше ВГН (n=18)	ТнТ $\geq$ 3 ВГН (n=6)	P ₁₋₃	P ₂₋₄
Постпроцедурный кровоток						
TIMI 0	1 (11,1%)	0	0	1 (16,7%)	0,33	0,75
TIMI 1	0	0	0	0	-	-
TIMI 2	0	0	0	0	-	-
TIMI 3	8 (88,9%)	2 (100%)	18 (100%)	5 (83,3%)	0,33	0,75
Диссекция интимы	4 (44,4%)	0	1 (5,6%)	1 (16,7%)	0,03	0,75
Перфорация коронарной артерии	2 (22,2%)	0	2 (11,1%)	0	0,41	-
Острый тромбоз	1 (11,1%)	0	2 (11,1%)	1 (16,7%)	0,72	0,75
Потеря боковой ветви	1 (11,1%)	1 (50,0%)	0	2 (33,3%)	0,33	0,64
Все процедурные осложнения	8 (88,9%)	1 (50,0%)	5 (27,8%)	4 (66,7%)	0,004	0,64
Перипроцедурный ИМ	0	1 (50,0%)	1 (5,6%)	1 (16,7%)	0,67	0,46
Экстренное КШ (%)	0	0	0	0	-	-
Внутригоспитальная летальность	0	0	0	0	-	-

Сокращения: ИМ – инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КШ – коронарное шунтирование.

в других учреждениях неблагоприятные события подтверждались путем изучения медицинской документации. В случае фатального исхода анализировались свидетельства о смерти.

В качестве исходов оценивали развитие сердечной смерти, нефатального ИМ, повторного ЧКВ целевого сосуда, а также совокупный показатель сердечной смерти либо нефатального ИМ. Клинические исходы в течение месяца не включали в дальнейшее наблюдение с целью исключения влияния ПИМ.

Среди 124 пациентов 113 (91,1%) не имели постпроцедурного повышения КК-МВ. У остальных 11 (8,9%) больных КК-МВ после ЧКВ была повышена. Пациенты с повышением КК-МВ после вмешательства были разделены на 2 группы: 1 группа – с повышением КК-МВ после ЧКВ < 3-х раз выше ВГН (от 25 до 75 Ед/л) – вероятный ПНМ (n=9); 2 группа – с повышением КК-МВ после ЧКВ $\geq$ 3 раз выше ВГН ($\geq$ 75 Ед/л) – вероятный ИМ типа 4 а (ПИМ) (n=2). Для сравнения аналогичным образом были выделены группы по повышению ТнТ. Без повышения ТнТ (< 0,1 нг/мл) из 124 пациентов было 100 (80,7%). С повышением ТнТ ($\geq$ 0,1 нг/мл) после ЧКВ – 24 (19,4%), разделенных на 2 группы: 3 группа – с повышением ТнТ после ЧКВ < 3-х раз выше ВГН (от 0,1 до 0,29 нг/мл) – вероятный ПНМ (n=18); 4 группа – с повышением ТнТ после ЧКВ $\geq$ 3 раз выше ВГН ($\geq$ 0,3 нг/мл) – вероятный ИМ типа 4 а (ПИМ) (n=6).

Статистическую обработку проводили методом вариационной статистики с использованием лицензионного программного пакета для статистического анализа «Statsoft». Для анализа различия частот в двух независимых группах использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, так как абсолютные частоты в таблице меньше 10. Различия

считали достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Из включенных в исследование 124 пациентов, КК-МВ в постпроцедурном периоде повысилась в 11 (8,9%) случаях, ТнТ – в 24 (19,4%). Таким образом, у 13 (10,5%) больных ППМ диагностировано только на основании повышения ТнТ, что в 2,2 больше, чем по КК-МВ. При сравнении групп по степени повышения изучаемых маркеров менее 3-х раз выше ВГН, КК-МВ повысилась у 9 (7,3%) больных, ТнТ – у 18 (14,5%), то есть вероятный ПНМ, согласно рекомендациям [9], не диагностирован по КК-МВ у 9 пациентов (7,3%). Повышение КК-МВ $\geq$ 3 раз выше ВГН выявлено у 2 (1,6%) пациентов, ТнТ – у 6 (4,8%), то есть вероятный ИМ типа 4 а (ПИМ) не определен по КК-МВ у 4 (3,3%) пациентов.

Проведено сравнение групп пациентов 1-й и 3-й (с повышением КК-МВ или ТнТ < 3-х раз выше ВГН), 2-й и 4-й групп (с повышением КК-МВ или ТнТ $\geq$ 3 раз выше ВГН). Базовые (клинические, ангиографические) характеристики пациентов показаны в таблице 1.

Не наблюдалось различий в факторах кардиоваскулярного риска и картине ИБС между группами. Преобладающее количество пациентов с повышением маркеров некроза менее 3-х раз выше ВГН страдали стабильной стенокардией напряжения (по 77,8% в 1-й и 3-й группах). Напротив, вмешательство преимущественно выполнялось по поводу ОКС (ИМ или нестабильная стенокардия) в группах пациентов при повышении биомаркеров в 3 и более раз выше ВГН (у всех – во 2-й группе, у 66,7% – в 4-й группе). Многососудистых пациентов было существенно больше в группе повышения ТнТ в связи с ЧКВ менее 3-х раз

Таблица 3

Исходы в зависимости от повышения КК-МВ и ТнТ после ЧКВ

Показатель	КК-МВ <3-х раз выше ВГН (n=9)	КК-МВ ≥ 3 ВГН (n=2)	ТнТ <3-х раз выше ВГН (n=18)	ТнТ ≥ 3 ВГН (n=6)	p ₁₋₃	p ₂₋₄
Смерть через 30 дней	0	0	0	0	-	-
Нефатальный ИМ	0	1 (50,0%)	0	1 (16,7%)	0,67	0,46
Сердечная смерть/нефатальный ИМ	0	1 (50,0%)	0	1 (16,7%)	0,67	0,46
Повторная реваскуляризация целевого сосуда	0	0	0	0	-	-
Отдаленные исходы						
Смерть	2 (22,2%)	1 (50,0%)	1 (5,6%)	2 (33,3%)	0,25	0,64
Нефатальный ИМ	1 (11,1%)	0	2 (11,1%)	0	0,72	-
Сердечная смерть/нефатальный ИМ	3 (33,3%)	1 (50,0%)	3 (16,7%)	2 (33,3%)	0,3	0,64
Повторная реваскуляризация целевого сосуда	3 (33,3%)	1 (50,0%)	8 (44,4%)	3 (50,0%)	0,45	0,79

Сокращения: ВГН – верхняя граница нормы; ИМ – инфаркт миокарда; КК-МВ – креатинфосфокиназа МВ-фракция; ТнТ – тропонин Т.

выше ВГН по сравнению с подобным повышением КК-МВ (55,6% против 11,1%; $p=0,033$).

Процедура сопровождалась любыми процедурными осложнениями у большинства пациентов 1-й (88,9%) и 4-й групп (66,7%), у 50,0% – 2-й и у 27,8% – 3-й группы с достоверностью различий между 1-й и 3-й группами (табл. 2).

Существенно чаще у пациентов 1-й группы в сравнении с пациентами 3-й группы развивались диссекции интимы (44,4% против 5,6%; $p=0,03$). Из 11 пациентов с повышением КК-МВ 9 (81,8%) имели процедурные осложнения, из 24 пациентов с повышением ТнТ – только 10 (41,7%). Следовательно, повышение КК-МВ при ЧКВ, в основном (81,9%), связано с явными процедурными осложнениями и в минимальном количестве (18,2%) происходит без явных процедурных осложнений. При диагностике миокардиального повреждения с помощью ТнТ имеется обратная ситуация: в большинстве случаев (58,3%) при повышении ТнТ в связи с ЧКВ нет процедурных осложнений.

Влияние повышенных уровней КК-МВ или ТнТ в связи с ЧКВ на исходы при 30-дневном наблюдении. При сравнении групп пациентов с повышением КК-МВ и ТнТ менее 3-х раз выше ВГН за 30-дневный период неблагоприятных событий не произошло (табл. 3).

В группе повышения КК-МВ в 3 и более раз выше ВГН развился 1 (50,0%) нефатальный ИМ в виде перипроцедурного в сравнении с таким же (16,7%) ИМ в группе с повышением ТнТ в 3 и более раз выше ВГН без доказанных различий. Сердечных смертей и повторной реваскуляризации целевого сосуда в сравниваемых группах не было. Совокупность сердечной смерти/ИМ была равна 50% против 16,7% без существенных различий.

Влияние повышенных уровней КК-МВ или ТнТ в связи с ЧКВ на отдаленные исходы. У пациентов

с повышением уровней биомаркеров менее 3-х раз выше ВГН при группировке по КК-МВ при среднем наблюдении 4,3 года умерло 2 (22,2%) пациента, в то время как по ТнТ – 1 (5,6%). Нефатальные ИМ развились у 1 (11,1%) пациента 1-й и у 2-х (11,1%) пациентов 3-й группы. Сердечная смерть/ИМ в 1 группе оказались равны 33,3% против 16,7% в 3-й группе за счет различий в сердечной смерти. Повторная реваскуляризация целевого сосуда составила 33,3% против 44,4% соответственно.

У больных с повышением биомаркеров в 3 и более раз выше ВГН при группировке по КК-МВ умер 1 (50,0%) пациент, по ТнТ – 2 (33,3%). Нефатальные ИМ не диагностированы. Кумулятивный критерий во 2-й группе был больше, чем в 4-й (50,0% против 33,3%), за счет сердечной смерти. Повторная реваскуляризация целевого сосуда в той и другой группе составила 50,0%. Статистических различий по всем изучавшимся неблагоприятным событиям в зависимости от вида биомаркера и степени его повышения в связи с ЧКВ не найдено.

Обсуждение

Десять лет назад КК-МВ рассматривался как лучший биомаркер для обнаружения некроза миокарда [2]. Замена КК-МВ на тропонин как избранный маркер некроза миокарда была обусловлена его превосходством для стратификации ОКС, поскольку с его помощью было возможно выявить пациентов высокого риска развития неблагоприятных кардиологических событий, несмотря на нормальные уровни КК-МВ. Это было следствием улучшенной чувствительности и специфичности тропонина. Хотя ясно, что более высокие уровни тропонина после ЧКВ точно отражают новый некроз миокарда, существуют споры о клинической роли более низких уровней его повышения. Согласно результатам последних исследова-

ний, предложено избегать определения ПИМ на основании тропонина в пользу КК-МВ и высказано сомнение по поводу его влияния на анализ и отчетные данные по ЧКВ [3, 4]. Сомнения по поводу слишком высокой чувствительности современных пороговых значений тропонина для стратификации ППМ подкрепляются результатами признаков поражения миокарда при МРТ сердца с гадолинием.

Результаты нескольких исследований предполагают, что любое повышение уровня КК-МВ связано с ухудшенным отдаленным прогнозом выживаемости, и что наблюдается прямая зависимость между величиной некроза миокарда и смертностью [10]. Другие исследования показали, что только обширные ИМ при повышении КК-МВ в 5–8 раз выше ВГН или при наличии новых Q-волн, были предикторами плохого отдаленного исхода, особенно, если они были связаны с неудачной процедурой [11]. В целом, прогноз имел отношение в основном к сердечной смерти и прогностическое значение более доказано для КК-МВ, чем ТнТ или тропонина I (ТнI) [12]. Заслуживающей особого внимания является одна из последних работ, выполненная С.С.С. Lim et al. [2]. В этом проспективном исследовании поставлена задача различий измерений КК-МВ и тропонина с помощью универсального определения ППМ после ЧКВ [1]. В исследование включены 32 пациента, с выполнением многососудистого ЧКВ, магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с гадолинием, и измерением ТнI, КК-МВ до-, через 1, 6, 12 и 24 часа после процедуры. Группы ППМ определялись с помощью универсального определения: группа 1 – отсутствие поражения (биомаркер <99-го перцентиля); группа 2 – ПНМ (от 1 до 3-х 99-го перцентиля); группа 3 – ИМ типа 4а – ПИМ (>3 х 99-го перцентиля). В результате при использовании КК-МВ в группах 1, 2, и 3 соответственно было 17, 10, и 5 пациентов. При этом количество пациентов с ПИМ (ИМ типа 4 а), определенным по КК-МВ, было близко к количеству пациентов с новым поражением на МРТ с гадолинием. При использовании ТнI 26 пациентов были отнесены к ПИМ (классу ИМ 4 а), но только небольшое количество имели признаки поражения по МРТ с гадолинием, и только у 3 пациентов был выявлен некроз. Были сделаны выводы, что диагностика ПИМ (ИМ типа 4 а) на основании КК-МВ является клинически более обоснованной при использовании современных рекомендаций. Таким образом, возник вопрос по поводу слишком высокой чувствительности пороговых значений тропонина для стратификации ППМ.

В проведенном нами исследовании при измерениях и группировке пациентов согласно международным рекомендациям [1], определения ПНМ и ИМ типа 4 а по КК-МВ, 91,1% не имели призна-

ков ППМ; 7,3% имели ПНМ и 1,6% могут быть отнесены к ИМ типа 4 а. Использование ТнТ радикально изменяет эти позиции, при этом в 2 раза больше пациентов удовлетворяют критериям для ПНМ (14,5%) и в 3 раза – ИМ типа 4 а (4,8%). ТнТ оказался в 2,2 раза более чувствительным биомаркером, чем КК-МВ при выявлении ППМ. Повышение ТнТ происходит в обстановке отсутствия процедурных осложнений у 58,3%, вероятно, вызванное дистальной эмболизацией материалом бляшки. Напротив, повышение КК-МВ у большинства пациентов сопровождается процедурными осложнениями (81,8%) и у незначительного количества возникает при их отсутствии (18,2%).

В анализ были включены пациенты по группировке ПНМ и ИМ типа 4 а по КК-МВ и ТнТ и проведено изучение ближайшего и отдаленного прогноза. Отсутствовали различия по смертности при ближайшем прогнозе у пациентов в 30-дневный период. Определена худшая выживаемость больных при повышении уровня КК-МВ в связи с ЧКВ менее 3-х раз выше ВГН, в 3 и более раз выше ВГН, чем при подобном повышении ТнТ, но не доказана статистически. Совокупный показатель сердечной смерти/ИМ при повышении уровня биомаркера менее 3-х раз выше ВГН, более 3 раз выше ВГН, по КК-МВ был выше, чем по ТнТ (33,3% против 16,7%; 50,0% против 33,3%, соответственно) за счет различий в сердечной смерти.

Недостоверность результатов, возможно, связана с ограничением исследования: малым размером выборки, измерением биомаркеров в определенном диапазоне. Тем не менее, проведенная нами работа подтверждает результаты ряда исследований, показавших более прогнозируемое ухудшение исходов, в частности, выживаемости по КК-МВ, чем по ТнТ [10, 12].

Заключение

Как КК-МВ, так и ТнТ, могут использоваться для обнаружения ППМ при ЧКВ, но использование современных пороговых значений приводит к различным результатам и определению категорий ПНМ или ИМ типа 4 а, согласно современным рекомендациям, по определению ИМ. Использование КК-МВ для группировки пациентов по ПНМ и ИМ типа 4 а показало большее воздействие на сердечную смертность при долгосрочном наблюдении, в отличие от ТнТ с отсутствием различий по смертности при ближайшем периоде в течение 30 дней.

Наши данные предполагают, что при таком определении КК-МВ более четко определяет некроз и инфаркт в связи с ЧКВ, нежели ТнТ по худшей выживаемости пациентов при средней длительности наблюдения 4,3 года.

Литература

1. Thygesen K., Alpert J. S., White H. D. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2173–2195.
2. Lim C. C. S., van Gaal W. J., Testa L. et al. With the 'universal definition,' measurement of creatine kinase-myocardial band rather than troponin allows more accurate diagnosis of periprocedural necrosis and infarction after coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 653–661.
3. Cutlip D. E., Windecker S., Mehran R. et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115: 2344–2351.
4. Vranckx P., Cutlip D. E., Mehran R. et al. Myocardial infarction adjudication in contemporary all-comer stent trials: balancing sensitivity and specificity. *EuroIntervention* 2010; 5: 4.
5. Cuculi F., Lim C. C., Banning A. P. Periprocedural myocardial injury during elective percutaneous coronary intervention: is it important and how can it be prevented? *Heart* 2010; 96: 736–740.
6. Lim C. C., van Gaal W. J., Banning A. P. Periprocedural myocardial injury: not a benign entity. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 503.
7. Brener S. J., Ellis S. G., Schneider J. et al. Frequency and long-term impact of myonecrosis after coronary stenting. *Eur Heart J* 2002; 23: 869–876.
8. Newby L. K., Goldmann B. U., Ohman E. M. Troponin: an important prognostic marker and risk-stratification tool in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 31S–36S.
9. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of patients with ST – elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update). *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 220S–224S.
10. Cavallini C., Savonitto S., Violini R. et al. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. *Eur Heart J* 2005; 26: 1494–1498.
11. Stone G. W., Mehran R., Dangas G. et al. Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention: a device-specific analysis of 7147 patients. *Circulation* 2001; 104: 642–7.
12. Topol E. J., Mark D. B., Lincoff A. M. et al. Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomized trial. EPISTENT Investigators. *Lancet* 1999; 354: 2019–2024.

Comparative prognostic value of creatine phosphokinase MB and troponin T in the diagnostics of periprocedural myocardial damage

Akinina S. A.

Aim. To investigate the link between the levels of creatine phosphokinase MB (CK-MB) or troponin T (TrT) and the prognosis in patients with coronary heart disease (CHD), periprocedural myocardial necrosis, or Type 4a myocardial infarction (MI) associated with percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and methods. The study included 124 CHD patients who underwent planned PCI. The levels of CK-MB and TrT were measured before PCI and 8 and 24 hours after the procedure.

Results. After PCI, CK-MB and TrT levels were elevated in 11 (8,9%) and 24 (19,4%) patients, respectively. CK-MB or TrT elevation was less than three-fold, compared to the upper reference limit (URL), in 9 (7,3%) and 18 (14,5%) participants, respectively. In other words, probable periprocedural myocardial necrosis was not confirmed twice as often, based on CK-MB (n=9; 7,3%) vs. TrT criteria. CK-MB or TrT elevation over 3 x URL was registered in 2 (1,6%) and 6 (4,8%) participants, respectively. Therefore, probable Type 4a MI was not confirmed in 4 patients (3,3%) – three times less often, compared to TrT criteria. Over the mean follow-up period of 4,3 years, survival was non-significantly

worse in patients with periprocedural CK-MB elevation of <3 or ≥3 x URL, compared to participants with similar TrT elevation (22,2% vs. 5,6% and 50,0% vs. 33,3%, respectively). The combined end-point of cardiac death and MI was also registered more often in patients with CK-MB elevation (33,3% vs. 16,7% and 50,0% vs. 33,3%, respectively), due to the differences in cardiac death rates.

Conclusion. Therefore, periprocedural TrT elevation of <3 and ≥3 x URL could be a less reliable predictor of long-term cardiac mortality than similar CK-MB elevation.

Russ J Cardiol 2012, 3 (95): 19-24

Key words: periprocedural myocardial infarction, creatine phosphokinase MB, troponin T.

Khanty-Mansy Autonomous Region – Yugra Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia.

РОЛЬ ЭНДОТОКСИНА И СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Егорова Е. Н., Мазур В. В., Калинин М. Н., Мазур Е. С.

Цель. Изучить состав микробиоценоза толстого кишечника, выраженность системного воспаления и реакцию компонентов системы матричных металлопротеиназ и тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ММР-ТИМР) у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в зависимости от тяжести заболевания.

Материал и методы. У 230 больных ХСН изучены состав микробиоценоза толстого кишечника и уровни эндотоксинемии, фактора некроза опухоли- α , С-реактивного белка, sE-селектина, ММР-9, TIMP-4 в плазме крови.

Результаты. Проведенное исследование показало, что прогрессирующее хронической сердечной недостаточности ассоциируется с усилением выраженности дисбиоза кишечника и нарастанием уровня эндотоксинемии, активацией системного воспаления, а также дисбалансом в системе матричных металлопротеиназ и тканевых ингибиторов металлопротеиназ.

Заключение. Сформулирована патогенетическая цепочка в развитии ХСН: нарушения кровообращения приводят к повышению уровня эндотоксинемии, которая индуцирует активацию системного воспаления, медиаторы которого – провоспалительные цитокины, молекулы межклеточной адгезии, белки острой фазы, вызывают дисбаланс в системе матричных металлопротеиназ и их ингибиторов, который является причиной ремоделирования миокарда, изменения геометрии камер сердца, что, в свою очередь, приводит к усугублению нарушений кровообращения и замыканию порочного круга (circulus vitiosus) при прогрессировании ХСН.

Российский кардиологический журнал 2012, 3 (95): 25-27

Ключевые слова: эндотоксин, системное воспаление, хроническая сердечная недостаточность, патогенез.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тверская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации», Тверь, Россия.

Егорова Е. Н.* – доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, доцент, к. м. н., врач клинической лабораторной диагностики высшей квалификационной категории; Мазур В. В. – д. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии; Калинин М. Н. – д. м. н., профессор, ректор академии, профессор кафедры патологической физиологии; Мазур Е. С. – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии.

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

ИФА – иммуноферментный анализ, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, СРБ – С-реактивный белок, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЭТ – эндотоксин, ММР – матричные металлопротеиназы, NT-proBNP – амиготерминальный мозговой натрийуретический пропептид, TIMP – тканевые ингибиторы металлопротеиназ, TNF α – фактор некроза опухоли- α .

Рукопись получена 28.02.2012

Принята к публикации 16.04.2012

Известно, что прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) сопровождается активацией различных звеньев иммунной системы (моноцитарно-макрофагального, цитокинового, белков острой фазы), а лечение, направленное на компенсацию заболевания, ведет к снижению активности иммуноопосредованного системного воспаления [1-3]. Вопрос о причинах развития и последствиях системного воспаления у больных ХСН на сегодняшний день остается открытым.

Одним из «кандидатов» на роль индуктора системного воспаления при ХСН является эндотоксин (ЭТ) – липополисахарид клеточной стенки грамотрицательных микроорганизмов, поступающий в кровь из толстого кишечника и способный стимулировать иммунные реакции [4, 5]. Однако участие ЭТ в развитии системного воспаления при ХСН остается пока не доказанным.

Согласно данным ряда экспериментальных исследований, провоспалительные цитокины стимулируют синтез матричных металлопротеиназ – ферментов, регулирующих морфофункциональное состояние экстрацеллюлярного матрикса тканей [6, 7], в том числе, миокарда. Допустимо предположить, что изменение состояния миокардиального матрикса может повлиять на ремоделирование и, как следствие, на функциональное состояние сердца, усиливая его дисфункцию при ХСН.

С учетом вышесказанного, представляет интерес сопоставление особенностей микробиоценоза толстого кишечника, выраженности эндотоксинемии, активности системного воспаления и состояния системы матричных металлопротеиназ на разных стадиях ХСН, что и было целью настоящего исследования.

Материал и методы

Исследование одобрено Этическим комитетом ГБОУ ВПО «Тверская ГМА» Минздравсоцразвития России и согласовано с администрацией ГБУЗ «Областная клиническая больница» г. Тверь, на базе которой оно проводилось. Обследовано 230 больных постинфарктным кардиосклерозом, которые были госпитализированы в кардиологическое отделение вышеназванного лечебного учреждения в 2010–2011 гг. и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Среди обследованных было 183 мужчины и 47 женщин в возрасте от 54 до 65 лет (медиана возраста – 59 лет). В дополнение к рутинному клинико-инструментальному обследованию всем включенным в исследование больным проведено изучение микрофлоры толстого кишечника и определение в крови уровня амиготерминального мозгового натрий – уретического пропептида (NT-proBNP), ЭТ, С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли- α (TNF α), sE-селектина, матричной метал-

Таблица

Результаты лабораторного обследования больных ХСН (M±m)

Показатель	Стадия ХСН		
	I	II _A	II _B
NT-proBNP, пг/мл	251±32	1347±175*	4280±449*†
Доля лиц с выраженным дисбиозом, %	38,1±10,6	58,8±8,4	70,1±10,2†
ЭТ, ед./мл	0,21±0,01	0,31±0,02*	0,47±0,02*†
TNFα, пг/мл	1,7±0,2	6,9±0,8*	12,0±0,9*†
СРБ, мг/л	4,0±0,5	6,3±0,4*	8,1±0,4*
sE-селектин, нг/мл	20,5±1,7	29,2±1,6*	49,9±7,1†
MMP-9, нг/мл	23,6±1,2	26,3±1,2	32,5±1,3†
TIMP-4, нг/мл	1,6±0,1	1,4±0,1	1,03±0,1†

Примечание: * и † – статистически значимые различия (p<0,05) с предыдущей и I стадией ХСН.

лопротеиназы 9 (ММР-9) и тканевого ингибитора металлопротеиназ 4 (ТИМР-4).

Степень микробиологических нарушений микрофлоры толстого кишечника определяли согласно отраслевому стандарту «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» [8]. Уровень NT-proBNP измеряли иммунохроматографическим методом, применяя картриджи и мультифункциональный анализатор DXPRESS (LifeSign, США). Концентрацию ЭТ определяли хромогенным LAL-тестом по конечной точке, используя тест-систему фирмы Charles River Endosafe® (США). Уровень TNFα, sE-селектина, ММР-9, ТИМР-4 исследовали методом иммуноферментного анализа (ИФА), применяя тест-системы производства Bender MedSystems® (Австрия). Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) измеряли ультрачувствительным методом ИФА, используя тест-систему производства ООО «Хема-Медика» (Россия). Все вышеуказанные показатели определяли в плазме крови больных ХСН.

После предварительного анализа распределения изучаемых признаков на нормальность рассчитывали среднее значение (M) и стандартную ошибку (m).

Влияние стадии ХСН на значения всех показателей определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа. В случае выявления такого влияния оценивали межгрупповые различия по методу Ньюмена-Кейлса.

Результаты

По данным клинико-инструментального исследования, I стадия ХСН была диагностирована у 62, II стадия – у 101 и III стадия – у 67 человек. Адекватность распределения больных по стадиям ХСН подтверждают результаты определения уровня NT-proBNP (таблица). Как следует из представленных в таблице данных, концентрация NT-proBNP при II стадии была в 5 раз, а при III – в 17 раз выше, чем при I стадии ХСН.

Бактериологическое исследование показало, что доля лиц с выраженными изменениями микробиоценоза толстого кишечника (дисбиоз II и III степеней)

среди больных ХСН II стадии была в полтора, а среди больных III стадии – в 2 раза выше, чем на I стадии заболевания. Изменение микробиоценоза толстого кишечника характеризовалось снижением содержания нормальной микрофлоры – грамположительных лактобацилл и бифидобактерий – ниже 6 lgKOE/г и 8 lgKOE/г соответственно, и повышением содержания условно-патогенных микроорганизмов до 5–7 lgKOE/г в монокультурах и в ассоциациях по два вида микроба. Среди условно-патогенной микрофлоры преобладали грамотрицательные микроорганизмы – гемолитические *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.*, *Citrobacter sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Нарастание выраженности нарушений микробиоценоза толстого кишечника при прогрессировании ХСН сопровождалось повышением в крови уровня ЭТ и маркеров системного воспаления. Так, концентрация ЭТ в крови больных II и III стадий была, соответственно, в 1,5 и в 2 раза выше, чем при I стадии, концентрация СРБ – выше в 1,5 и 2 раза, sE-селектин – в 1,5 и 2,5 раза, а TNFα – в 4 и 7 раз.

Наряду с этим, при прогрессировании ХСН отмечено нарастание в крови концентрации ММР-9 и снижение уровня ТИМР-4. По сравнению с I стадией ХСН содержание в крови ММР-9 на II и III стадиях ХСН было выше, соответственно, на 11 и 38%, а содержание ТИМР-4 – ниже на 13 и 36%.

Обсуждение

Настоящее исследование подтвердило данные Г.П. Арутюнова и соавт. [9] о нарастании выраженности дисбиоза толстого кишечника при прогрессировании ХСН. Причиной изменения биоценоза толстого кишечника служит нарушение его кровоснабжения в связи с падением сердечного выброса и развитием венозного застоя в большом круге кровообращения. Нарушение венозного оттока ведет к повышению проницаемости стенки кишечника, что облегчает поступление ЭТ в кровь [4, 5]. Таким образом, нарастание эндотоксинемии при прогрессировании ХСН обуслов-

лено, с одной стороны, увеличением содержания в кишечнике источника ЭТ — грамотрицательной микрофлоры, а с другой, повышением проницаемости кишечной стенки.

Учитывая способность ЭТ стимулировать развитие иммунных реакций *in vitro*, можно полагать, что эндотоксинемия ведет к развитию системного воспаления и у больных ХСН. Следует отметить, что эндотоксинемия — не единственный фактор, ответственный за развитие системного воспаления при ХСН. Показано, в частности, что обусловленное сердечной недостаточностью нарушение кровоснабжения органов и тканей сопровождается накоплением в крови метаболитов, активирующих процесс перекисного окисления протеинов и липидов, продукты которого являются индукторами системного воспаления [10]. В связи с этим «вклад» эндотоксинемии в развитие системного воспаления у больных ХСН требует дальнейшего изучения.

Известно, что провоспалительные цитокины, в частности TNF α , снижают синтез коллагена и увеличивают активность MMP-2, 3 и 9 [6], регулирующих метаболизм кардиальных фибробластов и состояние экстрацеллюлярного матрикса. Совокупность указанных процессов может привести к нарушению структурной полноценности соединительной ткани сердца и способствовать его дилатации.

Литература

1. Anker S.D., von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart* 2004; 90:464–70.
2. Lambdin N., Mouquet F., Hennache B. et al. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *European Heart Journal* 2005; 26:2245–50.
3. Egorova E.N., Kuz'mina M.I., Mazur V.V. et al. Dynamics of system inflammation factors and aminoterminal brain natriuretic peptide at chronic heart failure treatment. *Therap. Arch.* 2011; 1:56–9. Russian (Егорова Е.Н., Кузьмина М.И., Мазур В.В. и др. Динамика факторов системного воспаления и аминотерминального мозгового натрийуретического пропептида при лечении хронической сердечной недостаточности. *Терапевтический архив* 2011; 1:56–9).
4. Arutjunov G.P., Kafarskaja L.I., Vlasenko V.K. Intestine biocenosis and cardiovascular continuum. *Heart Failure J.* 2004; 5:224–9. Russian (Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Власенко В.К. Биоценоз кишечника и сердечно-сосудистый континуум. *Сердечная недостаточность* 2004; 5:224–9).
5. Sandek A., Bauditz J., Swidsinski A., et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50:1561–69.
6. Siwik D.A., Chang D.L-F., Colucci W.S. Interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α decrease collagen synthesis and increase matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts *in vitro*. *Circulation Research* 2000; 86:1259–65.
7. Tsuruda T., Boerrigter G., Huntley B.K. Brain natriuretic peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases. *Circulation Research* 2002; 91:1127–34.
8. Department standard «Protocol of patients administration. Large intestine dysbiosis» (DST 91500.11.0004–2003, Order of Health Ministry of Russian Federation № 231 from 2003.06.09. Russian (Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004–2003, Приказ Министерства здравоохранения РФ № 231 от 09.06.2003).
9. Arutjunov G.P., Kafarskaja L.I., Bylova N.A. et. al. Qualitative and quantity indicators of a large intestine microflora at various functional classes of chronic heart failure. *Heart Failure J.* 2005; 5:176–80. Russian (Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Былова Н.А. и др. Качественные и количественные показатели микрофлоры толстого кишечника при различных функциональных классах хронической сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность* 2005; 5:176–80).
10. Titov V.N. Primary and secondary atherosclerosis, atheromatosis and atherotrombosis. M.-Tver': «Izdatel'stvo «Triada»; 2008. Russian (Титов В.Н. Первичный и вторичный атеросклероз, атероматоз и атеротромбоз. М.-Тверь: «Издательство «Триада»; 2008).

Role of endotoxin and systemic inflammation in chronic heart failure pathogenesis

Egorova E. N. Mazur V.V., Kalinkin M. N., Mazur E. S.

Aim. To study large intestine microbiocenosis, systemic inflammation activity, and the reaction of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases (MMP-TIMP) at different stages of chronic heart failure (CHF).

Material and methods. In 230 CHF patients, the following parameters were assessed: large intestine microbiocenosis, endotoxinemia, and plasma levels of tumor necrosis factor- α , C-reactive protein, sE-selectin, MMP-9, and TIMP-4.

Results. Progressing CHF was associated with more pronounced intestinal dysbiosis, increased endotoxinemia, activation of systemic inflammation, and MMP-TIMP dysbalance.

Conclusion. The pathogenetic CHD pathway starts with circulatory disturbances, which lead to increased endotoxinemia and subsequent activation of

Настоящее исследование показало, что прогрессирование ХСН сопровождается повышением содержания в крови MMP-9 и снижением TIMP-4, экспрессия которых в миокарде происходит на высоком уровне. Отмеченные изменения свидетельствуют о нарастании дисбаланса в системе MMP-TIMP, что может быть одной из причин нарастания функциональной несостоятельности сердца.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют выстроить «патогенетическую цепочку», отражающую причины и последствия системного воспаления при ХСН: дисфункция сердца — застой в большом круге кровообращения — дисбиоз толстого кишечника и усиление проницаемости его стенки — эндотоксинемия — активация системного воспаления — дисбаланс в системе MMP-TIMP — патологическое ремоделирование и нарастание дисфункции сердца.

Заключение

Прогрессирование ХСН сопровождается нарастанием выраженности дисбиоза кишечника и эндотоксинемии, повышением концентрации факторов системного воспаления в крови и дисбалансом в системе матриксных металлопротеиназ и тканевых ингибиторов металлопротеиназ.

systemic inflammation. Inflammatory mediators — pro-inflammatory cytokines, intercellular adhesion molecules, and acute phase proteins — cause MMP-TIMP dysbalance, which, in turn, leads to myocardial remodelling, cardiac geometry changes, and advanced circulatory disturbances, completing the vicious circle (circulus vitiosus) of CHF progression.

Russ J Cardiol 2012, 3 (95): 25-27

Key words: endotoxin, systemic inflammation, chronic heart failure, pathogenesis.

Tver State Medical Academy, Tver, Russia.

К ВОПРОСУ О ПРИЧИНАХ ДИССОЦИАЦИИ МЕЖДУ ОБЪЕМОМ ТРОМБОЭМБОЛИИ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА ЛЕГКИХ И СТЕПЕНЬЮ ДИСФУНКЦИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Лишманов Ю. Б., Панькова А. Н., Завадовский К. В.

Цель. Изучить возможные причины диссоциации между объемом легочной эмболии и степенью дисфункции ПЖ.

Материал и методы. Пациентам с ТЭЛА (основная группа, n=37) и больным ишемической болезнью сердца НК I-II ФК по NYHA (группа сравнения, n=15) выполнена радионуклидная равновесная томографикулография, перфузионная сцинтиграфия легких и определение концентрации стабильных метаболитов оксида азота, эндотелина-1 и 6-кето-простагландина F1 α в плазме крови.

Результаты. Радионуклидные показатели, сократимость правого желудочка у пациентов с ТЭЛА были статистически значимо ниже таковых в группе сравнения. При среднем объеме эмболии не было выявлено корреляции между количеством гиперперфузируемых легочных сегментов и степенью дисфункции ПЖ. У пациентов с ТЭЛА уровень эндотелина-1, стабильных метаболитов оксида азота и стабильного метаболита простаглицлина – 6-кето-простагландина-F1 α в плазме крови были достоверно более высокими по отношению к таковым в группе сравнения.

Заключение. Наиболее значимыми сцинтиграфическими показателями дисфункции ПЖ у пациентов с ТЭЛА являются: снижение фракции выброса, ударного объема, а также максимальной скорости изгнания и средней скорости наполнения. Одной из причин диссоциации между объемом эмболии и степенью дисфункции ПЖ может быть дисбаланс в системе гуморальной регуляции тонуса сосудистого русла легких.

Российский кардиологический журнал 2012, 3 (95): 28-32

Ключевые слова: тромбоз эмболии; радионуклидная томографикулография; правый желудочек.

Федеральное государственное бюджетное учреждение – Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАМН, Томск, Россия.

Лишманов Ю. Б. – д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, руководитель лаборатории радионуклидных методов исследования; Панькова А. Н. – аспирант лаборатории радионуклидных методов исследования; Завадовский К. В. * – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории радионуклидных методов исследования.

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

6-кето-ПГ F1 α – 6-кето-простагландина F1 α ; СВ – алгоритм расчета объема камер сердца, основанный на определении счета импульсов в камерах сердца; ICOPER – International Cooperative Pulmonary Embolism Registry, M – среднее арифметическое; NO – оксид азота; NO₂ – нитрат-анион; NO₃ – нитрит-анион; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов; p – уровень статистической значимости; r – коэффициент корреляции; SB – алгоритм расчета объема камер сердца, основанный на определении площади поверхности желудочков; SD – стандартное отклонение; VB – алгоритм расчета объема камер сердца, основанный на определении анализа числа вокселей для каждой из сердечных полостей в систолу и диастолу; БЛС – бронхолегочный сегмент; ВМН – время максимума наполнения; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; МБк – Мега Беккерель; мЗв – милли Зиверт; МСИ – максимальная скорость изгнания; МСН – максимальная скорость наполнения; ПЖ – правый желудочек; РТВГ – радионуклидная томографикулография; ССН/3 – средняя скорость наполнения за 1/3 диастолы; ТЭЛА – тромбоз эмболии легочной артерии; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; ФК – функциональный класс; ЭТ-1 – эндотелин-1.

Рукопись получена 29.02.2012

Принята к публикации 16.04.2012

По данным Всемирной организации здравоохранения, тромбоз эмболии легочной артерии (ТЭЛА) является третьей по распространенности причиной смерти при сердечно-сосудистых заболеваниях после острого коронарного синдрома и инсульта [1]. Чаще всего ТЭЛА представляет собой осложнение первичного тромботического процесса в венах нижних конечностей, реже – в системе верхней полой вены, венах таза и правых камерах сердца [2]. Уменьшение емкости артериального легочного русла при тромбоз эмболии приводит к повышению сосудистого сопротивления, гипертензии в малом круге кровообращения и развитию правожелудочковой недостаточности.

По данным международного регистра ICOPER (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry), именно дисфункция правого желудочка является наиболее значимым предиктором внутригоспитальной летальности. Голландские ученые из группы Rutger Van der Meer [3] считают, что отсутствие признаков дисфункции правого желудочка (ПЖ) имеет 100% отрицательное предсказательное значение в плане развития неблагоприятных исходов ТЭЛА в течение 3 месяцев наблюде-

ния. Из сказанного следует, что оценка сократительной функции ПЖ является важным звеном в диагностическом алгоритме лучевого обследования пациентов с подозрением на ТЭЛА [1]. Наряду с такими общепринятыми методами как двухмерная эхокардиография и магнитно-резонансная томография, оценка функции ПЖ может быть выполнена при помощи радионуклидной томографикулографии (РТВГ). Данный метод позволяет получать трехмерное изображение желудочков сердца и вычислять основные гемодинамические показатели: фракцию выброса, конечный систолический и диастолический объемы, ударный объем, максимальную скорость изгнания и наполнения, среднюю скорость наполнения за 1/3 диастолы левого и правого желудочков и др. [4].

В то же время есть данные, что степень дисфункции правого желудочка при ТЭЛА далеко не всегда пропорциональна объему легочной эмболии. Так, еще в 1966 году академик В.В. Парин убедительно доказал, что сама по себе механическая обтурация даже значительной части сосудистого русла легких не вызывает существенных нарушений гемодинамики.

Таблица

**Функциональные показатели правого желудочка сердца у пациентов с ТЭЛА
и в группе сравнения по данным радионуклидной томовентрикулографии (M±SD)**

Показатель	1	2	Mann-Whitney (U-Test) p ₁₋₂
	Группа пациентов с ТЭЛА	Группа сравнения	
ФВ (%) СВ	48,01±13,31	60,92±10,47	0,001
ФВ (%) VB	42,80±12,53	53,84±8,63	0,001
КДО _(мл)	201,43±76,98	175,76±27,79	0,98
КСО _(мл)	122,22±72,72	107,25±55,63	0,01
УО _(мл)	79,17±20,96	93,38±15,66	0,01
МСИ _(КДО/с)	-1,86±0,72	-2,78±0,79	0,0003
МСН _(КДО/с)	1,45±0,66	2,02±0,74	0,007
ССН/З _(КДО/с)	0,85±0,45	1,41±0,52	0,0002

Примечание: p – уровень статистической значимости.

При этом как в зарубежной, так и в отечественной научной периодике практически отсутствуют работы, посвященные изучению причин диссоциации между выраженностью тромбоэмболии легочной артерии и степенью дисфункции правого желудочка.

Цель работы – изучить возможные причины диссоциации между объемом легочной эмболии и степенью дисфункции ПЖ.

Материал и методы

В ходе работы были обследованы 37 пациентов с ТЭЛА – 21 мужчины, 16 женщин (средний возраст – 60,3±12,1 лет), находившихся на госпитализации в клиниках НИИ кардиологии Сибирского отделения РАМН в 2006–2010 гг. Диагноз ТЭЛА был верифицирован при помощи вентилиционно – перфузионной сцинтиграфии и/или мультиспиральной рентгеновской компьютерной томографии сосудов легких.

Функциональное состояние правого желудочка оценивали по данным радионуклидной равновесной томовентрикулографии. Сцинтиграфическое исследование сократимости сердца выполняли не позднее 2 дней после постановки диагноза ТЭЛА.

В качестве группы сравнения (контроль) были обследованы 15 больных ишемической болезнью сердца НК I–II ФК по NYHA (средний возраст – 56,3±8,3 лет, 10 мужчин, 5 женщин). Критериями исключения из исследования для пациентов обеих групп явились: фибрилляция предсердий, ортопноэ в состоянии функционального покоя, кардиомиопатии, хронические обструктивные болезни легких, пороки сердца и другие (помимо ТЭЛА) патологические процессы, которые могли явиться причиной правожелудочковой недостаточности.

Радионуклидную равновесную томовентрикулографию выполняли с эритроцитами, мечеными ^{99m}Tc-пирофосфатом. Для этого выполняли внутривенное введение стерильного раствора препарата «Пирфотех» (Диамед, Россия), а через

30 минут – 1–1,5 мл ^{99m}Tc-натрия пертехнетата активностью 13–15 МБк/кг. Детекторы гамма-камеры устанавливали в положение 90° по отношению друг к другу, при этом орбита вращения составляла 180° вокруг левой половины тела пациента. Поворот детекторов происходил в автоматическом пошаговом режиме с углом смещения 2,8° по нециркулярной траектории с максимальным приближением детекторов к поверхности тела пациента. Запись информации была выполнена в матрицу 64'64 в 128 проекциях с экспозицией 30 секунд на кадр. Представительный сердечный цикл был разделен на 16 кадров.

Обработка томовентрикулограмм включала получение аксиальных срезов исследуемой области (по серии нативных изображений) и последующую реконструкцию сечений сердца по короткой оси (AutoSPECT+ ver: 3.5). Анализ полученной информации проводили при помощи специализированной программы Quantitative Blood Pool SPECT (QBS) 2.0. Данный программный пакет позволяет производить вычисление основных параметров внутрисердечной гемодинамики на основании трех алгоритмов: (а) определение площади поверхности желудочков – Surfaces-based (SB); (б) счет импульсов в камерах сердца – (СВ) и (в) анализ числа вокселей для каждой из сердечных полостей в систолу и диастолу – Volume-based (VB).

Определяли следующие параметры гемодинамики: конечно-диастолический (КДО ПЖ), конечно-систолический (КСО) и ударный (УО) объемы; максимальную скорость изгнания и наполнения (МСИ и МСН), а также среднюю скорость наполнения за 1/3 диастолы (ССН/З) и время максимума наполнения (ВМН).

Все сцинтиграфические исследования были выполнены на томографической двудетекторной гамма-камере «Forte» производства фирмы «Philips» с использованием параллельных высокоразрешающих коллиматоров (RembrandtTM) и настройкой окна дифференциального дискриминатора на фотопик

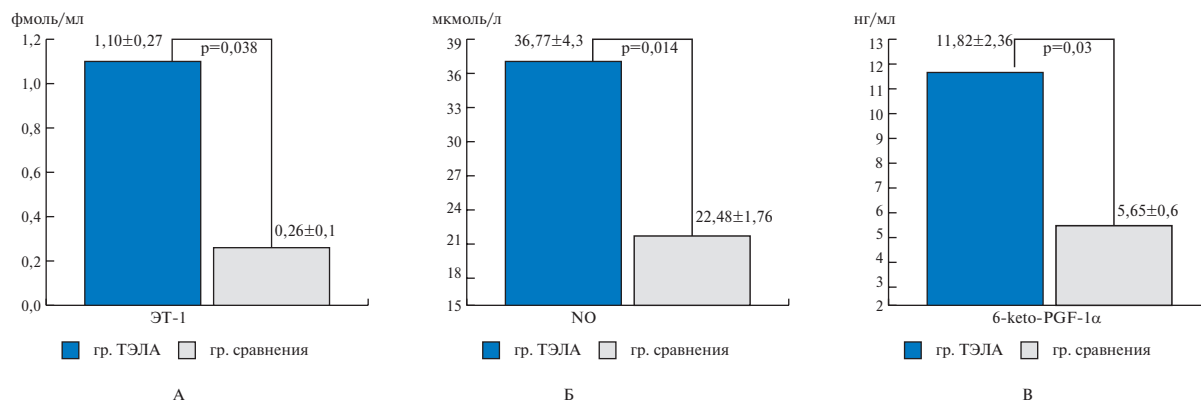


Рис. 1. Различия в содержании эндотелина-1 плазмы крови (А), суммарной концентрации стабильных метаболитов оксида азота (Б) и стабильного метаболита простаглицина – 6-кето-простаглицина F1a у больных с ТЭЛА и пациентов группы сравнения.

140±10% КЭВ. Лучевая нагрузка на все тело составила 0,006 мЗв/МБк, что не превышало предельно допустимую дозу (50 мЗв/год) для данной категории пациентов (БД).

Изменение характера гуморальной регуляции сосудистого тонуса легких оценивали по уровню стабильных метаболитов оксида азота (NO, NO₂, NO₃), эндотелина-1 (ЭТ-1) и 6-кето-простаглицина F1 б (6-кето-ПГ F1α) в плазме крови. Плазменный уровень эндотелина-1 был измерен при помощи неконкурентного иммуноферментного анализа с использованием наборов Biomedica (Австрия). Определение уровня общего NO, нитритов (NO₂) и нитратов (NO₃) в плазме крови осуществляли с помощью наборов R&P System (США). Содержание стабильных продуктов деградации монооксида азота в плазме крови определяли по методу Грисса колориметрически. Концентрацию 6-кето-простаглицина определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора фирмы «Enzo».

Статистическую обработку результатов выполняли при помощи программы MYSTAT 12 Version (SYSTAT Software, Inc, 2007). Данные представлены в виде среднего арифметического ± стандартное отклонение (M±SD). Полученные данные не подчинялись закону нормального распределения (по критерию Колмогорова-Смирнова), в связи с чем достоверность межгрупповых различий оценивали по непараметрическому критерию Mann-Whitney, взаимосвязь – по критерию Pearson.

Результаты и обсуждение

Как следует из таблицы, у пациентов с легочной эмболией, по отношению к пациентам группы сравнения, отмечались достоверно более низкие показатели фракции выброса и ударного объема правого желудочка. Конечно-систолический объем правого желудочка был достоверно более высоким в группе пациентов с ТЭЛА. Значения МСН, ССН/3 в группе пациентов с ТЭЛА были достоверно сниженными,

а МСИ, наоборот, увеличенными, по сравнению с пациентами без легочной эмболии, что отражает замедление процессов наполнения и изгнания крови в рассматриваемой камере сердца. Эти факты можно объяснить увеличенной постнагрузкой на ПЖ, обусловленной, в свою очередь, повышенным давлением в легочных артериях у пациентов с ТЭЛА. Систолическое давление в правом желудочке, определенное по записи доплеровского спектра трикуспидальной регургитации, оказалось повышенным до 51,88±25,49 мм рт.ст. Эти скintiграфические находки так же, как и рассмотренные выше изменения ФВ и объемных показателей, являются проявлением дисфункции правого желудочка у пациентов с ТЭЛА.

Результаты статистической обработки показали, что средний объем легочной эмболии, определенный по числу гипо- и аперфузированных бронхолегочных сегментов (БЛС), составил 4,87±2,86; минимальное значение данного показателя соответствовало 1, максимальное – 11 сегментам. Объем легочной эмболии имел слабую положительную корреляцию с КДО (r=0,23) и КСО (r=0,3) и отрицательную – с фракцией выброса (r=-0,29) правого желудочка. На основании полученных данных можно сделать вывод, что с увеличением объема эмболии происходит дилатация правого желудочка и ухудшается его глобальная сократительная функция. При анализе графиков зависимости между объемом эмболии и основными показателями сократимости ПЖ становится очевидным, что при среднем объеме эмболии (от 3 до 7 БЛС) показатели сократимости ПЖ могут варьировать в довольно широких пределах. При малом и большом объеме эмболии показатели сократимости закономерно имели, соответственно, нормальные или сниженные значения.

Повторно проведя корреляционный анализ между количеством гипоперфузируемых легочных сегментов и функциональными показателями ПЖ (КДО, КСО и ФВ) у пациентов с объемом эмболии

от 3 до 7 БЛС, мы не выявили достоверной зависимости (коэффициенты корреляции составили, соответственно: $r=-0,07$; $r=0,02$; и $r=-0,18$).

Таким образом, можно говорить о наличии диссоциации между сократимостью ПЖ и объемом эмболии при средних значениях последней. Этот феномен может быть связан с вазоконстрикцией легочных артериол, которые не подверглись эмболизации [5]. Кроме того, известно, что повышенный тонус легочных артериол мышечного типа может иметь место не только в ближайшее время после эмболии, но и сохраняться в хронической фазе [6].

Одним из факторов возникновения легочного артериолоспазма при ТЭЛА может явиться и дисбаланс в системе гуморальных вазоактивных веществ [5]. К их числу относятся, например, вазоконстриктор эндотелин-1 (ЭТ1) и вазодилататоры — оксид азота (NO) и простаглицлин.

В нашем исследовании уровень эндотелина-1 в плазме крови у больных с ТЭЛА, по отношению к пациентам группы сравнения, был достоверно выше (рис. 1 А).

Эндотелин-1 — крупный полипептид эндотелиального происхождения, является одним из наиболее сильных вазоконстрикторов [7]. В ходе экспериментальных исследований, выполненных Lee J. et al. [8], было показано, что у животных с моделированной легочной эмболией уровень ЭТ-1 в плазме крови достоверно превышает таковой в контроле. Экспериментальные исследования экспрессии генов ЭТ-1 легочной тканью подтверждают роль данного вазоактивного вещества в патогенезе легочной гипертензии (ЛГ) при ТЭЛА. Вместе с тем, до сих пор не установлено, причиной или следствием повышенного легочного давления является повышенная продукция ЭТ-1 [9]. В то же время прессорное воздействие ЭТ-1 лимитируется экстракцией его компонентов легочной тканью и освобождением эндогенных вазодилататоров — простаглицлина I_2 и оксида азота. Уровни последних в настоящем исследовании также были достоверно более высокими, нежели в группе сравнения (рис. 1 Б, В).

Простаглицлин I_2 — продукт метаболизма арахидоновой кислоты с мощным вазодилатирующим эффектом, уровень которого в плазме крови оценивают по концентрации его стабильного метаболита — 6-кето-простаглицлина- $F1\alpha$. Простаглицлин- I_2 ингибирует высвобождение серотонина из тромбоцитов, а также снижает его захват легочной тканью.

Эндогенный оксид азота образуется из L-аргинина и молекулярного кислорода при помощи NO-синтаз. По своему действию NO является мощным вазодилататором, селективно действующим на сосуды малого круга кровообращения. Кроме того, оксид азота способен стимулировать либерацию эндотели-

ального простаглицлина и угнетать синтез тромбосана A_2 , что потенцирует вазодилатацию [10].

Результаты корреляционного анализа между объемом эмболии и биохимическими маркерами легочной гипертензии показали, что ни один из подвергнутых анализу гуморальных факторов не имел достоверной корреляции с количеством гипоперфузируемых легочных сегментов. В то же время концентрация эндотелина-1 достоверно отрицательно коррелировала с фракцией выброса ПЖ ($r=-0,22$). В данном аспекте полученные данные согласуются с результатами работы Gutte H. et al., в которой было показано, что у пациентов с ТЭЛА уровень ЭТ-1 в крови хорошо коррелирует с давлением в легочной артерии [9]. Группой исследователей под руководством Andeas Kjaer et al. из Копенгагена [11], было установлено, что уровень ЭТ-1 в плазме крови увеличивается в ответ на расширение объема правого желудочка и его перегрузку давлением. Необходимо отметить, что у пациентов с ТЭЛА именно правожелудочковая дисфункция ухудшает прогноз, а также приводит к увеличению смертности по сравнению с больными, имеющими нормальную функцию ПЖ. Концентрация стабильных метаболитов оксида азота имела отрицательную корреляционную связь с фракцией выброса ($r=-0,25$) и ударным объемом правого желудочка ($r=-0,25$). На наш взгляд, повышенную концентрацию NO у пациентов с ТЭЛА можно рассматривать как маркер легочной гипертензии, поскольку повышение уровня данного маркера является результатом активации индуцибельной и/или эндотелиальной формы NO-синтазы, которая, как известно, увеличивает свою активность при ЛГ [12] и гипоксии [13].

В данном исследовании нами не было обнаружено достоверной корреляционной связи между показателями функции ПЖ и уровнем стабильного метаболита простаглицлина I_2 6-keto-PGF- 1α . Мы связываем это с тем, что нормальный уровень данного маркера может наблюдаться как у пациентов без выраженного дисбаланса гуморальных факторов вазоконстрикции, так и у больных с истощенной простаглицлин-синтезирующей функцией легочного эндотелия [6].

Заключение

Резюмируя результаты работы, необходимо отметить, что наиболее информативными сцинтиграфическими показателями дисфункции ПЖ у пациентов с ТЭЛА являются: снижение фракции выброса, ударного объема, а также максимальной скорости изгнания и средней скорости наполнения правого желудочка. Полученные данные подтверждают нашу гипотезу о том, что выраженность правожелудочковой дисфункции далеко не всегда пропорциональна объему легочной эмболии при средних значениях последней. Особенно ярко отсутствие такой зависимости проявляется при среднем объеме эмболии,

когда клиническая картина наименее специфична, а нарушение функции правого желудочка может достигать значительной выраженности. Одной из причин такой диссоциации может быть вазоконстрикция легочных артериол, которые не подверглись эмболизации. Наличие корреляционных связей между сцинтиграфическими проявлениями сократительной дисфункции правого желудочка и уровнем вазоактивных субстанций свидетельствует об адекватности использования метода радионуклидной

томовентрикулографии для идентификации поражения правого желудочка у пациентов с ТЭЛА.

Благодарности

Авторы приносят искреннюю благодарность сотрудникам клинично-диагностической лаборатории НИИ кардиологии СО РАМН Суловой Т.Е., Трубачевой О.А., Кологривовой И.В. и Гусаковой А.М. за методическую помощь.

Работа выполнена при поддержке фонда РФФИ (номер гранта 09–04–99084–р_офи).

Литература

1. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S., et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2008; 29 (18):2276–2315.
2. Anderson F.A.Jr., Spencer F.A. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107:9–16.
3. Meer van der R.W., Pattynama P.M., van Strijen M.J., et al. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology*. 2005; 235 (3):798–803.
4. Daou D., Coaguila C., Helal B.O., et al. Repeatability of left and right ventricular function measured with ECG-gated blood-pool SPECT versus planar radionuclide cardiac angiography. *J. Nucl. Med.* 2001; 42:137–141.
5. Said S.I. Mediators and modulators of pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006; 291 (4):547–558.
6. Stratmann G., Gregory GA. Neurogenic and humoral vasoconstriction in acute pulmonary thromboembolism. *Anesth Analg.* 2003; 97 (2):341–34.
7. Gornazkov O.A. Endothelin in Cardiology: molecular, physiological and pathological aspects. *Kardiologija* 2001; 2:50–56. Russian (Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты. *Кардиология* 2001; 2:50–56).
8. Lee J., Chun Y., Lee I., et al. Pathogenic Role of Endothelin 1 in Hemodynamic Dysfunction in Experimental Acute Pulmonary Thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164:1282–1287.
9. Gutte H. Neuroendocrine activation and diagnostics in pulmonary embolism: Translational studies. *Dan Med Bull.* 2011; 58 (3): B4258.
10. Ignarro L.J., Cirino G., Casini A., et al. Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: an overview. *J. Cardiovasc Pharmacol.* 1999; 34 (6):879–886.
11. Kjaer A., Hesse B. Heart failure and neuroendocrine activation: diagnostic, prognostic and therapeutic perspectives. *Clin Phys Funct Imag.* 2001; 21:661–672.
12. Berger R.M., Geiger R., Hess J., et al. Altered arterial expression patterns of inducible and endothelial nitric oxide synthase in pulmonary plexogenic arteriopathy caused by congenital heart disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (6):1493–1499.
13. Fagan K.A., Morrissey B., Fouty B.W., et al. Upregulation of nitric oxide synthase in mice with severe hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Respir. Res.* 2001; 2 (5):306–313.

Possible causes of dissociation between pulmonary embolism volume and right ventricular dysfunction degree

Lishmanov Yu. B., Pankova A. N., Zavadovskiy K. V.

Aim. To study possible causes of the dissociation between pulmonary embolism volume and right ventricular (RV) dysfunction degree.

Material and methods. The main group included 37 patients with pulmonary embolism (PE); the comparison group consisted of 15 patients with coronary heart disease (CHD) and NYHA functional class (FC) I–II heart failure (HF). All participants underwent ventilation-perfusion lung scintigraphy, gated blood pool single photon emission computed tomography (GBPS), and the measurement of plasma levels of stable NO metabolites, endothelin-1, and 6-keto-prostaglandin (Pg) F_{1α}.

Results. In PE patients, RV contractility parameters were significantly lower than those in the comparison group. Among patients with moderate PE volume (3–7 bronchopulmonary segments), no correlation was observed between the number of hypoperfused segments and RV dysfunction degree. In PE patients, compared to the comparison group, plasma levels of endothelin-1, stable NO

metabolites, and stable prostacyclin metabolite 6-keto-Pg F_{1α} were significantly higher.

Conclusion. In PE patients, the most important GBPS parameters of RV dysfunction included reduced ejection fraction, stroke volume, peak ejection rate, and mean filling rate. The dissociation between PE volume and RV dysfunction degree could be caused by disturbed humoral regulation of pulmonary vascular tone.

Russ J Cardiol 2012, 3 (95): 28-32

Key words: pulmonary embolism, gated blood pool SPECT, right ventricle.

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

РАННИЕ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ

Барт Б. Я.¹, Дергунова Е. Н.², Вартанян Е. А.¹, Кульбачинская О. М.²

Цель. Изучение структурно-функционального состояния правого желудочка и параметров сердечно-лёгочной гемодинамики у больных ХОБЛ среднетяжёлого течения.

Материал и методы. В исследование включено 37 больных ХОБЛ и 20 здоровых лиц. Выполнялись необходимые клинические исследования – ФВД и ЭхоКГ.

Результаты. У пациентов выявлено увеличение толщины передней стенки и полости ПЖ возникающие уже при умеренном повышении СДЛА. Прекапиллярный гемодинамический тип ЛГ сопровождался достоверным повышением ЛСС ($p < 0,001$) и нормокинетическим типом гемодинамики у лиц с более длительным течением ХОБЛ.

Заключение. Нарушения процессов релаксации продольных волокон ПЖ являются самым ранним патологическим признаком, а начальные изменения глобальной дисфункции и продольной сократимости ПЖ предшествуют снижению его фракции выброса, являясь ранним критерием скрытой систолической дисфункции у лиц с длительным течением ХОБЛ среднетяжелого течения.

Российский кардиологический журнал 2012, 3 (95): 33-37

Ключевые слова: ХОБЛ, эхокардиография, функция правого желудочка.

¹ ГБОУ ВПО «РНИМУ» им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России, Москва, Россия; ² ДКЦ № 1 УЗ ЮЗАО ГУЗ, Москва, Россия.

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) является одной из важных медико-социальных проблем практически во всех странах, включая Россию, что обусловлено возрастающей частотой её развития, тяжестью течения и неблагоприятным прогнозом [1,2]. По данным ВОЗ, данная патология занимает четвертое место среди всех причин летального исхода, ежегодно от этого заболевания умирает около 2,75 миллиона человек [3]. Стойкие нарушения вентиляции по обструктивному типу, процессы хронического воспаления и мукоцилиарная дисфункция, структурная перестройка бронхиального дерева и микроциркуляторного русла приводят к прогрессированию заболевания и развитию прогностически неблагоприятных осложнений, частота и степень тяжести которых увеличиваются с нарастанием обструкции у больных ХОБЛ. В ряде исследований [2–4], указывается, что риск смерти от сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ повышен в 2–3 раза, что обуславливает высокую социально-экономическую и медицинскую значимость данного заболевания. Однако, несмотря на внедрение в клиническую практику современных диагностических методов исследования, касающихся вопросов ремоделирования сердца при ХОБЛ, многие вопросы ранней диагностики поражения сердца, особенно его правых отделов, остаются мало освещёнными. В последние годы появилась

Барт Б. Я. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии № 1 лечебного факультета; Дергунова Е. Н. – врач функциональной диагностики; Вартанян Е. А.* – к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии № 1 лечебного факультета; Кульбачинская О. М. – врач функциональной диагностики.

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

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЛГ – легочная гипертензия, СрДЛА – среднее давление в легочной артерии, ДЗЛК – давление заклинивания легочных капилляров, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за секунду, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФВД – функция внешнего дыхания, ПЖ – правый желудочек, КДР ПЖ – конечно-диастолический размер правого желудочка, ЛЖ – левый желудочек, ПСПЖ – передняя стенка правого желудочка, МКК – малый круг кровообращения, ЛСС – легочно-сосудистое сопротивление, ВТПЖ – выносящий тракт правого желудочка, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, НПВ – нижняя полая вена, ПП – правое предсердие, УО – ударный объем, МО – минутный объем, СИ – сердечный индекс.

Рукопись получена 06.04.2012

Принята к публикации 16.04.2012

возможность повышения достоверности диагностики раннего выявления ремоделирования сердца при ХОБЛ с помощью использования дополнительного импульсно-волнового режима тканевого доплера по эхокардиографии [5]. В то же время в литературе, как отечественной, так и зарубежной, имеются единичные сообщения, касающиеся использования этого метода исследования при ХОБЛ.

Целью настоящей работы явилось изучение структурно-функционального состояния правого желудочка и параметров сердечно-лёгочной гемодинамики у больных ХОБЛ среднетяжёлого течения.

Материал и методы

В настоящем исследовании обследовано 37 больных ХОБЛ среднетяжелого течения (29 мужчин и 8 женщин), которые были направлены в ДКЦ № 1 УЗ ЮЗАО ГУЗ г. Москвы на обследование. Диагноз ХОБЛ был выставлен в соответствии с критериями GOLD (2009). На момент исследования все больные находились в периоде ремиссии заболевания и получали по поводу ХОБЛ стандартную терапию. Больные были разделены на две группы: 1 группа (17 больных ХОБЛ среднетяжёлого течения, средний возраст – $53,5 \pm 2,3$ года, со стажем курения ≥ 10 пачка-лет), без признаков прекапиллярной ЛГ, согласно критериям European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) 2009 г. Среднее

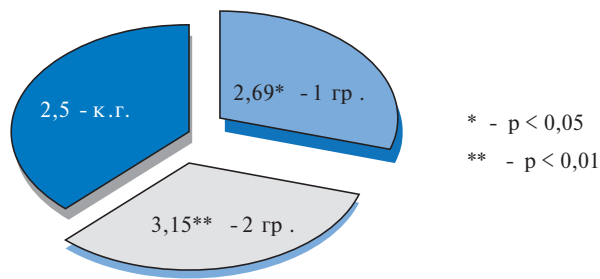


Рис. 1. Передне-задний размер ПЖ.

давление в легочной артерии (СрДЛА) $< 25,0$ мм рт.ст., давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛК) $< 15,0$ мм рт.ст.), 2 группа (20 больных среднетяжелого течения ХОБЛ, средний возраст — $64,7 \pm 1,8$ года, со стажем курения ≥ 20 пачка-лет, с признаками прекапиллярной ЛГ: СрДЛА $\geq 25,0$ мм рт.ст., ДЗЛК $< 15,0$).

Контрольную группу (к.г.) составили 20 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. В исследование не включали больных с выраженной клапанной регургитацией и стенозом клапанов, мерцательной аритмией, с тяжелой степенью обструкции (ОФВ1 $< 50\%$), с тяжелой формой артериальной гипертензии, больных, имеющих сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, сердечную недостаточность и др.). Всем больным проводилось исследование функции внешнего дыхания (ФВД), ЭхоКГ-исследование на аппарате TOSHIBA (Xario SSA-660A), учитывалось среднее значение из 3-х измерений синхронно с ЭКГ, во время спокойного выдоха. Исследование ПЖ проводили из левого парастернального доступа в позиции длинной оси ЛЖ в М-режиме и дополнительно получали изображение ПЖ из позиции короткой оси ЛЖ. Измеряли конечно-диастолический размер ПЖ (КДР ПЖ) на уровне хорд митрального клапана, толщину передней стенки (ПС) в диастолу. Расчёт такого гемодинамического показателя малого круга кровообращения (МКК), как лёгочное сосудистое сопротивление (ЛСС), проводился по формуле А. Abbas (2003) доплеровским методом: измеряли максимальную скорость трикуспидальной регургитации в постоянно-волновом режиме и интеграл линейной скорости в выносящем тракте ПЖ (ВТПЖ) в импульсно-доплеровском режиме, для получения кровотока в ВТПЖ контрольный объём располагали под створками лёгочной артерии.

Систолическое давление в ЛА (СДЛА) определяли с помощью постоянно-волновой доплерографии по скорости струи трикуспидальной регургитации. Сумма транстрикуспидального градиента и давления в правом предсердии (ПП) равнялась систолическому давлению в ПЖ (в отсутствии стеноза ЛА) и отражала систолическое давление в ЛА. Для оценки давления в ПП ориентировались на величину респираторного индекса нижней полой вены (НПВ). Оценка параметра глобальной систолической функ-

ции ПЖ проводилась по величине ударного объёма (УО) с расчётом минутного объёма (МО) и сердечного индекса (СИ) малого круга кровообращения на уровне сосудистого основания сердца в режиме импульсно-волнового доплера.

Оценку диастолической функции ПЖ проводили методом импульсно-волновой доплерографии по показателям транстрикуспидального кровотока, который исследовали из парастернального доступа по короткой оси на уровне аорты. А также из верхушечного доступа в 4-х камерной позиции, располагая контрольный объём в полости ПЖ между створками трикуспидального клапана при их открытии с регистрацией потока во время вдоха при спокойном дыхании на пяти последовательных сердечных циклах с определением скоростей потоков и их соотношения, с выявлением типа кровотока с нарушенным расслаблением ($E/A < 1$, ВИР > 80 мс и ДТ > 220 мс), измеряли пик Е (см/с) и пик А (см/с), время замедления пика Е (ДТ пика Е, мс), рассчитывали отношение E/A . Оценка глобальной продольной функции ПЖ проводилась по тканевому доплеру в импульсно-волновом (ИВ) режиме из верхушечного доступа от латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана (ФК ТК) в месте соединения свободной стенки ПЖ с передней створкой трикуспидального клапана (ТК), оценивались скоростные показатели движения фиброзного кольца (ФК) в см/с: S' , E' , A' , E/E' , время изоволюметрического сокращения ПЖ (ВИС', мс), время изоволюметрического расслабления ПЖ (ВИР', мс), время выброса (VB' , мс).

Контрольный объём размером 6–8 мм, располагался в центре исследуемого региона миокарда максимально параллельно ультразвуковому лучу, в нескольких последовательных циклах при спокойном дыхании пациента или во время короткой задержки дыхания для минимизации физиологических колебаний скоростей миокарда. Рассчитывался индекс глобальной функции ПЖ или Tei индекс ПЖ по формуле: $ВИР' + ВИС' / VB'$ [5]. Также проводилась оценка систолической функции ПЖ с помощью визуальной оценки глобальной сократимости из апикальной 4-х камерной позиции. Статистическую обработку показателей проводили с применением пакета прикладных программ «Statistic for Windows». Достоверность различия средних значений показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Все группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, величине АД, ЧСС. Спирометрические показатели функции внешнего дыхания: ОФВ1 и индекс Тиффно были снижены в первой группе на 23% и 31%, а во второй — на 35% и 38% соответственно по сравнению с контрольной ($p < 0,001$). Дан-

Таблица 1

Структурно-функциональные показатели правых отделов сердца у больных ХОБЛ

Показатели	Контрольная группа	1 группа	2 группа
ПСПЖ, мм.	4,92±0,09	5,1±0,08	6,12±0,03**
ЛСС, WU	1,39±0,07	1,57±0,01	2,04±0,05*
СДЛА, мм рт.ст.	27,3±0,9	29,5±0,7	37,6±1,3*
СрДЛА, мм рт.ст.	18,7±0,3	19,8±0,4	25,2±1,3*
СИ, мл/мин/м ²	2,78±0,09	3,89±0,01**	2,65±0,04
Е/А	1,25±0,04	0,95±0,05*	0,73±0,02**
Е/А'	0,97±0,02	0,76±0,01*	0,72±0,02*
ВИС'ПЖ, msec	47,5±3,5	65,4±1,3*	72,3±1,2 *
ВИР'ПЖ, msec	52,4±3,5	71,5±1,2*	77,5±1,4*

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой; ** $p < 0,01$ – в сравнении с контрольной группой.
Сокращения: ПСПЖ – передняя стенка правого желудочка; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; СрДЛА – среднее давление в легочной артерии; СИ – сердечный индекс; Е/А – соотношение двух пиков трансмитрального кровотока; Е/А' – соотношение диастолических скоростных показателей движения фиброзного кольца трикуспидального клапана; ВИС' – время изоволюметрического сокращения; ВИР' – время изоволюметрического расслабления ПЖ в импульсно-волновом режиме тканевого доплера.

ные показатели в контрольной группе соответствовали нормальным значениям (ОФВ 1–94% от должной величины, индекс Тиффно 85%).

Несмотря на то, что сложная геометрия правого желудочка затрудняет изучение его количественных параметров, двухмерная эхокардиография является доступным методом для оценки функции ПЖ и обеспечивает достоверную информацию о его размерах, структуре и функции [6].

В 1 группе больных величина передне-заднего размера ПЖ по ЭхоКГ достигала значения $2,69 \pm 0,02$ см, что было несколько выше контрольной группы – $2,5 \pm 0,02$ см ($p < 0,05$), а средние значения данного показателя во второй группе были значительно выше – $3,15 \pm 0,04$ ($p < 0,01$) см. (рис. 1).

У больных второй группы по сравнению с контрольной ($4,92 \pm 0,09$ мм), выявлены достоверные признаки гипертрофии передней стенки ПЖ до $6,12 \pm 0,03$ мм $p < 0,01$, а также незначительное увеличение до $5,1 \pm 0,08$ мм в 1 группе (табл. 1). У больных ХОБЛ в обеих группах выявлено наличие существенных и достоверных признаков ремоделирования правых отделов сердца, о чем свидетельствовали следующие параметры ЭхоКГ: увеличение толщины передней стенки и полости правого желудочка по сравнению

с контрольной группой, что совпадает с результатами других авторов [7,8]. Процессы структурно-функционального изменения ПЖ у больных ХОБЛ возникают уже при умеренном повышении СДЛА. Преодоление повышенного давления в системе малого круга кровообращения на ранних стадиях заболевания компенсируется не только увеличением размера и объема, но и развитием гиперфункции желудочка с усилением его насосной функции. В нашей работе было выявлено достоверное повышение уровня систолического давления в легочной артерии во второй группе больных ($37,6 \pm 1,3$ мм рт.ст.) и среднего давления ($25,2 \pm 1,3$ мм рт.ст.) по сравнению с контрольной группой ($27,3 \pm 0,9$ мм рт.ст.; $p < 0,05$ и $18,7 \pm 0,3$ мм рт.ст. $p < 0,05$) с небольшим недостоверным ростом этих величин в первой группе – до $29,5 \pm 0,7$ мм рт.ст. и $19,8 \pm 0,4$ мм рт.ст., соответственно (табл. 1).

Легочная гипертензия, выявленная у больных ХОБЛ, носила в большинстве случаев умеренный характер, о чем сообщается в работах и других авторов [9,10]. В результате проведенного корреляционного анализа была установлена тесная корреляционная связь между значениями СДЛА и размерами правого желудочка (ПЗР ПЖ), СДЛА и толщиной передней стенки ПЖ у больных ХОБЛ ($r = 0,68$ и

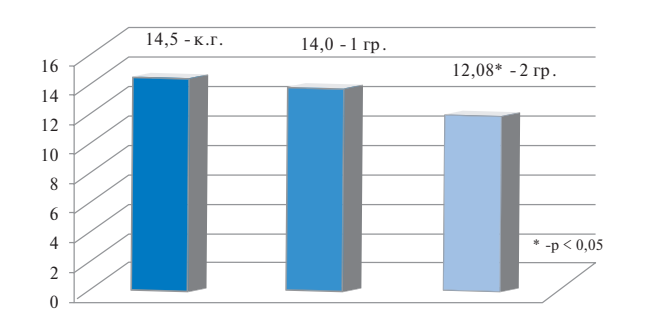


Рис. 2. Максимальная систолическая скорость латеральной части ФКТК (ТД)-S'.

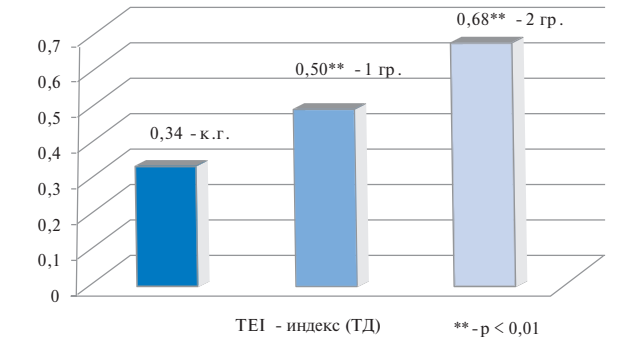


Рис. 3. TEI – индекс (ТД).

$r=0,74$): то есть, чем выше давление в малом круге кровообращения, тем больше была степень структурной перестройки ПЖ у больных ХОБЛ.

Согласно рекомендациям АСС/АНА [11], лёгочная гипертензия у больных ХОБЛ относится к прекапиллярному гемодинамическому типу, т.е. сопровождается первичным повышением артериального и артериолярного сопротивления в лёгочном колене малого круга кровообращения и нормальной величины давления заклинивания лёгочных капилляров. Достоверные ($p<0,05$) различия средних показателей ЛСС были выявлены у больных второй группы — $2,04\pm 0,05$ WU — по сравнению с контрольной и первой группами соответственно ($1,39\pm 0,07$ и $1,57\pm 0,01$ WU). Полученные нами результаты были аналогичны тем, которые приводят другие авторы [11,12]. Они подтверждают, предположение о том, что своевременная диагностическая оценка легочного сопротивления является важным моментом контроля компенсаторного механизма адаптации и наиболее точным отражением постнагрузки для правого желудочка у больных с лёгочной гипертензией. В основе ЛГ и формирования гипертрофии миокарда правого желудочка у больных ХОБЛ лежит увеличение сердечного выброса на фоне постепенного роста ЛСС. В нашем исследовании было выявлено достоверное увеличение СИ ($3,89\pm 0,01$; $p<0,01$) с признаками гиперкинетического типа гемодинамики малого круга кровообращения у больных в первой группе по сравнению с контрольной — $2,78\pm 0,09$ и нормокINETический тип гемодинамики с величиной СИ $2,65\pm 0,04$ у больных 2 группы.

Исследование транстрикуспидального потока у всех обследованных больных выявило наличие гипертрофического типа нарушения диастолической функции ПЖ. Нарушение процессов релаксации наблюдалось уже на начальных стадиях заболевания, в первой группе отношение $E/A = 0,95\pm 0,05$ ($p<0,05$), с максимальным нарушением диастолической функции у пациентов второй группы, что связано с замедлением снижения давления в ПЖ вследствие нарушения расслабления миокарда желудочка с отношением $E/A = 0,73\pm 0,02$ ($p<0,01$) (табл. 1).

Учитывая сложную конфигурацию ПЖ, для оценки его функции, в современной ЭхоКГ все большее практическое значение приобретает метод тканевой импульсной доплерографии (ТИД), параметры которого могут служить достаточно точными критериями количественной оценки систоло-диастолической (глобальной) продольной функции ПЖ, измеряя амплитуду и скорость перемещения трикуспидального кольца. В ряде исследований получены первые доказательства того, что использование этого метода может способствовать ранней диагностике скрытой систолической и диастолической продольной дисфункции ПЖ [13–15]. Использование ткане-

вого доплера в оценке функционального ремоделирования правых отделов сердца позволяет более достоверно выявить и оценить диастолическую дисфункцию ПЖ с учётом отношения E'/A' . У наблюдавшихся нами больных это отношение достоверно снижалось как в первой ($0,76\pm 0,01$), так и во второй группе ($0,72\pm 0,02$), по сравнению с контрольной — $0,97\pm 0,02$ ($p<0,05$), что свидетельствует о нарушении продольной диастолической функции ПЖ уже в раннем периоде заболевания (табл. 1). По некоторым данным [6,15], снижение соотношения E'/A' ($<1,0$) у здоровых людей наступает раньше (уже в возрасте 40–49 лет), чем снижение соотношения E/A ($<1,0$; в возрасте 60–69 лет), а диастолические показатели движения фиброзного кольца трикуспидального клапана не зависят от ЧСС, систолического АД и фракции выброса ПЖ, что повышает их диагностическую значимость.

Для выявления ранних нарушений глобальной продольной сократимости ПЖ нами проводилось измерение максимальной систолической скорости латеральной части базального сегмента правого атриовентрикулярного фиброзного кольца, так как движение этой области отражает сокращение продольных мышечных волокон ПЖ и соответствует движению основания ПЖ в сторону верхушки. Во 2 группе больных отмечалось достоверное снижение скоростных показателей систолической функции ПЖ ($12,08\pm 0,5$ см/с) в сравнении с контрольной группой ($14,5\pm 0,08$ см/с, $p<0,05$), без достоверных изменений в 1 группе ($14,0\pm 0,1$ см/с) (рис. 2).

В ряде исследований было показано [5, 15], что снижение амплитуды максимальной систолической скорости движения S' фиброзного кольца трикуспидального клапана предшествует снижению фракции выброса ПЖ и имеется высокая корреляция систолической скорости (определяемой при помощи импульсно-волнового режима тканевого доплера) с глобальной продольной сократимостью правого желудочка.

Одним из методов оценки глобальной функции ПЖ является расчет Tei -индекса ПЖ, равного сумме периода изоволюметрического сокращения, периода изоволюметрического расслабления, деленной на общее время изгнания с использованием импульсно-волнового режима тканевого доплера. [15]. В нашем исследовании Tei -индекс ПЖ был достоверно выше как в первой группе больных — $0,50\pm 0,01$, так и во второй — $0,68\pm 0,01$ по сравнению с контрольной — $0,34\pm 0,01$ ($p<0,01$). Наибольшее значение миокардиального индекса наблюдалось во второй группе, что свидетельствует о раннем нарушении систоло-диастолической функции правого желудочка.

У всех групп больных наблюдалось достоверное увеличение интервалов ВИС' до $65,4\pm 1,3$ и

72,3±1,2 мсек в 1 и 2 группе, соответственно, против группы контроля — 47,5±3,5 ($p<0,05$) и диастолического интервала ВИР' до 71,5±1,2 и 77,5±1,4 мсек в 1 и 2 группе, соответственно, ($p<0,05$), по сравнению с группой контроля (табл. 1), что также свидетельствует о ранней дисфункции ПЖ у больных ХОБЛ.

Кроме того, известно, что ВИР' базального сегмента свободной стенки ПЖ достаточно тесно коррелирует с давлением в легочной артерии и его нормальные значения позволяют с высокой долей вероятности исключить легочную гипертензию [10], а Tei-индекс ПЖ в импульсно-волновом режиме тканевого доплера уже на ранней стадии заболевания сопровождается ростом его значения и считается критерием скрытой глобальной дисфункции при сохраненной фракции выброса ПЖ [15].

Заключение

1. Нарастание структурно-функциональных изменений ПЖ у больных ХОБЛ от бессимптомной его дисфункции к адаптивному ремоделированию про-

исходит по мере прогрессирования болезни, и количественную оценку этих изменений следует проводить с применением тканевой доплерографии.

2. Начальные признаки адаптивных изменений миокарда ПЖ у больных ХОБЛ характеризуются гиперкинетическим типом гемодинамики МКК без достоверных признаков повышения постнагрузки с нарушением процессов релаксации его продольных волокон как раннего признака функционального нарушения, с последующей глобальной диастолической дисфункцией.

3. Патологические процессы на этапе компенсации сопровождаются экстенсивным структурным ремоделированием ПЖ, позволяющим поддерживать сердечный выброс в покое в пределах нормальных значений, несмотря на нарастающую постнагрузку на фоне умеренной легочной гипертензии, начальными изменениями глобальной дисфункции и продольной сократимости ПЖ, как раннего признака его скрытой систолической дисфункции при сохраненной фракции выброса.

Литература

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2009. \www.goldcopd.org\.
- Chuchalin A. G. Chronic obstructive illness of lungs. M.: Atmosphere, 2008. 567p. Russian (Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь лёгких. М.: Атмосфера, 2008. 567 с).
- Avdeev S. N. Chronic obstructive illness of lungs: The pocket management for practical doctors. 2nd prod. M.: Atmosphere, 2010, 160p. Russian (Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь лёгких: Карманное руководство для практических врачей. 2-е изд. М.: Атмосфера, 2010, 160 с).
- Avdeev S. N. COPD and cardiovascular diseases. Pulmonology, 2008; 1:5–10. Russian (Авдеев С. Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания. Пульмонология, 2008; 1:5–10).
- Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. Feigenbaum's echocardiography. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- Konstantinos Triantafyllou, Athanasios Kranidis, Elias Karabinos, Harris Grassos and Dimitrios. Clinical Implications of the Echocardiographic Evaluation of Right Ventricular Function on the Long Axis Using Newer Techniques. Hellenic J Cardiol 2010; 51: 42–48.
- Higenbottam T. Pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: a case for treatment. Proc Am Thorac Soc. 2005; 2:12–9.
- Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. 2005; 2:20–2.
- Avdeev S. N. Pulmonary hypertension at chronic respiratory diseases. Pulmonology and allergology 2010; 2: page 2–10. Russian (Авдеев С. Н. Легочная гипертензия при хронических респираторных заболеваниях. Пульмонология и аллергология 2010; 2: с. 2–10).
- Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009; 30:2493–2537.
- ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association Vallerie V. McLaughlin, Stephen L. Archer, David B. Badesch, Robyn J. Barst, J. Am. Coll. Cardiol. 2009; 53; 1573–1619; originally published online Mar 30, 2009;
- Simonneau G., Galie N., Rubin L. J. et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 12:5S 12S.
- The Task Force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2004; 25:24:2243–2278.
- V. I. Baksheev, N. M. Kolomojets, G. F. Tursunova. Clinical value of modern techniques of echocardiographic research of the right departments of heart. Clinical medicine 2006; 10:16–23. Russian (В. И. Бакшеев, Н. М. Коломоец, Г. Ф. Турсунова. Клиническое значение современных методик эхокардиографического исследования правых отделов сердца. Клиническая медицина 2006; 10:16–23).
- Ruxandra Jurcut, Sorin Giusca, Andre' La Gerche The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010? European Journal of Echocardiography (2010) 11, 81–96.

Early echocardiographic markers of structural and functional right ventricular remodelling in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Bart B. Ya., Dergunova E. N., Vartanyan E. A., Kulbachinskaya O. M.

Aim. To study right ventricular (RV) structure and function, as well as cardiac and pulmonary hemodynamic parameters, in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of moderate severity.

Material and methods. The study included 37 COPD patients and 20 healthy controls. All participants underwent echocardiography (EchoCG) and the assessment of lung function (LF).

Results. COPD patients demonstrated an early increase in anterior RV wall thickness and RV chamber volume, already at the stage of moderate elevation in pulmonary artery systolic pressure. Pre-capillary hemodynamic variant of pulmonary hypertension was characterised by a significant increase in pulmonary vascular resistance ($p<0,001$) and normokinetic hemodynamic type in patients with a longer COPD duration.

Conclusion. Disturbed relaxation of RV longitudinal fibres is the initial pathological change, followed by global RV dysfunction and disturbed transverse RV contractility. These markers, which precede RV ejection fraction reduction, could be regarded as early criteria of latent systolic dysfunction in patients with a longer duration of moderately severe COPD.

Russ J Cardiol 2012, 3 (95): 33-37

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, echocardiography, right ventricular function.

¹N. I. Pirogov Russian Research Medical University, Moscow, Russia; ²Diagnostic and Clinical Centre No. 1, South-Western Autonomous Okrug, Moscow, Russia.

МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И НА ФОНЕ НОРМАЛИЗАЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Кириченко А. А., Аверьянова И. М.

Цель. Изучение состояния микроциркуляторного русла (МЦР) при лечении артериальной гипертензии (АГ) с достижением целевого уровня АД.

Материал и методы. Обследовано 75 пациентов с эссенциальной АГ, не получавших регулярной антигипертензивной терапии. Всем пациентам назначалась антигипертензивная терапия, позволившая достигнуть целевого уровня АД. Эффективность лечения контролировалась с помощью измерения «офисного» АД, проведения СМАД и анализа дневников самоконтроля пациентов. Анализ микроциркуляторных нарушений проводился на основе результатов биомикроскопии конъюнктивы глаза (БМСКГ).

Результаты. У всех обследованных пациентов при БМСКГ выявлены выраженные изменения микрогемоциркуляции.

Заключение. Антигипертензивная терапия с достижением целевого уровня АД достоверно улучшает функционирование МЦР.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, биомикроскопия конъюнктивы глаза, микроциркуляция.

Кафедра терапии ГОУ ДПО РМАПО, Москва, Россия.

Кириченко А. А.* – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, Аверьянова И. М. – аспирант кафедры.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): a2.kirichenko@gmail.com

АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, БМСКГ – биомикроскопия конъюнктивы глаза, МЦР – микроциркуляторное русло, МЦ – микроциркуляция, СМАД – суточное мониторирование артериального давления, КИМ – конъюнктивальный индекс микроциркуляции.

Рукопись получена 06.04.2012

Принята к публикации 16.04.2012

Российский кардиологический журнал 2012, 3 (95): 38-41

Артериальная гипертензия – один из главных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, и фармакологическая терапия повышенного АД является основой профилактики неблагоприятных исходов заболевания [1–3]. Однако до сих пор недостаточно изучена возможность обратного развития изменений, обусловленных АГ, при нормализации АД.

Основную опасность представляют связанные с АГ поражения сосудов [2,4]. Микроциркуляторное русло одно из первых подвергается усиленной нагрузке при АГ и в нем закономерно происходят серьезные изменения. Состояние этой системы чрезвычайно важно для всех органов и тканей – как для обеспечения их функций, так и для выживания [5–7]. Для исследования нарушений микроциркуляции в клинической практике широко используется легкодоступный и достаточно информативный объект биомикроскопии – микрососудистое русло конъюнктивы глазного яблока. Характер и выраженность изменений сосудов бульбарной конъюнктивы при различных заболеваниях внутренних органов с большой достоверностью позволяют судить об активности патологического процесса, его тяжести, следить за эффективностью терапии и особенностью действия различных групп препаратов.

Целью нашего исследования явилась динамика состояния МЦР на фоне проведения антигипертензивной терапии.

Материал и методы

Обследование пациентов проводилось на базе кардиологического отделения ЦКБ № 1 ОАО «РЖД».

Было обследовано 75 пациентов от 30 до 72 лет, средний возраст – 54,9±8,3 года. Из них 10 (13,3%)

мужчин и 65 (86,7%) женщин. Все пациенты с эссенциальной АГ 2 стадии; большинство – 49 (65,3%) с АГ 3 степени и 26 (34,7%) – с АГ 2 степени. Стаж гипертензии составил от 5 до 30 лет, в среднем – 12,1±6,3 года.

В исследование не включались пациенты с симптоматической АГ, с сахарным диабетом, подагрой, с хроническими заболеваниями почек, со стенокардией и перенесшие инфаркт миокарда или ОНМК в течение 6 месяцев до начала исследования, с сердечной недостаточностью III–IV ФК по NYHA.

Пациенты, включенные в исследование, исходно не получали регулярной антигипертензивной терапии.

У 40 пациентов антигипертензивную терапию начинали с назначения 10 мг небиволола (Небилет®, Берлин-Хеми/Менарини, Германия) – бета-адреноблокатора (БАБ) третьего поколения и у 35 – с 15 мг зофеноприла (Зокардис®, Берлин-Хеми/Менарини, Германия) – ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Если после 2 недель монотерапии не было достаточного снижения АД, к терапии добавляли 25 мг гипотиазида. При недостаточной выраженности антигипертензивного эффекта после 2 недель терапии двумя препаратами к терапии добавляли 10 мг лерканидипина – блокатора медленных кальциевых каналов, производное дигидропиридинового ряда (Леркамен®, Берлин-Хеми/Менарини, Германия).

Динамический контроль состояния пациентов осуществлялся с помощью дневников самоконтроля АД, измерения «офисного» АД по стандартной методике, анализа результатов СМАД (неинвазивный носимый монитор АД и ЧП МДП-НС-02 ООО «ДМС

Таблица 1

Конъюнктивальные индексы микроциркуляции до начала лечения ($M \pm m$)

Показатель КИМ в баллах	Контрольная группа (n=7)	Пациенты с АГ (n=75)	Нарушения МЦ	
			Резко выраженные (n=69)	Выраженные (n=6)
Сосудистый	14,7±2,8	24,0±2,7	24,4±2,4	19,3±0,8
Внутрисосудистый	5,6±1,2	6,4±1,8	6,6±1,7	4,4±1,4
Общий	20,1±3,6	33,2±4,6	33,9±4,1	25,3±1,1

Передовые Технологии», с обработкой результатов компьютерной программой той же системы).

Состояние микроциркуляции оценивалось с помощью компьютерной TV–биомикроскопии сосудов глазного яблока. Выраженность микроциркуляторных расстройств оценивалась в баллах по унифицированной схеме с расчетом сосудистого и внутрисосудистого индексов, а также их суммы – общего конъюнктивального индекса микроциркуляции (КИМ сосудистый, внутрисосудистый и общий). На основе анализа результатов биомикроскопии сосудов конъюнктивы (БМСК) у здоровых и пациентов с различными соматическими заболеваниями предложена градация значений общего КИМ: норма – до 13,5 балла; умеренно выраженные изменения – 13,5–20,0 баллов; выраженные изменения – 20,1–26,9 балла; резко выраженные изменения – более 27 баллов.

Поскольку за нормальные значения обычно принимают результаты, полученные при обследовании здоровых молодых людей, для сравнения выявленных изменений микроциркуляторного русла у пациентов

с АГ мы использовали данные исследования небольшой контрольной группы (n=7), которую составили практически здоровые лица в возрасте от 40 до 60 лет, в среднем – 50,1±6,9 года.

Статистический анализ и обработка данных проводились с помощью STATISTICA 6,0 (Stat Soft Inc.). Рассчитывались средние величины, стандартные отклонения. Достоверность различий между группами оценивали по t–критерию Стьюдента и по критерию знаковых рангов Вилкоксона при $p < 0,05$. Взаимосвязь параметров оценивали путем расчета коэффициента корреляции.

Результаты

По результатам БМСКГ у лиц контрольной группы, не страдающих АГ, КИМ общий составил в среднем 20,1±3,6 балла, что соответствует умеренно выраженным изменениям (норма КИМ общего – до 13,5 балла). У пациентов с АГ исходно выявлены достоверно более выраженные изменения: КИМ общий в среднем равнялся 33,0±5,1 балла ($p < 0,05$). У 92% пациентов (n=69) выявлены резко выражен-

Таблица 2

Показатели САМД на фоне антигипертензивной терапии

Показатель	До начала терапии (n=75)	Через три месяца терапии (n=75)	Через шесть месяцев терапии (n=75)
Среднесуточный САД мм рт.ст.	138,5±13,9	121,9±12,6	119,9±10,5
Среднесуточный ДАД мм рт.ст.	82,0±9,8	75,1±8,5	72,9±7,5
Гипертонический ИВ САД, %	59,5±31,0	24,9±26,6	18,7±21,3
Гипертонический ИВ ДАД, %	47,2±33,6	26,4±24,1	18,0±19,3
Вариабельность САД, мм рт.ст.	14,7±3,9	13,2±3,4	13,5±3,6
Вариабельность ДАД, мм рт.ст.	11,4±2,8	11,3±2,4	11,1±2,6
Средний дневной САД мм рт.ст.	142,9±15,3	125,6±13,6	124,6±10,1
Средний дневной ДАД мм рт.ст.	86,2±10,6	78,8±9,1	77,2±7,8
Гип. дневной ИВ САД, %	51,9±34,3	19,4±25,7	14,6±19,4
Гип. дневной ИВ ДАД, %	38,6±35,2	18,3±23,8	12,2±18,2
Вариаб. дневная САД, мм рт.ст.	13,4±4,2	11,9±3,3	12,2±3,5
Вариаб. дневная ДАД, мм рт.ст.	9,9±2,8	9,9±2,7	9,6±2,7
Средний ночной САД мм рт.ст.	130,5±14,3	114,8±12,5	111,3±12,8
Средний ночной ДАД мм рт.ст.	74,6±10,3	68,2±8,7	65,1±8,2
Гип. ночной ИВ САД, %	72,5±33,1	34,7±34,6	26,6±32,4
Гип. ночной ИВ ДАД, %	62,4±35,4	41,4±33,0	29,4±30,0
Вариаб. ночная САД, %	11,3±3,9	10,3±3,8	10,5±3,9
Вариаб. ночная ДАД, %	9,2±3,6	8,7±3,1	8,9±3,1

Таблица 3

Динамика конъюнктивных индексов микроциркуляции у больных АГ на фоне антигипертензивной терапии ($M \pm m$)

Показатель КИМ в баллах	Контрольная группа (n=7)	До начала лечения (n=75)	Через три месяца лечения (n=75)	Через шесть месяцев лечения (n=75)
Сосудистый	14,7±2,8	24,0±2,7	20,6±2,7	18,2±2,9
Внутрисосудистый	5,6±1,2	6,4±1,8	5,4±1,3	4,6±1,1
Общий	20,1±3,6	33,2±4,6	28,1±3,6	24,3±3,5

ные изменения микрогеморегуляции, у 8% пациентов (n=6) выраженные изменения (табл. 1).

До начала лечения сосудистые расстройства были представлены спазмом артериол и метартериол — $2,5 \pm 0,7$ балла (в контрольной группе — $2,1 \pm 0,7$), уменьшением просвета прекапилляров и капилляров, запустением (феномен редификации) капиллярной сети — $3,8 \pm 0,5$ балла ($2,0 \pm 1,4$), расширением посткапилляров и венул — $2,9 \pm 0,8$ балла ($1,6 \pm 0,8$), что свидетельствует о выраженных вазомоторных нарушениях. Меняется форма сосудов — извитость артериол и метартериол вплоть до образования сосудистых клубочков — $2,9 \pm 0,7$ балла ($2,4 \pm 0,5$), извитость прекапилляров, капилляров — $2,9 \pm 0,7$ балла ($1,9 \pm 0,8$), посткапилляры и венулы с неравномерностью калибра, выпячиванием стенок с образованием микроаневризм — $3,6 \pm 0,7$ балла ($2,7 \pm 1,0$); функционируют артериоло-венулярные шунты — $1,9 \pm 0,9$ балла ($1,0 \pm 0$).

Внутрисосудистые изменения заключались в изменении скорости движения эритроцитов — в первую очередь, в мелких венулах и капиллярах — $2,9 \pm 0,9$ балла ($1,8 \pm 0,7$), а также в агрегации эритроцитов (сладж-феномен) — $2,4 \pm 0,9$ балла ($1,6 \pm 0,5$).

Периваскулярные расстройства выявлены у 61,3% (n=46) в основном в виде остаточных изменений после микрокровоизлияний в конъюнктиву глаза, липидных пятен, реже — диапедеза эритроцитов и периваскулярного отека. С увеличением возраста достоверно ($p < 0,05$) растет количество пациентов с периваскулярными изменениями, выявляемыми при БМСК; в возрасте до 55 лет таких пациентов было 47,4% (n=18), среди пациентов в возрасте свыше 55 лет — 75,7% (n=28). По данным СМАД, у пациентов с наличием внесосудистых изменений при БМСК отмечен более высокий среднесуточный уровень САД — $140,6 \pm 15,1$ и $135,1 \pm 11,2$ мм рт.ст., соответственно (различие статистически недостоверно). Среднесуточный уровень ДАД в обеих группах пациентов оказался одинаков — $81,9 \pm 9,4$ и $82,2 \pm 10,5$ мм рт.ст.

У лиц контрольной группы периваскулярные изменения отсутствовали.

На фоне проводимой терапии цифры АД достоверно ($p < 0,05$) снизились и в течение трех месяцев

практически у всех пациентов были достигнуты его целевые значения (табл. 2). Существенно снизились показатели «нагрузки давлением» как в дневное, так и в ночное время.

На фоне нормализации АД при проведении лечения достигнуто достоверное ($p < 0,05$) уменьшение значений конъюнктивных индексов. Динамика значений конъюнктивных индексов на фоне терапии представлена в таблице 3.

После шести месяцев регулярной антигипертензивной терапии на фоне нормализации АД состояние микроциркуляции значительно улучшилось, значения КИМ приблизились к показателям контрольной группы, хотя, согласно установленным пределам, схемы микрогеморегуляции все еще соответствовали выраженным изменениям МЦ русла. Влияние антигипертензивной терапии на улучшение функционирования МЦ русла не зависело от длительности АГ и возраста пациентов.

При достижении целевых значений АД улучшение функционирования МЦ русла обусловлено, в основном, нормализацией диаметра прекапилляров и капилляров, увеличением числа функционирующих капилляров. Выраженность этих микроциркуляторных нарушений уже через три месяца терапии с исходных $3,8 \pm 0,5$ баллов уменьшилась до $2,8 \pm 0,9$, а через шесть месяцев — до $2,3 \pm 0,9$ балла. Изменения диаметра посткапилляров и венул (исходно — $2,9 \pm 0,8$ баллов) к третьему месяцу терапии уменьшились до $2,7 \pm 0,7$ балла, к шестому месяцу — до $2,1 \pm 0,8$ балла. Уменьшение извитости сосудов отмечено лишь у отводящих сосудов — посткапилляров и венул с исходных $2,9 \pm 0,7$ до $2,7 \pm 0,5$ балла, артериоло-венулярное соотношение сократилось через три месяца до $2,7 \pm 0,7$ балла и через шесть месяцев терапии — до $2,2 \pm 0,7$ балла. Улучшилась реология крови: уменьшилась выраженность агрегации эритроцитов, исчезновение сладж-феномена у большинства пациентов, восстановление нормальной скорости движения эритроцитов. К третьему месяцу терапии выявляемость внесосудистых расстройств снизилась до 37,3% (n=28), сохранились остаточные элементы кровоизлияний в конъюнктиву и липидные пятна. За 6 месяцев наблюдения у пациентов не зарегистри-

стрировано появления свежих периваскулярных элементов.

Заключение

В процессе нашего исследования у всех пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией 2–3 степени при БМСК были выявлены резко выраженные

изменения микроциркуляции. На фоне антигипертензивной терапии и достижения целевых значений АД отмечено значительное улучшение параметров микроциркуляции, достоверное уменьшение значений КИМ ($p < 0,05$). Через шесть месяцев терапии значения КИМ приблизились к показателям сопоставимой по возрасту группы лиц с нормальным уровнем АД.

Литература

1. World Health Organization, International Society on Hypertension Writing Group on Hypertension Writing Group. 2003. World Health Organization (WHO) International Society on Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. J. Hypertens. 2003; 21:1983–1992.
2. 2003 European Society of Hypertension (ESH) European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21:1011–1053.
3. Chobanian A., Barkis G., Black H., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. JAMA 2003; 289: 2560–2572.
4. Kobalava Z. D., Kotovskaja J. V., Moiseyev V. S. Arterial hypertension. Keys to diagnostics and treatment. M: GEOTAR-MEDIA, 2009. 864 с. Russian (Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Моисеев В. С. Артериальная гипертония. Ключи к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 864 с.).
5. Wells R. The microcirculation in clinical medicine. Academic Press. New York, London. 1973: 322 p.
6. Chernuh A. M., Aleksandrov P. N., Alexeev O. V. Mikrocirkulation. M: Medicine, 1975. 445 p. Russian (Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О. В. Микроциркуляция. М.: Медицина, 1975. 445 с.).
7. Kozlov V. I., Azizov G. A., Gurov O. A. Computer TV-microscopy vessels of the conjunctiva in an estimation of blood microcirculation: Guide for Physicians. M: 2004. 25 с. Russian (Козлов В. И., Азизов Г. А., Гурова О. А. Компьютерная ТВ-микроскопия сосудов конъюнктивы в оценке состояния микроциркуляции крови: Пособие для врачей. М.: 2004. 25 с.).

Microcirculation in arterial hypertension: effects of blood pressure control with antihypertensive therapy

Kirichenko A. A., Averyanova I. M.

Aim. To study the microcirculation (MC) status during arterial hypertension (AH) treatment and after the achievement of target blood pressure (BP) levels.

Material and methods. The study included 75 patients with essential AH, but without previous regular antihypertensive therapy. In all participants, antihypertensive treatment was started, which resulted in the achievement of target BP levels. Treatment effectiveness was assessed via the office BP measurement, 24-hour BP monitoring, and self-control diary data. MC dynamics was assessed with conjunctival biomicroscopy (CBMS).

Results. In all participants, CBMS demonstrated MS disturbances.

Conclusion. BP control with antihypertensive therapy significantly improves MC parameters.

Russ J Cardiol 2012, 3 (95): 38-41

Key words: arterial hypertension, conjunctival biomicroscopy, microcirculation.

Therapy department, Russian Medical Academy of Post-Degree Education, Moscow, Russia.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛИЗА ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ КАРДИАЛЬНОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ II ТИПА

Лунина Е. Ю., Петрухин И. С.

Цель. Оценить диагностическую ценность показателей спектрального анализа вариабельности ритма сердца (ВРС) для выявления кардиальной автономной нейропатии (КАН) у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД-2) в зависимости от наличия метаболического синдрома (МС).

Материал и методы. Обследовано 157 больных СД-2 с применением спектрального анализа 5-минутных записей ВРС. МС диагностировали по критериям ВОЗ, КАН – при наличии патологических результатов 2 и более тестов Эвинга (дыхательная проба, маневр Вальсальвы, ортостатическая проба с оценкой артериального давления и частоты сердечных сокращений). Проводили построение характеристических кривых для показателей общей мощности ТР и мощности высокочастотного компонента HF ВРС.

Результаты. Распространенность КАН составила 57,6% и 87,1% у больных без МС и с МС, соответственно. Площадь под характеристическими кривыми показателей ТР и HF у больных без МС составила 0,84 и 0,90, соответственно, и была выше, чем у больных с МС (0,78 и 0,89, соответственно). Анализ характеристических кривых позволил выделить точки разделения пациентов на имеющих и не имеющих КАН в зависимости от наличия у них МС. Операционные характеристики показателей ТР и HF были несколько ниже у пациентов с МС.

Заключение. Оценка показателей спектрального анализа ВРС у больных СД-2 является высокоинформативным тестом для диагностики КАН. Пороговые значения показателей ВРС и их операционные характеристики различаются у пациентов в зависимости от наличия МС.

Российский кардиологический журнал 2012, № 3 (95): 42-46

Ключевые слова: вариабельность ритма сердца, сахарный диабет, кардиальная автономная нейропатия, диагностика.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тверская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития России, Тверь, Россия.

Лунина Е. Ю.* – к. м. н., ассистент кафедры поликлинической терапии и основ доказательной медицины, Петрухин И. С. – д. м. н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и основ доказательной медицины, руководитель работы.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): elena_lunina@tvergma.ru, 170036, г. Тверь, Санкт-Петербургское шоссе, д. 115, корп. 1, офис 209.

ВРС – вариабельность ритма сердца, КАН – кардиальная автономная нейропатия, МС – метаболический синдром, СД (СД-2) – сахарный диабет 2-го типа.

Рукопись получена 09.02.2012

Принята к публикации 16.04.2012

Диабетическая кардиальная автономная нейропатия (КАН) – одно из наиболее редко диагностируемых осложнений сахарного диабета 2-го типа (СД-2), несмотря на ее существенное негативное влияние на выживаемость и качество жизни больных [1–3]. Согласно современным представлениям, важное место в развитии КАН отводится гиперинсулинемии/инсулинорезистентности [4]. Известно, что СД-2 является одним из компонентов метаболического синдрома (МС), в формировании которого ведущую роль также играет инсулинорезистентность [5]. Помимо общности патогенеза, существует определенное сходство между КАН и МС и в отношении их негативного влияния на сердечно-сосудистую систему, включая вегетативное обеспечение деятельности сердечно-сосудистой системы [6].

В настоящее время для диагностики КАН рекомендуется применение стандартизованных неинвазивных тестов, а именно: тесты Эвинга и исследование вариабельности ритма сердца (ВРС) [3]. Сниженная ВРС – наиболее ранний индикатор КАН. Высокая чувствительность (99%) и специфичность (100%) этого метода [7] сочетаются с отсутствием необходимости активного участия пациента.

Следует однако отметить, что приведенные показатели диагностической ценности тестов, применяемых для диагностики КАН, не учитывают клинические особенности пациентов с СД-2. Так, больные СД-2 часто имеют проявления МС. Учитывая однонаправ-

ленные изменения вегетативного обеспечения деятельности сердечно-сосудистой системы при наличии КАН и МС, следует, по-видимому, ожидать, что сочетание указанных состояний может способствовать более выраженным нарушениям автономной регуляции сердечной деятельности. Как следствие, диагностическая ценность тестов, используемых для диагностики КАН, у больных при наличии МС может меняться. В то же время, существующие критерии диагностики КАН не учитывают частое сочетание СД-2 с другими компонентами МС.

Цель настоящего исследования – оценить диагностическую ценность параметров спектрального анализа ВРС для выявления КАН у больных СД-2, имеющих и не имеющих МС, и сформулировать дифференцированные подходы к диагностике КАН у таких пациентов.

Материал и методы

Проведено одномоментное поперечное исследование, в рамках которого обследована сплошная выборка из 157 больных (128 женщин и 29 мужчин). Критериями включения в исследование были: диагноз СД-2, установленный в соответствии с диагностическими критериями ВОЗ, 1999 г. [5], возраст от 35 до 70 лет.

Критериями исключения из исследования служили: клинически выраженная ишемическая болезнь сердца, тяжелые нарушения ритма и проводимости, пороки сердца, острое нарушение мозгового крово-

обращения в анамнезе, фракция выброса левого желудочка менее 50%, локальные нарушения сократимости миокарда, выявленные при эхокардиографии, почечная недостаточность.

Возраст пациентов составил 58,0 (50; 64) лет (медиана 25-я; 75-я процентиля). Длительность СД колебалась от впервые выявленного заболевания до 30 лет; медиана (25-я; 75-я процентиля) — 11,0 (4,0; 15,5) лет.

МС диагностировали с использованием определения ВОЗ [5]. В зависимости от наличия МС все больные были разделены на две подгруппы: 1 — не имеющие МС — 33 пациента (МС-) и 2 — имеющие МС — 124 пациента (МС+).

Всем больным проводились электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях по стандартной методике, а также набор стандартных тестов оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы (тесты Эвинга). Тесты выполнялись по стандартному протоколу [8] в следующем порядке: тест глубокого дыхания, маневр Вальсальвы, ортостатическая проба с оценкой ответа частоты сердечных сокращений и артериального давления на вставание. Каждый тест повторялся трижды, после чего вычислялось среднее значение результата. Оценка результатов проводилась с использованием критериев, предложенных D.J. Ewing et al. [9]. Каждый тест оценивался по 2-балльной шкале: 0 — нормальный результат, 1 — пограничный результат, 2 — патологический результат. Критерием КАН считали наличие патологических результатов двух и более тестов или сумма баллов всех тестов ≥ 4 . По результатам тестов пациенты были разделены на 2 группы: КАН+ (результаты двух и более тестов патологические или балл автономной нейропатии ≥ 4) и КАН — (< 2 патологических результатов или балл автономной нейропатии < 4).

Анализ ВРС проводился спектральным методом после записи 5-минутных участков ритмограмм с использованием программно-аппаратного комплекса «РИТМ» в составе кардиокомплекса «КАД-03». Проводился расчет спектральной плотности мощности временной последовательности интервалов RR непараметрическим методом с использованием быстрого преобразования Фурье. Регистрацию и интерпретацию результатов ВРС проводили в соответствии со стандартами измерения, физиологической интерпретации и клинического использования вариабельности ритма сердца, разработанными рабочей группой Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества по электростимуляции и электрофизиологии [7].

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Тверской ГМА Минздравсоцразвития России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Таблица 1

Основные характеристики обследованных больных с СД-2 (n=157)

Характеристика	абс. кол-во	%
Пол		
– мужчины	29	18,5
– женщины	128	81,5
Степень тяжести сахарного диабета:		
– легкая	9	5,7
– средняя	62	39,5
– тяжелая	86	54,8
Осложнения сахарного диабета:		
– дистальная полинейропатия	134	85,4
– кардиальная автономная нейропатия	127	80,9
– ретинопатия	72	45,9
– нефропатия	18	11,5
– макроангиопатия нижних конечностей	19	12,1
– энтеропатия	4	2,5
Лечение:		
– только диета	9	5,7
– инсулин	91	58,0
– ПССС*	41	26,1
– сочетание ПССС и инсулина	16	10,2
Артериальная гипертония	137	87,3
Абдоминальное ожирение	111	70,7
Дислипидемия	103	65,5

Обозначения: * пероральные сахароснижающие средства.

Формирование базы данных и все расчеты производились с использованием пакетов программ SPSS 10.0 для Windows (Chicago, Ill., USA) и WinPEPI 9.9 (J. H. Abramson). Различия между группами по категориальным переменным оценивались при помощи теста χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. При сравнении более двух групп использовали поправку Бонферрони на множественные сравнения. Для непрерывных переменных с распределением, близким к нормальному, вычислялись средняя арифметическая и среднее квадратичное отклонение ($M \pm \sigma$), различия оценивали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Для переменных со смещенным распределением рассчитывали медиану, 25-ю и 75-ю процентиля.

Диагностическую ценность тестов для выявления кардиальной автономной нейропатии оценивали путем расчета показателей чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Для двух показателей ВРС (спектральная мощность за весь период, TP и мощность в диапазоне высоких частот, HF), показавших наиболее выраженные изменения при наличии КАН, оценивалась способность разделять больных СД-2 на имеющих и не имеющих КАН. При этом для каждого из показателей строили характеристическую кривую зависимости чувствительности теста от вероятности ложно-положительных результатов (вели-

Таблица 2

Основные показатели спектрального анализа вариабельности ритма сердца у пациентов с СД-2 в зависимости от наличия КАН и МС (M±σ)

Показатель	МС –			МС+			p ³
	КАН– группа 1 n=14	КАН+ группа 3 n=19	p ¹	КАН– группа 2 n=16	КАН+ группа 4 n=108	p ²	
TP, мс ²	2735,0±933,9	1791,5±1108,4	0,008	1163,0±341,8	982,6±353,5	нд	<0,001
VLF, мс ²	208,2±15,1	122,8±45,3	0,003	166,0±4,7	168,7±79,2	нд	нд
LF, мс ²	893,2±284,6	547,2±273,6	<0,001	432,6±148,8	455,0±167,4	нд	<0,001
HF, мс ²	1524,0±593,8	815,7±412,8	0,001	563,6±195,4	338,9±121,9	0,007	<0,001
LF, nu	35,4±11,6	39,5±15,8	нд	43,0±0,4	55,6±7,6	<0,001	<0,001
HF, nu	60,1±0,3	53,2±10,5	0,013	56,3±1,9	42,3±6,1	<0,001	<0,001
LF/HF	0,6±0,2	1,1±0,7	0,02	0,8±0,1	1,4±0,5	0,001	<0,001

Примечания: ¹ – статистическая значимость различий между группами 1 и 3 (ANOVA с поправками на множественные сравнения), ² – статистическая значимость различий между группами 2 и 4 (ANOVA с поправками на множественные сравнения), ³ – статистическая значимость различий между МС– и МС+; нд – значения недостоверны.

чины «1 – специфичность»). При помощи построенной кривой выбирали точку разделения пациентов на имеющих и не имеющих КАН, а также оценивали общую эффективность теста (по площади под характеристической кривой). Площадь под характеристической кривой (S), равная 0,5, свидетельствовала об абсолютной неэффективности теста. Площадь под кривой, равная 1,0, указывала на абсолютную эффективность теста.

Значение двустороннего p менее 0,05 принимали за уровень статистической значимости.

Результаты и обсуждение

Основные характеристики обследованных больных приведены в таблице 1. КАН была выявлена у 19 пациентов без МС (57,6%) и 108 пациентов с МС (87,1%). При оценке показателей спектрального анализа ВРС были выявлены различия между пациентами в зависимости от наличия или отсутствия КАН и МС (табл. 2).

Общая мощность спектра ритмограмм TP статистически значимо снижалась в присутствии МС, а в группе без МС – при наличии КАН, и только в группе 1 этот показатель соответствовал нормативным значениям [7]. Обнаруженное снижение общей мощности спектра при наличии МС и КАН согласуется с данными литературы [10, 11]. Согласно S. B. Park et al. [11], снижение ВРС вообще характерно для больных СД. Отмечено также снижение абсолютных показателей мощности во всех диапазонах спектра (VLF, LF, HF) и показателя спектральной мощности ритмограмм в высокочастотном диапазоне, выраженного в нормализованных единицах (HF, nu), у пациентов, имеющих КАН и/или МС (табл. 2). Снижение показателя HF свидетельствует о значительном ослаблении влияния парасимпатической нервной системы на сердечно-сосудистый тонус у пациентов с МС, а также у больных СД, осложненным КАН.

Несмотря на существенное снижение абсолютной мощности низкочастотного компонента спектра LF, тот же показатель, выраженный в нормализованных единицах, статистически значимо увеличивался у пациентов от 1-й к 3-й и 4-й группам, что может отражать изменение симпатовагального баланса в сторону относительного преобладания симпатического отдела ВНС у пациентов с МС, а также у больных СД с КАН. Подобно данным B. Takase et al. [12], в настоящем исследовании обнаружено снижение активности преимущественно парасимпатического звена вегетативной нервной системы и относительное преобладание симпатической активности у пациентов с КАН. В то же время отмечено снижение HF компонента при наличии МС, что согласуется с наблюдениями других авторов [13, 14], указывающих на ассоциацию между МС и преобладанием симпатического тонуса.

Обращает на себя внимание тот факт, что снижение высокочастотного компонента ВРС у обследованных пациентов с КАН не было изолированным, а сопровождалось менее выраженным, но статистически значимым снижением очень низкочастотного и низкочастотного компонентов. Это может свидетельствовать о поражении не только парасимпатического звена вегетативной нервной системы, но и вовлечении в патологический процесс симпатического отдела. Так, по данным A. Vinik et al. [3], у больных СД с преимущественно вагусной (ранней) дисфункцией амплитуда HF снижена или отсутствует, в то время как при преимущественно симпатической (поздней) дисфункции снижается амплитуда LF и VLF. В случае более выраженной КАН ВРС характеризуется отсутствием всех частотных компонентов. Таким образом, выявленная у больных СД-2 симпатикотония является, по-видимому, относительной. Это подтверждается J. Cabezas-Cerrato et al. [15], обнаружившими у больных СД недостаточный ответ симпатической нервной системы, проявляю-

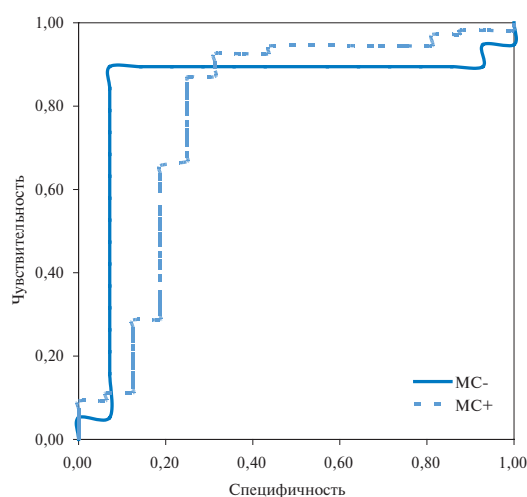


Рис. 1. Характеристические кривые показателя ТР (мс^2) для диагностики КАН у больных СД-2 в зависимости от наличия МС.

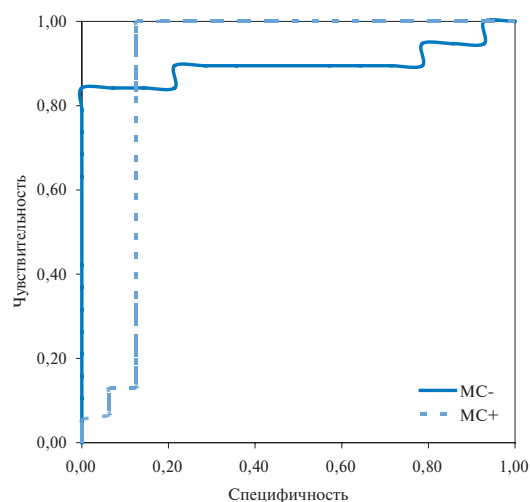


Рис. 2. Характеристические кривые показателя НФ (мс^2) для диагностики КАН у больных СД-2 в зависимости от наличия МС.

щийся низкой мощностью LF компонента ВРС при вставании.

Следует отметить, что обнаруженное изменение частотных показателей ВРС у больных СД-2 не сопровождалось выраженными сдвигами показателя LF/HF, который, несмотря на различия между группами, оставался при наличии КАН в пределах нормы. Отсутствие изменения отношения LF/HF при автономной дисфункции у больных СД отмечено в работах D. J. Ewing et al. [9], в то время как В. М. Михайлов [10] сообщает о росте указанного показателя, характерном для автономной нейропатии. Возможно, указанные разногласия можно объяснить включением в исследования пациентов с разной степенью выраженности КАН.

Проведенный анализ показателей ВРС у больных СД-2 позволил выявить два параметра, претерпевающих наиболее существенные изменения в зависимости от наличия или отсутствия КАН: спектральную мощность записи за весь период ТР (мс^2) и мощность высокочастотного компонента НФ (мс^2). Для выяснения возможности использования данных показателей с целью диагностики КАН у больных СД-2 был проведен анализ их характеристических кривых у пациентов в зависимости от наличия МС.

На рисунке 1 приведены характеристические кривые показателя ТР (мс^2) для диагностики КАН у больных СД-2 в зависимости от наличия у них МС.

Изучение характеристических кривых показателя ТР, представленных на рисунке 1, позволило сделать заключение о достаточно высокой эффективности оценки данного показателя для диагностики КАН у больных СД-2. Причем тест несколько более информативен у больных СД, не имеющих МС. Так, площадь под характеристической кривой у пациентов с МС ($S_{\text{МС}+}$) составила 0,78 и была меньше в сравнении с площадью под кривой у больных без МС ($S_{\text{МС}-}$),

составившей 0,84. Тем не менее, в обоих случаях показатель площади под кривой был существенно выше 0,5. Анализ характеристических кривых показателя ТР позволил также выделить точки разделения больных СД-2 на имеющих и не имеющих КАН. В частности, у пациентов без МС показатель ТР менее или равный 2317 мс^2 был выбран в качестве точки разделения. Использование указанного значения позволяет диагностировать КАН среди таких пациентов с чувствительностью 89,5% и специфичностью 92,9%. Для больных СД-2 с МС точкой разделения было выбрано значение ТР, равное или меньшее $1086,5 \text{ мс}^2$. Чувствительность и специфичность теста при использовании указанной точки разделения составили 65,7% и 81,2% соответственно, что также свидетельствует о более низкой информативности теста у пациентов с МС.

Лучшими характеристиками отличался тест с использованием показателя мощности высокочастотного компонента спектра ВРС НФ (мс^2). Характеристические кривые НФ для диагностики КАН у больных СД представлены на рисунке 2.

Площадь под характеристическими кривыми НФ составила 0,90 и 0,89 для пациентов, не имеющих МС, и лиц с МС соответственно. Такие значения показателей площади под кривыми свидетельствуют о высокой информативности указанного теста для диагностики КАН, а также об отсутствии значительных различий в эффективности теста у больных СД-2 в зависимости от наличия или отсутствия МС. Анализ характеристической кривой показателя НФ у больных СД-2 без МС показал высокую чувствительность теста для диагностики КАН у данной категории пациентов. Так, чувствительность теста не опускалась ниже 84,2%. В качестве точки разделения таких пациентов на имеющих и не имеющих КАН было выбрано значение НФ, равное или меньшее 1075 мс^2 . Использование такого зна-

чения позволяет выявлять КАН у пациентов без МС с чувствительностью 84,2% и специфичностью 100%. У больных СД-2 с МС значение показателя HF, меньшее или равное 539 мс^2 , позволяет обнаруживать КАН с чувствительностью 100% и специфичностью 87,5%. Выбор более низкого и, следовательно, более специфичного значения HF был ограничен выраженным снижением чувствительности теста.

Оценка операционных характеристик частотных показателей ВРС показала высокую эффективность их использования для диагностики КАН у больных СД-2. При этом чувствительность и специфичность предложенных точек разделения пациентов на имеющих и не имеющих КАН, по показателям TP и HF, оказались сходными с чувствительностью и специфичностью стандартных тестов Эвинга. Это совпадает с результатами В. Takase et al. [12], показавшими, что мощность высокочастотного компонента тесно коррелирует с результатами тестов Эвинга при СД-2. Однако, несмотря на предложение об использовании оценки показателя HF ВРС в качестве простого и чувствительного инструмента выявления КАН, авторы не приво-

дят диагностических пороговых значений указанного показателя. Нами впервые выделены точки разделения больных СД-2 на имеющих и не имеющих КАН по показателям HF и TP. Более того, разные точки разделения предложены для пациентов СД-2 в зависимости от наличия у них МС, что позволит оптимизировать диагностику автономной нейропатии у таких пациентов.

Заключение

Оценка показателей абсолютной мощности вариабельности ритма сердца за весь период TP и мощности высокочастотного компонента HF в качестве тестов для диагностики кардиальной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом типа 2 отличается высокой эффективностью. Предложенные точки разделения показателей TP и HF обладают оптимальным соотношением чувствительности и специфичности, при этом операционные характеристики указанных тестов у больных сахарным диабетом типа 2 с метаболическим синдромом ниже, чем у пациентов без метаболического синдрома.

Литература

1. Tkacheva O.N., Vertkin A.L. Diabetic autonomic neuropathy: guide for physicians. M.: 2009. 176 p. Russian (Ткачева О.Н., Верткин А.Л. Диабетическая автономная нейропатия: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 176 с).
2. Pop-Busui R. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes. A clinical perspective. Diabetes Care 2010; 33 (2): 434–441.
3. Vinik A.I., Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Circulation 2007; 115: 387–397.
4. Manzella D., Paolisso G. Cardiac autonomic activity and type II diabetes mellitus. Clinical Science 2005; 108: 93–99.
5. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. In: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999. Part 1. 65 p.
6. Chang C.J., Yang Y.C., Lu F.H., et al. Altered cardiac autonomic function may precede insulin resistance in metabolic syndrome. The American Journal of Medicine 2010; 5: 432–438.
7. Task Force of the European Society of Cardiology and the American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation 1996; 93: 1043–1065.
8. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy: autonomic nervous system testing. Diabetes Care 1992; 15, Suppl. 3: 1095–1103.
9. Ewing D.J., Martyn C.N., Young R.J., et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. Diabetes Care 1985; 8: 491–498.
10. Mihajlov V. M. Heart rate variability: experience of practical application of the method: monograph. Ivanovo: Ivanovostatemedicalacademy; 2002. 209 p. (Михайлов В. М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода: монография. Иваново: Ивановская государственная медицинская академия; 2002. 209 с.).
11. Park S.B., Lee B.C., Jeong K.S. Standardized tests of heart rate variability for autonomic function tests in healthy Koreans. Int. J. Neurosci 2007; 117 (12): 1707–1717.
12. Takase B., Kitamura H., Noritake M., et al. Assessment of diabetic autonomic neuropathy using twenty-four-hour spectral analysis of heart rate variability. A comparison with the findings of the Ewing battery. Jpn. Heart J 2002; 43: 127–135.
13. Jubickaja N.S., Mineeva E.E., Misjura O.A., et al. Status of central hemodynamics in patients with metabolic syndrome. Zdorov'e. Medicinskaja jekologija. Nauka 2009; 4–5: 209–213. Russian (Юбickaя Н.С., Минеева Е.Е., Мисюра О.А., и др. Состояние центральной гемодинамики у пациентов с метаболическим синдромом. Здоровье. Медицинская экология. Наука 2009; 4–5: 209–213).
14. Stein P.K., Barzilay J.I., Domitrovich P.P., et al. The relationship of heart rate and heart rate variability to non-diabetic fasting glucose levels and the metabolic syndrome: The Cardiovascular Health Study. Diabet. Med 2007; 24 (8): 855–863.
15. Cabezas-Cerrato J., Gonzalez-Quintela A., Perez-Rodriguez M., et al. Combination of cardiorespiratory reflex parameters and heart rate variability power spectrum analysis for early diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy. Diabetes Metab 2009; 35 (4): 305–311.

Diagnostic value of spectral analysis of heart rate variability in cardiac autonomic neuropathy and Type 2 diabetes mellitus

Lunina E.Yu., Petrukhin I. S.

Aim. To assess the value of spectral parameters of heart rate variability (HRV) in the diagnostics of cardiac autonomic neuropathy (CAN) among patients with Type 2 diabetes mellitus (DM-2), according to the presence or absence of metabolic syndrome (MS).

Material and methods. The spectral analysis of 5-minute HRV records was performed in 157 DM-2 patients. MS was diagnosed according to WHO criteria, while the diagnosis of CAN was based on two or more abnormal Ewing tests (deep breathing test, Valsalva test, and orthostatic test with blood pressure and heart rate assessment). Area under the receiver operating curve (AUROC) values were calculated to assess TP (total power) and HF (high frequency) components of HRV.

Results. The prevalence of CAN was 57,6% and 87,1% in patients with or without MS, respectively. Among MS-free patients, AUROC values for TP and HF parameters (0,84 and 0,90) were significantly higher than respective values in participants with

MS (0,78 and 0,89). AUROC analysis identified the cut-off points for CAN diagnosis, taking into account the presence or absence of MS. Operational characteristics of TP and HF parameters were slightly lower in MS patients.

Conclusion. The assessment of spectral HRV parameters is a highly informative test for CAN diagnostics. Cut-off points and operational characteristics of HRV parameters differ in patients with or without MS.

Russ J Cardiol 2012, 3 (95): 42–46

Key words: heart rate variability, diabetes mellitus, cardiac autonomic neuropathy, diagnostics.

Tver State Medical Academy, Tver, Russia.

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗУЧЕНИЯ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА И УРОВНЯ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ sICAM-1 и sVCAM-1 У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Касаткина С. Г., Панова Т. Н.

Цель. Изучение зависимости между КИМ общей сонной артерии и уровнем экспрессии растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 у больных сахарным диабетом 2 типа.

Материал и методы. Обследованы 97 больных (50 мужчин и 47 женщин) СД 2 типа в возрасте от 45 до 70 лет (в среднем – 52,25±5,62 года). Все пациенты проходили стационарное физикальное обследование, оценку факторов риска, электрокардиографию, дуплексное сканирование экстракраниальных сосудов на аппарате «Vivid 3»-TM (США) с линейным датчиком 7,5 МГц. Исследовали содержание в крови растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1.

Результаты. Установлена статистически достоверная корреляция между толщиной комплекса интима – медиа общей сонной артерии и уровнем молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 ($p < 0,05$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют, что уровень молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 может выступать в качестве маркера атеросклеротического процесса у больных СД 2 типа.

Российский кардиологический журнал 2012, 3 (95): 47-50

Ключевые слова: сахарный диабет, комплекс интима-медиа, молекулы адгезии.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Астраханская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Астрахань, Россия.

Касаткина С. Г. * – к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом ревматологии; Панова Т. Н. – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики

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

СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа, КИМ – комплекс интима-медиа, sICAM – 1 (soluble intercellular adhesion molecules 1 – молекулы межклеточной адгезии 1-го типа), sVCAM – 1 (soluble vascular cellular adhesion molecules 1 – молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа), ПСП – пероральные сахароснижающие препараты.

Рукопись получена 23.04.2012

Принята к публикации 26.04.2012

Распространенность сахарного диабета 2 типа в настоящее время приобрела характер неинфекционной эпидемии мирового масштаба. По данным ВОЗ, количество больных СД 2 типа к 2025 году может увеличиться до 380 млн человек [1]. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных с СД 2 типа в 3 раза превышает аналогичный показатель для популяции в целом. У пациентов с СД риск развития острого инфаркта миокарда в 6–10 раз, а мозговых инсультов – в 4–7 раз выше по сравнению с лицами, не страдающими сахарным диабетом [2, 3]. Высокий риск сосудистых осложнений при СД 2 типа дал основание Американской кардиологической ассоциации включить диабет в реестр сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Многочисленными исследованиями была доказана роль гипергликемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа. Бесспорными предикторами развития кардиоваскулярных осложнений, в том числе у больных сахарным диабетом 2 типа, являются дислипидемия и артериальная гипертензия.

Проводимые в последние годы исследования показали, что при сахарном диабете типа 2 атеросклеротические изменения сосудистой системы морфологически сходны с таковыми у лиц без СД, однако имеются некоторые различия, в том числе более раннее развитие и быстрое прогрессирование процесса, мультисегментарность и симметричность поражения дистально расположенных артерий среднего и малого калибра [3, 4]. У пациентов обнаруживается быстро прогрессирующая форма атеросклеротических изменений. В качестве ее причины обсуждается дис-

функция эндотелия, вызванная хронической гипергликемией [1–3].

Дисфункция эндотелия является одним из ранних этапов развития атеросклероза у больных СД и может быть выявлена на начальных стадиях заболевания, еще до появления атеросклеротических бляшек. Диагностику повреждений эндотелия можно проводить еще до появления макроскопически значимых повреждений сосуда. Такими возможностями обладают современные ультразвуковые методы исследования [4, 6]. Маркером его ранней доклинической стадии является толщина комплекса интима-медиа (КИМ).

У пациентов с СД 2 типа процессы атеросклеротического поражения сосудов медленно прогрессируют в течение многих лет, задолго до клинических проявлений сердечно-сосудистых осложнений. Известно, что основой патогенеза атеросклеротического процесса являются иммунновоспалительные реакции [6, 7].

Наибольшие перспективы связывают с использованием таких маркеров воспаления, как растворимые молекулы адгезии sICAM-1 – молекулы межклеточной адгезии 1-го типа и sVCAM-1 – молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа) [8–11]. Уже на ранних стадиях атерогенеза, во время отложения липидов во внутренней оболочке артерий, лейкоциты (моноциты и Т-лимфоциты) «прилипают» к поверхности эндотелия артерий и проникают в стенки сосудов. Необходимым условием для этого является усиление экспрессии на поверхности эндотелия сосудистых VCAM-1 и межклеточных ICAM-1 молекул адгезии. В физиологических условиях эндотелиаль-

Таблица 1
Клинико-лабораторная характеристика больных СД 2 типа (M±m)

Показатели	СД 2 типа	Контрольная группа
Пол (м/ж)	50/47	22/8
Возраст, годы	52,25±5,62	51,89±5,73
Длительность СД, годы	14,5±5,23	-
HbA1c	8,75±0,83*	4,9±0,93
Общий холестерин сыворотки крови, ммоль/литр	6,2±1,2*	4,65±0,53
Триглицериды сыворотки крови, ммоль/литр	1,59±0,63*	0,89±0,23

Примечание: *p<0,05 по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2
Изменения КИМ у больных СД 2 типа в зависимости от длительности заболевания (M±m)

Длительность СД	КИМ, мм
До 5 лет	0,94±0,28
5–10 лет	1,45±0,12*
> 10 лет	2,4±0,31*
Контрольная группа	0,82±0,45

Примечание: *p<0,05 по сравнению с контрольной группой.

ные клетки не экспрессируют молекулы адгезии (ICAM-1 плохо выявляется на покоящемся эндотелии, а VCAM-1 отсутствует). Концентрация последних на поверхности эндотелиальных клеток увеличивается при действии различных факторов, активирующих эндотелий [5, 7–9].

Целью исследования явилось изучение зависимости между КИМ общей сонной артерии и уровнем экспрессии растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 у больных сахарным диабетом 2 типа.

Материал и методы

Нами были обследованы больные сахарным диабетом 2 типа, находившиеся на лечении в специализированном эндокринологическом отделении МУЗ ГKB № 3 им. С.М. Кирова г. Астрахани в период с 2007 по 2010 гг. В ходе работы также изучались амбулаторные карты данных больных.

Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз СД 2 типа с лабораторно-инструментальным подтверждением стадий микрососудистых и макрососудистых осложнений. Для диагностики СД типа 2 использовались совокупность жалоб больного, анамнез заболевания, характер клинического течения болезни, результаты объективного и лабораторно-инструментального обследований в соответствии с диагностическими критериями, утвержденными ВОЗ в 1999 г. Степень тяжести сахарного диабета определяли с помощью критериев Эндо-

кринологического Центра Российской академии медицинских наук и Минздрава РФ 2009 г. на основе рекомендаций ВОЗ 1999 года.

Критерии исключения: пациенты, имеющие в качестве сопутствующей патологии тяжелые нарушения функции печени и почек, тяжелые хронические заболевания легких, онкопатологию, заболевания системы крови, инфекционные болезни, а также острые воспалительные процессы любой локализации.

Все пациенты проходили стационарное физикальное обследование, оценку факторов риска, электрокардиографию, дуплексное сканирование экстракраниальных сосудов на аппарате «Vivid 3»ТМ, США с линейным датчиком 7,5 МГц. Оценивался в динамике уровень гликемии натощак, постпрандиальной гликемии, показатели липидного спектра.

Обследовано 97 больных (50 мужчин и 47 женщин) СД 2 типа в возрасте от 45 до 70 лет (в среднем – 52,25±5,62 года), средняя длительность СД 2 типа – 14,5±5,23 г. У данных больных были обнаружены нарушения углеводного и липидного спектра крови: в основном, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия. Уровень гликемии натощак – 8,8±0,6 ммоль/л, постпрандиальная – 10,5±0,58 ммоль/л., HbA1c – 8,75±0,83%, холестерин – 6,2±1,2 ммоль/л, триглицериды – 1,59±0,63 ммоль/л. 48 (46%) пациентов получали терапию пероральными сахароснижающими препаратами (ПСП), 21 (24%) больных находились на комбинированном лечении (ПСП+инсулинотерапия). 28 (30%) пациентов получали интенсифицированную схему инсулинотерапии. Средняя суточная доза инсулина составила 48±1,8 ЕД.

У всех пациентов было исследовано содержание в крови растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM. Данные маркеры определяли в венозной крови однократно при госпитализации иммуноферментным методом, используя соответствующие тест – системы производства компании Bender Medsystems.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Предварительно проверяли распределение показателей в выборке для оценки возможности использования параметрических критериев. Для анализа связи 2 признаков применяли метод Спирмена. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При проведении клинического обследования были получены следующие клинико-лабораторные данные (табл. 1).

Таблица 3

Зависимость уровня молекул адгезии (sICAM-1 и sVCAM-1) от толщины КИМ ($M \pm m$)

Длительность СД	КИМ (мм)	sICAM-1 (нг/мл)	sVCAM-1 (нг/мл)
До 5 лет	0,94±0,28	187,14 ±0,09 ⁺	1303,15±0,12 ⁺
5–10 лет	1,45±0,12 ^{**}	213,2 ±0,15 ⁺⁺	1526,64±0,32 ^{^^}
> 10 лет	2,4±0,16 ^{***}	248,7±0,18 ^{***}	1698,51±0,12 ^{^^}
Контрольная группа	0,82±0,45	127,0±0,11	546,4± 0,32

Примечания: * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ** $p < 0,05$ при сравнении с больными с длительностью СД до 5 лет; *** $p < 0,05$ при сравнении с больными с длительностью СД 5–10 лет; ⁺ $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ⁺⁺ $p < 0,05$ при сравнении с больными с длительностью СД до 5 лет; ^{^^} $p < 0,05$ при сравнении с больными с длительностью СД 5–10 лет; ^{***} $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ^{^^} $p < 0,05$ при сравнении с больными с длительностью СД до 5 лет; ^{^^} $p < 0,05$ при сравнении с больными с длительностью СД 5–10 лет.

Анализ результатов ультразвукового исследования ОСА, показал, что с увеличением длительности диабета толщина КИМ увеличилась, особенно достоверно возрастала у больных СД 2 типа с длительностью более 5 лет (табл. 2).

Известно, что под влиянием воспалительных медиаторов эндотелиальные клетки увеличивают выработку молекул адгезии — таких, как внутриклеточная молекула адгезии (sICAM-1) и сосудисто-клеточная молекула адгезии (sVCAM-1). Эти молекулы усиливают прилипание циркулирующих моноцитов к эндотелию и проникновение моноцитов в интиму сосудов [5,8].

Уровень молекулы адгезии sICAM-1 у больных СД 2 типа значительно превышал таковой в контрольной группе и достоверно увеличивался с увеличением длительности диабета. Так, у больных с СД до 5 лет уровень sICAM-1 составил 187,14±0,09 нг/мл, что превышало показатель контрольной группы в 1,5 раза. У больных с длительностью СД 5–10 лет отмечалось достоверное увеличение уровня sICAM-1 до 213,2±0,15 нг/мл, а у пациентов, чей диабетический стаж составил более 10 лет — до 248,7±0,18 нг/мл.

Уровень молекулы адгезии sVCAM-1 также достоверно увеличивался с увеличением длительности диабета. Так, у больных с СД 2 типа до 5 лет уровень sVCAM-1 составил 1303,15±0,12 нг/мл, что превышало показатель контрольной группы в 2,38 раза. У больных с длительностью СД 5–10 лет отмечалось достоверное увеличение уровня sVCAM-1 до 1526,64±0,32 нг/мл, а у пациентов более 10 лет — до 1698,51±0,12 нг/мл.

Нами был проведён анализ взаимосвязи выраженности толщины КИМ и длительности СД 2 типа, а также уровня внутриклеточной молекулы адгезии (sICAM-1) и сосудисто-клеточной молекулы адгезии (sVCAM-1) (табл. 3).

Установлена положительная корреляционная связь между толщиной КИМ и длительностью СД ($r=0,488$), уровнем молекул адгезии sICAM-1 ($r=0,411$) и sVCAM-1 ($r=0,541$).

Полученные результаты свидетельствуют, что ультразвуковое исследование толщины КИМ дает возможность оценить отрицательное влияние различных атерогенных факторов риска на состояние стенки артерии у больных сахарным диабетом 2 типа и указывают на необходимость включения в план обследования больных СД 2 типа определения эндотелиальной функции даже при отсутствии явных признаков диабетической макроангиопатии. В дальнейшем это может способствовать своевременному проведению активных мероприятий по профилактике атеросклероза, что позволит значительно замедлить прогрессирование заболевания и снизить частоту сосудистых осложнений.

Заключение

1. Утолщение комплекса интима-медиа наблюдается у больных СД 2 типа с увеличением длительности диабета. Установлена статистически достоверная корреляция между толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии и длительностью СД свыше 5 лет.

2. Установлена статистически достоверная корреляция между толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии и уровнем молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1.

3. Измерение толщины КИМ позволяет диагностировать макроангиопатию на ранней стадии, до появления её клинических проявлений а уровень молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 может выступать в качестве маркера атеросклеротического процесса у больных СД 2 типа.

Литература

1. Algorithms of specialized medical care by sick diabetes. Under the editorship of I. I. Dedova, M. V. Shestakova. 4th prod. M., 2009. Russian (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом./Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. 4-е изд. М., 2009).
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes/diabetes Care. 2009; 32 (Suppl 1): S13 – S16.
3. Diabetic cardiology. Edited by M. Fisher, JJ McMurray. – John Wiley and Sons Ltd. – 2007: 295 p.
4. Balakhonova T.V. Ultrasonic research of arteries at patients with cardiovascular diseases: Dis. Dr.s of medical sciences. M., 2002. Russian (Балахонова Т.В. Ультразвуковое исследование артерий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: Дисс. д-ра мед. наук. М., 2002).
5. Galkina E., Ley K. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 11: 2292–2301.
6. Graninger M., Reiter R., Drucker C. et al. Angiotensin receptor blockade decreases markers of vascular inflammation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44: 335–339.
7. Guray U., Erbay A. R., Guray Y. Levels of soluble adhesion molecules in various clinical presentations of coronary atherosclerosis. *Int J Cardiol* 2004; 96: 2: 235–240.
8. Libby P., Ridker P., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135–1147.
9. Patti G., Chello M., Pasceri V. Protection from procedural myocardial injury by atorvastatin is associated with lower levels of adhesion molecules after percutaneous coronary intervention: results from the ARMYDA-CAMs (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty-Cell Adhesion Molecules) substudy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 17; 48: 8: 1560–1566.
10. Postadzhiyan A. S., Tzontcheva A. V. Circulating soluble adhesion molecules 1CAM-1 and VCAM-1 and their association with clinical outcome, troponin T and C-reactive protein in patients with acute coronary syndromes. *Clin Biochem* 2008; 41: 3: 126–133.
11. Tomiyasu H., Ishikawa K., Yamamoto M. Effect of anticholesterol therapy on soluble 1CAM-1 in chronic stroke patients with hyperlipidemia. *Tokai J Exp Clin Med* 2005; 30: 1: 63–69.

Intima-media thickness and adhesion molecules sICAM-1 and sVCAM-1 in patients with Type 2 diabetes mellitus: clinical and diagnostic value

Kasatkina S. G., Panova T. N.

Aim. To study the associations between the intima-media thickness (IMT) of common carotid artery and the expression of soluble adhesion molecules sICAM-1 and sVCAM-1 in patients with Type 2 diabetes mellitus (DM-2).

Material and methods. The study included 97 DM-2 patients (50 men and 47 women), aged 45–70 years (mean age 52,25±5,62 years). All participants underwent in-hospital standard clinical examination, risk factor assessment, electrocardiography, and duplex ultrasound of extracranial vessels ("Vivid 3" TM device, USA; linear transducer 7,5 MHz), as well as the measurement of blood levels of soluble adhesion molecules sICAM-1 and sVCAM-1.

Results. There was a statistically significant correlation between common carotid artery IMT and the levels of sICAM-1 and sVCAM-1 ($p<0,05$).

Conclusion. The results obtained suggest that the levels of adhesion molecules sICAM-1 and sVCAM-1 could be a marker of atherosclerotic progression in DM-2 patients.

Russ J Cardiol 2012, 3 (95): 47-50

Key words: diabetes mellitus, intima-media thickness, adhesion molecules.

Astrakhan State Medical Academy, Astrakhan, Russia.

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ В ПОЗДНЕМ РЕАБИЛИТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Сабирова Э. Ю., Чичерина Е. Н.

Цель. Оценить особенности состояния кардиореспираторной системы в позднем реабилитационном периоде у пациентов, перенесших АКШ.

Материал и методы. Обследовано 25 мужчин в возрасте $55,7 \pm 6,1$ лет, перенесших АКШ более 3 лет назад. Клинически оценивались ФК стенокардии и СН. Состояние сердечно-сосудистой системы определено с помощью ЭхоКС, ХМ-ЭКГ. Для определения функции респираторной системы пациентам проводилось определение ФВД.

Результаты. У пациентов до операции АКШ превалировал 3 ФК стенокардии и II стадия СН. В позднем реабилитационном периоде наблюдались низкие ФК стенокардии и у более 50% обследованных – I стадия СН. Количество рецидивов стенокардии через 5 лет составило менее 50%. В отличие от дооперационного периода, где преобладал 2 ФК СН, в позднем реабилитационном периоде преобладал 1 ФК. По данным ЭхоКС у пациентов, перенесших АКШ, наблюдается улучшение сократительной способности миокарда ЛЖ по сравнению с показателями до оперативного вмешательства. В позднем реабилитационном периоде зафиксировано снижение количества наджелудочковых экстрасистол и граций желудочковых экстрасистол по Lown. На момент исследования выявлено удлинение интервала QT на $4,4 \pm 3,2\%$ у 8 пациентов, перенесших АКШ. Во время ХМ-ЭКГ выявлена ишемия миокарда у 2 пациентов. По средним показателям нарушений ФВД не выявлено. Только у 4 (16%) обследованных выявлены изменения ФВД, из них 50% по обструктивному и 50% по рестриктивному типам. Из 25 обследованных только часть пациентов выполняли немедикаментозные рекомендации. В 100% случаев пациентами, перенесшими АКШ, соблюдались медикаментозные назначения. Монотерапию на момент исследования получали 2 (8%) пациента, остальные 92% получали комбинированную терапию.

Заключение. В результате проведенного исследования установлено, что у пациентов в отдаленном периоде после АКШ в 88% случаев снижается функциональ-

ный класс стенокардии, отсутствуют ишемические эпизоды по результатам ХМ-ЭКГ у 92% пациентов и у 64% уменьшается ФК СН за счет улучшения сократительной способности миокарда ЛЖ при сохранном функциональном состоянии респираторной системы. Все обследованные пациенты выполняли врачебные назначения по использованию многокомпонентной медикаментозной терапии, но при этом 68% нарушали немедикаментозные рекомендации.

Российский кардиологический журнал 2012, 3 (95): 51-55

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, кардиореспираторная система.

ГБОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России, кафедра внутренних болезней, Киров, Россия.

Сабирова Э. Ю.* – очный аспирант кафедры внутренних болезней; Чичерина Е. Н. – д. м. н. профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sabiric85@mail.ru

АКШ – аортокоронарное шунтирование, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛЖ – левый желудочек, СН – сердечная недостаточность. ФВД – функция внешнего дыхания. ФК – функциональный класс, ХМ-ЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиографии, Эхо-КС – эхокардиоскопия.

Рукопись получена 07.03.2012

Принята к публикации 16.04.2012

Ишемическая болезнь сердца занимает одно из лидирующих мест в реестре причин смертности и инвалидизации трудоспособного населения. В современных условиях наряду с широким внедрением в клиническую практику новых эффективных препаратов, применяемых для лечения ишемической болезни сердца, значительно возрастает роль хирургических методов лечения [1, 2]. Сегодня доказана роль АКШ, особенно при многососудистом поражении [3, 4], в снижении показателей смертности, клинической эффективности и увеличении продолжительности жизни больных, значительно превышающая результаты медикаментозной терапии. Наряду с положительной клинической симптоматикой операция АКШ увеличивает коронарный резерв, уменьшает систолическую функцию левого желудочка [5]; увеличивает ударный объем левого желудочка при отсутствии увеличения размера левого предсердия [6]. В связи с увеличением количества хирургических вмешательств выявляется необходимость более тщательного изучения их отдаленных результатов у различной категории пациентов [7].

Выявлено, что у больных ИБС после операции АКШ на позднем госпитальном этапе нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) оказывают пря-

мое влияние на состояние гемодинамики и толерантность к физической нагрузке [8]. Следовательно, одним из путей улучшения этих показателей у данных больных являются комплексные программы реабилитации целенаправленного воздействия на кардиореспираторную систему.

Цель исследования – оценить особенности состояния кардиореспираторной системы в позднем реабилитационном периоде у пациентов, перенесших АКШ.

Материал и методы

Обследовано 25 мужчин перенесших АКШ (2–5 шунтов) более 3 лет назад ($6,1 \pm 3,9$ г.). Возраст обследованных – от 37 до 64 лет, средний возраст составил $55,7 \pm 6,1$ года. Клинически оценивались ФК стенокардии по классификации Канадского сердечно – сосудистого общества и сердечная недостаточность по классификации NYHA. Состояние кардиологической системы определено с помощью эхокардиоскопии (ЭхоКС) (Medison Accuvix V10, Корея), ХМ-ЭКГ («Кардиотехника-04», ЗАО «Инкарт», С. Петербург). Для определения функции респираторной системы пациентам проводилось определение ФВД (аппарат Microspiro HI – 601, Chest 2002, Япония).

Таблица 1

Результаты ЭхоКС больных ИБС, перенесших АКШ, в динамике

Показатели	До операции АКШ n=25	На момент исследования n=25	p
Восходящий отдел аорты, мм	-	36,7±4,5	-
раскрытие аортального клапана до, мм	-	23,7±4,2	-
поперечник ПЖ, мм	-	32,3±4,5	-
длинник ПЖ, мм	-	67,5±6,6	-
толщина стенки ПЖ, мм	-	4,0±0,4	-
КДР ЛП, мм	44,2±4,3	44,1±3,2	0,93
поперечник ЛП, мм	-	44,7±4,8	-
длинник ЛП, мм	-	54,8±5,2	-
КДР ЛЖ, мм	48,7±2,9	52,3±4,9	0,004
поперечник ЛЖ, мм	-	49,8±4,7	-
длинник ЛЖ, мм	-	86,6±5,7	-
поперечник ПП, мм	-	40,1±4,1	-
длинник ПП, мм	-	49,6±5,0	-
ОТС	0,45±0,04	0,44±0,04	0,399
ИС ЛЖ	-	0,6±0,04	-
НПВ, мм	-	18,6±2,1	-
МЖП, мм	11,4±1,4	11,8±1,1	0,100
ЗСЛЖ, мм	11,2±1,3	11,0±0,8	0,409
КДО ЛЖ, мл	148,6±18,7	128,4±17,8	<0,001
КСО ЛЖ, мл	62,0±9,9	48,2±8,9	<0,001
ФВ ЛЖ по Тейхольцу, %	60,8±5,2	61,9±4,3	0,259
ФВ ЛЖ по Симпсону, %	56,3±6,1	59,8±3,9	0,022
ФУ, %	-	33,8±3,7	-
ММЛЖ, гр.	245,9±62,9	239,5±38,9	0,457
ИММЛЖ, г/м ²	126,3±29,6	117,2±20,7	0,252
ВИВРЛЖ, сек	90,4±13,6	91,0±14,5	0,810
Ср.ДЛА, мм.рт.ст.	20,7±1,5	22,8±4,7	0,032
Е/А	1,1±0,2	0,8±0,3	<0,001

Примечание: p – достоверность (парный критерий Стьюдента)

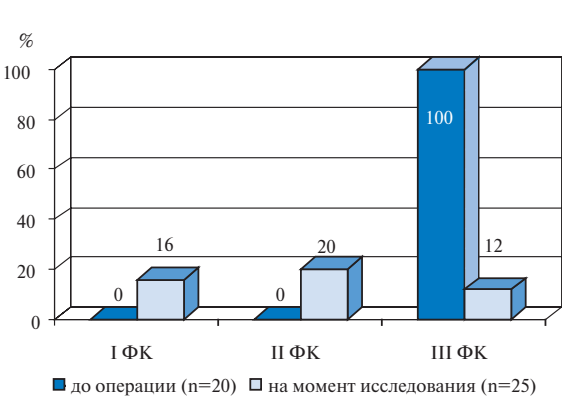


Рис. 1. Показатели ФК стенокардии у пациентов с ИБС после АКШ в динамике.

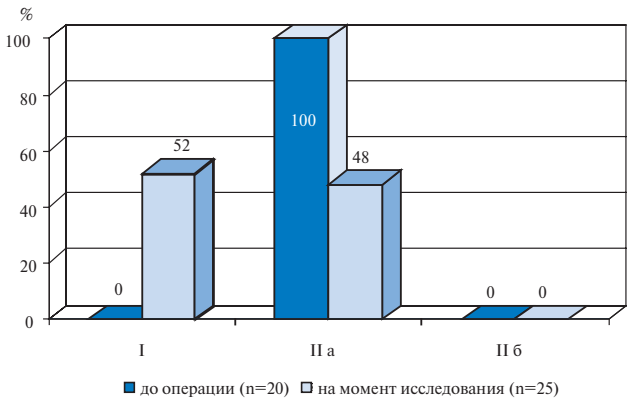


Рис. 2. Тяжесть СН у пациентов с ИБС после АКШ в динамике.

Таблица 2

Результаты ХМ-ЭКГ у пациентов с ИБС после АКШ в динамике

Показатели	До операции АКШ (n=25)		На момент исследования (n=25)		p
	n	%	n	%	
Синусовая тахикардия	3	15	7	28	0,024
Синусовая брадикардия	4	20	4	16	0,014
AV-блокада 1 степени	-	-	3	12	-
AV-блокада 2 степени Мобитц 2	-	-	1	4	-
БПНПГ	-	-	2	8	-
БЛНПГ	-	-	1	4	-
НЖЭС	10	40	11	44	0,540
ЖЭС I градации по Lown	10	40	11	44	0,540
ЖЭС II градации по Lown	0	0	2	8	<0,001
ЖЭС IV градации по Lown	9	36	5	20	0,029
ЖЭС V градации по Lown	6	24	3	12	0,001
Удлинение интервала QT	-	-	8	32	-
Депрессия ST	25	100	2	8	0,480

Примечание: p – достоверность по критерию Мак-Намара.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистическую обработку результатов исследования проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Количественные данные представлены в виде ($M \pm \sigma$). Использовали программы Microsoft Excel 2003 и BIOSTAT.

Результаты и обсуждение

У всех пациентов до операции АКШ по результатам коронарографии было выявлено многососудистое поражение ($3 \pm 0,8$).

До операции у 100% пациентов наблюдались боли ангинозного характера и соответствовали III ФК стенокардии по классификации Канадского сердечно – сосудистого общества. У пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, наблюдалось улучшение клинических результатов в позднем реабилитационном периоде. Отсутствие рецидива стенокардии наблюдалось у 13 пациентов (52%), количество рецидивов стенокардии спустя $6,1 \pm 3,9$ года после операции составило меньше 50% (рис. 1). Данные показатели можно объяснить удовлетворительным функционированием шунтов в отдаленных периодах [9].

У 100% больных до операции имела СН IIa стадии, на момент исследования наблюдается уменьшение сердечной недостаточности у 52% пациентов, перенесших АКШ (рис. 2).

Показатели ФК СН по классификации NYHA в отдаленный реабилитационный период снизился

у 64% обследованных пациентов после АКШ (рис. 3).

Санаторно-курортное лечение после операции прошли 91% пациентов, из них неоднократное санаторно-курортное лечение получали 20%.

По данным ЭхоКС, у пациентов, перенесших АКШ, наблюдается улучшение сократительной способности миокарда левого желудочка по сравнению с показателями до оперативного вмешательства (табл. 1).

По данным ХМ-ЭКГ, наблюдается увеличение эпизодов синусовой тахикардии и уменьшение синусовой брадикардии у пациентов, перенесших АКШ в позднем реабилитационном периоде. Уменьшение частоты нарушений ритма сердца, снижение количества наджелудочковых экстрасистол и градаций желудочковых экстрасистол по Lown. На момент исследования выявлено удлинение интервала QT на $4,4 \pm 3,2\%$ у 8 пациентов, перенесших АКШ. Следует заметить, что результаты анализа интервала QT, по данным ХМ-ЭКГ, до операции оценить не удалось (табл. 2). Во время ХМ-ЭКГ выявлена ишемия миокарда, в виде горизонтальной депрессии ST более 1 мм в течение 1–2 минут, у 2 пациентов (табл. 2).

У 4 (16%) обследованных пациентов, перенесших АКШ, выявлены изменения ФВД, из них 50% – по обструктивному типу и 50% – по рестриктивному типу. Следует отметить, что пациенты, у которых выявлены нарушения ФВД, не имели вредных привычек, таких как курение, которое могло бы оказать отрицательное влияние на вентиляционные показатели. Средние показатели значений ФВД в целом по группе представлены в таблице 3, данные не указывают на нарушения функции внешнего дыхания. Проанализировать динамику изменений ФВД качественно мы не смогли, так как на период проведения

Таблица 3
Результаты исследования ФВД у пациентов, перенесших АКШ, на момент исследования

Показатели (в % к Д.)	На момент исследования (n=25)
ЖЕЛ	98,9±15,5
ОФВ 1	89,0±11,2
ОФВ1/ЖЕЛ	81,8±17,5
МОС	74,2±9,5
МОС 25	70,1±15,6
МОС 50	63,7±17,6
МОС 75	62,7±14,8

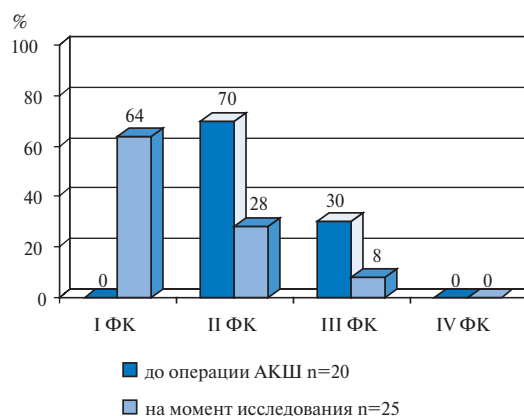


Рис. 3. Показатели ФК сердечной недостаточности (по NYHA) у пациентов с ИБС после АКШ в динамике.

Таблица 4
Медикаментозное лечение, получаемое пациентами до операции АКШ и на момент исследования

Группа препаратов	До операции АКШ (n=25)		На момент исследования (n=25)		p
	n	%	n	%	
нитраты пролонгированного действия	25	100	5	20	0,074
И-АПФ	25	100	11	44	0,003
β-АБ	24	96	16	64	0,001
БМКК	12	48	9	36	0,522
диуретики	5	20	9	36	0,029
антиагреганты	18	72	21	84	<0,001
антикоагулянты непрямого действия	1	4	2	8	<0,001
статины	13	52	20	80	<0,001
сартаны	0	0	3	12	<0,001
Предуктал MB	5	20	5	20	0,005

Примечание: p – достоверность по критерию Мак-Намара.

оперативного вмешательства (АКШ) результатов проведенной ФВД нами в историях болезни не обнаружено.

Из 25 обследованных часть пациентов выполняли немедикаментозные рекомендации: соблюдали гипоchoлестериновую диету 9 (36%) пациентов, вели здоровый образ жизни – 5 (20%) пациентов, перенесших АКШ, продолжают употреблять алкоголь и курят – 4 (16%) пациента, употребляют только алкоголь – 16 (64%) пациентов.

В 100% случаев пациентами, перенесшими АКШ, соблюдались медикаментозные назначения. Основная группа препаратов, применяемая при монотерапии, представлена антиагрегантами. В комбинированной терапии предпочтения отдаются β-адреноблокаторам и антиагрегантам, достоверно увеличилось число больных, получающих статины и сартаны (табл. 4).

Монотерапию на момент исследования получали 2 (8%) пациента, остальные 92% получали комбини-

рованную терапию: двухкомпонентную – 3 (12%), трехкомпонентную – 4 (16%), более 3 препаратов получали 16 (64%) пациентов. У пациентов, перенесших АКШ, выявлено снижение потребления нитратов на 80%.

Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что у пациентов в отдаленном периоде после АКШ в 88% случаев снижается функциональный класс стенокардии, отсутствуют ишемические эпизоды, по результатам ХМ-ЭКГ, у 92% пациентов и в 64% случаев уменьшается ФК сердечной недостаточности за счет улучшения сократительной способности миокарда левого желудочка при сохранном функциональном состоянии респираторной системы. Все обследованные пациенты выполняли врачебные назначения по использованию многокомпонентной медикаментозной терапии, но при этом 68% нарушали немедикаментозные рекомендации.

Литература

1. Bulavin, V.V., Shchegol'kov A. M., Kowal A. M. et al. Sanatorium stage of rehabilitation of patients with coronary artery disease undergoing coronary artery bypass graft surgery. М.: ООО "Technology –3000", 2003. Russian (Булавин В. В., Щегольков А. М., Коваль А. М. и др. Санаторный этап реабилитации больных ишемической болезнью сердца, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования. М: ООО «Технологии –3000»; 2003).
2. Kremnev Y.A./Rehabilitation of patients after coronary artery bypass surgery. <http://www.smclinic.ru/storyshow> (15 october 2008). Russian. (Кремнев Ю. А. Реабилитация больных после аортокоронарного шунтирования. <http://www.smclinic.ru/storyshow> (15 октября 2008 года)).
3. Diagnosis and treatment of stable angina. In: National clinical guidelines. М.: Cardiovascular therapy and prevention. 2008, 7 (6), Annex 4. Russian. (Диагностика и лечение стабильной стенокардии. В кн: Национальные клинические рекомендации. М.: Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (6), Приложение 4).
4. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation/Guidelines for Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention Programs, 3. 1999. <http://www.aacvpr.org/SearchResults>
5. Pogurelskaya E. P., Sledzevski I. K., Babi L. N. Clinical and hemodynamic predictors of the effectiveness of rehabilitation treatment of patients with postinfarction cardiosclerosis after coronary artery bypass grafting and aneurysmectomy. National Science Center "Institute of Cardiology. Acad. Strazhesko "AMS of Ukraine, Kiev. <http://www.ukrcardio.org/journal.php> (April 2009). Russian. (Погурельская Е. П., Следзевская И. К., Бабий Л. Н. Клинико-гемодинамические предикторы эффективности восстановительного лечения больных с постинфарктным кардиосклерозом после проведения аортокоронарного шунтирования и аневризмэктомии. Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н. Д. Стражеско» АМН Украины, Киев. <http://www.ukrcardio.org/journal.php> (апрель 2009)).
6. Sledzevski I. K., Babi L. N., Sawicki J. et al. "The course of coronary heart disease after bypass surgery in patients with myocardial infarction (data from the two-year follow-up) www.banner.kiev.ua (May 15, 2003). Russian. (Следзевская И. К., Бабий Л. Н., Савицкий С. Ю. и др. «Особенности течения ишемической болезни сердца после проведения операции аортокоронарного шунтирования у больных, перенесших инфаркт миокарда (данные двухлетнего наблюдения) www.banner.kiev.ua (15 май 2003)).
7. Schneider, Y. Autoarterialnoe autovenous and coronary artery bypass for ischemic heart disease. Abstract. thesis. Dr. med. Sciences. St. Petersburg: 2003: 37. Russian. (Шнейдер Ю. А. Аутоартериальное и аутовенозное шунтирование коронарных артерий при ишемической болезни сердца. Автореф. дис. д-ра мед. наук. СПб.: 2003: 37)
8. Klimko V.V., Ph. D. Optimization of staged medical rehabilitation of patients with coronary artery disease undergoing coronary artery bypass grafting. М.: 2009. p. 15. Russian. (Климко В. В., автореферат «Оптимизация этапной медицинской реабилитации больных ИБС, перенесших коронарное шунтирование» М.: 2009. с. 15)
9. Bayandin N. L., Vichippanov A. S., Hu Chang Fu. Long-term results of multiple autoarterialnoe bypass surgery. Russ J Cardiol 2010, 3 (83): 68–73. Russian. (Баяндин Н. Л., Вищипанов А. С., Ху Чан Фу. Отдаленные результаты множественного аутоартериального шунтирования. Российский кардиологический журнал 2010, 3 (83): 68–73)

Cardio-respiratory system in late rehabilitation period after coronary artery bypass graft surgery

Sabirova E. Yu., Chicherina E. N.

Aim. To identify specific features of cardio-respiratory status in the late rehabilitation period after coronary artery bypass graft surgery (CABG).

Material and methods. The study included 25 men (mean age 55,7±6,1 years), who underwent CABG more than 3 years ago. Functional class (FC) of angina and heart failure (HF) was assessed. Cardiovascular status was assessed using echocardiography (EchoCG) and Holter electrocardiography (ECG) monitoring. Lung function (LF) measurement was used for the assessment of respiratory status.

Results. Before CABG, most patients had FC 3 angina and Stage II HF; in the late rehabilitation period, low FC angina and Stage I HF (in >50% of the participants) were registered. Five-year incidence of recurrent angina was under 50%. Prior to CABG, FC 2 HF was the most prevalent, while the late rehabilitation period was characterised by the highest prevalence of FC 1 HF. According to EchoCG results, left ventricular (LV) myocardial contractility improved after CABG. In the late rehabilitation period, the number of supraventricular extrasystoles decreased, and the Lown grade of ventricular extrasystoles reduced. An increase in QT interval by 4,4±3,2% was observed in 8 patients. At Holter ECG, myocardial ischemia was registered in 2 patients. Mean LF parameters appeared normal; abnormal LF results were observed only in 4 participants

(16%; 2 with obstructive respiratory dysfunction and 2 with restrictive respiratory dysfunction). Out of 25 examined post-CABG patients, only a small number followed the recommendations on non-pharmaceutical therapy, while administered pharmaceutical treatment was received by all participants (monotherapy by 8% (n=2) and combination therapy by 92%).

Conclusion. In the late rehabilitation period after CABG, angina and HF FC decreased (in 88% and 64% of the patients, respectively), no ischemic episodes were registered at Holter ECG (92%), LV myocardial contractility improved, and respiratory function was preserved. All participants followed the recommendations on complex pharmaceutical therapy. However, 68% did not follow the non-pharmaceutical treatment recommendations.

Russ J Cardiol 2012, 3 (95): 51-55

Key words: coronary heart disease, coronary artery bypass graft surgery, cardio-respiratory system.

Kirov State Medical Academy, Internal Disease Department, Kirov, Russia.

ОКИСЛИТЕЛЬНО-АНТИОКСИДАНТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ И ИХ АССОЦИАЦИИ С НЕКОТОРЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА В ПОПУЛЯЦИИ МУЖЧИН НОВОСИБИРСКА

Рагино Ю. И., Кривчун А. С., Иванова М. В., Щербакова Л. В., Малютина С. К., Никитин Ю. П., Воевода М. И.

Цель. Изучение показателей окислительно-антиоксидантных изменений липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в мужской популяции и исследование их связи с некоторыми факторами риска атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. Проведено популяционное обследование 1024 мужчин 47–73 лет г. Новосибирска, в программе которого были анкетирование, стандартизованный кардиологический опрос, антропометрия, измерение АД, запись ЭКГ. Биохимические исследования крови включали определение общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП-ХС), С-реактивного протеина в высокочувствительном диапазоне (вЧСРП), глюкозы, исходного уровня продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и жирорастворимых антиоксидантов (альфа-токоферола, ретинола, бета-каротина, ксантинов) в ЛНП, устойчивости ЛНП к окислению *in vitro*, концентрации аутоантител к окисленным ЛНП (окЛНП).

Результаты. Для мужской популяции г. Новосибирска в качестве региональных ориентиров представлены 10–90% отрезные точки процентильного распределения показателей исходного уровня продуктов ПОЛ в ЛНП, их устойчивости к окислению на начальной и развернутой стадиях окислительных изменений ЛНП, липофильных антиоксидантов в ЛНП, концентраций аутоантител к окЛНП. Корреляционные связи обнаружены между исходным уровнем продуктов ПОЛ в ЛНП и концентрацией вЧСРП, между устойчивостью ЛНП к окислению и показателями липидного профиля крови, индексом массы тела (ИМТ) и наличием ИБС, между уровнем аутоантител к окЛНП и концентрацией вЧСРП, ИМТ, между содержанием антиоксидантов в ЛНП, особенно альфа-токоферола, и показателями липидного профиля крови, вЧСРП, ИМТ и наличием ИБС. Повышенное содержание продуктов ПОЛ в ЛНП, сниженное содержание в них антиоксидантов и, особенно, сниженная устойчивость ЛНП к окислению у мужчин независимо ассоциируются с повышенными уровнями в крови ХС, ТГ, вЧСРП, сниженным ЛВП-ХС, повышенным ИМТ и наличием ИБС.

Заключение. В мужской популяции определены региональные ориентиры показателей окислительно-антиоксидантных изменений ЛНП и выявлены их независимые ассоциации не только с наличием ИБС, но и с патогенетически значимыми потенциально атерогенными факторами риска ее развития.

Российский кардиологический журнал 2012, 3 (95): 56-61

Ключевые слова: популяционное исследование, факторы риска, атеросклероз, липопротеины низкой плотности, устойчивость к окислению, антиоксиданты.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт терапии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН), Новосибирск, Россия.

Рагино Ю. И.* – д. м. н., профессор, зав. лабораторией клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний; Кривчун А. С. – аспирант; Иванова М. В. – ст. н. с. лаборатории клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний; Щербакова Л. В. – ст. н. с. лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических заболеваний; Малютина С. К. – д. м. н., проф., гл. н. с. лаборатории этиопатогенеза и клиники терапевтических заболеваний; Никитин Ю. П. – д. м. н., профессор, академик РАМН, зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники терапевтических заболеваний; Воевода М. И. – д. м. н., проф., член-корр. РАМН, директор ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН.

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

АД – артериальное давление, АКМ – активные кислородные метаболиты, вЧСРП – высокочувствительный С-реактивный протеин, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ЛВП-ХС – холестерин липопротеинов высокой плотности, ЛНП – липопротеины низкой плотности, МДА – малоновый диальдегид, окЛНП – окисленные липопротеины низкой плотности, ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты, ПОЛ – перекисное окисление липидов, ТГ – триглицериды, ХС – холестерин, ЭКГ – электрокардиография.

Рукопись получена 15.03.2012

Принята к публикации 16.04.2012

Лидирующая позиция сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза в структуре смертности населения России способствует продолжению интенсивного изучения этиопатогенеза атеросклероза. Одну из ключевых ролей в атерогенезе играют окислено-модифицированные липопротеины низкой плотности (окЛНП) [1–3]. ОкЛНП характеризуются сниженным содержанием свободных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и антиоксидантов (альфа-токоферола, гамма-токоферола, ретинола, бета-каротина и других), повышенным содержанием продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), окислено-модифицированными апопротеинами апо-В-100 и апо-Е [2–6]. В результате описанных патологических изменений окЛНП не узнаются нормальными апо-В/Е-рецепторами клеток, но активно захватываются скэвинджер-рецепторами макрофагов в субэндотелии сосудистой

стенки. Повышенный эндоцитоз богатых холестерином (ХС) окЛНП макрофагами приводит к их трансформации в пенистые клетки – морфологический маркер атеросклероза [1–3]. Окислительная модификация циркулирующих в крови ЛНП менее выражена, чем таковая в субэндотелии сосудистой стенки, где активны процессы клеточного окисления ЛНП моноцит/макрофагами, Т-лимфоцитами и пенистыми клетками, секретирующими активные кислородные метаболиты (АКМ) [4, 7].

Для оценки окислительной модификации циркулирующих в крови ЛНП используют измерение содержания в них продуктов ПОЛ. Также существует показатель для оценки «предрасположенности» ЛНП к окислению – устойчивость ЛНП к окислению *in vitro* под действием катализаторов окисления. Он интегративно отражает как прооксидантную возможность ЛНП (содержание в них ПНЖК, гидропе-

Таблица 1

Средние значения окислительно-антиоксидантных показателей ЛНП в популяции мужчин г. Новосибирска

Показатели	M±m	σ	Перцентили, %							min-max
			5	10	25	50	75	90	95	
Исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП, нМ МДА/мг белка ЛНП	2,0±0,05	1,5	0,5	0,6	0,8	1,7	2,8	4,2	5,0	0,1–10,5
Уровень продуктов ПОЛ в ЛНП после 3 мин. окисления, нМ МДА/мг белка ЛНП	8,2±0,12	4,0	2,4	3,5	5,4	7,6	10,4	13,7	15,4	0,3–26,0
Уровень продуктов ПОЛ в ЛНП после 30 мин. окисления, нМ МДА/мг белка ЛНП	17,8±0,2	6,5	8,4	10,4	13,2	16,9	21,6	26,5	29,5	3,0–54,4
Антитела к окЛНП, мЕД/мл	318,1±13,0	321,4	61,7	74,1	121,8	205,4	360,6	762,2	1200,0	23,9–1716,0
Альфа-токоферол ЛНП, мг/мг белка ЛНП	1,4±0,01	0,49	0,77	0,9	1,06	1,25	1,6	1,9	2,2	0,26–4,92
Ретинол ЛНП, мг/мг белка ЛНП	0,05±0,00	0,04	0,023	0,026	0,03	0,05	0,06	0,08	0,09	0,01–0,94
Бета-каротин ЛНП, мг/мг белка ЛНП	0,07±0,00	0,03	0,03	0,04	0,05	0,065	0,084	0,11	0,13	0,01–0,42
Ксантины ЛНП, мг/мг белка ЛНП	0,46±0,01	0,19	0,18	0,23	0,33	0,43	0,56	0,73	0,84	0,06–1,47

Примечание: M±m – средняя и ошибка средней, σ – стандартное отклонение, min-max – минимум-максимум.

рекисей липидов и др.), так и их антиоксидантный потенциал (содержание α-токоферола и других антиоксидантов) [8–10]. Повышенный уровень продуктов ПОЛ в выделенных из крови ЛНП, их сниженная устойчивость к окислению и низкое содержание в ЛНП липофильных антиоксидантов часто выявляются у лиц с ишемической болезнью сердца (ИБС) и коронарным атеросклерозом [7, 11–13]. В настоящей работе были изучены указанные показатели на популяционном уровне в крупном промышленном центре Западной Сибири, а также исследованы их связи с некоторыми факторами риска атеросклероза.

Материал и методы

Обследование популяционной выборки мужчин проводилось в ходе скрининга в рамках международного проекта HAPIEE фонда Wellcome Trust (Великобритания) «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе. Многоцентровое когортное исследование» в период 2007–2008 гг. Руководящие исследователи в г. Новосибирске – академик РАМН Никитин Ю. П. и д.м.н., профессор Малютина С. К. Исследование было одобрено Этическим Комитетом НИИ терапии СО РАМН, протокол № 1 от 14.03.2002 г. В исследование было включено 1024 мужчины 47–73 лет (средний возраст – 61,1±0,3 лет, здесь и далее M±m) – популяционная выборка мужчин Октябрьского района г. Новосибирска. Все обследованные заполняли форму Информированного согласия на участие в исследовании.

Скрининг проводила бригада врачей – сотрудников НИИ терапии СО РАМН, прошедших подготовку по стандартизованным эпидемиологическим методам измерения артериального давления (АД), антропометрии и биохимических исследований. Скрининг проводился на базе ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН. В программу обследования входили: демографиче-

ские и социальные данные, опрос о привычке курения и употреблении алкоголя, диетологический опрос, история хронических заболеваний и употребления медикаментов, кардиологический опрос по Роуз, антропометрия, 3-х кратное измерение АД, спирометрия, запись ЭКГ с расшифровкой по Миннесотскому коду. Средний уровень АД в популяционной группе мужчин был 145,5±0,74/90,5±0,4 мм рт.ст. Средний индекс массы тела (ИМТ) в популяционной группе мужчин был 27,4±0,38 кг/м²; ИМТ ≥25,0 кг/м² был у 662 человек (64,6%), а <25,0 кг/м² – у 362 человек (35,4%).

Из 1024 мужчин популяционной группы у 223 (21,8%) была выявлена «Определенная ИБС» (стабильная стенокардия напряжения ФК II–IV) по валидизированным эпидемиологическим (в т.ч. кардиологический опросник Роуз) и клинико-функциональным (запись ЭКГ с расшифровкой по Миннесотскому коду) критериям. У 801 мужчины (78,2%) не было «Определенной ИБС».

Пробы крови для биохимических исследований забирали однократно из локтевой вены утром натощак через 12 ч после приема пищи. Биохимические методы исследования крови включали: показатели липидного профиля, глюкозы и С-реактивного протеина в высокочувствительном диапазоне (вЧСРП), исходного и стимулированного катализаторами окисления уровней продуктов ПОЛ в ЛНП, концентрации в ЛНП антиоксидантов, концентрации в крови антител к окЛНП.

Показатели липидного профиля (общий ХС, триглицериды, ТГ, холестерин липопротеинов высокой плотности, ЛВП-ХС) и глюкозы в сыворотке крови измеряли энзиматическим методом с использованием стандартных реактивов Biocon Fluitest на полуавтоматическом биохимическом анализаторе «Labsystem FP-901». Уровни вЧСРП в крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА)

Таблица 2

Окислительно-антиоксидантные показатели ЛНП в зависимости от наличия факторов риска атеросклероза и ИБС (M±m)

Группы и подгруппы мужчин	Исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП, нМ МДА/мг белка ЛНП	Уровень продуктов ПОЛ в ЛНП после 3 мин. окисления, нМ МДА/мг белка ЛНП	Уровень продуктов ПОЛ в ЛНП после 30 мин. окисления, нМ МДА/мг белка ЛНП	Антитела к окЛНП, мЕД/мл	Альфа-токоферол ЛНП, мг/мг белка ЛНП	Ретинол ЛНП, мг/мг белка ЛНП	Бета-каротин ЛНП, мг/мг белка ЛНП	Ксантины ЛНП, мг/мг белка ЛНП
1. Общий ХС ≥5,0 ммоль/л	2,05±0,06	8,35±0,15	18,19±0,24 *	303,0±15,3	1,32±0,02 *	0,05±0,00	0,07±0,00	0,45±0,01
2. Общий ХС <5,0 ммоль/л	1,96±0,09	7,94±0,22	17,03±0,36	344,3±23,9	1,45±0,03	0,06±0,00	0,08±0,00	0,49±0,01
1. ТГ ≥1,7 ммоль/л	2,0±0,1	8,65±0,3	19,0±0,46 *	343,2±33,3	1,3±0,03 *	0,05±0,00	0,07±0,00	0,45±0,01
2. ТГ <1,7 ммоль/л	2,03±0,05	8,12±0,14	17,5±0,23	309,5±13,8	1,38±0,02	0,05±0,00	0,07±0,00	0,46±0,01
1. ЛВП-ХС ≤1,0 ммоль/л	1,98±0,19	8,94±0,46	19,85±0,75 *	347,6±55,3	1,31±0,05	0,05±0,00	0,07±0,00	0,46±0,03
2. ЛВП-ХС >1,0 ммоль/л	2,02±0,05	8,18±0,13	17,7±0,21	313,8±13,2	1,37±0,02	0,05±0,00	0,07±0,00	0,46±0,00
1. ИМТ ≥25,0 кг/м ²	2,05±0,06	8,5±0,16 *	18,42±0,26 *	330,4±16,5 *	1,36±0,02	0,05±0,00	0,07±0,00	0,46±0,01
2. ИМТ <25,0 кг/м ²	1,98±0,08	7,73±0,19	16,8±0,33	278,5±20,6	1,36±0,03	0,05±0,00	0,07±0,00	0,47±0,01
1. ИБС (+)	2,0±0,1	8,85±0,3 *	18,54±0,24 *	303,4±25,3	1,43±0,04	0,05±0,00	0,07±0,00	0,49±0,01
2. ИБС (-)	2,05±0,06	8,06±0,14	17,04±0,22	317,8±15,4	1,34±0,02	0,05±0,00	0,07±0,00	0,45±0,01

Примечание: * – p<0,01 в сравнении с подгруппой 2.

с использованием ELISAs тест-систем Biomerica на полуавтоматическом ИФА анализаторе «Multiscan EX». Средние уровни показателей в популяционной группе мужчин были: общий ХС – 5,56±0,03 ммоль/л, ТГ – 1,35±0,02 ммоль/л, ЛВП-ХС – 1,43±0,01 ммоль/л, глюкоза плазмы крови – 5,9±0,05 ммоль/л, вСРП – 1,35±0,08 мг/л. Пересчет глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы крови осуществлялся по известной формуле (Руководство по диабету Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации изучения диабета, 2007): глюкоза плазмы (ммоль/л) = –0,137+1,047 x глюкоза сыворотки (ммоль/л). Общий ХС ≥5,0 ммоль/л был у 714 человек (69,7%), а <5,0 ммоль/л – у 310 человек (30,3%); ТГ ≥1,7 ммоль/л были у 213 человек (20,8%), а <1,7 ммоль/л – у 811 человек (79,2%); ЛВП-ХС ≤1,0 ммоль/л был у 69 человек (6,7%), а >1,0 ммоль/л – у 955 человек (93,3%).

Определение исходного и стимулированного катализаторами окисления уровней продуктов ПОЛ в ЛНП и концентрации в ЛНП антиоксидантов проводили собственными способами [10, 12]. Кратко: ЛНП получали из сыворотки методом осаждения с буферным гепарином, промывали и растворяли в 1 М растворе NaCl. В ЛНП определяли концентрацию белка по методу Лоури, концентрации альфа-токоферола, ретинола, бета-каротина, ксантинов флуориметрическими методами. Окислительную модификацию ЛНП проводили в изотоническом растворе NaCl, содержащем ионы Cu²⁺ при 37° С. До окисления, после 3 и 30 мин. инкубации ЛНП оценивали степень их окислительной модификации по концентрации одного из конечных продуктов ПОЛ малонового диальдегида (МДА) флуориметрическим методом на спектрофлуориметре Versafluor.

Концентрацию антител к окЛНП в крови определяли с использованием ELISAs тест-систем Biomedica на полуавтоматическом ИФА анализаторе «Multiscan EX».

Статистическую обработку результатов проводили в программе SPSS for Windows (версия 10.05) с оценкой для каждой переменной среднего значения (M), стандартного отклонения (σ), стандартной ошибки средней (m), минимального и максимального значений, перцентилей от 5% до 95%. При сравнении выборок с условно нормальными и повышенными/сниженными значениями использовали критерий Стьюдента для альтернатив. При корреляционном анализе использовали коэффициенты Пирсона и Спирмена. Применялись также линейно регрессионный и дисперсионный анализы. Критерием статистической достоверности был уровень p<0,05.

Результаты и обсуждение

Уровень продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов, МДА и др.) в свежевыделенных из крови ЛНП исследуется с целью оценки степени окислительной модификации ЛНП *in vivo* в крови, где циркулируют так называемые «минимально окисленные» ЛНП [7]. У мужчин на популяционном уровне нами определено среднее значение концентрации исходного содержания продуктов ПОЛ в ЛНП сразу после их выделения из крови – 2,0±0,05 нмоль МДА/мг белка ЛНП (табл. 1). В качестве региональных ориентиров этого показателя для мужчин 47–73 лет г. Новосибирска можно использовать 10–90% отрезные точки процентильного распределения показателей – 0,6–4,2 нмоль МДА/мг белка ЛНП.

Основной процесс клеточного окисления ЛНП *in vivo* происходит в субэндотелии сосудистой

Таблица 3

Корреляционные связи окислительно-антиоксидантных показателей ЛНП с факторами риска атеросклероза и ИБС (коэффициенты корреляции Пирсона, Спирмена)

Показатели	Общий ХС	ЛВП-ХС	ТГ	вЧСРП	САД	ИМТ	Глюкоза	ИБС
Исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП				0,180* 0,194**				
Уровень продуктов ПОЛ в ЛНП после 3 мин. окисления		-0,165* -0,174*			0,177* 0,171*	0,191** 0,210**		0,181* 0,169*
Уровень продуктов ПОЛ в ЛНП после 30 мин. окисления	0,188** 0,199**	-0,189** -0,169*	0,167* 0,188**			0,207** 0,260**		0,170* 0,185*
Антитела к окЛНП				0,250** 0,241**		0,201* 0,219*	0,247** 0,275**	
Альфа-токоферол ЛНП	-0,205** -0,221**	0,165* 0,174*	-0,201** -0,213**	-0,215** -0,227**	-0,166* -0,159*			-0,175* -0,194*
Ретинол ЛНП		0,182* 0,187*	-0,179* -0,185*			-0,192** -0,189**	-0,216** -0,219**	
Бета-каротин ЛНП	-0,187** -0,224**							
Ксантины ЛНП	-0,183* -0,195*							-0,182* 0,176*

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

стенки артерий в присутствии АКМ и высокой концентрации ионов металлов переменной валентности (Cu^{2+} и Fe^{2+}) [1, 4]. Процесс окисления выделенных ЛНП *in vitro* также вызывается ионами меди. *In vitro* создается экспериментальная копия окисления ЛНП *in vivo* и оценивается, насколько быстро и значительно ЛНП способны окисляться в организме, в субэндотелии сосудистой стенки. Таким образом, показатель устойчивости ЛНП к окислению позволяет судить о «предрасположенности» ЛНП к окислению и отражает их прооксидантно-антиоксидантный потенциал [8, 9]. В настоящей работе проведено популяционное исследование показателя устойчивости ЛНП к окислению – содержания продуктов ПОЛ в выделенных из крови ЛНП через 3 минуты (на начальном этапе окисления ЛНП *in vitro*) и через 30 минут (на развернутом этапе окисления ЛНП *in vitro*) их окисления с ионами меди у мужчин г. Новосибирска. Получены популяционные средние значения показателей стимулированных катализатором окисления уровней продуктов ПОЛ в ЛНП через 3 и 30 минут их инкубации – $8,2 \pm 0,12$ и $17,8 \pm 0,2$ нмоль МДА/мг белка ЛНП, соответственно (табл. 1). Региональные ориентиры этих показателей для мужчин 47–73 лет г. Новосибирска (10–90% отрезные точки процентильного распределения) – 3,5–13,7 и 10,4–26,5 нмоль МДА/мг белка ЛНП, соответственно.

Показатель устойчивости ЛНП к окислению *in vitro* интегративно отражает не только прооксидантную возможность ЛНП, но и их антиоксидантный потенциал. Известно, что начальная скорость окисления ЛНП зависит от содержания в них таких липофильных антиоксидантов, как, прежде всего, альфа-токоферола, а также ретинола, бета-каротина,

ксантинов и других, сдерживающих процессы окисления ПНЖК в ЛНП до момента полного истощения антиоксидантных возможностей ЛНП под действием АКМ [8–10]. Нами получены популяционные средние значения показателей антиоксидантов в ЛНП: альфа-токоферола – $1,4 \pm 0,01$ мг/мг белка ЛНП, ретинола – $0,05 \pm 0,00$ мг/мг белка ЛНП, бета-каротина – $0,07 \pm 0,00$ мг/мг белка ЛНП и ксантинов – $0,46 \pm 0,01$ мг/мг белка ЛНП (табл. 1). В качестве региональных ориентиров этих показателей для мужчин 47–73 лет г. Новосибирска можно использовать 10–90% отрезные точки процентильного распределения: альфа-токоферол ЛНП – 0,9–1,9 мг/мг белка ЛНП, ретинол ЛНП – 0,026–0,08 мг/мг белка ЛНП, бета-каротин ЛНП – 0,04–0,11 мг/мг белка ЛНП, ксантины ЛНП – 0,23–0,73 мг/мг белка ЛНП.

В последние годы при ИБС и атеросклерозе активно исследуются в крови антитела к окЛНП. Предполагается, что уровень аутоантител против окЛНП является биомаркером активности окислительных процессов *in vivo* и «окислительного стресса», в частности, при атеросклерозе [3, 7]. У мужчин на популяционном уровне нами определено среднее значение концентрации аутоантител к окЛНП – $318,1 \pm 13,0$ мЕД/мл (табл. 1). Региональные ориентиры этого показателя для мужчин 47–73 лет г. Новосибирска (10–90% отрезные точки процентильного распределения) – 74,1–762,2 мЕД/мл.

Важной задачей исследования было изучить возможные ассоциации некоторых факторов риска атеросклероза и ИБС с выбранными окислительно-антиоксидантными показателями ЛНП. Общая популяционная выборка мужчин была разделена

на подвыборки в зависимости от присутствия какого-либо фактора риска (табл. 2). Оказалось, что у мужчин с повышенным уровнем общего ХС или ТГ в крови индуцированные ионами Cu^{2+} уровни продуктов ПОЛ в ЛНП через 30 минут их инкубации выше в 1,1 раза, а содержание альфа-токоферола в ЛНП ниже в 1,1 раза, чем у мужчин с нормальными ХС или ТГ крови. У мужчин со сниженным уровнем ЛВП-ХС в крови концентрация продуктов ПОЛ в ЛНП через 30 минут их инкубации с катализаторами окисления была выше в 1,1 раза, чем у мужчин с нормальным ЛВП-ХС. У мужчин с повышенным ИМТ были повышены в 1,1 раза индуцированные катализаторами окисления уровни продуктов ПОЛ в ЛНП через 3 и 30 минут их инкубации, а концентрация в крови аутоантител к окЛНП повышена в 1,2 раза в сравнении с мужчинами с нормальной массой тела. У мужчин с «Определенной ИБС» были повышены в 1,1 раза индуцированные катализаторами окисления уровни продуктов ПОЛ в ЛНП через 3 и 30 минут их инкубации в сравнении с мужчинами без ИБС. Статистически значимых различий по значениям исследованных окислительно-антиоксидантных показателей ЛНП между группами мужчин с повышенными и нормальными значениями АД, вчСРП, глюкозы крови и курящими и некурящими мужчинами выявлено не было.

Изучение ассоциаций окислительно-антиоксидантных показателей ЛНП с факторами риска мы провели также методами параметрического (коэффициенты корреляции Пирсона) и непараметрического (коэффициенты корреляции Спирмена) корреляционного анализа (табл. 3). Значимые линейные корреляционные связи обнаружены между исходным уровнем продуктов ПОЛ в выделенных ЛНП и концентрацией вчСРП в крови, между устойчивостью ЛНП к окислению и показателями липидного профиля крови, ИМТ и наличием ИБС между уровнем аутоантител к окЛНП и концентрацией вчСРП, ИМТ. Обнаружены также корреляционные связи между содержанием антиоксидантов в ЛНП, особенно альфа-токоферола, и показателями липидного профиля крови, вчСРП, ИМТ и наличием ИБС.

Достоверность связей окислительно-антиоксидантных показателей ЛНП с факторами риска атеросклероза и ИБС была оценена также методом линейного регрессионного анализа. В качестве зависимых переменных модель включала исходный и стимулированные катализаторами окисления уровни продуктов ПОЛ в ЛНП, содержание антиоксидантов в ЛНП и уровни в крови антител против окЛНП, в качестве независимых — показатели липидного профиля крови, глюкозы и вчСРП крови, АД, ИМТ, число выкуриваемых сигарет в неделю. Выявлены значимые ($p < 0,01$) независимые ассоциации окисли-

тельно-антиоксидантных показателей ЛНП, особенно показателя устойчивости ЛНП к окислению, с показателями липидного профиля крови — общего ХС, ТГ и ЛВП-ХС (стандарт. коэффициент $B=0,461$, $0,304$ и $-0,298$ соответственно), с уровнем вчСРП (стандарт. коэффициент $B=0,356$), с ИМТ (стандарт. коэффициент $B=0,276$) и с наличием ИБС (стандарт. коэффициент $B=0,337$).

Таким образом, повышенное содержание продуктов ПОЛ в выделенных из крови ЛНП, сниженное содержание в них альфа-токоферола, ретинола и ксантинов и, особенно, сниженная устойчивость ЛНП к окислению у мужчин, независимо от других показателей, ассоциируются с повышенными уровнями в крови ХС, ТГ, вчСРП, сниженным ЛВП-ХС, повышенным ИМТ и с наличием ИБС.

Проведенный дисперсионный анализ показал, что вариабельность показателя исходного уровня продуктов ПОЛ в ЛНП на 27% обусловлена суммарной вариабельностью показателей интенсивности курения, альфа-токоферола и ретинола в ЛНП, ЛВП-ХС и ИМТ ($p < 0,001$). В то же время вариабельность показателя устойчивости ЛНП к окислению *in vitro* на 39% обусловлена суммарной вариабельностью показателей уровня альфа-токоферола и ретинола в ЛНП (коэффициент детерминации — 21,9%), общего ХС, ИМТ, ЛВП-ХС и вчСРП ($p < 0,001$).

Полученные результаты не противоречат данным мировой литературы. Известно, что при гиперхолестеринемии или дислипидотеинемии, когда ЛНП обогащены линолевой и арахидоновой ПНЖК и бедны антиоксидантами, устойчивость ЛНП к Cu^{2+} -зависимому окислению ниже, чем при нормолипидемии [2, 3]. Также показано, что избыточная масса тела, ожирение, гиперинсулинемия/инсулинорезистентность при метаболическом синдроме потенцируют развитие окислительно-антиоксидантных нарушений в крови и в сосудистой стенке, в том числе в ЛНП [14]. Кроме того, есть данные об противовоспалительном эффекте альфа-токоферола, который реализуется через обогащение частиц ЛНП этим липофильным антиоксидантом, далее повышением устойчивости ЛНП к окислению и, как следствием, ослаблением провоспалительного и цитотоксического эффектов частиц ЛНП на сосудистый эндотелий, ослаблением потенцирования воспалительных изменений в сосудистой стенке, снижением синтеза белков острой фазы воспаления, в том числе вчСРП [15]. Представленные в таблице 3 результаты также подчеркивают значимые связи между повышенным уровнем в крови вчСРП и сниженным содержанием альфа-токоферола в ЛНП, повышенными концентрациями продуктов ПОЛ в ЛНП и антител против окЛНП в крови.

Таким образом, в результате популяционного обследования мужчин 47–73 лет г. Новосибирска

определены региональные ориентиры показателей потенциально атерогенных окислительно-антиоксидантных изменений ЛНП по 10–90% отрезным точкам их процентильного распределения. Полученные результаты свидетельствуют о независимых ассоциациях показателей повышенного исходного уровня продуктов ПОЛ в ЛНП, сниженной устойчивости ЛНП к окислению и их антиоксидантного потенциала не только с наличием ИБС, но и с такими патогенети-

чески значимыми потенциально атерогенными факторами, как повышенные уровни в крови общего ХС, ТГ, вчСРП, сниженный ЛВП-ХС и повышенный ИМТ.

Конфликт интересов

Работа выполнена при финансовой поддержке Международного проекта НАРПЕЕ № 064947/Z/01/ZNIA и Гранта Министерства образования и науки РФ (Государственный контракт № 14.740.11.0174).

Литература

- Osterud B., Bjorklid E. Role monocytes in atherogenesis. *Physiol. Rev.*, 2003; 83: 1069–113.
- Williams K. J., Fisher E. A. Oxidation, lipoproteins and atherosclerosis. *Curr. Opin. in Clin. Nutr. Care*, 2005; 8: 139–146.
- Steinberg D. The LDL modification hypothesis of atherogenesis: an update. *J. Lipid Res.*, 2009; Suppl.: S376–81.
- Stocker R., Keaney J. F. New insights on oxidative stress in the artery wall. *J. Thromb. Haemost.*, 2005; 3 (8): 1825–1834.
- Menshikova E. B., Lankin V. Z., Zenkov N. K. et al. Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants. Moscow: Word, 2006, 560 p. Russian (Меньшикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. Москва: Слово, 2006, 560 с).
- De Rosa S., Cirillo P., Paglia A. et al. Reactive oxygen species and antioxidants in the pathophysiology of cardiovascular disease: does the actual knowledge justify a clinical approach? *Curr. Vasc. Pharmacol.*, 2010; 8 (2): 259–275.
- Ishigaki Y., Oka Y., Katagiri H. Circulating oxidized LDL: a biomarker and a pathogenic factor. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2009; 20 (5): 363–369.
- Esterbauer H., Jurgens G. Mechanistic and genetic aspects of susceptibility of LDL to oxidation. *Current Opinion in Lipidology*, 1993; 4: 114–24.
- Yoshida H., Kisugi R. Mechanisms of LDL oxidation. *Clin. Chim. Acta*, 2010; 411 (23–24): 1875–82.
- Ragino Yu. I., Voevoda M. I., Dushkin M. I. et al. Application of new biochemical methods for evaluation of oxidative-antioxidative potential of low density lipoproteins. *Clinical laboratorial diagnostic*, 2005; 4: 11–15. Russian (Рагино Ю. И., Воевода М. И., Душкин М. И. и др. Применение новых биохимических способов для оценки окислительно-антиоксидантного потенциала липопротеинов низкой плотности. Клиническая лабораторная диагностика, 2005; 4: 11–15).
- Voevoda M. I., Semaeva E. V., Ragino Yu. I. et al. Lipid and lipoproteins disturbances in coronary atherosclerosis. Comparison with population data. *Russian cardiology journal*, 2005; 4: 58–63. Russian (Воевода М. И., Семаева Е. В., Рагино Ю. И. и др. Липидные и липопротеиновые нарушения при коронарном атеросклерозе. Сравнение с популяционными данными. Российский кардиологический журнал, 2005; 4: 58–63).
- Ragino Yu. I., Polonskaya Ya. V., Semaeva E. V. et al. Atherogenic oxidative and structural modifications of low density lipoproteins in coronary atherosclerosis men. *Cardiology*, 2007; 11: 14–19. Russian (Рагино Ю. И., Полонская Я. В., Семаева Е. В. и др. Атерогенные окислительная и структурная модификации липопротеинов низкой плотности у мужчин с коронарным атеросклерозом. Кардиология, 2007; 11: 14–19).
- Mitra S., Deshmukh A., Sachdeva R. et al. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis implications in antioxidant therapy. *Am. J. Med. Sci.*, 2011; 342 (2): 135–42.
- D'Archivio M., Annuzzi G., Vari R. et al. Predominant role of obesity/insulin resistance in oxidative stress development. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2012; 42 (1): 70–78.
- Singh U., Jialal I. Anti-inflammatory effects of alpha-tocopherol. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2004; 1031: 195–203.

Oxidative-antioxidant changes of low-density lipoproteins and their association with atherosclerotic risk factors in male Novosibirsk population

Ragino Yu. I., Krivchun A. S., Ivanova M. V., Shcherbakova L. V., Malyutina S. K., Nikitin Yu. P., Voevoda M. I.

Aim. To investigate the parameters of oxidative-antioxidant changes of low-density lipoproteins (LDL) in a male population, and to study their association with selected risk factors of atherosclerosis and coronary heart disease (CHD).

Material and methods. This population study included 1024 Novosibirsk men, aged 47–73 years. Questionnaire survey, standard cardiological examination, anthropometry, blood pressure (BP) measurement, and electrocardiography (ECG) were performed. Assessed biochemical parameters included total cholesterol (TCH), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-CH), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), glucose, baseline lipid peroxidation (LPO) and fat-soluble antioxidants (alpha-tocopherol, retinol, beta-carotene, xanthines) in LDL, LDL resistance to oxidation *in vitro*, and autoantibodies to oxidized LDL (oxLDL).

Results. For the male Novosibirsk population, the region-specific 10% and 90% cut-off points for the percentile distribution of baseline LPO in LDL, LDL resistance to oxidation at initiation and propagation stages of oxidative LDL modifications, lipophilic LDL antioxidants, and autoantibodies to oxLDL are presented. Correlations were observed between baseline LPO in LDL and hsCRP levels; between LDL resistance to oxidation and blood lipid profile, body mass index (BMI), and CHD; between the levels

of autoantibodies to oxLDL and hsCRP or BMI; between LDL antioxidants (particularly alpha-tocopherol) and blood lipid profile, hsCRP, BMI, and CHD. In men, increased levels of LPO in LDL, reduced levels of LDL antioxidants, and decreased LDL resistance to oxidation were independently associated with elevated blood levels of TCH, TG, and hsCRP, low HDL-CH levels, increased BMI, and present CHD.

Conclusion. In the examined male population, regional reference values for the parameters of oxidative-antioxidant LDL changes were identified. They were independently associated not only with present CHD, but also with pathogenetically significant, potentially atherogenic coronary risk factors.

Russ J Cardiol 2012, 3 (95): 56-61

Key words: population study, risk factors, atherosclerosis, low-density lipoproteins, resistance to oxidation, antioxidants.

Institute of Internal Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russia.

ПРЕДИКТОРЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ПРОФЕССИЯ

Артамонова Г.В., Максимов С.А., Огарков М.Ю., Макаров С.А., Скрипченко А.Е., Индукаева Е.В., Шаповалова Э.Б., Янкин М.Ю., Мулерова Т.А., Козырева Н.Н.

Цель. Анализ роли профессии в распространенности артериальной гипертензии и факторов риска последней среди трудоспособного населения.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 3664 сотрудников (18 профессиональных групп) предприятий и учреждений Кемеровской области. В качестве факторов риска артериальной гипертензии рассматривались пол, возраст, индекс массы тела, образование, семейное положение, курение, злоупотребление алкоголем. В качестве метода классификации и прогноза использовались деревья классификации.

Результаты. Используемые предикторы позволяют проводить по дереву классификации правильный прогноз наличия/отсутствия артериальной гипертензии у 75,2% объектов наблюдения, причем наиболее высокое значение в прогнозировании имеют индекс массы тела, возраст и профессиональная принадлежность (соответственно, 100 у.е., 83 у.е. и 63 у.е.). Кроме того, профессиональная принадлежность определяет значимость других предикторов в прогнозировании.

Заключение. Таким образом, профессию необходимо рассматривать не только как значимый предиктор артериальной гипертензии, но и фактор-образующий элемент прогнозирования, модифицирующий значимость других предикторов (возраст, индекс массы тела, семейное положение и др.), что необходимо учитывать при комплексной оценке риска развития артериальной гипертензии в группах работающего населения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, профессия, факторы риска, методы прогнозирования.

Российский кардиологический журнал 2012, 3 (95): 62-67

НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово, Россия.

Артамонова Г.В. – д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, Максимов С.А.* – к.м.н., доцент, науч. сотрудник института, Огарков М.Ю. – д.м.н., зав. лабораторией, Макаров С.А. – д.м.н., зав. лабораторией, Скрипченко А.Е. – к.м.н., ведущий научный сотрудник, Индукаева Е.В. – младший научный сотрудник, Шаповалова Э.Б. – к.м.н., научный сотрудник, Янкин М.Ю. – к.м.н., научный сотрудник, Мулерова Т.А. – младший научный сотрудник, Козырева Н.Н. – младший научный сотрудник.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): m1979sa@yandex.ru

Рукопись получена 17.09.2011

Принята к публикации 16.04.2012

Высокая медицинская, демографическая и социальная значимость артериальной гипертензии (АГ) определяют актуальность исследований по различным аспектам формирования уровней ее распространенности в популяции. При этом полиэтиологичность развития АГ обуславливает необходимость определения и изучения ее предикторов в целях оптимизации профилактики, диагностики и лечения. АГ рассматривается как полигенное, мультифакториальное заболевание, возникающее в результате взаимодействия наследственных факторов и различных внешних воздействий [1–3]. В качестве предикторов АГ в настоящее время рассматривается значительное количество факторов наследственной природы и средовых воздействий – социальных, гигиенических, физических, экологических и др.

Профессиональная принадлежность индивида, как один из факторов риска развития АГ, отмечается во многих исследованиях [4–7]. При этом необходимо учитывать, что профессия – это не только совокупность физических, биологических, химических воздействий на рабочем месте, тяжести и напряженности трудового процесса, но также многокомпонентная система, во многом определяющая самые различные аспекты жизнедеятельности человека. Не вызывает сомнений социальная значимость труда, обуславливающая целый ряд аспектов формирования АГ, таких как социальное положение индивида, образование, интеллект, уровень благосостояния и социальной адаптации и др. Активно обсуждаются вопросы формирования аспектов образа жизни (двигательная активность, особенности питания, вредные

привычки и др.) в зависимости от профессиональной принадлежности. Кроме того, как указывалось выше, в зависимости от выбранной профессии индивид проводит значительную часть своей жизни – период трудоспособности – в совокупности воздействий производственных факторов (нередко высоких уровней экспозиции) при определенных уровнях тяжести и напряженности трудовой деятельности. Ряд публикаций затрагивают отдельные аспекты роли профессии как фактор – образующего элемента развития сердечно-сосудистых заболеваний в жизни человека [8–10].

Значительная роль профессии в формировании многих аспектов среды обитания человека, потенциально увеличивающих вероятность развития АГ, характеризует профессию не просто как один из факторов риска АГ, но как важную многокомпонентную составляющую данной системы факторов. При этом многокомпонентность и взаимосвязанность данной системы вызывает необходимость использования при ее изучении многомерных методов статистического анализа, позволяющих характеризовать сложные структуры и учитывать взаимодействие факторов.

Целью данного исследования является анализ роли профессиональной принадлежности в распространенности АГ и факторов риска последней с помощью деревьев классификации.

Материал и методы

Для реализации поставленной цели методом случайной выборки проведено анкетирование и обследовано 3664 работников промышленных предприя-

Таблица 1

Средние значения и размах значимости предикторов для классификации АГ
в кластерах подобию профессиональных групп

Предикторы		Кластеры (профессиональные группы) ¹					р-уровень ²
		№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	
		5,9,13	7,16,17,18	1, 4,8,11,15	2	10,12	
Пол	средние	6	4	6	8	0	0,82
	размах	0–13	0–5	0–9	-	-	
Семья	средние	13	3	11	100	25	0,000048
	размах	0–19	0–7	4–27	-	12–39	
Образование	средние	19	8	15	30	18	0,34
	размах	20–27	3–16	8–22	-	4–33	
Курение	средние	13	11	15	18	89	0,00022
	размах	9–27	3–24	5–34	-	78–100	
Алкоголь	средние	7	5	9	13	27	0,14
	размах	1–22	2–9	1–14	-	14–41	
Возраст	средние	63³	22	100	26	83	0,000002
	размах	65–68	17–54	-	-	66–100	
ИМТ	средние	100	100	71	58	49	0,029
	размах	-	-	52–88	-	14–85	

Примечания:¹ в верхней строке указан номер кластера, в нижней – номера входящих в кластер профессиональных групп. Номер профессиональной группы соответствует порядку указания данной профессиональной группы в разделе «Материал и методы»;² представлен р-уровень по результатам дисперсионного анализа межгрупповых и внутригрупповых различий кластеров;³ жирным шрифтом выделены средние значения и размах средней и высокой значимости предикторов для классификации АГ.

тий и служащих государственных и частных учреждений Кемеровской области. При достаточном количестве лиц одной профессии формировалась монопрофессиональная группа, малочисленные профессии объединены в большие профессиональные группы на основании характера труда и особенностей производственных вредностей. Всего выделено 18 профессиональных групп:

1. 285 преподавателей общеобразовательных школ;
2. 203 руководителей среднего и высшего звена;
3. 60 финансовых работников (бухгалтеры);
4. 214 инженерно-технических работников (ИТР);
5. 284 шахтовых руководителей низшего звена;
6. 87 водителей легковых машин;
7. 154 операторов и диспетчеров;
8. 150 работников легкого физического труда;
9. 117 электромонтеров;
10. 230 машинистов шахтового подземного оборудования;
11. 181 водителей крупногабаритных машин (карьерные самосвалы);
12. 413 водителей специального автотранспорта (карьерные бульдозеры, экскаваторы и т.д.);
13. 234 слесарей;
14. 210 работников тяжелого физического труда;
15. 147 горнорабочих очистного забоя (ГРОЗ) угольных шахт;
16. 260 проходчиков угольных шахт;
17. 234 электрослесарей подземных (угольные шахты);

18. 181 горнорабочих подземных (ГРП).

При анкетировании наличие семьи отмечалось при постоянном совместном проживании с супругом вне зависимости от регистрации брака. Курящими считались лица, выкуривающие хотя бы 1 сигарету в сутки, бывшие курящие относились к некурящим. К употребляющим алкоголь относили лиц, оценивающих потребление алкоголя как «умеренное» и «чрезмерное».

По уровню образования выделено 3 категории: лица, получившие высшее образование, среднее образование и среднее специальное образование. К имеющим среднее образование отнесены и лица, получившие неполное среднее образование.

Рост, вес и индекс массы тела (ИМТ) обследуемых измерялся стандартными методами. Измерение артериального давления проводилось по методике ВОЗ/МОАГ (1999 г.). Диагноз АГ выставлялся в соответствии с рекомендациями ВНОК (2010 г.) лицам с систолическим давлением больше либо равным 140 мм рт.ст. и диастолическим давлением большим, либо равным 90 мм рт.ст., а также лицам, принимавшим антигипертензивные препараты во время исследования.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом НИИ КПССЗ СО РАМН. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

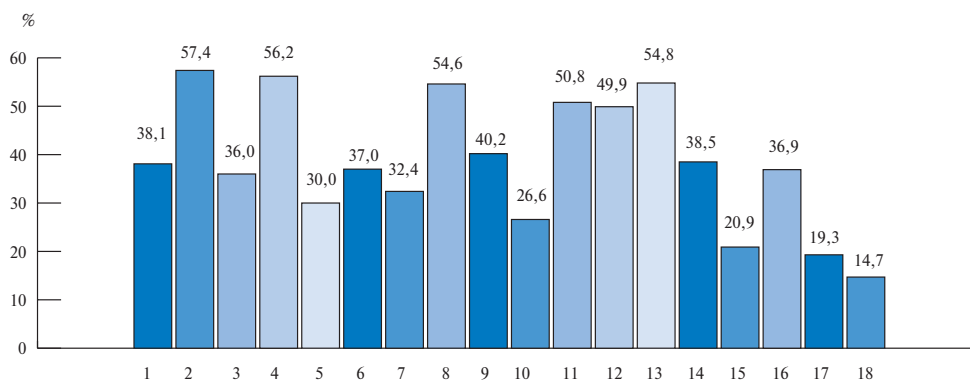


Рис. 1. Частота АГ (%) в профессиональных группах.

Примечание: номер профессиональной группы соответствует порядку указания данной профессиональной группы в разделе «Материалы и методы».

Оценка различий частот качественных показателей проводилась с построением таблиц сопряженности и расчетом χ^2 Пирсона. В качестве метода группировки данных использовался кластерный анализ. На первом этапе, для получения фактической структуры подобия групп, использовали метод древовидной кластеризации (Евклидово расстояние, полная связь). На втором этапе, для оценки особенностей и вклада предикторов в формирование кластеров, применялся кластерный анализ методом к-средних Мак-Кина с фиксированным числом кластеров.

В качестве метода прогнозирования и классификации для наличия/отсутствия АГ использовались деревья классификации — метод, позволяющий предсказывать принадлежность наблюдений или объектов к тому или иному классу категориальной зависимой переменной с учетом соответствующих значений одной или нескольких предикторных переменных [11].

При использовании деревьев классификации применялся метод дискриминантного одномерного ветвления для категориальных и порядковых предикторов. В качестве критериев точности прогноза взяты равные цены неправильной классификации объектов и априорные вероятности, пропорциональные размерам классов зависимой переменной. Остановка ветвления производилась по правилу отсеечения по ошибке классификации, при этом минимальное число неправильно классифицируемых объектов принималось равным 10, величина стандартной ошибки — 1,0. Оценка оптимальности полученного дерева классификации проводилась ν -кратной кросс-проверкой с числом случайных выборок равным 3.

Статистически значимыми различия и p -уровень для выбора переменной ветвления (для деревьев классификации) принимались при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследуемых профессиональных группах удельный вес лиц с АГ с высокой статистической значимостью различается ($p < 0,0001$). Во всех профессиональ-

ных группах работников угольных шахт (шахтовые руководители младшего звена, машинисты шахтового оборудования, ГРОЗ, электрослесари подземные, ГРП) за исключением проходчиков, наблюдается относительно низкий удельный вес лиц с АГ (до 35,0%), несмотря на наиболее неблагоприятные условия труда по большинству физических факторов, тяжести и напряженности трудового процесса, по сравнению с исследуемыми профессиональными группами. Это объясняется отбором функционально более сильных работников, как в результате профессиональных предварительных и периодических медицинских осмотров, так и в результате спонтанного самоотбора. Аналогичные ситуации эффекта «здорового рабочего» описываются в научной литературе [7, 12–13]. Кроме шахтеров-угольщиков сравнительно низкий удельный вес лиц с АГ наблюдается среди работников операторского труда, характеризующегося относительно благоприятными условиями труда (рис. 1).

Высокий удельный вес лиц с АГ отмечается в профессиональных группах, значительно различающихся по характеристикам условий труда. Среди работников умственного труда — руководителей и ИТР — доля лиц с АГ достигает 57,4% и 56,2%, соответственно; в группе работников легкого физического труда — 54,6%; среди слесарей — 54,8%. Такие же высокие показатели наблюдаются у работников основных профессиональных групп угольных разрезов (водители спецавтотранспорта — 49,9% и водители крупногабаритных машин — 50,8%), труд которых характеризуется воздействием ряда неблагоприятных физических факторов, средним уровнем тяжести и высоким уровнем напряженности трудового процесса.

От 35,0% до 45,0% лиц с АГ отмечается среди работников умственного труда (преподаватели, бухгалтеры), операторского (водители легковых машин), легкого (электромонтеры) и тяжелого физического труда (проходчики и группа работников тяжелого физического труда). Следовательно, для профессио-

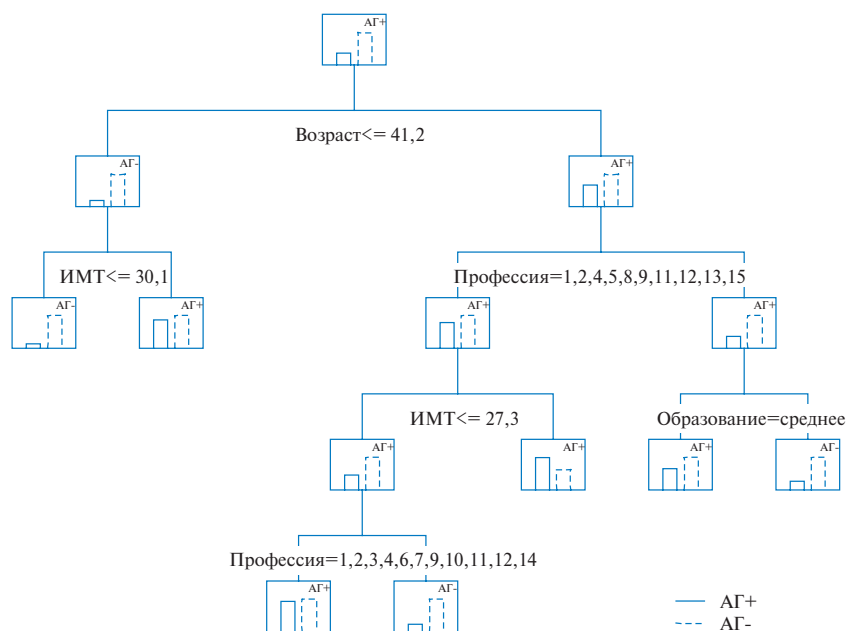


Рис. 2. Дерево классификации для наличия/отсутствия АГ.

Примечание: номер профессиональной группы соответствует порядку указания данной профессиональной группы в разделе «Материалы и методы».

нальных групп, схожих по гигиеническим характеристикам и характеру трудовой деятельности, свойственны разные уровни распространенности АГ.

В целях классификации и выделения уровня значимости исследуемых предикторов, получено дерево классификации для наличия/отсутствия АГ с 6 ветвлениями и 7 терминальными вершинами (рис. 2).

На разных уровнях ветвления условиями отнесения индивидов к группе с наличием АГ являются: средний и старший возраст, высокие значения ИМТ, низкий уровень образования и принадлежность к определенным профессиональным группам. В частности, лица старше 41 лет, выделенные при проведении анализа как условно больные АГ, в дальнейшем классифицируются в зависимости от принадлежности к профессиональной группе. Кроме того, 2 терминальные вершины также образуются в зависимости от профессиональной принадлежности. При этом преподаватели, руководители, финансовые работники, ИТР, водители легковых машин, операторы, электромонтеры, машинисты шахтового оборудования, водители крупногабаритных машин, водители спецавтотранспорта и работники тяжелого физического труда классифицируются на фоне предыдущих разделений как профессии, обуславливающие развитие АГ.

По рангу максимальная значимость для проведения классификации отмечается для предикторов «ИМТ» — 100, «возраст» — 83 и «профессия» — 63. Ранговая значимость остальных предикторов на уровень ниже и составляет 21 балл для «образования» и 2–7 баллов для «курения», «пола», «семейного положения» и «употребления алкоголя». Анализ соот-

ношения наблюдаемых и предсказанных объектов показал, что наличие АГ по полученному дереву классификации правильно предсказано в 64,2% случаев, отсутствие АГ — в 79,1% случаев, в целом правильный прогноз характерен для 75,2% случаев. Последующая глобальная кросс-проверка показала более высокие результаты прогнозирования лиц с АГ, но и более низкие возможности прогноза лиц без АГ и в целом (соответственно 76,3%, 60,3% и 64,6% случаев). Достаточно высокий уровень неправильно предсказанного наличия/отсутствия АГ, вероятно, связан с многофакторной природой АГ и с тем фактом, что, кроме исследуемых предикторов, еще значительное количество факторов обуславливает вероятность развития АГ.

На следующем этапе исследования построены деревья классификации для наличия/отсутствия АГ в каждой профессиональной группе. В группах финансовых работников, водителей легковых автомобилей, работников тяжелого физического труда построить деревья классификации не удалось, так как представленные в данном исследовании показатели (возраст, ИМТ, семейное положение и др.) не позволяют проводить классификацию АГ в данных конкретных профессиональных группах. Следовательно, в указанных профессиональных группах исследуемые показатели не могут рассматриваться как предикторы АГ. В остальных профессиональных группах получены деревья классификации с разным количеством, условиями и типами ветвления.

В целях группировки профессиональных групп по величине значимости предикторов проведен кла-

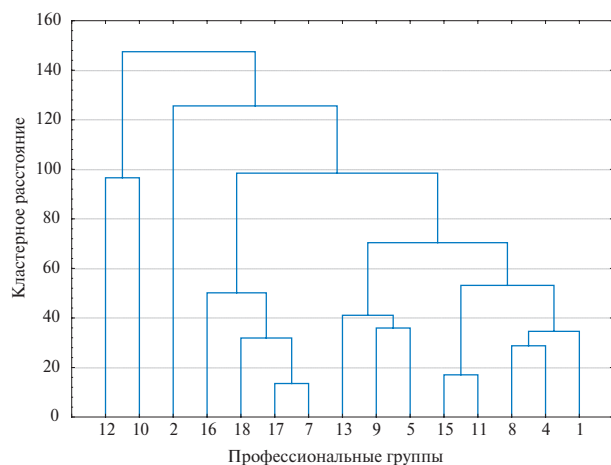


Рис. 3. Кластеры подобия профессиональных групп по выраженности предикторов АГ.

Примечание: номер профессиональной группы соответствует порядку указания данной профессиональной группы в разделе «Материалы и методы»

стерный анализ, результаты которого представлены на рисунке 3.

Сформировано 3 выраженных кластера подобия. Первый кластер, объединяющийся на расстоянии 41,1, включает шахтовых руководителей низшего звена, электромонтеров и слесарей (группы 5, 9, 13). На расстоянии 50,1 сформирован второй кластер из операторов и представителей шахтовых подземных профессий: проходчики, электрослесари подземные, ГРП (группы 7, 16, 17, 18). Третий кластер, объединяющийся на расстоянии 53,2, включает в себя преподавателей, ИТР, работников легкого физического труда, водителей крупногабаритных машин и ГРОЗ (группы 1, 4, 8, 11, 15). Руководители среднего и высшего звена (группа 2) представлены самостоятельным, четвертым кластером, объединяющимся с другими профессиями на кластерном расстоянии 125,6. Машинисты шахтового подземного оборудования и водители специального автотранспорта (группы 10 и 12) значительно отличаются от других профессиональных группами, в меньшей степени — между собой, что позволяет с некоторой долей условности объединить их в пятый кластер, объединяющийся на кластерном расстоянии 96,6, а с другими профессиональными группами — на расстоянии 147,8.

Средние значения и размах величины значимости предикторов позволяют охарактеризовать особенности формирования кластеров (табл. 1).

Первые 3 кластера различаются по значимости предикторов «возраст» и «ИМТ», значимость других предикторов находится на одном низком уровне. Профессиональные группы, входящие в 1 и 2 кластеры, характеризуются максимальной значимостью для прогнозирования АГ («ИМТ»-100) и различной значимостью «возраста»: в 1 кластере — высокой (65–68), во 2 кластере — низкой или средней значимостью

(17–54). В профессиональных группах 3 кластера отмечается обратная тенденция: максимальная значимость для прогноза АГ предиктора «возраст» — 100 и средняя или высокая значимость предиктора «ИМТ» (52–88).

Четвертый и пятый кластеры помимо «возраста» и «ИМТ» характеризуются также высокой значимостью для прогнозирования АГ других предикторов. В группе руководителей среднего и высшего звена (4 кластер) максимальные значения отмечаются по предиктору «семья» и средние значения — по предиктору «ИМТ», значимость «возраста» для прогнозирования АГ низкая. Профессиональные группы 5 кластера характеризуются высокими и максимальными значениями предикторов «курение» и «возраст». Между собой профессиональные группы 5 кластера различаются значимостью для прогнозирования АГ по предиктору «ИМТ»: значимость среди машинистов шахтового подземного оборудования низкая — 14, среди водителей спецавтотранспорта высокая — 85.

Дисперсионный анализ межгрупповых и внутригрупповых различий кластеров (табл. 1) свидетельствует о высоком вкладе в формирование кластеров таких предикторов как «возраст», «семья» и «курение» ($p=0,000002$, $p=0,000048$ и $p=0,00022$ соответственно). Кроме того, статистически значимы межгрупповые и внутригрупповые различия кластеров по «ИМТ» ($p=0,029$).

Следует отметить, что полученные кластеры подобия сформированы профессиональными группами, зачастую значительно различающимися по гигиеническим характеристикам условий труда: тяжести, напряженности трудового процесса, наличием и уровнем экспозиции физических, химических факторов. Кроме того, данные профессиональные группы различаются и по характеру трудовой деятельности. Так, первый кластер сформирован профессиональными группами умственного (шаховые руководители низшего звена), а также физического труда (электромонтеры и слесари). Второй кластер включает преимущественно профессии, характеризующиеся тяжелым подземным трудом (проходчики, электрослесари подземные, ГРП), но также и работников операторской деятельности. Третий кластер сформирован работниками умственного труда (преподаватели, ИТР), легкого физического, а также тяжелого физического труда. Исключение составляет пятый кластер, сформированный профессиональными группами машинистов подземного шахтового и наземного специального автотранспорта. Гигиеническая характеристика условий труда обеих профессиональных групп характеризуются средней напряженностью и тяжестью трудовой деятельности в совокупности с выраженным операторским характером труда.

Следовательно, в профессиональных группах, сходных по гигиеническим характеристикам и характеру трудовой деятельности, наблюдается различная выраженность предикторов для классификации АГ. Это свидетельствует о наличии специфических, присущих профессиональным группам, особенностям, влияющим как на частоту АГ, так и на долю вклада конкретных факторов риска в развитие АГ. Например, выраженность профессионального старения, профессиональных традиций и особенностей формирования состава профессиональной группы.

Заключение

1. В прогнозировании развития АГ у работающего населения высокое значение имеют ИМТ, возраст и профессиональная принадлежность. Такие факторы как пол, семейное положение, вредные привычки, образование оказывают гора-

здо меньшее влияние на прогноз развития АГ (по дереву классификации правильный прогноз до 75,2% объектов наблюдения).

2. В профессиональных группах наблюдается различная распространенность АГ и значимость исследуемых предикторов для прогнозирования АГ. Как и в целом по выборке, максимальное значения для прогнозирования имеют преимущественно ИМТ и возраст, в отдельных профессиональных группах отмечается высокая значимость семейного положения и курения.

3. Профессия — это значимый предиктор АГ и фактор — образующий элемент прогнозирования, модифицирующий значимость других предикторов (возраст, ИМТ, семейное положение и др.), что необходимо учитывать при комплексной оценке риска развития АГ в группах работающего населения.

Литература

1. Maksimov S.A., Shapovalova E.B., Indukaeva E.V. et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in the professional groups of collieries. *Prev Med* 2011;3:46–49. Russian (Максимов С.А., Шаповалова Э.Б., Индукаева Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в профессиональных группах угольных предприятий. *Проф Мед* 2011;3:46–49).
2. Dzau V.J., Gibbons G.H., Kobilka B.K. et al. Genetic models of human vascular disease. *Circulation* 1995;91:521–531.
3. Taylor J.Y., Sun Y.V., Hunt S.C. et al. Gene-environment interaction for hypertension among African American women across generations. *Biol Res Nurs* 2010;12:149–155.
4. Artamonova G.V., Maksimov S.A., Indukaeva E.V. et al. Forecasting of an arterial hypertension at women depending on age and character of labor activity. *Bull Sib Med* 2011;4:141–145. Russian (Артамонова Г.В., Максимов С.А., Индукаева Е.В. и др. Прогнозирование гипертонии у женщин в зависимости от характера трудовой деятельности. *Бюлл Сиб Мед* 2011;4:141–145).
5. Martynov A.I., Ostroumova O.D., Zyкова A.A. et al. Genetic aspects of essential arterial hypertension (summing up the 8th and 9th European Conferences on Arterial Hypertension). *Klin Med* 2000;12:4–8. Russian (Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Зыкова А.А. и др. Генетические аспекты эссенциальной артериальной гипертонии (по материалам VIII и IX Европейских конференций по артериальной гипертонии). *Клин Мед* 2000;12:4–8).
6. Shogenova A.B., Murtazova A.M., Shogenov A.G. et al. Epidemiology of arterial hypertension and atherosclerosis risk factors in female Internal Ministry officers. *Med Work Ind Ecol* 2007;5:23–29. Russian (Шогенова А.Б., Муртазова А.М., Шогенов А.Г. и др. Эпидемиология артериальной гипертонии и факторов риска атеросклероза среди женщин – сотрудников правоохранительных органов. *Мед Труда Пром Экол* 2007;5:23–29).
7. Tsutsumi A., Kayaba K., Tsutsumi K. et al. Association between job strain and prevalence of hypertension: a cross sectional analysis in a Japanese working population with a wide range of occupations: the Jichi Medical School cohort study. *Occup Environ Med* 2001;58:367–373.
8. Zinenko G.M., Petrichenko S.I., Miroshnikov M.P. et al. Features of cardiologic diseases prevalence among individuals engaged into geology. *Med Work Ind Ecol* 2005;1:8–14. Russian (Зиненко Г.М., Петриченко С.И., Мирошников М.П. и др. Особенности распространенности кардиологической патологии среди специалистов геологической отрасли. *Мед Труда Пром Экол* 2005;1:8–14).
9. Kryzhanovskaia V.V., Sachuk N.N., Korkushko O.V. et al. Interrelationship between social hygiene factors and pathology of the cardiovascular system in persons engaged in mental work of the older age groups. *Hyg Work Prof Deas* 1980;8:22–25. Russian (Крыжановская В.В., Сачук Н.Н., Коркушко О.В. и др. Взаимосвязь между социально-гигиеническими факторами и патологией сердечно-сосудистой системы у людей умственного труда старших возрастов. *Гиг Труда Проф Заб* 1980;8:22–25).
10. Simonova N.I. Importance of psycho-social factors of work process for variable occupations in contemporary conditions. *Med Work Ind Ecol* 2008;6:41–47. Russian (Симонова Н.И. Значимость психосоциальных факторов трудового процесса для работников различных профессий в современных условиях. *Мед Труда Пром Экол* 2008;6:41–47).
11. Halafan A.A. *Statistica 6. Statistical analysis of the data*. 4th ed. Textbook. Moscow; 2008. Pp.247–288. Russian (Халафан А.А. *Статистика 6. Статистический анализ данных*. 3-е издание. Учебник. М.; 2008. С. 247–288).
12. Burns C.J., Bodner K.M., Jammer B.L. et al. The healthy worker effect in US chemical industry workers. *Occup Med* 2011;61:40–44.
13. Siebert U., Rothenbacher D., Daniel U., et al. Demonstration of the healthy worker survivor effect in a cohort of workers in the construction industry. *Occup Environ Med* 2001;58:774–779.

Arterial hypertension predictors and occupation

Artamonova G.V., Maximov S.A., Ogarkov M.Yu., Makarov S.A., Skripchenko A.E., Indukaeva E.V., Shapovalova E.B., Yankin M.Yu., Mulerova T.A., Kozyreva N.N.

Aim. To analyse the association between occupation and the prevalence of arterial hypertension (AH) or AH risk factors in a working-age population.

Material and methods. The study included 3664 working residents of Kemerovo Region, representing 18 occupational groups. AH risk factors included gender, age, body mass index (BMI), education, marital status, smoking, and hazardous alcohol consumption. Decision tree models were used as a method of classification and prognosis.

Results. In decision tree models, assessed predictors correctly confirmed the diagnosis of AH or its absence in 75,2% participants. The most important predictors were BMI, age, and occupation (100, 83, and 63 units, respectively). Occupation also influenced the prognostic value of other predictors.

Conclusion. Occupation should be regarded not only as an important predictor of AH, but also as an effect modifier for other predictors, such as age, BMI, or marital status. This should be taken into account when performing the complex assessment of AH risk across working population groups.

Key words: arterial hypertension, occupation, risk factors, prognostic methods.

Russ J Cardiol 2012, 3 (95): 62–67

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

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МОРФОГЕНЕЗА НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Волков В. П.

Цель. Проследить изменения миокарда на этапах формирования нейролептической кардиомиопатии (НКМП) – наиболее серьезного следствия побочного кардиотоксического эффекта нейролептиков, морфогенез которой на тканевом и клеточном уровнях не изучен.

Материал и методы. С помощью морфометрических методов изучено состояние миокарда в 4 группах умерших психических больных, сопоставимых по возрасту и полу: 1) умершие от некардиальных причин, при жизни не получавшие нейролептиков – 10; 2) пациенты, лечившиеся антипсихотиками, но без кардиальной патологии – 12; 3) больные с латентной НКМП – 24; 4) умершие от НКМП – 34. Полученные количественные результаты обработаны статистически с помощью пакета прикладных компьютерных программ "Statistica 6.0".

Результаты. Кардиотоксичность нейролептических препаратов проявляется морфофункциональными сдвигами в миокарде различной степени выраженности, отражающими глубокие тканевые изменения компенсаторно-приспособительного, дистрофически-дегенеративного и склеротического характера, развертывающиеся в процессе морфогенеза НКМП. При этом нарушаются процессы микроциркуляции и коллагеногенеза во внеклеточном матриксе миокарда, что приводит к снижению объема кардиомиоцитов, их дегенерации и атрофии. Это обуславливает прогрессирование миокардиальной дисфункции и клиническую манифестацию фатальной сердечной недостаточности.

Заключение. При психофармакологической терапии всегда существует риск развития НКМП как проявления кардиотоксического действия нейролептиков. Выявленные с помощью морфометрических методов исследования признаки

структурной перестройки миокарда являются предикторами прогрессирования миокардиальной дисфункции, обусловленной побочными лекарственными эффектами.

Российский кардиологический журнал 2012, 3 (95): 68-73

Ключевые слова: нейролептики, кардиотоксичность, нейролептическая кардиомиопатия, морфогенез, морфометрия.

Областная клиническая психиатрическая больница № 1 им. М.П. Литвинова, Тверь, Россия.

Волков В. П. – к. м. н., заведующий патологоанатомическим отделением.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): patowolf@yandex.ru

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, НКМА – нейролептическая кардиомиопатия, УО – удельный объем, СПО – стромально-паренхиматозное отношение, ТИ – трофический индекс, ЗПД – зона перикапиллярной диффузии, ИК – индекс Керногана, КМЦ – кардиомиоцит(ы).

Рукопись получена 16.03.2012

Принята к публикации 16.04.2012

Одним из проявлений кардиотоксичности антипсихотических препаратов является развитие кардиомиопатии в ходе нейролептической терапии шизофрении [1, 2]. По своим клиническим проявлениям и электрокардиографическим изменениям эта патология практически идентична идиопатической дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) [1, 3]. Однако морфологический субстрат заболевания существенно отличается от классической картины, наблюдаемой при ДКМП. Это касается, прежде всего, отсутствия выраженной кардиомегалии и увеличения массы сердца [1], служащих отличительной особенностью ДКМП [4, 5].

Следует считать, что кардиомиопатия, обусловленная применением нейролептиков, должна относиться к группе вторичных специфических (конкретнее – метаболических) кардиопатий [3]. При этом вполне оправдано и целесообразно выделить эту патологию в качестве самостоятельной нозологической единицы [1, 3] и обозначить как фенотиазиновая [1], а, точнее, как нейролептическая кардиомиопатия (НКМП).

С другой стороны, если следовать принципу сохранения признаков патологического процесса на различных уровнях морфологического исследования, постулированному Г. Г. Автандиловым [6], то следует обратить внимание не только на органный уровень, но также на тканевый и клеточный. Другими словами, для точной морфологической характеристики НКМП необходимо тщательное изучение

состояния микроструктуры миокарда при данной патологии, особенно в динамике её развития. При этом особого внимания заслуживает использование морфометрических методов исследования [6, 7], имеющих при других видах кардиомиопатий важное прогностическое значение [7-9].

Однако работ, отражающих морфогенез НКМП на тканевом и клеточном уровнях, до настоящего времени, по-видимому, не проводилось. По крайней мере, в обширной литературе по различным вопросам кардиотоксичности нейролептиков, а также посвященной морфологии кардиомиопатий, таких сведений не обнаружено. Это понятно, так как сама по себе НКМП описана относительно недавно, причем основные исследования в этой области принадлежат иностранным авторам и касаются клинических аспектов патологии [1].

С целью отчасти восполнить существующий пробел и предпринято настоящее исследование.

Материал и методы

Нами изучен секционный материал 58 умерших больных шизофренией, у которых в ходе антипсихотической терапии развилась НКМП. Из них у 24 заболевание протекало латентно, без клинических проявлений и явилось секционной находкой, хотя уже имелись определенные сдвиги на ЭКГ. В 34 случаях НКМП послужила основной причиной смерти, обусловив нарастание сердечной недостаточности миокардиального генеза. Все умершие больные полу-

Таблица 1

Морфометрические показатели миокарда в процессе морфогенеза НКМП

Группа	УО паренхимы [%] M±m	УО стромы [%] M±m	УО сосудов [%] M±m	СПО M±m	Частота отёка стромы [%] M±m	ТИ M±m	ЗПД [мкм] M±m	ИК M±m
I	85,4±6,9	6,2±4,7	8,4±5,4	7,3±5,1	0	9,8±5,8	95,6±17,8	1,13±0,07
II	84,7±6,4	7,4±4,7	7,9±4,8	8,7±5,0	7,1±4,6 *	9,3±5,2	124,3±23,2	1,29±0,12 *
III	67,8±5,9 */**	26,6±5,6 */**	5,6±2,9	39,2±6,2 */**	36,4±6,1 */**	8,3±3,5	189,3±51,8 */**	1,54±0,21 */**
IV	55,7±5,4 */**/**	40,5±5,2 */**/**	3,8±2,0	72,7±4,7 */**/**	77,8±4,4 */**/**	6,8±2,7	286,8±84,2 */**	1,67±0,16 */**/**

Примечание: * – достоверное различие ($p < 0,05$) с группой 1; ** – достоверное различие ($p < 0,05$) с группой 2; *** – достоверное различие ($p < 0,05$) с группой 3.

чали нейролептические препараты в течение различного времени по поводу основной психопатологии.

В качестве двойного контроля составлены еще две группы из умерших. Во-первых, изучено состояние миокарда у 12 пациентов, также принимавших антипсихотики и умерших от различных причин, но при этом на секции не обнаружено макроскопических признаков поражения сердца, как не было и соответствующей клинической кардиальной симптоматики. Во-вторых, исследованы сердца 10 лиц, умерших от некардиальных причин и не получавших нейролептических средств.

Таким образом, изучены 4 группы умерших больных шизофренией, сопоставимые по возрасту и полу и пронумерованные «по возрастающей» в процессе морфогенеза НКМП: 1) контрольная – 10 случаев; 2) пациенты, лечившиеся антипсихотиками, но не имевшие кардиальной патологии – 12; 3) больные с НКМП, но без её выраженных клинических проявлений – 24; 4) умершие от сердечной недостаточности, обусловленной НКМП – 34.

Гистологические препараты миокарда левого желудочка сердца подвергались морфометрическому анализу с последующей статистической обработкой полученных количественных результатов с помощью пакета прикладных компьютерных программ “Statistica 6.0” (“Statsoft Inc.”, USA, 1999). Различия показателей считались статистически достоверными при уровне значимости 95% и более ($p \leq 0,05$). В каждом наблюдении соответствующие объекты изучались в 10 различных полях зрения микроскопа при необходимых увеличениях.

Для определения удельного объема (УО) различных структур миокарда (паренхимы, стромы, сосудов) применялись методы точечного счета. Степень кардиосклероза оценивалась путём расчета стромально – паренхиматозного отношения (СПО), выраженного в процентах.

Для количественной характеристики взаимосвязи паренхимы миокарда и обменного звена микроциркуляторного русла рассчитывались следующие мор-

фометрические параметры: трофический индекс (ТИ) – отношение УО капилляров к УО паренхимы; зона перикапиллярной диффузии (ЗПД) – отношение диаметра капилляров к их УО. Для оценки состояния микрососудов и их пропускной способности вычислялся индекс Керногана (ИК) – отношение толщины стенки артериол к радиусу их просвета.

Проведены также гистометрия кардиомиоцитов (КМЦ) и кариометрия их ядер. Кроме того, изучалась выраженность различных дистрофических и дегенеративных изменений кардиомиоцитов с применением метода поляризационной микроскопии.

Описание методик проведенного исследования подробно изложено в соответствующей литературе [6, 8].

Результаты

Результаты морфометрического изучения нашего материала представлены в таблицах 1 и 2. Анализ приведенных данных позволяет выявить ряд закономерностей в морфогенезе НКМП.

Так, степень выраженности фиброза миокарда по мере развития НКМП неуклонно и существенно нарастает с 6,2% до 40,5%, что служит отражением уменьшения массы функционально активной составляющей миокарда – КМЦ; УО последних в группе 4 достоверно снижен по сравнению с контролем почти на 30%.

Об этом же свидетельствуют и расчеты СПО. При развитии НКМП наблюдается выраженное и достоверное увеличение этого показателя, зафиксированное уже в группе 3 при отсутствии клинических проявлений кардиальной патологии.

На нашем материале фиброз миокарда, как и при других формах кардиомиопатии, в частности, идиопатической ДКМП [4, 5, 10], представлен, в основном, в двух морфологических вариантах: 1) репаративный (заместительный) мелкоочаговый кардиосклероз; 2) реактивный (добавочный) диффузный интерстициальный кардиосклероз (миофиброз). Первый развивается на месте гибнущих дегенериру-

Таблица 2

Изменения КМЦ в процессе морфогенеза НКМП

Группа	Диаметр КМЦ, мкм (M±m)	Тип КМЦ (M±m)			Диаметр ядер КМЦ, мкм (M±m)	Выраженность дегенеративных изменений КМЦ (%) (M±m)
		Атрофированные	Нормотрофные	Гипертрофированные		
I	15,1±1,5	1,2±2,1	96,2±3,7	2,6±3,1	5,1±1,1	0
II	16,9±3,1	8,0±4,9 *	75,5±7,7 *	16,5±6,6 *	5,3±1,6	2,2±2,6
III	26,6±5,6 */**	23,6±5,4 *	39,1±6,2 */**	37,3±6,1 */**	7,4±3,3	12,8±4,2
IV	20,2±6,9	43,4±5,3 */**/**	38,9±5,2 */**	17,7±4,1 */**	7,9±5,1	34,1±5,0 */**/**

Примечание: * – достоверное различие ($p < 0,05$) с группой 1; ** – достоверное различие ($p < 0,05$) с группой 2; *** – достоверное различие ($p < 0,05$) с группой 3.

ющих и/или некротизирующихся КМЦ, второй сопровождает возрастные и гипертрофические изменения миокарда [10].

В ходе морфогенеза НКМП существенные изменения претерпевают количественные характеристики взаимосвязи паренхимы миокарда и обменного звена микроциркуляторного русла. Так, ЗПД (площадь ткани, которую кровоснабжает один капилляр) значительно и достоверно увеличивается по сравнению с контролем в группах 3 и 4, то есть при наличии у больных НКМП, что является прямым следствием кардиотоксичности нейролептиков. Ещё более демонстративны изменения ИК, являющегося показателем пропускной способности микроциркуляторного русла. Неуклонное и достоверное нарастание ИК по сравнению с контролем, отмеченное во всех группах наблюдений, то есть у пациентов, получавших нейролептики, свидетельствует о глубоких нарушениях микроциркуляции в миокарде при воздействии антипсихотических препаратов. Вместе с тем, эти сдвиги не следует переоценивать. По-видимому, они не играют столь существенной роли в нарушении питания сердечной мышцы. Так, ТИ – показатель, наиболее полно отражающий состояние трофики миокарда [6, 8], по мере развития НКМП хотя и снижается, но статистически недостоверен.

Однако с указанными гемодинамическими сдвигами связано прогрессирование интерстициального отека миокарда, также серьёзно расстраивающего трофику КМЦ [5]. По нашим данным, частота его обнаружения в миокарде при НКМП (группы 3 и 4) значительно и статистически значимо выше, чем при отсутствии таковой (группы 1 и 2). Существенно отличается от контроля по этому показателю и группа 2, что подтверждает мысль о прямом влиянии антипсихотиков на развитие межленточного отека миокарда.

В ходе морфогенеза НКМП и утяжеления её клинических проявлений серьезным изменениям подвергаются непосредственно КМЦ, представляющие собой активно функционирующую часть миокарда. В этом вопросе данные, полученные на нашем мате-

риале, согласуются с фактами, известными из литературы и касающимися, в частности, ДКМП [4, 5]. Одним из наиболее информативных морфометрических параметров является диаметр КМЦ, измеренный на уровне ядра [5, 6, 7]. В норме он находится в пределах от 10 до 20 мкм, при гипертрофии миокарда возрастает до 26–35 мкм, а при атрофии снижается до значений 7–9 мкм [5].

По нашим данным, у пациентов, принимавших нейролептики, но не имевших отклонений со стороны сердца (группа 2), диаметр КМЦ увеличивается незначительно и недостоверно по сравнению с контролем. Напротив, в группе 3 отмечается заметное и статистически значимое нарастание толщины КМЦ, сравнительно как с контролем, так и с группой 2. Вместе с тем, в группе 4 диаметр КМЦ снижается, хотя и статистически недостоверно. При этом среднее квадратичное отклонение (δ – сигма) выше, чем в контроле, почти в 8,5 раз. Это свидетельствует о значительном разбросе величин указанного признака в связи с тем, что в миокарде при НКМП, осложненной сердечной недостаточностью (группа 4), патологические изменения характеризуются как гипертрофией, так и атрофией КМЦ.

Определенный интерес представляет соотношение атрофированных, нормотрофных и гипертрофированных КМЦ в ткани миокарда на разных этапах формирования НКМП (табл. 2). На нашем материале число нормотрофных КМЦ в ходе морфогенеза НКМП достоверно и значительно снижается. В то же время такие же устойчивые, но диаметрально противоположные сдвиги показывают атрофированные КМЦ. Их число неуклонно нарастает, причем при НКМП с хронической сердечной недостаточностью (группа 4) существенно и статистически значимо выше, чем даже в группе 3, где НКМП являлась секционной находкой.

Количество гипертрофированных КМЦ подвержено направленным колебаниям. Так, в группе 2 кардиотоксическое действие нейролептиков вызывает заметное и достоверное его увеличение, которое

достигает максимума при формировании НКМП, но клинически полностью компенсированной (группа 3). Затем при развитии сердечной недостаточности (группа 4) относительное число гипертрофированных КМЦ снижается практически до уровня 2-й группы.

Для НКМП, как видно из результатов нашего исследования, характерны полиморфизм и, отчасти, увеличение размеров ядер клеток сократительного миокарда. Так, средний диаметр ядер КМЦ, по мере развития НКМП, имеет тенденцию к нарастанию, но статистически недостоверную. Однако обращает на себя внимание значительное, по сравнению с контролем (в группе 4 почти девятикратное), увеличение сигмы (δ), подтверждающее усиление ядерного полиморфизма в КМЦ при НКМП.

По мере формирования клинико-морфологической картины НКМП нарастают частота и степень выраженности дегенеративных изменений КМЦ. Эти повреждения четко выявляются с помощью поляризационной микроскопии [8, 11]. К ним относятся сегментарные и субсегментарные контрактуры, внутриклеточный миоцитоллизис, глыбчатый распад миофибрилл, цитоллиз [4, 8, 11].

На нашем материале при НКМП, осложненной сердечной недостаточностью (группа 4), число КМЦ с тяжелыми дистрофическими и дегенеративными изменениями достигает 34,1%, что существенно и статистически достоверно выше, чем во всех других группах.

Обсуждение

Воздействие нейролептиков на миокард наблюдается во всех изученных группах умерших больных шизофренией, но морфологические проявления кардиотоксичности выражены в различной степени в зависимости от «конечного результата», то есть наличия или отсутствия НКМП и тяжести её клинических проявлений. При этом сократительные резервы миокарда строго связаны со степенью его структурных повреждений [4, 5, 7-9].

Так, в группе 2, включающей умерших, получавших антипсихотические препараты, но у которых при жизни еще не развилась НКМП, изученные гисто- и цитометрические параметры уже показывают определенные патологические сдвиги в миокарде по сравнению с контролем. При этом отчетливо прослеживается тенденция к изменению всех морфометрических показателей, отражающих, в своей совокупности, морфофункциональное состояние сердечной мышцы. Выявленные сдвиги большинства из них не достигают статистически значимых величин. Однако ряд показателей, касающихся соотношения различных форм КМЦ (атрофированных, нормотрофных и гипертрофированных), а также характеризующих состояние микроциркуляции в миокарде (ИК), пре-

терпевают существенные и статистически достоверные изменения. В целом, выявленные патологические сдвиги и/или тенденция к таковым могут быть морфологическим подтверждением наличия неблагоприятного побочного кардиотоксического эффекта нейролептиков.

При достаточно длительной антипсихотической терапии у части больных кардиотоксичность нейролептических препаратов реализуется в качественно новое патологическое состояние органа-мишени — развивается НКМП. Причем на первых порах морфологические изменения сердца не проявляются клинически, будучи функционально полностью компенсированными (группа 3).

В этой группе резко и статистически достоверно, по сравнению с контролем, возрастает величина СПО, что говорит о нарастающей степени фиброза миокарда. Углубляются расстройства микроциркуляции, отражением чего служит дальнейшее увеличение ЗПД и ИК. Следствием дисциркуляторных нарушений является значительное и значимое, по сравнению как с контролем, так и со 2-й группой, нарастание частоты обнаружения межуточного отека миокарда.

Перечисленные патологические сдвиги ведут к серьезным изменениям КМЦ. Заметно увеличивается их диаметр, нарастает относительное число гипертрофированных КМЦ. Вместе с тем, обнаруживается и значительное количество атрофированных мышечных клеток. Однако степень гипертрофии количественно гораздо более выражена. Эти изменения отражают протекающие в миокарде компенсаторно-приспособительные процессы, развивающиеся по ходу ремоделирования сердца [4, 5, 11].

Наряду с этим, исключение составляют показатель выраженности дегенеративных изменений КМЦ и ТИ. Хотя первый значительно отличается от контроля и группы 2, а ТИ показывает заметную тенденцию к снижению, но выявленные различия не достигают уровня достоверности. Практически на одном уровне остаётся и средний диаметр ядер КМЦ, хотя заметно нарастает ядерный полиморфизм.

Более убедительно выглядит сравнение контроля и группы больных, умерших от недостаточности кровообращения, обусловленной клинической манифестацией НКМП (группа 4). Здесь по большинству показателей наблюдается заметное и статистически достоверное преобладание патологических сдвигов в миокарде. Причем существенные различия почти всех изученных величин выявлены и по сравнению с наблюдениями группы 2. Однако величина ТИ, хотя и заметно уменьшается в сравнении с контролем, но с точки зрения статистики остается на прежнем уровне. По-видимому, достаточно выраженная стабильность ТИ является отражением компенсаторных механизмов, обеспечивающих сравнительно приемлемый уровень трофики

миокарда даже при тяжелом его поражении, в частности, в ходе развития НКМП.

Вместе с тем, дисциркуляторные нарушения вызывают нарастание межуточного отека миокарда, что ведет к разобщению кровеносных капилляров и КМЦ, отражением чего служит резкое увеличение ЗПД, то есть площади, которую питает один капилляр в процессе морфогенеза НКМП.

Недостовверное снижение УО сосудов, наблюдающееся по мере развития НКМП, и относительно стабильный уровень ТИ, скорее всего, свидетельствуют о том, что усиление ишемии миокарда, являющееся одним из основных кардиотоксических эффектов нейролептиков [1], не связано напрямую с изменениями капиллярного кровотока. Ведущую роль здесь играет межуточный отёк и миофиброз [5], а также нарушение пропускной способности артериол, отражением чего служит нарастание значений ЗПД и ИК. Кроме того, большое значение имеет, несомненно, также стойкая тахикардия, наблюдающаяся практически у всех пациентов, принимающих нейролептические препараты [1].

В целом, эти описанные дисциркуляторные сдвиги резко снижают сократительную способность миокарда и его резервные возможности [5], приводя к манифестированию сердечной декомпенсации.

Особо следует отметить распространенность в группе 4 дистрофических изменений КМЦ различной степени, что достоверно отличается от значений указанного показателя в других группах и согласуется с аналогичными данными литературы, касающимися идиопатической ДКМП [4, 5].

Наряду с усилением дистрофических изменений паренхимы, прогрессирует атрофический процесс, что выражается достоверным ростом фракции атрофированных КМЦ и уменьшением числа гипертрофированных. Описанные атрофические и дегенеративные процессы в сердечной мышце пагубно сказываются на её сократительных резервах, приводя, в итоге, к сердечной недостаточности.

Кроме того, для НКМП, как видно из результатов нашего исследования, характерны полиморфизм и относительное увеличение размеров ядер клеток сократительного миокарда. Аналогичные явления описаны при ДКМП [4]. При этом подобные изменения ядер КМЦ расцениваются как предиктор нарушения биосинтеза белков, ведущего к уменьшению объёмной плотности миофиламентов и другим дистрофическим клеточным изменениям [4, 5, 11].

Таким образом, морфометрический анализ материала группы 4 выявил ряд выраженных сдвигов, касающихся соотношения тканевых структур миокарда, состояния его микроциркуляторного русла и главных функциональных элементов — КМЦ. В целом, указанные изменения являются морфологическим эквивалентом миокардиальной дисфункции, развивающейся

в терминальной стадии НКМП и приводящей к фатальной сердечной недостаточности.

Результаты проведенного исследования и анализ соответствующих данных литературы относительно развития различных видов кардиомиопатий позволяют высказать некоторые предположения по поводу морфо- и патогенеза НКМП.

Итак, кардиотоксический эффект нейролептических препаратов выражается, надо полагать, в нарушении процессов микроциркуляции и коллагеногенеза в миокарде. Однако в ходе морфогенеза НКМП, по мере развития ремоделирования желудочков сердца, ведущую роль, скорее всего, играет избыточность процесса образования коллагена, связанная с нарушениями внеклеточного матрикса миокарда [10]. С ростом матрикса возрастает упругость сердечной мышцы, что облегчает развитие силы, но значительно затрудняет наполнение камер сердца во время диастолы. В итоге рост внеклеточного матрикса из фактора компенсации на начальных стадиях заболевания становится важным фактором патогенеза постепенно нарастающей хронической сердечной недостаточности [10]. Таким образом, фиброз миокарда при НКМП может быть первичным фактором патогенеза, как это наблюдается при ДКМП [7, 9, 10, 12].

По ходу морфогенеза НКМП нарушения процессов микроциркуляции также имеют место и носят достаточно выраженный характер, но они, всё же, остаются на вторых ролях. Вместе с тем, нарушения микроциркуляции ведут к нарастанию межуточного отёка, что, наряду с миофиброзом, затрудняет контакт КМЦ с сосудистым руслом, ухудшает их трофику и, в конечном итоге, ведет к снижению сократительной способности миокарда.

Прямым следствием нарушений процессов коллагеногенеза и микроциркуляции в миокарде являются патологические изменения КМЦ. На первых этапах они носят компенсаторный характер в виде гипертрофии клеток [4, 5]. Затем наступает срыв адаптации, развивается прямо противоположный процесс — атрофия и дегенерация КМЦ, что вызывает прогрессирующее снижение сократительных резервов миокарда [4, 5] и, в конечном счёте, приводит к фатальной сердечной недостаточности миокардиального генеза.

Заключение

Кардиотоксичность нейролептических препаратов проявляется морфофункциональными сдвигами в миокарде различной степени выраженности, которые отражают глубокие тканевые изменения компенсаторно-приспособительного, дистрофически-дегенеративного и склеротического характера, развертывающиеся в процессе формирования клинко-морфологической картины НКМП.

В ходе морфогенеза НКМП нарушаются процессы микроциркуляции и коллагеногенеза во внеклеточном матриксе миокарда. Это сопровождается развитием интерстициального отёка и диффузного кардиосклероза, что приводит к снижению объёма активно функционирующей части миокарда — КМЦ. При этом первоначально нарастают процессы их гипертрофии, носящие компенсаторный характер. В дальнейшем, наоборот, на первый план выступают атрофические и дегенеративные изменения КМЦ,

обуславливающие, в конечном итоге, прогрессирующее сокращение сократительных резервов миокарда и клиническую манифестацию фатальной сердечной недостаточности.

Выявленные с помощью морфометрических методов исследования признаки структурной перестройки миокарда являются предикторами прогрессирования миокардиальной дисфункции, обусловленной кардиотоксическим эффектом нейролептических препаратов.

Литература

1. Volkov V.P. Cardiotoxicity of phenothiazine neuroleptics (the literature review). *Psychiatry Psychopharmacother.* 2010;12 (2):41–5. Russian (Волков В.П. Кардиотоксичность фенотиазиновых нейролептиков (обзор литературы). *Психиат. и психофармакотер.* 2010;12 (2):41–5).
2. Drobizhev M.Yu. Cardiologic problems of shipping and safety of a neuroleptic. *Psychiatry Psychopharmacother.* 2004;6 (2):13–7. Russian (Дробижев М.Ю. Кардиологические проблемы переносимости и безопасности нейролептика. *Психиат. и психофармакотер.* 2004;6 (2):13–7).
3. Tereschenko S.N., Dzhaiani N.A. Dilated cardiomyopathy today. *Cardiac failure* 2001;3 (2):58–60. Russian (Терещенко С.Н., Джаиани Н.А. Дилатационная кардиомиопатия сегодня. *Сердечная недостаточность* 2001;3 (2):58–60).
4. Amosova E.N. *Cardiomyopathy.* Kiev: The Book plus; 1999. Russian (Амосова Е.Н. Кардиомиопатии. Киев: Книга плюс; 1999).
5. Shumakov V.I., Hubutija M.Sh., Ilinsky I.M. A dilated cardiomyopathy. Tver: Open Company «Izd. "Triada"; 2003. Russian (Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Ильинский И.М. Дилатационная кардиомиопатия. Тверь: ООО «Изд. «Триада»; 2003).
6. Avtandilov G.G. *The Medical morphometry.* M: Medicine; 1990. Russian (Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина; 1990).
7. Otasevic P., Popovic Z.B., Vasiljevic J.D. et al. Relation of myocardial histomorphometric features and left ventricular contractile reserve assessed by high-dose dobutamine stress echocardiography in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Failure* 2003;7 (1):49–56.
8. Kazakov V.A. Tissue, cellular and molecular aspects postoperative remodeling the left ventricle at patients of an ischemic cardiomyopathy. The author's abstract of the dissertation doctor's. Tomsk; 2011. Russian (Казakov В.А. Тканевые, клеточные и молекулярные аспекты послеоперационного ремоделирования левого желудочка у больных ишемической кардиомиопатией. Автореф. дисс. докт. Томск; 2011).
9. Nunes V.L., Ramires F.J.A., Pimentel W.S. et al. The Role of Interstitial Myocardial Collagen on the Overlife Rate of Patients with Idiopathic and Chagasic Dilated Cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol* 2006;87 (6):693–8.
10. Kapelko V.I. Extracellular matrix of myocardium and its change at heart diseases. *Cardiology* 2000;9:78–90. Russian (Капелько В.И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца. *Кардиология* 2000;9:78–90).
11. Nepomnyaschich L.M. Morphogenesis of the major general pathological processes in heart. Novosibirsk: Science; 1991. Russian (Непомнящих Л.М. Морфогенез важнейших общепатологических процессов в сердце. Новосибирск: «Наука»; 1991).
12. Knaapen P., Gotte M.J.W., Paulus W.J. et al. Does Myocardial Fibrosis Hinder Contractile Function and Perfusion in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy? PET and MR Imaging Study 1. *Radiology* 2006;240 (2):380–8.

Morphometric aspects of neuroleptic cardiomyopathy morphogenesis

Volkov V.P.

Aim. Neuroleptic cardiomyopathy (NCMP) is the most serious cardiotoxic adverse effect of neuroleptics. NCMP morphogenesis at tissue and cell levels has not been investigated previously. This study examined the progression of myocardial changes throughout the stages of NCMP development.

Material and methods. Using morphometric methods, myocardial changes were examined in 4 groups of diseased psychiatric patients: 1) death from non-cardiac causes, no neuroleptic treatment in anamnesis (n=10); 2) no cardiac pathology, antipsychotic therapy in anamnesis (n=12); 3) latent NCMP (n=24); 4) fatal NCMP (n=34). All groups were comparable by age and sex. The quantitative data were analysed using Statistica 6.0.

Results. Cardiotoxicity of neuroleptics is manifested in a variable degree of morphological and functional myocardial changes, which reflect compensatory-adaptive, dystrophic-degenerative, and sclerotic processes at the tissue level, developing during NCMP morphogenesis. Disturbances of microcirculation and

collagen synthesis in the myocardial extracellular matrix result in the decreased volume, degeneration, and atrophy of cardiomyocytes. This facilitates myocardial dysfunction progression and clinical manifestation of fatal heart failure.

Conclusions. Psychopharmacological therapy is always associated with the risk of NCMP development, as a manifestation of cardiotoxicity of neuroleptics. Myocardial structural changes, identified with morphometric methods, predict the progression of myocardial dysfunction linked to cardiotoxic adverse effects of these medications.

Russ J Cardiol 2012, 3 (95): 68–73

Key words: neuroleptics, cardiotoxicity, neuroleptic cardiomyopathy, morphogenesis, morphometrics.

M. P. Litvinov Regional clinical psychiatric hospital №1, Tver, Russia

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ОЛМЕСАРТАНА И РАМИПРИЛА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ И ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Маллион Ж.-М.¹, Омбони С.², Бартон Дж.³, ван Миегхем В.⁴, Наркиевич К.⁵, Панцер П.-К.⁶, Пуиг Х.Г.⁷, Стефанадис Х.⁸, Цвикер Р.⁹, от имени Рабочей группы исследования

Цель. Сравнить эффективность и безопасность олдесартана медоксомила (О) и рамиприла (Р) у пожилых пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией.

Методы. После двухнедельного плацебо-периода отмывания, 351 пожилой пациент, в возрасте 65–89 лет, с эссенциальной артериальной гипертензией (измеренные в положении сидя офисные уровни диастолического и систолического артериального давления (ДАД, САД) 90–109 мм рт.ст. и 140–179 мм рт.ст., соответственно) был рандомизирован в отношении 12-недельной двойной слепой терапии О (10 мг один раз в сутки) либо Р (2,5 мг один раз в сутки). После первых 2 и 6 недель терапии дозы препаратов могли быть удвоены у больных без нормализации артериального давления ($\geq 140/90$ мм рт.ст. для пациентов без сахарного диабета; $\geq 130/80$ мм рт.ст. для больных сахарным диабетом). Максимальные дозы О и Р составляли 40 и 10 мг/сут, соответственно. Оценка офисных уровней артериального давления выполнялась при рандомизации, а также через 2, 6 и 12 недель терапии. Суточное амбулаторное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось при рандомизации и через 12 недель лечения.

Результаты. При анализе данных в группах рандомизации (intention-to-treat), частота нормализации артериального давления через 12 недель терапии была достоверно выше в группе О ($n=170$), чем в группе Р ($n=175$): 38,8% против 26,3% ($p=0,013$). По окончании исследования снижение измеренных в положении сидя офисных уровней артериального давления, стандартизованное с учетом исходных значений давления, было сопоставимым в обеих группах терапии (САД: 16,6 мм рт.ст. (95% доверительный интервал – ДИ = 14,0–19,2 мм рт.ст.) для О против 13,0 (10,4–15,6) мм рт.ст.) для Р ($p=0,206$); ДАД: 11,8 (10,3–13,1) мм рт.ст. для О против 10,5 (9,0–12,0) мм рт.ст. для Р ($p=0,351$). Среди больных с пригодными для анализа данными СМАД (38 в группе О и 47 в группе Р) снижение среднесуточных уровней давления было достоверно ($p<0,01$) более выраженным при приеме О (8,9 (8,1–9,8) мм рт.ст. для САД; 5,7 (5,1–6,3) мм рт.ст. для ДАД), чем при лечении Р (6,7 (5,6–7,9) мм рт.ст. и 4,4 (3,7–5,1) мм рт.ст., соответ-

ственно). Большая антигипертензивная эффективность О была особенно выражена в последние 4 часа междозового интервала. Обе группы терапии были сопоставимы как по частоте развития побочных эффектов, связанных с приемом изучаемых препаратов (4,0% для О и 4,5% для Р), так и по числу пациентов, досрочно прекративших участие в исследовании вследствие развития побочных эффектов (8 и 7, соответственно).

Заключение. У пожилых пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией О обеспечивает эффективный, продолжительный и хорошо переносимый контроль артериального давления и ассоциируется с достоверно более высокой частотой нормализации давления по сравнению с Р. Таким образом, О может рассматриваться в качестве препарата первой линии для лечения гипертензии у пожилых больных.

Адаптированный перевод из журнала

Blood Pressure, 2011; 20 (Ther Suppl 1): 3–11

Российский кардиологический журнал 2012, 3 (95): 74–84

Ключевые слова: амбулаторное мониторирование артериального давления, эссенциальная гипертензия, пожилые пациенты, олдесартан, рамиприл, офисное артериальное давление.

¹CHU, Гренобль, Франция; ²Итальянский институт телемедицины, Варезе, Италия; ³Отдел кардиологических исследований, больница Портиункула, Баллинаслоу Ко Галвей, Ирландия; ⁴Кардиологическая служба больницы Oost Limburg Campus св. Иоанна, Генк, Бельгия; ⁵Отдел гипертензий и диабетологии, медицинский университет, Гданьск, Польша; ⁶Киппенхайм, Германия; ⁷Отдел гипертензии, госпиталь университета де Ла Паз, Мадрид, Испания; ⁸Отдел кардиологии, больница Гиппократ, Афины, Греция; ⁹медицинская школа Университета Леопольда Ауенбургер, Грас, Австрия.

Артериальная гипертензия является широко распространенным фактором сердечно-сосудистого риска как в общей популяции, так и среди лиц пожилого возраста [1, 2]. В ряде рандомизированных клинических исследований была продемонстрирована связь антигипертензивной терапии и существенного снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пожилых пациентов с эссенциальной гипертензией [3–11]. Тем не менее, в условиях повседневной клинической практики лишь у небольшого числа пожилых больных удается добиться адекватного контроля артериального давления и эффективной профилактики сердечно-сосудистых осложнений [12, 13]. Это несоответствие может быть обусловлено тем, что у пожилых лиц сочетание множественных факторов сердечно-сосудистого риска, поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний, а также выраженной вариабельности артериального давления затрудняет оптимальный контроль давления (особенно в ранние утренние часы, соответствующие окончанию междозового интервала) [14, 15].

Таким образом, стойкий, продолжительный контроль артериального давления является важной целью антигипертензивной терапии у пожилых пациентов. Согласно результатам недавно выполненных мета-анализов крупных клинических исследований, препаратами выбора для данной возрастной группы больных могут быть блокаторы рецепторов ангиотензина II либо ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [16, 17]. Эти препараты продемонстрировали высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость у пожилых пациентов с гипертензией [18–24].

К сожалению, сравнительная антигипертензивная эффективность этих двух классов препаратов остается недостаточно изученной. Число крупных клинических исследований, непосредственно сравнивавших эти два класса антигипертензивных лекарственных средств, относительно невелико [25–28]. У пожилых больных подобные исследования крайне малочисленны и невелики по объему [19, 22]. В частности, вплоть до настоящего времени остаются недостаточно изученными сравнительные эффекты бло-

каторов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов АПФ на уровне артериального давления в течение всех суток и, в частности, в последние часы междозового интервала, по данным СМАД.

Целью настоящего исследования было сравнение антигипертензивной эффективности ингибитора АПФ и блокатора рецепторов ангиотензина II у пожилых пациентов с систолической и диастолической гипертензией. В качестве изучаемого ингибитора АПФ был выбран рамиприл, поскольку результаты контролируемых исследований и данные клинической практики подтвердили эффективность и безопасность этого препарата в дозах 2,5–10 мг один раз в сутки. В качестве изучаемого блокатора рецепторов ангиотензина II был выбран олмесартан, поскольку высокая антигипертензивная эффективность и безопасность данного препарата (10–40 мг один раз в сутки) у пожилых больных с гипертензией была продемонстрирована как в ряде крупных, тщательно спланированных исследований, так и в условиях повседневной клинической практики [29–32].

С целью более точного сравнения этих двух препаратов, оценка их антигипертензивной эффективности дополнительно основывалась на данных амбулаторного мониторингирования артериального давления в течение всех суток и, в особенности, в ранние утренние часы.

Материал и методы

Участники и исследование

В исследование включались наблюдающиеся амбулаторно пожилые пациенты в возрасте 65–89 лет, с леченной и нелеченной мягкой и умеренной эссенциальной гипертензией. Критериями гипертензии были измеренные в положении сидя офисные уровни диастолического артериального давления (ДАД) 90–109 мм рт.ст. и систолического артериального давления (САД) 140–179 мм рт.ст. по окончании двухнедельного плацебо-периода отмыывания.

Критериями исключения были следующие признаки: 1) вторичная гипертензия; 2) измеренные в положении сидя офисные уровни ДАД ≥ 110 мм рт.ст. либо САД ≥ 180 мм рт.ст.; 3) клинически выраженная сердечно-сосудистая патология (поражение клапанов сердца с выраженными нарушениями гемодинамики, требующие лечения тяжелые нарушения сердечного ритма либо сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда в предшествующие 6 месяцев); 4) цереброваскулярные осложнения в предшествующие 6 месяцев; 5) поражение почек (уровни креатинина сыворотки >2 мг/дл); 6) двусторонний стеноз почечных артерий; 7) гипокалиемия (уровень калия сыворотки $<3,5$ мЭкв/л) либо гиперкалиемия (уровень калия сыворотки $>5,0$ мЭкв/л); 8) тяжелые сопутствующие заболевания (онкопато-

логия, СПИД, поражение печени, психиатрические заболевания и т.д.); 9) алкогольная либо наркотическая зависимость; 10) ожирение (индекс массы тела >30 кг/м²); 11) гиперчувствительность к ингибиторам АПФ либо блокаторам рецепторов ангиотензина II.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Дизайн исследования

Данное международное, рандомизированное, двойное слепое исследование в параллельных группах было выполнено на базе 31 клинического центра в Австрии (n=3), Бельгии (n=1), Германии (n=10), Греции (n=2), Ирландии (n=1), Испании (n=6), Польше (n=6) и Франции (n=2). В течение двухнедельного периода отмыывания все ранее назначенные антигипертензивные препараты замещались плацебо. После периода отмыывания начиналась 12-недельная фаза двойной слепой терапии олмесартаном (10 мг один раз в сутки) либо рамиприлом (2,5 мг один раз в сутки). После первых 2 и 6 недель активной терапии доза препаратов могла быть удвоена у больных без нормализации артериального давления (офисные уровни САД ≥ 140 мм рт.ст. и ДАД ≥ 90 мм рт.ст. для пациентов без сахарного диабета; САД ≥ 130 мм рт.ст. и ДАД ≥ 80 мм рт.ст. для больных сахарным диабетом). Максимальные дозы препаратов составляли 40 мг/сут для олмесартана и 10 мг/сут для рамиприла. Препараты принимались один раз в сутки, в период с 09:00 до 11:00 часов утра, после завтрака, запивая стаканом воды.

Во время скрининга, после получения информированного согласия, выполнялись сбор анамнеза, физикальное обследование, запись ЭКГ в 12 стандартных отведениях и измерение уровней артериального давления и частоты сердечных сокращений. Физикальное обследование выполнялось на каждом последующем визите, в то время как запись ЭКГ осуществлялась при рандомизации и через 12 недель двойной слепой терапии. Кроме того, при рандомизации и через 12 недель лечения оценивались показатели общего анализа крови, анализа мочи и такие биохимические параметры, как глюкоза крови, общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), триглицериды, мочевины, мочевины, мочевая кислота, креатинин, натрий и калий сыворотки, сывороточные трансаминазы, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) и С-реактивный белок. В фазе двойной слепой терапии клинические визиты имели место через 2, 6 и 12 недель

после рандомизации. При рандомизации и на каждом последующем визите оценивались уровни артериального давления и частоты сердечных сокращений, частота развития побочных эффектов, особенности медикаментозного лечения сопутствующих заболеваний, а также приверженность антигипертензивной терапии.

По окончании плацебо-периода отмывания и через 12 недель двойной слепой терапии выполнялось суточное амбулаторное мониторирование артериального давления.

Данное исследование также включало открытую фазу наблюдения по завершении фазы двойной слепой терапии. В настоящей статье представлены результаты 12-недельной двойной слепой терапии, в то время как данные, полученные в ходе открытой фазы, будут опубликованы в отдельной статье.

Измерение уровней артериального давления и частоты сердечных сокращений

Измерение офисных уровней артериального давления выполнялось с помощью стандартного ртутного сфигмоманометра в утренние часы, приблизительно через 24 часа от последнего приема изучаемого препарата. На основании трех измерений, выполненных в положении сидя, с интервалами в 2 минуты, после 5-минутного отдыха, рассчитывались средние, референсные показатели офисного артериального давления. Уровни САД и ДАД регистрировались при выслушивании первого и пятого тонов Короткова, соответственно. Частота сердечных сокращений (ЧСС) оценивалась при пальпации пульса на лучевой артерии, во время двухминутного интервала между последними двумя измерениями офисного артериального давления.

Суточное амбулаторное мониторирование артериального давления выполнялось на недоминирующей руке, с использованием неинвазивной осциллометрической методики и стандартизованного оборудования [33]. Пациентам объяснялось, что во время автоматического измерения артериального давления рука должна быть неподвижной. Автоматическое измерение давления выполнялось через каждые 15 минут в дневное время (06:00–22:00) и через каждые 30 минут в ночные часы (22:00–06:00). Мониторирование начиналось утром, непосредственно после офисного измерения давления и приема активного препарата либо плацебо, в зависимости от фазы исследования. В течение суток пациенты вели обычный образ жизни, с заполнением дневника самонаблюдения, и через 24 часа возвращали прибор в клинику. Сбор данных амбулаторного мониторирования осуществлялся централизованно, через Интернет-сервер. Контроль качества и последующий анализ данных мониторирования давления также выполнялись централизованно.

Анализ данных

Основной конечной точкой, отражающей эффективность лечения, была сравнительная частота нормализации измеренных в положении сидя офисных уровней артериального давления через 12 недель двойной слепой терапии (САД <140 мм рт.ст. и ДАД <90 мм рт.ст. для пациентов без сахарного диабета; САД <130 мм рт.ст. и ДАД <80 мм рт.ст. для больных сахарным диабетом).

Предполагалось, что частота нормализации давления составит 45% в одной группе терапии и 25% — в другой. При уровне значимости 0,05 для двустороннего теста хи-квадрат, 95% статистической силе исследования, доле больных с неполными клиническими данными 15% и частоте досрочного прекращения участия в исследовании 10%, число рандомизированных пациентов составило 380 (190 в каждой группе лечения).

Анализ данных выполнялся в группах рандомизации (intention-to-treat), т.е. у всех рандомизированных пациентов, получивших как минимум одну дозу изучаемых препаратов и с как минимум одним измерением офисного артериального давления после рандомизации. У больных, которые досрочно прекратили участие в исследовании, отсутствующие измерения заменялись последними доступными значениями, полученными после рандомизации (метод last observation carried forward). Дополнительно был выполнен анализ данных в группах терапии (per-protocol), т.е. у всех рандомизированных пациентов, выполнивших 12-недельную фазу двойного слепого лечения без серьезных нарушений протокола.

Дополнительные конечные точки исследования отражали сравнительную динамику следующих показателей: 1) доля пациентов с нормализацией ДАД (измеренные в положении сидя офисные уровни ДАД <90 мм рт.ст. для пациентов без сахарного диабета; <80 мм рт.ст. для больных сахарным диабетом) через 2, 6 и 12 недель двойной слепой терапии; 2) доля пациентов с нормализацией давления (см. выше) либо его ответом на лечение (снижение измеренных в положении сидя офисных уровней САД или ДАД на >20 и >10 мм рт.ст., соответственно) через 2, 6 и 12 недель двойной слепой терапии; 3) измеренные в положении сидя офисные уровни пульсового артериального давления, ПАД (рассчитанного как разница между уровнями САД и ДАД) через 12 недель терапии; 4) средние суточные, дневные (06:00–22:00) и ночные (22:00–06:00) уровни САД, ДАД и ПАД через 12 недель лечения; 5) почасовое среднее снижение САД и ДАД на фоне терапии; 6) уровни САД и ДАД в последние 4 часа междозового интервала через 12 недель терапии; 7) уровни ЧСС при офисном измерении и амбулаторном мониторировании; 8) значения индекса сглаживания для САД и ДАД через 12 недель лечения.

Таблица 1

Исходные демографические и клинические характеристики пациентов в группах рандомизации (n=345)

	Олмесартан 10-40 мг (n=170)	Рамиприл 2,5-10 мг (n=175)
Возраст, лет (средняя величина $\pm$ CO)	72 $\pm$ 5	71 $\pm$ 5
Мужчины (n, %)	77 (45)	88 (50)
Рост, см (средняя величина $\pm$ CO)	166 $\pm$ 11	165 $\pm$ 10
Вес, кг (средняя величина $\pm$ CO)	79 $\pm$ 16	78 $\pm$ 12
Окружность талии, см (средняя величина $\pm$ CO)	101 $\pm$ 13	100 $\pm$ 12
Сопутствующие заболевания (n, %)	166 (98)	168 (96)
Терапия сопутствующих заболеваний (n, %)	138 (81)	149 (85)
Ранее назначенная антигипертензивная терапия (n, %)	149 (88)	151 (86)
Сахарный диабет (n, %)	30 (18)	49 (28)
Измеренное в положении сидя офисное САД, мм рт.ст. (средняя величина $\pm$ CO)	162 $\pm$ 10	159 $\pm$ 10
Измеренное в положении сидя офисное ДАД, мм рт.ст. (средняя величина $\pm$ CO)	95 $\pm$ 5	94 $\pm$ 4
Измеренное в положении сидя офисное ПАД, мм рт.ст. (средняя величина $\pm$ CO)	67 $\pm$ 10	65 $\pm$ 11
Измеренная в положении сидя офисная ЧСС, уд/мин (средняя величина $\pm$ CO)	75 $\pm$ 10	75 $\pm$ 11

Примечание: данные представлены для каждой из групп рандомизации по отдельности, в виде «средняя величина ($\pm$ CO)», либо в виде абсолютных (n) и относительных (%) величин.

Сокращения: ДАД – диастолическое артериальное давление; ПАД – пульсовое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; CO – стандартное отклонение; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Анализу данных суточного мониторингирования артериального давления предшествовало удаление записей-артефактов, в соответствии с ранее описанными критериями [34]. Данные считались пригодными для анализа при наличии не менее 70% измерений давления, а также не менее двух записей в час в дневное время и не менее одной записи в час в ночное время.

Индекс сглаживания рассчитывался для каждого пациента как отношение усредненного снижения среднесуточного артериального давления на фоне терапии к его стандартному отклонению [35–37]. Этот показатель характеризуется нормальным распределением значений и более высокой воспроизводимостью, по сравнению с таким часто используемым параметром, как отношение остаточного антигипертензивного эффекта к максимальному (trough-to-peak ratio). Таким образом, индекс сглаживания позволяет более точно оценить равномерность суточного контроля артериального давления у каждого пациента [36, 37].

Анализ безопасности терапии выполнялся у всех рандомизированных пациентов путем оценки частоты побочных эффектов, а также изменений ЭКГ и лабораторных параметров на фоне лечения.

Сравнение частоты нормализации артериального давления, либо нормализации давления и его ответа на терапию, между двумя группами лечения выполнялось с помощью критерия хи-квадрат. Межгрупповые различия средних офисных и суточных уровней САД, ДАД и ПАД через 12 недель терапии оценивались с использованием ковариационного анализа при стандартизации по исходным значениям давления.

Ковариационный анализ также применялся для сравнительной оценки уровней давления через 2 и 6 недель лечения. Межгрупповые различия значений индекса сглаживания оценивались с помощью дисперсионного анализа. Дополнительный анализ данных был выполнен в подгруппе пациентов с сахарным диабетом. Различия всех изучаемых показателей считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$. Все данные представлены в виде «среднее значение $\pm$ стандартное отклонение».

Результаты

Исходные демографические и клинические характеристики участников исследования

Исходный скрининг был выполнен у 419 пациентов. Поскольку 68 больных выбыли из исследования во время плацебо-периода отмывания, общее число рандомизированных пациентов составило 351. В целом, 294 участника полностью выполнили протокол 12-недельной фазы двойной слепой терапии. 57 пациентов досрочно прекратили участие в исследовании вследствие отзыва информированного согласия (n=9), недоступности для дальнейшего наблюдения (n=4), развития побочных эффектов (n=14), нарушений протокола исследования (n=7), неэффективности терапии (n=6), недостаточной приверженности протоколу (n=5) либо по иным причинам (n=12).

В анализ данных в группах рандомизации (intention-to-treat) вошли 345 пациентов (170 в группе олмесартана и 175 в группе рамиприла). В анализ данных в группах терапии (per-protocol) вошли 265 больных (137 и 128 в группах олмесартана и рамиприла,

Таблица 2

Исходные среднесуточные уровни артериального давления и частоты сердечных сокращений у пациентов с пригодными для анализа данными амбулаторного мониторинга (n=85)

	Олмесартан 10-40 мг (n=38)	Рамиприл 2,5-10 мг (n=47)
САД, мм рт.ст. (средняя величина ± СО)	144±20	144±21
ДАД, мм рт.ст. (средняя величина ± СО)	82±14	84±14
ПАД, мм рт.ст. (средняя величина ± СО)	61±14	61±16
ЧСС, уд/мин (средняя величина ± СО)	74±12	76±14

Примечание: данные представлены для каждой из групп рандомизации по отдельности, в виде «средняя величина (± СО)».

Сокращения: ДАД – диастолическое артериальное давление; ПАД – пульсовое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; СО – стандартное отклонение; ЧСС – частота сердечных сокращений.

соответственно). Исходное амбулаторное мониторирование артериального давления было выполнено у 333 пациентов; у 85 (38 из группы олмесартана и 47 из группы рамиприла) были получены пригодные для анализа данные.

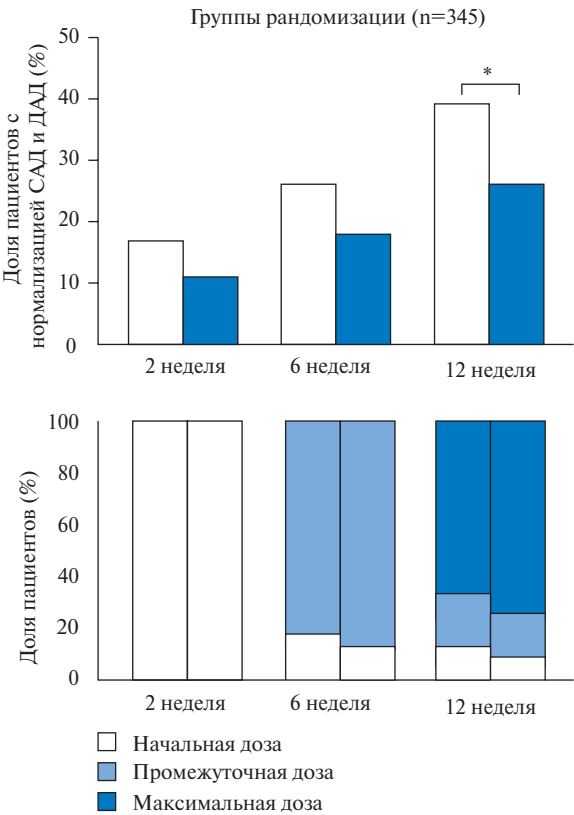


Рис. 1. Частота нормализации давления (измеренные в положении сидя офисные уровни систолического артериального давления (САД) <140 мм рт.ст. и диастолического артериального давления (ДАД) <90 мм рт.ст. у пациентов без сахарного диабета; САД <130 мм рт.ст. и ДАД <80 мм рт.ст. у больных сахарным диабетом) через 2, 6 и 12 недель лечения олмесартаном (10–40 мг; n=170; светлые столбцы) либо рамиприлом (2,5–10 мг; n=175; темные столбцы). Данные представлены для групп рандомизации (intention-to-treat). Дополнительно представлено распределение пациентов в зависимости от принимаемой дозы препаратов (начальная доза – светлые столбцы; промежуточная доза – серые столбцы; максимальная доза – темные столбцы).

* $p<0,05$ для сравнения между группами терапии.

Как представлено в таблице 1, между двумя группами рандомизации не было зарегистрировано статистически значимых различий по таким исходным демографическим и клиническим характеристикам, как возраст, соотношение мужчин и женщин, рост, масса тела, окружность талии, наличие сопутствующих заболеваний, медикаментозная терапия (в том числе, прием антигипертензивных препаратов, назначенных до включения в исследование) и офисные уровни артериального давления. Доля участников, страдающих сахарным диабетом, была достоверно выше ($p=0,022$) в группе рамиприла.

У 85 больных, включенных в анализ данных суточного мониторирования артериального давления, также не было отмечено достоверных межгрупповых различий по среднесуточным уровням давления и ЧСС (табл. 2), а также по исходным демографическим и клиническим характеристикам (данные не представлены).

Дозировка изучаемых препаратов

Распределение пациентов в зависимости от дозы изучаемых препаратов на каждом клиническом визите представлено на рисунке 1 (нижняя панель). По окончании 12 недель терапии частота приема максимальной дозы препарата была выше в группе рамиприла (10 мг/сут; 73,9%), чем в группе олмесартана (40 мг/сут; 66,0%; $p=0,129$). Доля больных, продолжавших принимать олмесартан и рамиприл в начальных дозах (10 и 2,5 мг/сут, соответственно), достигала 12,8% и 8,3%. Промежуточные дозы олмесартана (20 мг/сут) и рамиприла (5 мг/сут) принимали, соответственно, 21,2% и 17,8% пациентов. По окончании фазы двойной слепой терапии средняя доза препарата составляла $31,9\pm11,7$ мг/сут в группе олмесартана (80% от максимальной дозы) и $8,5\pm2,6$ мг/сут в группе рамиприла (85% от максимальной дозы). Сходные результаты были получены для пациентов с пригодными для анализа данными амбулаторного мониторирования артериального давления (данные не представлены).

**Нормализация артериального давления
и частота ответа давления на терапию**

Согласно результатам анализа данных в группах рандомизации, доля пациентов с нормализацией измеренных в положении сидя офисных уровней артериального давления продолжала увеличиваться на протяжении всего исследования. Через 12 недель двойной слепой терапии нормализация артериального давления была достигнута у 38,8% принимавших олмесартан больных, по сравнению с 26,3% получавших рамиприл пациентами ($p=0,013$).

Частота нормализации измеренных в положении сидя офисных уровней ДАД через 12 недель лечения составляла 65,9% в группе олмесартана и 57,1% в группе рамиприла ($p=0,095$). Среди пациентов с сахарным диабетом ($n=79$) частота нормализации ДАД была ниже, чем среди всех участников исследования, и существенно не различалась между двумя группами терапии (40,0% для олмесартана и 40,8% для рамиприла; $p=0,943$).

Кроме того, доля участников с нормализацией артериального давления либо ответом давления на терапию продолжала увеличиваться на протяжении всего исследования. На каждом визите этот показатель был выше в группе олмесартана, чем в группе рамиприла. По окончании фазы двойной слепой терапии межгрупповые различия достигали статистической значимости для всех рандомизированных пациентов (50,0% в группе олмесартана против 37,7% в группе рамиприла; $p=0,021$), но не для больных сахарным диабетом (60,0% против 55,1%, соответственно; $p=0,670$).

Результаты, полученные для групп рандомизации (intention-to-treat), были подтверждены при анализе данных в группах терапии (per-protocol) (данные не представлены).

**Измеренные в положении сидя
офисные уровни артериального давления и частоты
сердечных сокращений**

В обеих группах терапии офисные уровни САД и ДАД, измеренные в положении сидя, продолжали достоверно снижаться ($p<0,001$) на протяжении всего исследования. Через 2 недели лечения снижение уровней САД было достоверно более выраженным в группе олмесартана по сравнению с группой рамиприла ($p<0,05$).

По завершении исследования, через 12 недель после рандомизации, снижение измеренных в положении сидя уровней офисного артериального давления, стандартизованное с учетом исходных значений давления, было более выраженным в группе олмесартана, чем в группе рамиприла. Тем не менее, межгрупповые различия не достигали статистической значимости (САД: 16,6 мм рт.ст. (95% доверительный

Таблица 3
**Побочные эффекты, связанные с приемом изучаемых
препаратов, в группах рандомизации (в анализ
безопасности терапии вошли данные 351 пациента)**

	Олмесартан 10-40 мг (n=173)	Рамиприл 2,5-10 мг (n=178)
Головокружение	1	1
Гипертонический криз	-	1
Кашель	-	4
Диарея	1	-
Вздутие живота	1	-
Тошнота	-	1
Боль или дискомфорт в эпигастрии	1	1
Выпадение волос	1	-
Изолированное повышение уровней ГГТ	1	-
Головная боль	1	1
Запор	1	-
Нарушения эректильной функции	1	-
Дискомфорт в области плюсны	-	1
Общее число побочных эффектов	9	10
Общее число пациентов (%)	7 (4,0)	8 (4,5)

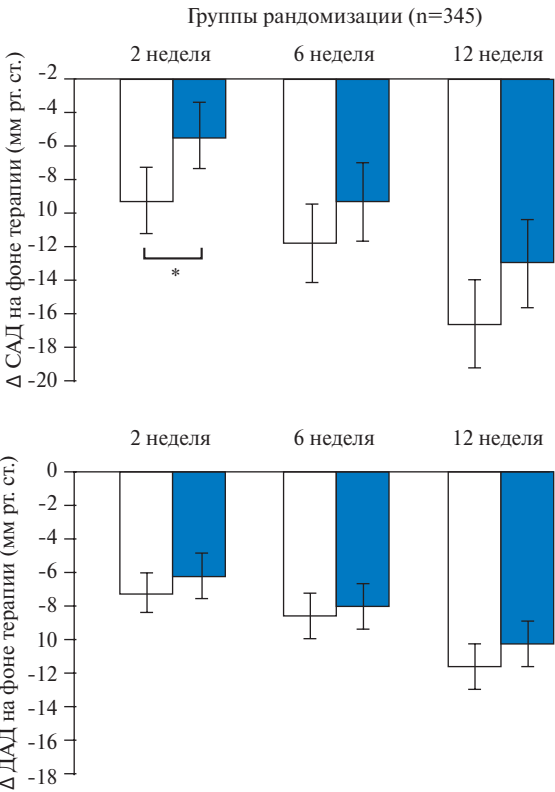


Рис. 2. Снижение измеренных в положении сидя офисных уровней систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД), стандартизованное с учетом исходных значений давления, через 2, 6 и 12 недель лечения олмесартаном (10-40 мг; $n=170$; светлые столбцы) либо рамиприлом (2,5-10 мг; $n=175$; темные столбцы). Средние значения и 95% доверительные интервалы снижения давления представлены для групп рандомизации (intention-to-treat).

* $p<0,05$ для сравнения между группами терапии.

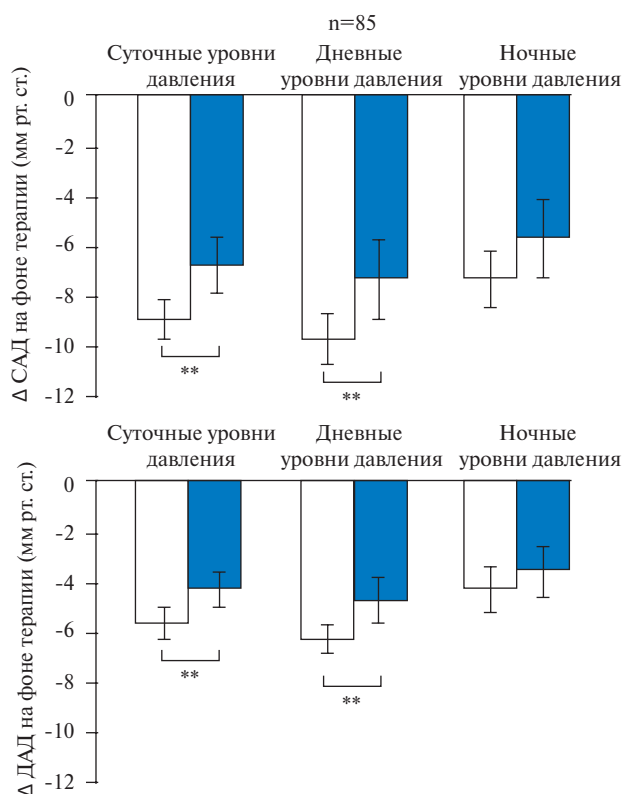


Рис. 3. Среднее снижение суточных, дневных и ночных уровней систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД), стандартизованное с учетом исходных значений давления, через 12 недель терапии ольмесартаном (10–40 мг; $n=38$; светлые столбцы) либо рамиприлом (2,5–10 мг; $n=47$; темные столбцы). Средние значения и 95% доверительные интервалы снижения давления представлены для пациентов с пригодными для анализа данными амбулаторного мониторинга.

** $p<0,01$ для сравнений между группами терапии.

интервал, ДИ, 14,0–19,2 мм рт.ст.) для ольмесартана против 13,0 (10,4–15,6) мм рт.ст. для рамиприла, $p=0,206$; ДАД: 11,8 (10,3–13,3) мм рт.ст. для ольмесартана против 10,5 (9,0–12,0) для рамиприла, $p=0,351$).

Сходная динамика была отмечена для измеренных в положении сидя офисных уровней ПАД (снижение на $4,8\pm 13,7$ мм рт.ст. в группе ольмесартана и $2,5\pm 14,3$ мм рт.ст. в группе рамиприла; $p=0,134$).

Измеренные в положении сидя уровни ЧСС несколько снизились на фоне приема ольмесартана (на $0,9\pm 8,8$ уд/мин) и не изменились при лечении рамиприлом ($+0,1\pm 10,2$ уд/мин; $p=0,341$ для сравнения между группами терапии).

Амбулаторное мониторирование артериального давления

У больных с пригодными для анализа данными амбулаторного мониторирования давления сравнительная частота нормализации уровней ДАД, а также степень снижения измеренных в положении сидя офисных уровней САД и ДАД были сходными с соответствующими показателями для всех рандомизиро-

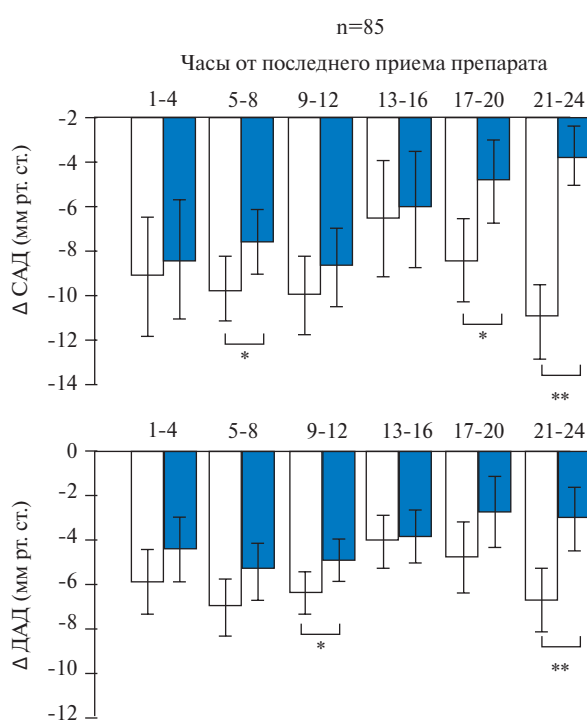


Рис. 4. Среднее снижение уровней систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД), стандартизованное с учетом исходных значений давления, через 12 недель терапии ольмесартаном (10–40 мг; $n=38$; светлые столбцы) либо рамиприлом (2,5–10 мг; $n=47$; темные столбцы). Средние значения и 95% доверительные интервалы снижения давления представлены для пациентов с пригодными для анализа данными амбулаторного мониторинга.

* $p<0,05$; ** $p<0,01$ для сравнений между группами терапии.

ванных пациентов; межгрупповые различия не достигали статистической значимости (данные не представлены).

В то же время, снижение средних уровней суточного, дневного и ночного САД и ДАД через 12 недель лечения ольмесартаном было более значительным, чем при приеме рамиприла. Межгрупповые различия были статистически значимыми для суточного и дневного артериального давления (рис. 3). Снижение среднесуточного ПАД было также более значительным в группе ольмесартана ($3,3$ ($2,7$ – $3,8$) мм рт.ст.), чем в группе рамиприла ($2,3$ ($1,6$ – $3,1$) мм рт.ст.; $p=0,053$). Среднесуточные уровни ЧСС несколько снижались как на фоне терапии ольмесартаном (на $0,5$ уд/мин (95% ДИ от $-1,2$ до $+0,2$ уд/мин)), так и при лечении рамиприлом (на $0,9$ ($0,5$ – $1,3$) уд/мин; $p=0,293$ для сравнения между группами терапии).

Как показано на рисунке 4, оба изучаемых препарата снижали уровни артериального давления на протяжении всех суток. Тем не менее, в последние 4 часа междозового интервала (время окончания ночного сна и утреннего пробуждения) достоверно более выражен-

ное снижение САД и ДАД наблюдалось в группе олмесартана (10,9 (9,6–12,9) мм рт.ст. и 6,9 (5,4–8,3) мм рт.ст., соответственно) по сравнению с группой рамиприла (3,7 (2,4–5,1) мм рт.ст. и 3,2 (1,7–4,6) мм рт.ст., соответственно) ($p<0,001$ для САД; $p<0,01$ для ДАД).

Равномерность контроля артериального давления в течение суток оценивалась с помощью индекса сглаживания. В группе олмесартана были зарегистрированы более высокие значения индекса сглаживания как для САД ($0,97\pm 1,52$ против $0,57\pm 0,94$ в группе рамиприла; $p=0,139$), так и для ДАД ($0,75\pm 0,94$ против $0,49\pm 0,85$, соответственно; $p=0,178$). Межгрупповые различия не достигали статистической значимости в связи с относительно небольшим объемом выборки и выраженной межиндивидуальной вариабельностью индекса сглаживания.

Безопасность и переносимость терапии

Анализ безопасности терапии, а также динамики лабораторных показателей был выполнен у всех пациентов, принявших как минимум одну дозу изучаемых препаратов ($n=351$).

В целом, побочные эффекты развились у 71 участника (20,2%), включая 32 пациентов из группы олмесартана и 39 больных из группы рамиприла. Общее число побочных эффектов составило 100 случаев (41 при приеме олмесартана и 59 при лечении рамиприлом). Как правило, побочные эффекты были слабо или умеренно выраженными (89,0%). Частота досрочного прекращения участия в исследовании вследствие развития побочных эффектов составила 4,3% ($n=15$; 8 и 7 случаев в группах олмесартана и рамиприла соответственно). Три случая развития побочных эффектов (3,0%) были расценены как тяжелые, но не связанные с приемом изучаемых препаратов.

Связанные с терапией побочные эффекты ($n=19$), составившие 19,0% от всех зарегистрированных побочных эффектов, развились у 15 участников (21,1% всех больных с побочными эффектами). Как правило, побочные эффекты, связанные с приемом изучаемых препаратов, были слабо или умеренно выраженными (94,7%). Частота развития побочных эффектов, связанных с терапией, была сопоставимой в обеих группах (табл. 3). Наиболее часто развивались кашель (только в группе рамиприла), головокружение, головная боль, а также диарея, тошнота и боль в эпигастрии. Случаев развития ортостатической гипотензии отмечено не было. Все зарегистрированные побочные эффекты являются типичными для изучаемых классов антигипертензивных препаратов (в частности, кашель нередко развивается при приеме ингибиторов АПФ).

Прием олмесартана либо рамиприла не оказывал существенного, клинически или статистически значимого, влияния на изучаемые лабораторные показатели.

Обсуждение

Данное исследование продемонстрировало, что у пожилых пациентов с систолической и диастолической гипертензией 12-недельная терапия олмесартаном медоксомилом (10–40 мг один раз в сутки) ассоциировалась с достоверно более высокой частотой нормализации измеренных в положении сидя офисных уровней артериального давления по сравнению с приемом рамиприла (2,5–10 мг один раз в сутки). Уровни артериального давления продолжали снижаться на протяжении всего исследования в обеих группах терапии. По окончании 12-недельной фазы двойной слепой терапии, снижение измеренных в положении сидя офисных уровней давления было недостоверно выше в группе олмесартана. При этом частота приема максимальной дозы препарата была ниже в группе олмесартана, чем в группе рамиприла (66% против 74%, соответственно).

Показатели нормализации офисных уровней артериального давления, зарегистрированные в нашем исследовании, имеют важное клиническое значение. Согласно результатам популяционных исследований, эффективность контроля артериального давления у получающих антигипертензивную терапию пожилых больных не превышает 20–30% [12]. В нашем исследовании контроль давления на фоне приема олмесартана был достигнут приблизительно у 40% (15% в подгруппе высокого риска – у больных сахарным диабетом).

В данном исследовании было выполнено непосредственное сравнение антигипертензивной эффективности олмесартана и ингибитора АПФ у достаточно большого числа пожилых пациентов. Полученные результаты согласуются с данными двух ранее выполненных исследований, напрямую сравнивавших эффективность блокаторов рецепторов к ангиотензину II и ингибиторов АПФ у лиц пожилого возраста [19, 22]. Кроме того, в исследовании, выполненном Heagerty и Mallion у пожилых больных с систолической и диастолической гипертензией (ДАД 100–114 мм рт.ст. и САД >150 мм рт.ст.) [31], 12-недельная терапия олмесартаном в дозе 20–40 мг/сут с возможным добавлением гидрохлортиазиды сопровождалась менее выраженным снижением офисных уровней давления и меньшей частотой нормализации ДАД, чем в нашем исследовании. В то же время, в исследовании Heagerty и Mallion доля пациентов, получавших монотерапию олмесартаном в дозе 40 мг/сут, была ниже, чем в нашем исследовании (40% против 66% соответственно), некоторые больные дополнительно принимали диуретик, и целевые уровни давления не различались у лиц с сахарным диабетом и без него. В двух других исследованиях была показана высокая антигипертензивная эффективность олмесартана у пожилых пациентов с изолированной систолической гипертензией

[31, 32]. В одном из этих исследований эффективность олмесартана была сопоставимой с таковой для нитрендипина [32].

По окончании 12-недельной фазы двойной слепой терапии в группе олмесартана был отмечен не только более эффективный контроль офисных уровней артериального давления, но и достоверно более выраженное снижение давления на протяжении всех суток по сравнению с группой рамиприла. В частности, антигипертензивный эффект олмесартана был более продолжительным, что подтверждалось достоверно более выраженным снижением давления в последние 4 часа междозового интервала. Это обеспечивало лучший контроль артериального давления на протяжении всех суток, включая ранние утренние часы — период, соответствующий окончанию междозового интервала и повышению риска сердечно-сосудистых осложнений, в особенности у пожилых больных. Кроме того, антигипертензивное действие олмесартана было более равномерным, чем для рамиприла, что подтверждалось более высокими значениями индекса сглаживания (межгрупповые различия не достигали статистической значимости). Полученные результаты согласуются с данными ранее выполненных исследований терапии олмесартаном лиц в возрасте до 65 лет [38–40].

Следует отметить, что показатели амбулаторного мониторингирования артериального давления не зависят от эффекта плацебо и являются более воспроизводимыми, чем офисные значения давления (в том числе, его остаточные офисные уровни) [41, 42].

Переносимость олмесартана и рамиприла была хорошей. Тем не менее, на фоне приема первого препарата кашель не развивался, в то время как в группе рамиприла кашель был наиболее частым побочным эффектом, связанным с терапией. Частота других побочных эффектов была сопоставимой в обеих группах. Таким образом, олмесартан характеризовался лучшей переносимостью и меньшей частотой типичных для данной группы препаратов побочных эффектов, а также большей эффективностью в отношении контроля артериального давления на протяжении всех суток.

Ограничения исследования

Данное исследование имело ряд ограничений. Во-первых, размер выборки был достаточным для оценки частоты развития основной конечной точки (нормализация офисных уровней артериального давления), но не дополнительных конечных точек, основанных на показателях амбулаторного мониторингирования давления. Тем не менее, демографические характеристики и частота основной конечной точки были сходными для лиц с пригодными для анализа данными амбулаторного мониторингирования и для всех рандомизированных пациентов. Кроме того, суточ-

ное мониторирование артериального давления характеризуется отсутствием эффекта плацебо [41] и лучшей воспроизводимостью результатов [42]. В связи с этим, в исследованиях в параллельных группах, оценивающих антигипертензивную эффективность терапии по данным суточного мониторингирования давления, допустимо включение меньшего числа пациентов [43]. Во-вторых, дизайн исследования не предусматривал оценку измеренных в положении стоя уровней артериального давления — клинически значимого показателя у получающих антигипертензивную терапию пожилых больных. Тем не менее, нами не было зарегистрировано ни одного случая симптоматической гипотензии. При амбулаторном мониторингировании не регистрировались чрезмерно низкие уровни артериального давления. В-третьих, антигипертензивный эффект максимальной дозы рамиприла (10 мг/сут) в нашем исследовании мог не соответствовать таковому для максимальной дозы олмесартана (40 мг/сут). Нельзя исключить, что прием рамиприла в дозе, превышающей 10 мг/сут, мог бы сопровождаться более выраженным антигипертензивным эффектом. Тем не менее, сравнение изучаемых препаратов было выполнено для их максимальных доз, рекомендуемых в настоящее время.

Заключение

В данном крупном клиническом исследовании было продемонстрировано, что у пожилых пациентов с эссенциальной систолической и диастолической гипертензией олмесартан медоксомил, по сравнению с рамиприлом, характеризуется более высокой частотой нормализации офисных уровней артериального давления и обеспечивает более эффективный контроль давления на протяжении всех суток. Таким образом, олмесартан может рассматриваться в качестве эффективного препарата первой линии при лечении эссенциальной артериальной гипертензии у пожилых больных.

Благодарность

Данное исследование было выполнено при грантовой поддержке компании Menarini International.

Конфликт интересов

Все авторы получали грантовую поддержку от компаний-производителей олмесартана и рамиприла, с целью подготовки лекционного материала либо посещения научно-исследовательских конференций.

Приложение

Координатор исследования: J. M. Mallion (Grenoble); *Список исследователей и клинических центров:* Австрия: M. Baghestanian (Wien), B. Eber (Wels), R. Zweiker, V. Riegelnik (Graz); Бельгия: W. Van Mieghem (Genk); Франция: J. M. Mallion (Grenoble), G. DuCailar (Montpellier);

Германия: P. K. Panzer (Kippenheim), W. R. Kresse (Leverkusen), O. Carewicz (Dossenheim), J. Iserloh (Trier), K. H. Krause (Goch), E. Prechtel (Bonn), I. F. K. Naudts (Rodgau), A. Schmidt (Offenbach), U. Zimmermann (Heilbronn), E. Borbas (Munster); Греция: D. Kremastinos, H. Triantafyllidi (Athens), C. Stefanadis (Athens); Ирландия: J. Barton (Ballinasloe); Польша: K. Narkiewicz,

M. Chrostowska (Gdansk), P. Napora (Wroclaw), B. Gornikiewicz-Brzezicka (Elblag), I. Graczak (Warsaw), J. Klimkiewicz (Warsaw), M. Jesewska (Torun); Испания: J. L. Palma Gamiz (Madrid), J. Olivan (Sevilla), J. Garcia Puig (Madrid), B. Gil Extremera, P. Jimenez Lopez (Granada), J. Sobrino Martinez, M. Jesus Adrian (Santa Coloma Gramenet), A. Coca, M. Doménech (Barcelona).

Литература

1. International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008;371:1513–1518.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217–223.
3. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293:1145–1151.
4. Amery A, Birkenhåger W, Brixio P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet*. 1985;1:1349–1354.
5. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: Principal results. MRC Working Party. *BMJ*. 1992;304:405–412.
6. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*. 1991;338:1281–1285.
7. Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Pagé V, et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens*. 1996;14:1237–1245.
8. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991;265:3255–3264.
9. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabadzisz GG, Birkenhåger WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350:757–764.
10. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Arch Intern Med*. 2000;160:211–220.
11. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrescu D, et al. HYET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887–1898.
12. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: Current outcomes and control in the community. *JAMA*. 2005;294:466–472.
13. Ostchega Y, Dillon CF, Hughes JP, Carroll M, Yoon S. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in older U.S. adults: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 2004. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:1056–1065.
14. Rashidi A, Wright JT Jr. Drug treatment of hypertension in older hypertensives. *Clin Geriatr Med*. 2009;25:235–244.
15. McDonald M, Hertz RP, Unger AN, Lustik MB. Prevalence, awareness, and management of hypertension, dyslipidemia, and diabetes among United States adults aged 65 and older. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64:256–263.
16. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: Metaanalysis of randomised trials. *BMJ*. 2008;336:1121–1123.
17. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: Meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338: b1665.
18. Malacco E, Vari N, Capuano V, Spagnuolo V, Borgnino C, Palatini P; Val-Syst study. A randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group comparison of valsartan and amlodipine in the treatment of isolated systolic hypertension in elderly patients: The Val-Syst study. *Clin Ther*. 2003;25:2765–2780.
19. Lacourcière Y. A multicenter, randomized, double-blind study of the antihypertensive efficacy and tolerability of irbesartan in patients aged 50 or 65 years with mild to moderate hypertension. *Clin Ther*. 2000;22:1213–1224.
20. Neutel JM, Bedigian MP. Efficacy of valsartan in patients aged 50 or 65 years with systolic hypertension. *Clin Ther*. 2000;22:961–969.
21. Neldam S, Forsén B; Multicentre Study Group. Antihypertensive treatment in elderly patients aged 75 years or over: A 24-week study of the tolerability of candesartan cilexetil in relation to hydrochlorothiazide. *Drugs Aging*. 2001;18: 225–232.
22. Ruilope L, Jäger B, Prichard B. Eprosartan versus enalapril in elderly patients with hypertension: A double-blind, randomized trial. *Blood Press*. 2001;10:223–229.
23. Volpe M, Junren Z, Maxwell T, Rodriguez A, Gamboa R, Gomez-Fernandez P, et al. CDSP – 944 Study Group. Comparison of the blood pressure-lowering effects and tolerability of losartan- and amlodipine-based regimens in patients with isolated systolic hypertension. *Clin Ther*. 2003;25:1469–1489.
24. Neldam S, Edwards C; ATHOS Study Group. Telmisartan plus HCTZ vs. amlodipine plus HCTZ in older patients with systolic hypertension: Results from a large ambulatory blood pressure monitoring study. *Am J Geriatr Cardiol*. 2006;15: 151–160.
25. Malacco E, Santonastaso M, Vari NA, Gargiulo A, Spagnuolo V, Bertocchi F, et al. Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril Study. Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: The Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril (PREVAIL) study. *Clin Ther*. 2004;26:855–865.
26. Williams B, Lacourcière Y, Schumacher H, Gosse P, Neutel JM. Antihypertensive efficacy of telmisartan vs ramipril over the 24-h dosing period, including the critical early morning hours: A pooled analysis of the PRISMA I and II randomized trials. *J Hum Hypertens*. 2009;23:610–619.
27. Townsend R, Haggert B, Liss C, Edelman JM. Efficacy and tolerability of losartan versus enalapril alone or in combination with hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *Clin Ther*. 1995;17:911–923.
28. Neutel JM, Frishman WH, Oparil S, Papademetriou V, Guthrie G. Comparison of telmisartan with lisinopril in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am J Ther*. 1999;6:161–166.
29. Destro M, Preti P, D'Ospina A, Christian Achiri NN, Ricci AR, Cagnoni F. Olmesartan medoxomil: Recent clinical and experimental acquisitions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009;5: 1149–1157.
30. Scott LJ, McCormack PL. Olmesartan medoxomil: A review of its use in the management of hypertension. *Drugs*. 2008;68:1239–1272.
31. Heagerty AM, Mallion JM. Olmesartan medoxomil in elderly patients with essential or isolated systolic hypertension: Efficacy and safety data from clinical trials. *Drugs Aging*. 2009;26:61–76.
32. Mallion JM, Heagerty A, Laeis P. Systolic blood pressure reduction with olmesartan medoxomil versus nitrendipine in elderly patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens*. 2007;25:2168–2177.
33. O'Brien E, Pickering T, Asmar R, Myers M, Parati G, Staessen J, et al. Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension. Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension International Protocol for validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Press Monit*. 2002;7:3–17.
34. Parati G, Omboni S, Palatini P, Rizzoni D, Bilo G, Valentini M, et al. Italian Society of Hypertension guidelines for conventional and automated blood pressure measurement in the office, at home and over 24 hours. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2008;15:283–310.
35. Rizzoni D, Castellano M, Muiesan ML, Porteri E, Agabiti-Rosei E. Beyond trough: peak ratio: A new index of the smoothness of the antihypertensive effect of a drug. *High Blood Press*. 1997;6:110–115.
36. Parati G, Omboni S, Rizzoni D, Agabiti-Rosei E, Mancia G. The smoothness index: A new, reproducible and officially relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J Hypertens*. 1998;16: 1685–1691.
37. Omboni S, Parati G, Mancia G. The trough: peak ratio and the smoothness index in the evaluation of control of 24h blood pressure by treatment in hypertension. *Blood Press Monit*. 1998;3:201–204.
38. Fabia MJ, Abdilla N, Oltra R, Fernandez C, Redon J. Antihypertensive activity of angiotensin II AT1 receptor antagonists: A systematic review of studies with 24 h ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2007;25:1327–1336.
39. Sellin L, Stegbauer J, Laeis P, Rump LC. Adding hydrochlorothiazide to olmesartan dose dependently improves 24-h blood pressure and response rates in mild-to-moderate hypertension. *J Hypertens*. 2005;23:2083–2092.
40. Smith DH, Dubiel R, Jones M. Use of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring to assess antihypertensive efficacy: A comparison of olmesartan medoxomil, losartan potassium, valsartan, and irbesartan. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5: 41–50.
41. Mancia G, Omboni S, Parati G, Ravogli A, Villani A, Zanchetti A. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens*. 1995;8:311–315.
42. Mallion JM, Maitre A, de Gaudemaris R, Siché JP, Tremel F. Use of ambulatory blood pressure monitoring in the management of antihypertensive therapy. *Drugs*. 1992;44 Suppl 1: 12–16.
43. Coats AJ, Conway J, Somers VK, Isea JE, Sleight P. Ambulatory pressure monitoring in the assessment of antihypertensive therapy. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1989;3 Suppl 1:303–311.

ANTIHYPERTENSIVE EFFICACY AND SAFETY OF OLMESARTAN AND RAMIPRILIN ELDERLY PATIENTS WITH MILD TO MODERATE SYSTOLIC AND DIASTOLIC ESSENTIAL HYPERTENSION

Mallion J-M.¹, Omboni S.², Barton J.³, van Mieghem W.⁴, Narkiewicz K.⁵, Panzer P-K.⁶, Puig J. G.⁷, Stefanadis Ch.⁸, Zwieler R.⁹ on behalf of the study group

Objective. To compare the efficacy and safety of olmesartan medoxomil (O) and ramipril (R) in elderly patients with essential arterial hypertension.

Methods. After a 2-week placebo washout, 351 elderly hypertensive patients aged 65–89 years (office sitting diastolic blood pressure, DBP, 90–109 mmHg and office sitting systolic blood pressure, SBP, 140–179 mmHg) were randomized double-blind to 12-week treatment with O 10 mg or R 2.5 mg once daily. After the first 2 and 6 weeks, doses could be doubled in non-normalized (blood pressure $\geq 140/90$ mmHg for non-diabetic and $\geq 130/80$ mmHg for diabetic) subjects, up to 40 mg for O and 10 mg for R. Office blood pressures were assessed at randomization, after 2, 6 and 12 weeks of treatment; 24-h ambulatory blood pressure (ABP) was recorded at randomization and after 12 weeks.

Results. At week 12, in the intention-to-treat population (170 patients O and 175 R) the rate of normalized subjects was significantly larger in the O group (38.8% vs 26.3% R; $p = 0.013$). Baseline-adjusted mean sitting office blood pressure reduction at final visit was not significantly greater under O [SBP: 16.6 (95% confidence interval 14.0/19.2) mmHg vs 13.0 (10.4/15.6) mmHg R, $p = 0.206$; DBP: 11.8 (10.3/13.3) mmHg vs 10.5 (9.0/12.0) mmHg, $p = 0.351$]. In the subgroup of patients with valid ABP recordings (38 O and 47 R), the reduction in 24-h average blood pressure was significantly ($p = 0.01$) larger with O [SBP: 8.9 (9.8/8.1) and DBP: 5.7 (6.3/5.1) mmHg] than with R [6.7 (7.9/5.6) and 4.4 (5.1/3.7) mmHg]. The superiority of O was particularly evident in the last 4 h from the dosing interval. The proportion of patients with drug-related adverse events was comparable in the two groups (4.0% O vs

4.5% R), as well as the number of patients discontinuing study drug because of a side-effect (8 O vs 7 R).

Conclusions. In elderly patients with essential arterial hypertension, O provides an effective, prolonged and well tolerated blood pressure control, with significantly better blood pressure normalization than R and represents a useful option among first-line drug treatments of hypertension in this age group.

Adopted translation from **BloodPressure, 2011; 20 (TherSuppl 1): 3–11**

Russ J Cardiol 2012, 3 (95): 74-84

Key words: ambulatory blood pressure monitoring, essential hypertension, elderly, olmesartan, ramipril, office blood pressure.

¹Cardiology and Arterial Hypertension, CHU de Grenoble, Grenoble, France; ²Italian Institute of Telemedicine, Varese, Italy; ³Cardiac Research Department, Portiuncula Hospital, Ballinasloe Co Galway, Ireland; ⁴Dienst Cardiologie, Ziekenhuis Oost Limburg Campus St. Jan, Genk, Belgium; ⁵Department of Hypertension and Diabetology Hypertension Unit, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland; ⁶Kippenheim, Germany; ⁷Internal Medicine and Hypertension Unit, Hospital Universitario de La Paz, Madrid, Spain; ⁸Department of Cardiology, Ippokratio Hospital, Athens, Greece; ⁹Leopold Auenbrugger University Medical School, Graz, Austria.

КОРРЕКЦИЯ ПОРАЖЕНИЙ СОСУДИСТОГО РУСЛА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ С АКЦЕНТОМ НА ПЕРИНДОПРИЛ

Беленков Ю. Н.¹, Привалова Е. В.¹, Данилогорская Ю. А.², Железных Е. А.², Щендрыгина А. А.¹

Факторы риска лежат в основе сердечно-сосудистого континуума. Артериальная гипертензия является одним из наиболее значимых факторов риска и вносит существенный вклад в развитие сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Развитие последних обусловлено, в том числе, поражением сосудистого звена сердечно-сосудистой системы (ССС). В настоящее время цели антигипертензивной терапии заключаются не только в контроле цифр артериального давления, но также и в профилактике развития ССО. Препаратами выбора являются те лекарственные средства, которые, помимо антигипертензивных эффектов, обладают также проективным действием на сосудистую стенку.

Российский кардиологический журнал 2012, 3 (95): 85-87

Ключевые слова: периндоприл, артериальная гипертензия, ремоделирование, микроциркуляция.

¹ Кафедра госпитальной терапии № 1 л/ф Первого московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, Москва, Россия; ² лаборатория «Хроническая и новые технологии в клинике внутренних болезней» НИЦ Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, Москва, Россия.

В Российской Федерации (РФ) артериальная гипертензия (АГ) остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем, что обусловлено высокой распространенностью заболевания, а также значимой ролью АГ в развитии инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ) [1].

Повышенные показатели цифр артериального давления (АД) в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии обусловлены формированием структурных и функциональных изменений артериального звена сосудистой системы, в том числе и на уровне микроциркуляторного русла при АГ [2]. Поражение последнего обуславливает и поражение других органов — органов-мишеней (сердце, почки, головной мозг), приводя к развитию сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [3].

В настоящее время цели антигипертензивной терапии заключаются не только в контроле цифр АД, но и в профилактике развития ССО [4]. Препаратами выбора являются те лекарственные средства, которые, помимо антигипертензивных эффектов, обладают протективным действием на сосудистую стенку. Многочисленные многоцентровые исследования продемонстрировали сосудопротективные свойства периндоприла [5].

Показателен, на наш взгляд, клинический пример, где эффективность применения периндоприла А 10 мг изучалась с использованием современной методики оценки состояния МЦР — компьютерной видеокапилляроскопии ногтевого ложа и кожи пальца в сочетании с фотоплетизмографией.

Больная Б., 55 лет, наблюдалась в кардиологическом отделении № 1 УКБ № 1 ПМГМУ им. И. М. Сеченова

Беленков Ю. Н. — член-корр. РАН, академик РАМН, профессор, д.м.н., зав. кафедрой, Привалова Е. В. — д.м.н., профессор кафедры, Щендрыгина А. А.* — аспирант кафедры, Железных Е. А. — к.м.н., ведущий научный сотрудник, Данилогорская Ю. А. — к.м.н., ст.научный сотрудник

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): shan84@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; БЦА — брахиоцефальные артерии; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЗС — задняя стенка; ИО-индекс окклюзии; ЛЖ — левый желудочек; МЦР — микроциркуляторное русло; ОСА — общая сонная артерия; ПЖ — правый желудочек; Пкла — подключичная артерия; САД — систолическое артериальное давление; СМАД — суточное мониторирование артериального давления; ССО — сердечно-сосудистые осложнения; СССР — сердечно-сосудистая система; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ФВ — фракция выброса; ФК — функциональный класс; ЦИ — циркадный индекс; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЭХО-кг — эхокардиография.

Рукопись получена 23.04.2012

Принята к публикации 23.04.2012

с диагнозом: Гипертоническая болезнь II стадии, 3 степени, риск 4. Атеросклероз аорты и стенозирующий атеросклероз экстракраниальных отделов БЦА (справа — стеноз ОСА до 25%, Пкла 25%). Дисциркуляторная энцефалопатия II ст. Дислипидемия 2 А типа.

На момент поступления предъявляла жалобы на нестабильность АД с частыми подъемами до 170/100 мм рт.ст., головные боли, головокружения, шум в ушах, «перебои» в работе сердца.

Из анамнеза заболевания известно, что считает себя больной около 5–7 лет, когда стала замечать подъемы АД до 170/100 мм рт.ст., сопровождающиеся головными болями. В 2008 году обратилась за медицинской помощью по месту жительства, где при обследовании был поставлен диагноз гипертонической болезни, назначена терапия арифеном и конкором с положительным эффектом. Ухудшение состояния около месяца назад, когда АД стало повышаться до 200/100 мм рт.ст., ситуационно принимала коринфар с эффектом. Около 2 лет беспокоит одышка при быстрой ходьбе, подъеме на 3 этаж, «перебои» в работе сердца. Поступила в УКБ № 1 для обследования и лечения.

При обследовании:

ЭКГ: ритм синусовый, правильный с ЧСС 52–58 в мин. Синусовая брадикардия. Полугоризонтальное положение ЭОС. Замедление в/желудочковой проводимости. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ, регистрируется синусовый ритм с ЧСС днем 47–110 в мин., ЧСС ср. дн. — 70 в мин., ЧСС ночью 51–79 в мин., ЧСС ср. ноч. — 63 в мин., ЧСС ср. сут. — 66 в мин. Ригидный суточный профиль ЧСС:



Рис. 1. Компьютерная капилляроскопия кожи пальца до назначения Престариума А 10 мг (x200) – плотность капиллярной сети кожи: а – состояние покоя; b, c – после проведения пробы с венозной окклюзией; d- после проведения пробы с реактивной гиперемией.

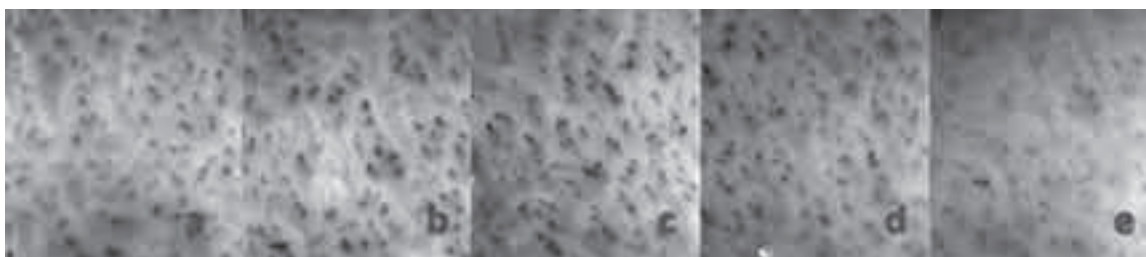


Рис. 2. Компьютерная капилляроскопия кожи пальца через 2 месяца после назначения Престариума А 10 мг (x200) – плотность капиллярной сети кожи: а – состояние покоя; b, c- после проведения пробы с венозной окклюзией; d- после проведения пробы с реактивной гиперемией.

ЦИ=1,11 (1,24–1,44). НЖЭС-12, макс/ч – 2 куплета, все одиночные, регистрируется днем ЖЭС-3, 1 морфологии (по типу блокады ПНПГ), тип распределения смешанный. Пауз ритма и нарушений проводимости, достоверной динамики конечной части желудочкового комплекса по 1–2 мониторным отведениям выявлено не было. Показатели ВРС в пределах возрастной нормы.

ЭхоКГ: размеры полостей в пределах нормальных значений, отмечалось небольшое увеличение толщины стенок левого желудочка (ЛЖ) (ТМЖП-1,08 см, ЗС-1,1 см), снижение диастолической функции ЛЖ, уплотнение стенок аорты. Левый желудочек: КДР- 4,7 см, КДО – 86 мл, КСО-23 мл, ЛП-53 мл. ТМЖП-1,08 см, ЗС-1,1 см, ПЖ-2,1 см. Нарушение локальной сократимости: зон гипокинезии не выявлено. Глобальная сократительная функция ЛЖ: снижена ФВ – 73% (норма – от 55%). Клапанный аппарат: митральный клапан не изменен, митральной регургитации нет; аортальный клапан не изменен, регургитации нет; трикуспидальный клапан не изменен, трикуспидальная регургитация – нет; клапан лёгочной артерии – признаков лёгочной гипертензии нет, лёгочная регургитация – нет. Стенки аорты уплотнены. Диастолическая функция снижена: Е/А-1,1. Заключение: уплотнение стенок аорты.

АД-мониторирование: в ходе суточного мониторирования АД (СМАД) на фоне терапии (арифон 2,5 мг, конкор 10 мг) выявлена систоло – диастолическая гипертония в течение суток (среднее САД-158 мм рт.ст, среднее ДАД – 95 мм рт.ст. с недостаточным ночным снижением САД – non dipper: среднее САД – 126 мм.рт.ст, среднее ДАД – 73 мм.рт.ст). По ДАД – суточный профиль АД сохранен – dipper.

Велоэргометрическая проба: при проведении велоэргометрии определялась средняя толерантность к физической нагрузке, данных в пользу наличия ишемической болезни сердца получено не было.

Мощность последней ступени нагрузки составила 100 Вт (81%). Макс ЧСС 135 в мин. (96%). Макс АД-200/100 мм рт.ст. Проба прекращена в связи с достижением максимальной нагрузки. Жалоб не предъявляла. В ходе пробы патологических изменений конечной части желудочкового комплекса по 12 мониторным отведениям не зарегистрировано. Нарушений ритма сердца не индуцировано. Восстановление гемодинамических показателей к 3 мин. периода восстановления. Заключение: проба отрицательная. Соответствует II ФК. Средняя толерантность к физической нагрузке. Тип реакции АД – гипертонический.

Для оценки структурно-функционального состояния сосудистого русла на разных уровнях ССС больной выполнялся контурный анализ пульсовой волны (метод фотоплетизмографии), после выполнения пробы с реактивной гиперемией определялось функциональное состояние эндотелия (индекс окклюзии (ИО)). Методом компьютерной видеокапилляроскопии ногтевого ложа и кожи пальца оценивалось состояние МЦР.

По данным фотоплетизмографии на момент поступления у пациентки определялось снижение функции эндотелия на уровне артериол (ИО составлял 1,6; норма >2), тогда как на уровне артерий мышечного типа (плечевая артерия) функция эндотелия не была нарушена (сдвиг фаз – 14,8; >10 мм/с). Результаты видеокапилляроскопии свидетельствовали о наличии у больной снижения функциональных

возможностей МЦР на уровне капилляров: капиллярное восстановление — 9,8%, (норма >20); процент перфузируемых капилляров — 85%. Максимальная плотность капиллярной сети составляла 55 кап/мм² (рис. 1).

Учитывая неполный клинический эффект от терапии конкором 10 мг/сут и арифоном 2,5 мг, к терапии был добавлен Престариум А 10 мг («Сервье», Франция).

На фоне проводимого лечения состояние больной улучшилось: при офисном измерении артериального давления в клинике и при самоконтроле АД стабилизировалось на уровне 125/80 мм.рт.ст.

Через 2 месяца терапии (Престариум А 10 мг, конкор 10 мг, арифон 2,5 мг) при повторном мониторинговании АД: среднее САД — 128 мм рт.ст, среднее ДАД — 80 мм рт.ст. в дневные часы, ночью среднее САД — 117 мм рт.ст., среднее ДАД — 71 мм рт.ст. Суточный профиль АД сохранен (dipper).

По данным фотоплетизмографии и видеокапилляро-скопии, отмечалось восстановление функции эндотелия

на уровне артериол МЦР (прирост ИО составил 0,7 единиц, был равен 2,3; норма >2). Обращал внимание прирост показателей, характеризующих функцию капиллярной сети (процент капиллярного восстановления вырос до 20,4%, процент перфузируемых капилляров — до 95%. Максимальная плотность капиллярной сети составляла 58 кап/мм² (рис. 2).

Таким образом, на фоне терапии Престариумом А 10 мг, конкором 10 мг, арифоном 2,5 мг в течение 2 месяцев у нашей пациентки отмечен не только быстрый и стойкий гипотензивный эффект, но и улучшение функционального состояния МЦР как на уровне артериол, так и на уровне капилляров.

Приведенный клинический пример служит подтверждением сосудо-протективных эффектов периндоприла. Можно с уверенностью говорить, что периндоприл является эффективным средством первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. Shalnova S.A., Balanova J.A., Konstantinov B.D. et al. Hypertension: prevalence, awareness, reception of anti-hypertensive preparations and efficiency of treatment among the population of the Russian Federation RCJ 20064: 45–50. Russian (Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал 2006; 4: 45–50).
2. Antonios T.F.T. et al. Rarefaction of Skin Capillaries in Borderline Essential Hypertension Suggests an Early Structural Abnormality. Hypertension 1999; 34:655–658
3. Ezzati M., Lopez A.D., et al. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. Lancet. 2002;360 (9343):1347–60.
4. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. NICE clinical guideline 34. www.nice.org.uk/CG034NICEguideline.
5. Ceconi C, Fox K, Remme WJ et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial dysfunction. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. Cardiovasc Res 2007; 73: 237–46.

Vascular injury correction in arterial hypertension: focus on perindopril

Belenkov Yu. N.¹, Privalova E. V.¹, Danilogorskaya Yu. A.², Zheleznykh E. A.², Shchendrygina A. A.¹

Risk factors are the cornerstone of the cardiovascular continuum concept. Arterial hypertension is one of major risk factors, which accounts for a substantial proportion of cardiovascular morbidity and mortality due to cardiovascular complications (CVC). The latter develop due to, among other reasons, the damage of the vascular component of cardiovascular system (CVS). Presently, the aims of antihypertensive treatment include not only control of blood pressure levels, but also CVC prevention. Antihypertensive medications of choice include the agents which also possess vasoprotective qualities.

Russ J Cardiol 2012, 3 (95): 85-87

Key words: ACE inhibitors, perindopril, arterial hypertension, remodelling, microcirculation.

¹Hospital Therapy Department No. 1, Therapy Faculty, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ²Department of Chronomedicine and New Technologies in Internal Medicine, Research Centre, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ЛЕГОЧНОЙ ВЕНО-ОККЛЮЗИОННОЙ БОЛЕЗНИ

Жук Е.А.¹, Кириченко Н.В.², Мясоедова С.Е.¹, Побединская Т.А.¹, Васильева В.П.²

Описано наблюдение в течение двух лет пациентки с высокой легочной гипертензией, у которой диагностировано редкое заболевание – легочная вено-окклюзионная болезнь. На фоне лечения низкими дозами преднизолона в сочетании с варфарином, кораксаном, кислородотерапией, состояние больной остается стабильным.

Российский кардиологический журнал 2012, 3 (95): 88-90

Ключевые слова: легочная вено-окклюзионная болезнь, легочная гипертензия.

¹ ГБОУ ВПО «Ивановская государственная академия МЗ и СР России»; ² МУЗ «4-я городская клиническая больница», Иваново, Россия.

Жук Е.А. – к.м.н., доцент кафедры терапии и эндокринологии; Кириченко Н.В.* – врач пульмонологического отделения; Мясоедова С.Е. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и эндокринологии; Побединская Т.А. –

к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней; Васильева В.П. – зав. пульмонологическим отделением.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): doctor-kirichenko@mail.ru

ЧДД – число дыхательных движений, ЭОС – электрическая ось сердца, ИФА – иммуноферментный анализ, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду, рО₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови, рСО₂ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови, SatO₂ – насыщение (сатурация) артериальной крови кислородом, МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография, ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция.

Рукопись получена 25.04.2012

Принята к публикации 26.04.2012

Легочная вено-окклюзионная болезнь (ЛВОБ) – редкое заболевание неустановленной этиологии, при котором развитие и прогрессирование легочной гипертензии (ЛГ) связано с поражением мелких легочных вен и венул, в том числе тромботического характера. Опубликовано около 200 описаний случаев легочной вено-окклюзионной болезни во всем мире [1]. Характерными морфологическими признаками этого заболевания являются организованные тромботические массы в просвете мелких вен и венул, гипертрофия мышечного слоя проксимальных вен и вторичная гипертрофия меди легочных артериол [2]. Ранее ЛВОБ рассматривалась как подтип идиопатической легочной гипертензии. В последней классификации ЛГ, согласованной в Венеции в 2003 г., ЛВОБ и легочный капиллярный гемангиоматоз были объединены в один подтип клинического класса легочной артериальной гипертензии на основании сходных патоморфологических признаков, клинической картины. Описаны 4 мутации гена, кодирующего рецептор типа II к протенину костного морфогенеза (BMPR2) у больных ЛВОБ [3].

ЛВОБ имеет много общих проявлений с идиопатической ЛГ. Но есть и ряд отличий. При ЛВОБ выше соотношение мужчин/женщин, чаще имеется связь с курением, ниже парциальное давление кислорода в крови в покое, более низкое насыщение крови кислородом после 6-минутной ходьбы, снижение диффузионной способности легких. При компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки у больных ЛВОБ выявляется центролобулярное снижение прозрачности по типу матового стекла, септальные линии, увеличение лимфоузлов. По данным исследования бронхоальвеолярного лаважа, отмечаются признаки оккультных альвеолярных кровоизлияний [2, 4–6].

ЛВОБ характеризуется неблагоприятным прогнозом и возможностью развития тяжелого отека легких при назначении специфической для легочной артериальной гипертензии медикаментозной терапии. Трансплантация легких является при данном заболевании методом выбора [1,2,5].

Приводим наблюдение пациентки, страдающей ЛВОБ

Больная Ш., 45 лет, поступила в пульмонологическое отделение 29 декабря 2009 г. с жалобами на одышку смешанного характера при минимальной физической нагрузке. Появление одышки отмечает с весны 2009 г. С этого же времени наблюдались периодически подъемы температуры тела до фебрильных цифр. За 6 месяцев похудела на 10 кг. Состояние ухудшилось с 25 ноября 2009 г. на фоне ОРВИ, осложненного двухсторонним гнойным гайморитом, острым бронхитом. Отмечалась лихорадка до 40°, кашель с небольшим количеством слизистой мокроты, резко усилилась одышка. Проводилась антибактериальная терапия. Температура тела снизилась до субфебрильных цифр, но сохранялась выраженная одышка. В связи с выявленной, по данным ЭхоКГ, высокой легочной гипертензией пациентка была направлена в стационар.

В анамнезе хронический эндометриоз. Пациентка курит в течение 20 лет в среднем по 10 сигарет в сутки. Пероральных противозачаточных препаратов не принимала. Аллергических реакций не было. Со слов больной, около 20 лет назад в течение года на работе имелся контакт с бериллием. В дальнейшем производственных вредностей не было.

При поступлении общее состояние средней тяжести. Вес 58 кг, рост 164 см. Кожные покровы бледные. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Пульс 88 в минуту, ритмичный. АД 100/70 мм рт.ст. Границы сердца в пределах нормы. Тоны сердца звучные, акцент и расщепление 2 тона на легочной артерии. ЧДД 20 в минуту. Перкуторно над легкими ясный легочный звук. Дыхание жесткое, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Отеков нет.

Общий анализ крови от 21.12.2009: эритроциты – 2,3 Т/л, гемоглобин – 103 г/л, тромбоциты – 487х10³, лейкоциты – 14,8 Г/л, юные – 1%, палочкоядерные – 2%, сегментоядерные нейтрофилы – 74%, лимфоциты – 18%, моноциты – 5%, СОЭ – 30 мм/ч.

Анализ мочи без патологии.

Трехкратное исследование мокроты на кислотоустойчивые микобактерии: результат отрицательный.

Исследование крови методом ИФА на ВИЧ 20.01.2010: результат отрицательный.

ЭКГ 9.12.2009: ЭОС отклонена вправо. Синусовая тахикардия 90 в минуту. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

ЭхоКГ 13.01.2010: дилатация правых камер сердца: размер правого желудочка 2,7 см, правого предсердия — 5,0 см. Трикуспидальная регургитация с градиентом 40 мм рт.ст.; СДЛА — 50 мм рт.ст. Размер полости левого желудочка диастолический — 4,6 см, систолический — 3,2 см, толщина задней стенки — 1,1 см, межжелудочковой перегородки — 1,2 см. Митральная регургитация узким потоком I степени. Фракция выброса 58%. Диастолическая дисфункция левого желудочка I типа.

Спирометрия 21.12.2009: нарушений функции внешнего дыхания не выявлено (ФЖЕЛ — 3200 мл, 95% от должной; ОФВ1—2750 мл, 93% от должного; ОФВ1/ФЖЕЛ — 83,9%).

Рентгенограмма органов грудной клетки 24.12.2009: В легких с обеих сторон определяются распространенные интерстициальные изменения по ходу бронхов, сосудов в виде мелкосетчатой деформации легочного рисунка, на фоне которых видны нечетко очерченные очаговые тени. Корни расширены, малоструктурны. Синусы свободны. Средостение без особенностей.

Сцинтиграфия легких 20.01.2010: признаков тромбоэмболии легочной артерии не выявлено.

Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки в клинике ИвГМА 11.01.2010: Легкие направлены. Легочный рисунок усилен, деформирован по мелкосетчатому типу. На всем протяжении легочных полей определяются участки повышения плотности легочной ткани без четких контуров и границ, по типу «матового стекла». По всей поверхности легких стенки сегментарных и субсегментарных бронхов утолщены, уплотнены, деформированы, сближены между собой, контуры их зазубрены. Правая легочная артерия 23 мм в диаметре, левая — 24 мм в диаметре. Просветы трахеи и главных бронхов свободны. В плевральных полостях жидкости, газа не определяется. Средостение не смещено. Определяется количественное увеличение, незначительное по размерам (до 12 мм), всех групп лимфоузлов средостения. Перикард не утолщен.

Фибробронхоскопия 26.01.2019: Голосовая щель правильной формы, складки ровные. Трахея свободно проходима, слизистая гиперемирована, сосудистый рисунок подчеркнут. Карина острая. Бронхи главные, долевыми свободно проходимы, сегментарные прослеживаются. Слизистая гиперемирована. Секрет светлый, слизистый. Во время процедуры упорный кашель, бронхо-альвеолярный лаваж не выполнен. Заключение: двухсторонний диффузный эндобронхит.

С учетом данных компьютерной томографии возникало подозрение на интерстициальное заболевание легких. Для

верификации диагноза 3.02.2010 проведена видеоторакоскопия слева, плоскостная резекция языковых сегментов. При гистологическом исследовании препаратов дано заключение: изменения в легком соответствуют фиброзирующему альвеолиту. Однако некоторые признаки противоречили диагнозу фиброзирующего альвеолита: отсутствие хрипов при аускультации легких, высокая легочная гипертензия, увеличение внутригрудных лимфоузлов, неизменные показатели функции внешнего дыхания. Учитывая контакт с бериллием в анамнезе, возникало подозрение на бериллиоз. Пациентка была направлена на консультацию в ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России.

В НИИ пульмонологии выполнено дополнительное обследование.

Исследование газового состава артериальной крови: $p\text{CO}_2$ 27,9 мм рт.ст. (норма 32–48 мм рт.ст.), $p\text{O}_2$ 67,9 мм рт.ст. (норма 83–108 мм рт.ст.), pH 7,476 (норма 7,35–7,45).

Тест с 6-минутной ходьбой: SatO_2 исходно 94%, в конце теста — 76%, дистанция 425 м.

DLCO SB (диффузионная способность легких — трансфер-фактор на основании изучения переноса СО при однократной задержке дыхания) — 7,67 мл/мин/мм рт.ст. (30,9% от должного).

DLCO/VA (трансфер-коэффициент) — 1,68 мл/мин/мм рт.ст./л (33,2% от должного).

ЭхоКГ: признаки выраженной легочной гипертензии. СДЛА — 85 мм рт.ст. Дилатация правых отделов сердца и ствола легочной артерии, гипертрофия миокарда правого желудочка. Трикуспидальная регургитация II–III степени, легочная регургитация II–III степени. Нарушение диастолической функции левого желудочка I типа. Митральная регургитация I степени.

Повторно проведено гистологическое исследование препаратов, полученных при открытой биопсии легкого: альвеолярно-геморрагический синдром, очаговый альвеоло-макрофагальный альвеолит.

24.06.2010 повторно выполнена МСКТ с контрастным усилением в клинике ИвГМА. Заключение: диффузный пневмофиброз. КТ-признаки легочной гипертензии.

6.07.2010 консультирована руководителем клинического отдела ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России д. м. н., профессором С. Н. Авдеевым. Высказано предположение о наличии редкой формы легочной гипертензии — вено — окклюзионной болезни легких — на основании имеющегося альвеоло-геморрагического синдрома по данным биопсии легких, полнокровия вен; КТ-картины — септальные линии, центриацинарные узелки, лимфаденопатия, синдром «матового стекла»; крайне низкой диффузионной способности. Не исключен воспалительный генез вено-окклюзионной болезни легких. Рекомендовано: варфарин под контролем МНО (цель 1,5–2,0), кислородотерапия в ночное время (1 л/мин через носовые канюли), преднизолон 10 мг в течение 3 мес, запрет приема артериальных вазодилататоров.

С этого времени пациентка регулярно наблюдается в городском пульмонологическом отделении г. Иваново

и в ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России. В очередной раз осмотрена профессором С. Н. Авдеевым 10.10.2011. Диагноз: Вено-окклюзионная болезнь, легочная артериальная гипертензия (класс ЛАГП), функциональный класс NYHA III. За период с мая 2011 г. отрицательной динамики нет. Объективно: в легких хрипов нет, ЧСС — 72 в минуту, ЧДД — 20 в минуту. SatO₂ 94%, после ходьбы — 84%. ФЖЕЛ — 3520 мл 113,2%, ОФВ1—2690 мл, 101%. DLCO — 29%. ЭхоКГ: систолическое ДЛА — 95 мм рт.ст. Рекомендовано: преднизолон 5 мг/сутки, варфарин — целевое МНО 1,5–2,5, кораксан 7,5 мг 2 раза в сутки, флуимуцил 600 мг/сутки, кальций-Д3-Никомед по 1 таблетке 2 раза в сутки, омега-3 20 мг 1 раз в сутки, кислородотерапия в ночное время, компьютерная томография легких и визит в ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России в марте 2012 г.

Пациентка продолжает наблюдаться в городском пульмонологическом отделении г. Иваново, получает рекомендованную терапию.

Таким образом, на первое место, по клиническим данным и результатам дополнительного обследования, у пациентки выступает высокая легочная гипертензия. Столь высокая легочная гипертензия не характерна для вторичного процесса, развивающегося при хронических заболеваниях бронхолегочной системы. В то же время выявленные при компьютерной томографии изменения в легочной ткани, низкая диффузионная способность легких, результаты гистологического исследования, с одной стороны не позволяют расценивать легочную гипертензию как идиопатическую, а, с другой, делают наиболее вероятным диагноз легочной вено — окклюзионной болезни.

Литература

1. Halank M., Kolditz M., Langner S., et al. Pulmonary veno-occlusive disease – a rare form of pulmonary arterial hypertension. Dtsch Med Wochenschr. 2008 Oct;133 Suppl 6: S212–4. Epub 2008 Sep 23.
2. Montani D., O Callaghan D.S., Savale L. et al. Pulmonary veno-occlusive disease: recent progress and current challenges. Respir Med. 2010 Jul;104 Suppl 1: S23–32. Epub 2010 Apr 24.
3. Iwaki M., Imaizumi K., Yokoi T. et al. Idiopathic pulmonary veno-occlusive disease. Intern Med. 2009;48 (15):1289–92. Epub 2009 Aug 3.
4. Montani D., Achouh L., Dorfmueller P. et al. Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. Medicine (Baltimore). 2008; Jul 87 (4):220–33.
5. Montani D., Price L. C., Dorfmueller P. et al. Pulmonary veno-occlusive disease. Eur Respir J. 2009 Jan 33; (1):189–200.
6. Teixeira R., Castro G., Carvalho L. et al. Pulmonary veno-occlusive disease: a case report. Rev Port Cardiol. 2010; Jan 29 (1):105–24.

Diagnostic specifics of pulmonary veno-occlusive disease

Zhuk E. A.¹, Kirichenko N. V.², Myasoedova S. E.¹, Pobedinskaya T. A.¹, Vasilyeva V. P.²

The authors present the two-year follow-up of a female patient with severe pulmonary hypertension and a rare pathology – pulmonary veno-occlusive disease. Due to the treatment with low-dose prednisolone, in combination with warfarin, coraxan, and oxygen, the clinical status of the patient remains stable.

Russ J Cardiol 2012, 3 (95): 88-90

Key words: pulmonary veno-occlusive disease, pulmonary hypertension.

¹Ivanovo State Medical Academy; ²City Clinical Hospital №4, Ivanovo, Russia.

HELICOBACTER PYLORI И ПАТОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ: ДЕЙСТВИТЕЛЬНО ЛИ ПУТЬ К СЕРДЦУ ЛЕЖИТ ЧЕРЕЗ ЖЕЛУДОК?

Мартусевич А. К.², Симонова Ж. Г.¹, Тарловская Е. И.¹

В статье приводятся и анализируются данные отечественной и зарубежной литературы о потенциальной связи хеликобактерной инфекции и риска развития и прогрессирования кардиоваскулярной патологии. Рассматриваются имеющиеся статистические доказательства ее существования, эффективность превентивной эрадикационной терапии, а также сведения о вариантах патогенетических механизмов формирования указанной связи. На основании критического анализа данных литературы и некоторых собственных исследований предлагается новая интегральная концепция патогенеза *Helicobacter Pylori*-ассоциированных заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Российский кардиологический журнал 2012, 3 (95): 91–101

Ключевые слова: *Helicobacter Pylori*, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, атеросклероз, патогенез.

На протяжении более 15 лет кардиологами и гастроэнтерологами ведется диалог о наличии и патогенетической сущности между хеликобактерной инфекцией и кардиоваскулярной патологией [1–5]. Импульсом этой дискуссии послужили работы нескольких коллективов исследователей, в частности курируемых М. А. Mendall и R. Pellicano, указавших на возможность существования связи между хеликобактериозом и заболеваниями сердечно-сосудистого профиля (ишемическая болезнь сердца [3, 6–9], инфаркт миокарда [9], ишемический инсульт [4, 10, 11] и др.), однако природа этой корреляции до настоящего времени практически не ясна. Следует подчеркнуть, что абсолютное большинство публикаций, посвященных указанной тематике, ориентировано на обнаружение и объективизацию статистических данных о распространенности различной кардиоваскулярной патологии в зависимости от инфицирования пациентов изучаемым агентом [6, 12–14], причем имеют место диаметрально противоположные мнения по данному вопросу [3, 15, 16]. С другой стороны, как в отечественной, так и в зарубежной литературе приводятся лишь единичные гипотезы о патогенетическом механизме выявленного факта [17, 18], тогда как большинство исследователей ограничиваются только суждением о «потенциальной иммунной либо воспалительной» природе явления. Поэтому необходим комплексный анализ проблемы с учетом клинко-эпидемиологических данных, известных сведений о патофизиологических и патохимических сдвигах при сочетании хеликобактерной инфекции и заболеваний кардиологического профиля, а также информации о патогенных свойствах самого *Helicobacter Pylori* (*Hp*).

Краткая характеристика начального этапа исследований

Впервые идея о возможном существовании связи хеликобактериоза и кардиоваскулярной патологии возникла в начале 90 гг. прошлого столетия. Результатом этих изысканий стали публикации М. А. Mendall, R. Pellicano и пред-

¹ ГОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия», Киров, Россия; ² ФГБУ «Нижегородский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии», Нижний Новгород, Россия.

Мартусевич А. К.* – к. м. н., проф. РАЕН, с. н. с. отделения экспериментальной медицины ФГУ «ННИИТО»; Симонова Ж. Г. – к. м. н., асс. каф. госпитальной терапии; Тарловская Е. И. – д. м. н., проф. кафедры госпитальной терапии, член правления Всероссийского научного общества кардиологов.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): cryst-mart@yandex.ru

Hp – *Helicobacter Pylori*, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Рукопись получена 15.03.2012

Принята к публикации 16.04.2012

ставителями их научных школ серии работ, посвященных анализу распространенности *Hp* в популяции [4, 13], частоте инфицированности данным микроорганизмом пациентов с острым (инсульт, инфаркт миокарда [4, 9, 11]) и хронических (атеросклероз крупных и мелких сосудов, ишемическая болезнь сердца, кардиальный синдром Х и др. [3, 7, 19, 20]) заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также эмпирическому сопоставлению роли хеликобактериоза в патогенезе различной патологии кардиологического профиля [4, 7, 12, 21]. Кроме того, интерес представляет цикл публикаций, в которых приводится оценка сдвигов метаболического статуса пациентов при ишемической болезни сердца и сосудов, в частности, динамика уровня маркеров воспаления (С-реактивного белка [22], фибриногена, сывороточного амилоидного белка А, интерлейкина-6, неоптерина, прокальцитонина [9, 10, 23, 24]). Однако важно отметить, что в большинстве случаев указанные биохимические и иммунологические показатели сопоставлялись с содержанием анти-*Hp*-антител, прежде всего, иммуноглобулинов класса G [14, 25, 26]. Следует подчеркнуть, что использование анти-*Hp*-антител в качестве основных индикаторов хеликобактерной инфекции является преобладающей тенденцией, хотя, в соответствии с современными представлениями, для постановки диагноза «хеликобактериоз» и оценки активности процесса сейчас обязательно в гастроэнтерологической практике применение не менее чем двух методов определения контаминации слизистой оболочки желудка *Hp*, в числе которых особую ценность имеет морфологическое исследование последней, в дальнейшем служащей источником системного хеликобактериоза [2]. Хотя некоторыми авторами производится оценка наличия ДНК искомого микроорганизма (преимущественно – методами полимеразной цепной реакции) [10, 16], но эти материалы единичны и преимущественно касаются выявления бактерии в биоптатах сосудов [16, 27] либо в атеросклеротических бляш-

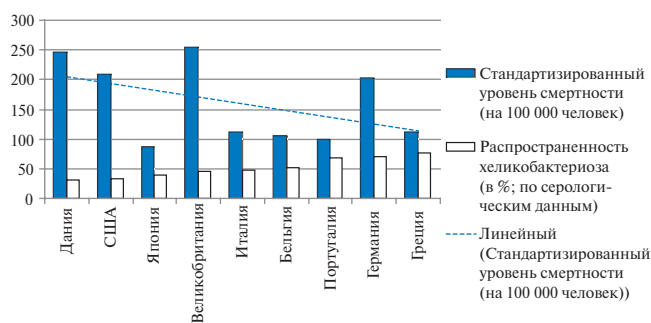


Рис. 1. Соотношение распространенности инфекции *H. pylori* и стандартизированного уровня смертности от ишемической болезни сердца в европейских странах [37].

ках [11, 13]. В то же время учет только анти-*H. pylori*-антител (в том числе — IgG) не позволяет фиксировать активную инфекцию и даже присутствие *H. pylori*, а лишь свидетельствует о перенесенном (или хронизировавшемся?) процессе.

Определенный интерес также представляет анализ роли нескольких микроорганизмов-кандидатов, способных выступать в качестве факторов, провоцирующих развитие хронической патологии сердечно-сосудистой системы, прежде всего — атеросклероза. В эту группу, кроме *H. pylori*, входят *Chlamydia pneumoniae*, цитомегаловирус, вирусы герпеса, Коксаки, возбудители одонтогенной инфекции [24, 28–30]. Указанные микроорганизмы относятся к различным биотопам организма: *H. pylori* — к желудочно-кишечному тракту; хламидия является одним из патогенных агентов, могущих присутствовать в легких; цитомегаловирус преимущественно служит представителем урогенитальной и назо-фарингеальной зоны; наконец, вирус простого герпеса способен персистировать в различных биотопах, в частности, нейроглии. В этом плане абсолютным большинством исследователей признается участие *Chlamydia pneumoniae* в механизме развития атеросклероза и ишемической болезни сердца [15, 29, 30], тогда как отношение к *H. pylori* неоднозначно [3, 6, 31].

Особое значение в решении вопроса о существовании искомой связи между хеликобактерной инфекцией и заболеваниями сердечно-сосудистой системы имеет результативность эмпирического применения эрадикационной терапии у пациентов кардиологического профиля. Подобный аспект проблемы также анализируется на протяжении длительного времени [20, 24, 32, 33], и в этом направлении достигнут определенный прогресс. Так, R. Choussat et al. показана принципиальная эффективность данного направления в общей тактике ведения больных, перенесших острый коронарный эпизод [24].

Несмотря на приведенные выше сведения, краеугольным камнем проблемы является формирование четкого патогенетического обоснования участия *H. pylori* в механизме развития и/или прогрессирования сердечно-сосудистой патологии. Предпринимаемые в настоящее время попытки создания подобной патогенетической схемы в большинстве случаев ограничиваются либо общими механизмами

(активация аутоиммунного процесса, формирование системного воспаления и т.д. [9, 23, 24], либо касаются только отдельной нозологии (в частности, кардиального синдрома Х [18]. В то же время в литературе описан целый ряд факторов, обеспечивающих патогенность изучаемого микроорганизма, однако они преимущественно ориентированы на уточнение вирулентности бактерий для тканей гастродуоденальной зоны [34–36]. С другой стороны, некоторые механизмы носят универсальный характер и могут принимать участие в патогенезе внежелудочных проявлений хеликобактериоза, в т.ч. связанных с патологией сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, имеющиеся данные относительно участия *H. pylori* в развитии и прогрессировании кардиоваскулярных заболеваний, нуждаясь в дальнейшей верификации и расширении, позволяют сформировать общие представления о реальности искомой взаимосвязи и предложить некоторые новые патогенетические механизмы формирования острой и хронической патологии сердца и сосудов.

Анализ данных сероэпидемиологических исследований

Как указывалось ранее, значительный объем работ по рассматриваемой проблеме касался раскрытия роли *H. pylori* как одного из этиологических факторов развития и/или прогрессирования острой и хронической патологии сердечно-сосудистой системы. Так, P. Patel, M. A. Mendall et al. в одной из первых публикаций на основании обследования 388 жителей Лондона (возраст 50–69 лет) обнаружили выраженные ишемические изменения миокарда либо перенесенный инфаркт у 47 из них (12,1%), причем в 76,6% случаев (36 пациентов) дополнительно выявляли серопозитивность по хеликобактериозу [8]. Эти результаты дали возможность авторам подтвердить наличие связи между искомыми явлениями, механизмом которых они считали дефицит провоспалительного ответа организма больных.

В более крупной по масштабам работе Q. D. Sandifer et al., опубликованной в том же издании, приведено графическое сопоставление стандартизированного уровня смертности от ишемической болезни сердца в 9 европейских странах и частоты выявления у этих пациентов антител к *H. pylori* (рис. 1). Проведенный регрессионный анализ указал на обратную зависимость этих параметров [37].

С другой стороны, в более поздней статье V. Pascari et al. на достаточно большом клиническом материале с высоким уровнем статистической значимости подтверждена изучаемая патогенетическая связь ($p=0,004$), причем она получена преимущественно за счет CagA-позитивных штаммов бактерии ($p=0,0002$) [7]. В случае обнаружения CagA-негативных штаммов была найдена обратная тенденция (рис. 2). В дальнейшем эти данные были частично подтверждены A. Pietroiu et al., в работе которых продемонстрирована статистически значимая связь CagA-серопозитивности и ишемического, но не эмболического инсульта крупных сосудов (рис. 3) [11].

Приоритет доказательности в современной медицине предопределил возможность получения однозначного

ответа на решаемый вопрос путем применения технологий мета-анализа, позволяющих объединять исследования различных авторов для повышения достоверности результата. Недавно S. Zhang et al. был опубликован мета-анализ данных по связи *Hp*-инфекции и ишемизации миокарда с привлечением информации систем Medline, EMBASE, CBMdisc, CNKI и Cochrane Collaboration database, включавший сведения по 26 исследованиям дизайна «случай-контроль» (11 – по ишемическому инсульту и 15 – по ишемической болезни сердца) [5]. Установлено, что относительный риск для вирулентных штаммов *Hp* по ишемическому инсульту и ишемической болезни сердца в популяции китайцев и кавказцев составляет 2,68 (95% ДИ: 2,20–3,27) и 2,11 (95% ДИ: 1,70–2,62), соответственно (рис. 4).

Интересно, что если для изучаемого микроорганизма роль в патогенезе хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы крайне дискуссионна, то данные о том, что хеликобактериоз в большей степени модифицирует течение острых коронарных событий в последние годы приводятся часто и не находят опровержения. В частности, С. В. Логиновым с соавт. постулируется, что наличие *Hp*-инфекции является независимым фактором, повышающим вероятность развития желудочковой экстрасистолии, что, по мнению авторов, проявляется активацией пула провоспалительных цитокинов и сдвигами вегетативной регуляции, в том числе возникающими при гастроэзофагеальных рефлюксах [38]. В то же время еще С. Colizzi et al. показано, что титр антител к *Hp* не коррелирует с частотой возникновения нестабильной стенокардии [28], тогда как Т. Rechciński et al. обнаружил резкое нарастание их титра при развитии подобного состояния, а также появление в сыворотке крови больных специфических и неспецифических антигенов бактерии [25]. При этом, по мнению М. Diomedi et al. и М. Miyazaki et al., участие в указанном патологическом процессе непосредственно связано с присутствием у выделенного штамма CagA-позитивности [39, 40]. F. Franceschi et al. в крупном исследовании, основанном на собственном материале (38 пациентов с нестабильной стенокардией, 25 – со стабильной, 21 – с физиологической проходимость коронарных артерий и 50 здоровых добровольцев) и мета-анализе 4241 случаев (9 обширных триалов) установили, что титр анти-CagA-антител при нестабильной стенокардии статистически значимо выше, чем при стабильном процессе ($p < 0,02$) и при нормальном состоянии сосудов сердца ($p < 0,01$) [13]. По данным мета-анализа, относительный риск острого коронарного инцидента при CagA-серопозитивности составляет 1,34 (95% ДИ: 1,15–1,58; $p = 0,0003$). Аналогичные результаты представлены в описанном ранее мета-анализе, выполненном S. Zhang et al. [5].

Таким образом, данные сероэпидемиологических исследований достаточно противоречивы и не позволяют с уверенностью утверждать о значимой роли *Hp* в патогенезе кардиоваскулярной патологии, хотя указывают на важность учета CagA-статуса бактерии.

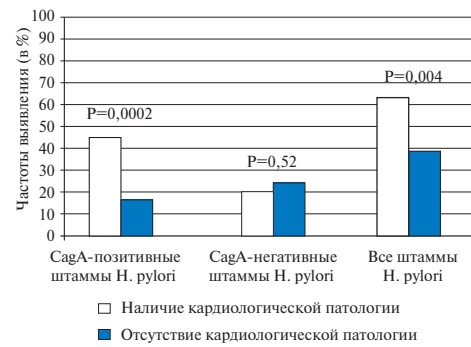


Рис. 2. Распространенность инфекции *Hp* у пациентов кардиологического профиля с учетом наличия CagA-позитивных штаммов бактерии [7].

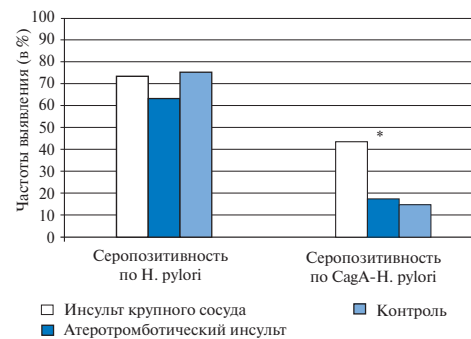


Рис. 3. Частота выявления *Hp*-инфекции у пациентов с ишемическим инсультом различного генеза в зависимости от CagA-статуса бактерии [11].

	Степень значимости в мета-анализе (относительное количество пациентов)	OR (95% CI)
Группа 1. Жители Китая		
Li Y.J., 2001	6,90	3,44 (1,66; 7,11)
Liu X.R., 2003	9,29	1,18 (0,53; 2,63)
Wu X.X., 2003	9,49	2,06 (1,03; 4,11)
Wang Y.M., 2004	6,22	3,09 (1,40; 6,82)
Sun Y.Y., 2006	6,93	3,88 (1,90; 7,93)
Wang Y., 2006	8,11	2,66 (1,32; 5,36)
Li X.H., 2007	4,13	3,29 (1,25; 8,64)
Под итог	51,06	2,65 (2,00; 3,52)
Группа 2. Жители Кавказа		
Majka, 2002	9,67	2,66 (1,40; 5,04)
Pietrojusti, 2002	12,44	3,43 (2,01; 5,86)
Gabrielli, 2004	13,13	2,40 (1,37; 4,22)
Preusch, 2004	13,70	2,40 (1,40; 4,09)
Под итог	48,94	2,71 (2,05; 3,59)
ИТОГ	100	2,68 (2,20; 3,27)

Рис. 4. Результаты мета-анализа относительного риска ишемического инсульта и ИБС с учетом *Hp*-инфицирования [5].

Источник	Антибиотикотерапия	Плацебо	OR (95% ДИ)
Gubta et al.	1/40	1/20	0,49 (0,03; 8,22)
ACADEMIC	5/150	4/152	1,28 (0,34; 4,85)
ROXIS	2/102	5/100	0,38 (0,07; 2,01)
CLARIFY	4/74	1/74	4,17 (0,46; 38,24)
Leowattana et al.	1/43	1/41	0,95 (0,05; 15,75)
STAMINA	5/111	5/107	0,96 (0,27; 3,42)
ANTIBIO	28/431	26/437	1,10 (0,53; 1,91)
AZACS	23/716	29/723	0,79 (0,45; 1,39)
WIZARD	175/3866	186/3856	0,93 (0,75; 1,14)
ACES	142/2004	133/2008	1,08 (0,84; 1,37)
PROVE-IT	64/2075	50/2086	1,30 (0,89; 1,90)
В целом	450/9613	443/9604	1,02 (0,90; 1,16)

Панель А. Эффективность антибиотикотерапии в профилактике коронарогенной летальности (количество случаев/количество наблюдавшихся пациентов).

Источник	Антибиотикотерапия	Плацебо	OR (95% ДИ)
Gubta et al.	4/43	5/41	0,60 (0,16; 2,30)
ACADEMIC	12/150	13/152	0,93 (0,41; 2,11)
ROXIS	5/102	9/100	0,63 (0,22; 1,85)
CLARIFY	10/74	25/74	0,31 (0,14; 0,70)
Leowattana et al.	2/40	4/20	0,21 (0,02; 1,27)
STAMINA	23/111	31/107	0,54 (0,34; 1,19)
ANTIBIO	94/431	82/437	1,21 (0,87; 1,58)
AZACS	250/3866	256/3856	0,97 (0,82; 1,15)
WIZARD	186/2004	195/2008	1,01 (0,81; 1,25)
ACES	230/2076	245/2086	0,93 (0,77; 1,13)
PROVE-IT	817/8907	857/8881	0,91 (0,76; 1,07)
В целом	4/43	5/41	0,60 (0,16; 2,30)

Панель Б. Эффективность антибиотикотерапии в профилактике острых коронарных инцидентов (количество случаев/количество наблюдавшихся пациентов).

Рис. 5. Эффективность эрадикационной терапии в отношении профилактики острых коронарных инцидентов и коронарогенной смерти [32].

Эмпирическая эрадикационная терапия у пациентов кардиологического профиля

Со времен Гиппократов до наших дней оптимальным доказательством правильности разработанных теоретических положений о патогенезе заболевания, методах ее диагностики и стратегии лечения является эффективность последнего (принцип «ex juvantibus»). С этих позиций, лучшим обоснованием участия *Hp* в развитии и/или прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний является результативность эрадикационной терапии, обеспечивающей полноценную деконтаминацию слизистой оболочки желудка по изучаемому микроорганизму. Поэтому логично, что мысль о возможности применения подобного подхода для уточнения наличия связи хеликобактерной инфекции и кардиоваскулярной патологии была высказана почти сразу после постановки М.А. Mendall et al. данной проблемы. Так, уже в работе В.С. Delaney et al. (1996) была показана одна из первых попыток реализации этой идеи, не подтвердившая ценность проведения эрадикационной терапии в снижении кардиоваскулярного риска [6]. В дальнейшем актуальность этих сведений была подчеркнута в проблемной статье R. Pellicano et al., который трактовал подобный аспект как наиболее перспективный в решении центрального вопроса проблемы [14].

В конце XX – начале XXI века в зарубежной литературе появился ряд обзоров, обобщающих результаты применения эрадикационной терапии у больных кардиологического профиля [20, 24, 32, 33], причем их авторы пришли к противоположным заключениям. В частности, Z. Grabczewska и E. Nartowicz, анализируя сведения двух польских работ, посвященных применению антибиотиков (азитромицин, рокситромицин) как фактора вторичной профилактики острых коронарных синдромов у пациентов, перенесших инфаркт миокарда либо эпизод нестабильной стенокардии, показали значительное снижение частоты рецидивных инцидентов [29]. М. Kowalski et al. в плацебо-контролируемом исследовании подтвердили значимость

удаления микроорганизма из слизистой оболочки желудка в предупреждении повторного развития коронарной недостаточности после выполнения перкутанной коронаропластики (риск его возникновения 22% vs 41%) [41]. Механизмом подобного эффекта авторы считают устранение системного хронического воспаления, а также торможение синтеза и высвобождения провоспалительных цитокинов. Интересно заметить, что в данном исследовании у пациентов, имеющих антитела только к *Chlamydia pneumoniae*, но не к хеликобактеру, указанного выше действия антибиотикотерапии не обнаружено. Для осуществления эрадикации использовали схему, включающую кларитромицин, амоксициллин и омепразол (продолжительность курса лечения – 1 неделя).

Одним из наиболее крупных (n=325) проспективных исследований, посвященных оценке эффективности антибиотикотерапии при проведении вторичной профилактики острых коронарных событий стал триал «STAMINA» [33]. Дизайн работы включал рандомизацию пациентов с острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией на 3 группы, представители первой из которых получали плацебо, второй – схему «амоксициллин (500 мг 2 раза в сутки) + метронидазол (400 мг 2 раза в сутки) + омепразол (20 мг 2 раза в сутки)». Больным третьей группы в приведенной для второй группы схеме амоксициллин был заменен на азитромицин в аналогичной дозировке. Общая продолжительность курса эрадикации также составила 1 неделю. По завершении 1 года наблюдения частота острых коронарных эпизодов и кардиогенная летальность пациентов второй и третьей групп была на 36% ниже по сравнению с больными первой группы (p=0,02). Межгрупповые различия начали наблюдаться уже через 3 месяца после эрадикации. Показано, что замена антибиотика не влияет на результат лечения. Кроме того, представляет интерес тот факт, что уровень антихеликобактерных и антихламидийных антител не коррелировал с эффективностью антибиотикотерапии.

В самом обширном из найденных нами мета-анализе, выполненном R. Andraws et al., на материале 11 из 110 рассмотренных статей (общее количество больных – 19217) были получены диаметрально противоположные приведенные ранее результаты [32]. Данные, извлеченные исследователями из баз MEDLINE и Cochrane Central Register of Controlled Trials (период поиска: 1966 – апрель 2005), отображены на рисунке 5. На основании анализа установлено, что уровень коронарной летальности в группах больных, получавших и не получавших антибиотики, практически одинаков (4,7% vs 4,6%; odds ratio [OR] = 1,02; 95%-й доверительный интервал [ДИ] = 0,89–1,16; $p=0,83$). Аналогичные тенденции обнаружены для острого инфаркта миокарда (5,0% vs 5,4%; OR = 0,92; 95%-й ДИ = 0,81–1,04; $p=0,19$), а также совокупно для всех коронарных инцидентов (9,2% vs 9,6%; OR = 0,91; 95%-й ДИ = 0,76–1,07; $p=0,25$). Таким образом, выполненный мета-анализ опровергает значимость антибиотикотерапии в комплексе вторичной профилактики кардиоваскулярных событий.

Наконец, в комплексном обзоре R. Pellicano et al., целью которого являлась интегральная оценка *Hp* как потенциальной «мишени» терапевтической стратегии у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), утверждается необходимость эрадикационной терапии как фактора, обеспечивающего снижение частоты коронарных эпизодов у лиц с хеликобактерной инфекцией [14]. В то же время авторами подчеркивается принципиальная важность организации крупных многоцентровых исследований для окончательного решения вопроса о включении данных препаратов в общую концепцию ведения больных кардиологического профиля.

Кажущаяся противоречивость результатов проведенных исследований, по нашему мнению, может быть связана с тем, что в работах, касающихся антибиотикотерапии в лечении пациентов с ИБС, использовались лекарственные средства, не обеспечивающие полноценной эрадикации, и не проводился контроль последней. Так, в соответствии с современными стандартами, эрадикация должна осуществляться с применением как минимум трехкомпонентной схемы [2]. В случае применения рекомендованных комбинаций препаратов (например, в варианте «2 антибиотика+ингибитор протонной помпы» [32, 33]), требуемое снижение частоты развития повторных коронарных инцидентов имеет место, достигая 38% [33].

Рекомендации гастроэнтерологов нашей страны относительно включения эрадикационной терапии в комплекс лечения больных кардиологического профиля осторожны [1], что, по-видимому, связано с отсутствием достаточного опыта ведения подобного контингента пациентов с сочетанной патологией желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы.

В целом, анализ эффективности эмпирической эрадикационной терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях дает обнадеживающие результаты, однако эти сведения нуждаются в дополнительном подтверждении с пози-

ций доказательной медицины. Положительный ответ на рассматриваемый вопрос способен существенно трансформировать тактику ведения больных кардиологического профиля и, прежде всего, имеющих острые нарушения сердечной деятельности.

Основные концепции участия *Helicobacter pylori* в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний

Сведения о патогенетических механизмах, потенциально реализующих роль изучаемого микроорганизма в возникновении и/или прогрессировании кардиоваскулярной патологии, скудны и отрывочны [9, 24]. Достаточно подробные данные приводятся лишь в недавних единичных работах [18]. В соответствии с предложенной авторами концепции, основным механизмом эффекта *Hp* в отношении сердечно-сосудистой системы является эндотелиальная дисфункция, обусловленная структурно-функциональными нарушениями эндотелиоцитов в результате воспаления (рис. 6). Наиболее значимыми агентами, непосредственно модулирующими эластические свойства сосудов и определяющими развитие воспаления, являются провоспалительные цитокины, молекулы клеточной адгезии, факторы роста и белки острой фазы. Активация синтеза и выделения под влиянием хеликобактера указанных биологически активных метаболитов, по мнению Y. Rasmi, S. Raeisi способна вызывать воспалительные и пролиферативные изменения стенок сосудов, что является триггерным фактором в патогенезе кардиального синдрома X [18].

С приведенной точкой зрения в целом соглашаются В.А. Исаков и И.В. Домарадский [2], а также С.В. Логинов с соавт. [38], указывающие на роль системных сдвигов уровня провоспалительных цитокинов при инфекции *Hp* в формировании электрической нестабильности миокарда, но они подчеркивают участие других независимых механизмов этих патологических состояний (вегетативная дисфункция, нарушение метаболизма миокарда). Спектр цитокинов, на содержание которых потенциально оказывает влияние изучаемый микроорганизм, известен достаточно давно и представлен TNF-альфа, IL-6 и IL-8 [10, 30, 42]. Высвобождение в системный кровоток данных соединений индуцирует острофазовый ответ [19,22,33], аналогичный развивающемуся при травмах, операциях и других ургентных состояниях, будучи частным проявлением общего адаптационного синдрома. Метаболические сдвиги крови при хеликобактериозе также неспецифичны и включают нарастание уровня С-реактивного белка, сиаловых кислот, лейкоцитоз, а также снижение концентрации холестерина и липопротеинов высокой плотности [10, 22, 25]. Изменение уровня фибриногена при рассматриваемой патологии вариабельно и признается не всеми исследователями. Так, P. Patel et.al. обнаружено повышение данного показателя на 6% в случае наличия *Hp*-инфекции в группах лиц, сопоставимых по возрасту, половой структуре, курению, социально-экономическому статусу и индексу массы тела [8]. Напротив, в публикациях



Рис. 6. Обобщенная патогенетическая схема участия *Hp* в патогенезе кардиального синдрома X [18].

N. O. Gering et al., а также обширных по объему материала работ L. J. Murray et al. и T. A. McDonagh приводятся сведения об отсутствии значимых различий уровня фибриногена крови в зависимости от контаминации слизистой оболочки желудка *Hp* [14].

В качестве альтернативного пути участия микроорганизма в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ишемической болезни сердца, предлагается дефицит витаминов B_6 , B_{12} и фолата, обусловленный деятельностью бактерии и приводящий к нарастанию уровня гомоцистеинемии, а также формированию перекрестной реактивности к бактериальным и человеческим белкам теплового шока [17, 30].

Отдельным, имеющим принципиальную важность, с наших позиций, аспектом патогенного эффекта *Hp* в отношении сердечно-сосудистой системы является постулируемая R. Pellicano et al. способность микроорганизма вызывать агрегацию тромбоцитов и стимулировать прокоагулянтную активность компонентов крови [42]. С учетом этого, изучаемая бактерия потенциально может являться триггерным агентом в развитии острых и хронических заболеваний сердца и сосудов ишемического генеза, а также атеросклероза. Экспериментальные исследования на мышах позволили подтвердить влияние *Hp* на процесс агрегации тромбоцитов и других клеток крови [14], но, в отличие от *Chlamidia pneumoniae*, данный микроорганизм не был найден в атеросклеротических бляшках, что дополнительно подчеркивает его преобладающее значение в развитии острых коронарных (ОИМ) и цереброваскулярных (инсульт) заболеваний [42]. При этом молекулярные механизмы указанных проагрегационных свойств бактерии могут реализовываться посредством специфических молекул адгезии (L- и P-селектины), фактора Виллебранда и гликопротеина Ib [43].

В пользу *Hp* как нового этиологического агента ИБС свидетельствует совокупность биологических свойств бактерии, позволяющая отнести ее, наряду с *Chlamidia pneumoniae*, цитомегаловирусом и вирусом герпеса, к группе медленных латентных инфекций, общим механизмом пато-

генного эффекта которых служит персистирующее воспаление с развитием синдрома системного воспалительного ответа [3]. Однако проведение эрадикационной терапии далеко не во всех случаях способно устранить данный фактор риска [24, 32], что более подробно раскрыто в соответствующем разделе. Важно лишь подчеркнуть, что осуществление полноценной эрадикации позволяет достигнуть снижения уровня маркеров хронического воспаления и провоспалительных цитокинов [41]. Это косвенно подтверждает участие указанных механизмов в реализации кардиотропных эффектов *Hp*.

Следует отметить, что исследователями практически упускается из внимания характеристика факторов патогенности самого *Hp*, которые достаточно многочисленны и могут быть разделены по функционально-морфологическим признакам на несколько групп (рис. 7). Проведенный анализ данных факторов позволил выявить среди них «кандидатов» для включения в интегральный механизм воздействия бактерий на сердечно-сосудистую систему.

Несомненно, наиболее значимым фактором патогенности, признаваемым абсолютным большинством специалистов, является продукт реализации cytotoxin-associated gene A — белок CagA [11, 34, 36]. На статистическом уровне показана его значимость в развитии многих острых и хронических заболеваний кардиоваскулярной системы [4, 5, 13, 20, 39]. Однако в работах кардиологического профиля практически отсутствуют сведения о путях реализации его патогенных свойств. Бактериологическими исследованиями показано, что молекулярной «мишенью» балка CagA в клетках организма служит цитоскелет, прежде всего — его актиновый компонент (рис. 8) [36, 44, 45]. Установлено, что CagA — ассоциированная модификация актина, влияющая на его сократительную активность (рис. 9), опосредуясь через особый каскадный механизм, включающий специфические белки-транспортёры (в частности, CagF [45]) и медиаторное звено, представленное энзимными и неэнзимными компонентами [36]. Дополнительно обнаружено, что принципиально возможна блокада реализации данного патомедиаторного ансамбля путем ингибирования некоторых клеточных киназ (в частности, Src [45]). Кроме указанного выше основного эффекта, белок CagA способен вызывать индукцию синтеза IL-8 [44], а также воздействовать на содержание и активность ростовых и проапоптотических факторов эукариотической клетки [34]. Все вышеперечисленное позволяет характеризовать CagA-протеин как один из наиболее значимых агентов, обеспечивающих кардиопатогенность *Hp*.

Другим фактором, потенциально обуславливающим провоспалительный эффект микроорганизма, является липополисахарид клеточной стенки бактерии. В то же время роль данного агента неоднозначна. С. Colizzi et al. в исследованиях in vitro обнаружили, что гиперреактивность моноцитов человека по отношению к липополисахариду не коррелирует с уровнем антихеликобактерных антител у данного индивида, а также концентрацией IL-6 в крови [28].



Рис. 7. Совокупность факторов вирулентности *Hp*.

Третий фактор патогенности бактерии — поверхностные белки. Выступая в качестве эпитопа, они во многих случаях способны провоцировать развитие аутоиммунного процесса вследствие перекрестного реагирования бактериальных и человеческих антител, что может приводить к поражению эндотелиоцитов и миоцитов [30]. На реальность возникновения рассмотренной кросс-реакции указывали в своей работе еще D. Birnie et al., установившие наличие подобного механизма для БТШ-65 бактерии и миоцитов [17]. Клиническое подтверждение этому факту приведено M. C. Maug et al. относительно пациентов с инсультом [30].

Кроме рассмотренных факторов, существенную роль в реализации кардиотропного эффекта *Hp* могут играть система экзосекреции микроорганизма, продуцирующая широкий спектр литических ферментов (протеазы, липазы, муциназы и др.), а также уреазная активность изучаемой бактерии, не компенсированная практически нейтральной средой, гомеостазированной в крови, по сравнению с кислым содержимым желудка (pH 1,5–4,0) — естественным биотопом *Hp*.

Интегральная концепция механизмов патогенного действия *Helicobacter pylori* в отношении сердечно-сосудистой системы

Большинство предложенных ранее концепций, в том числе описанных в предыдущем разделе, ориентированы на принятие реакции макроорганизма на хеликобактериоз как основы патогенеза рассматриваемой группы заболеваний. В то же время роль факторов вирулентности самого микроорганизма — патогена практически не учитывается. Хотя сейчас имеются сведения об их многочисленности (рис. 9), но далеко не все из них могут принимать участие в развитии сердечно-сосудистой патологии. С наших позиций, наиболее оптимальным в раскрытии комплексного патогенеза *Hp*-ассоциированных заболеваний сердечно-

сосудистой системы является подход к оценке взаимодействия в системе «бактерия — макроорганизм». Его основой служит исследование результативности запуска факторами вирулентности микроорганизма известных звеньев патогенеза кардиоваскулярной дисфункции. В целом можно выделить несколько основных триггеров формирования *Hp* — зависимых заболеваний сердечно-сосудистой системы:

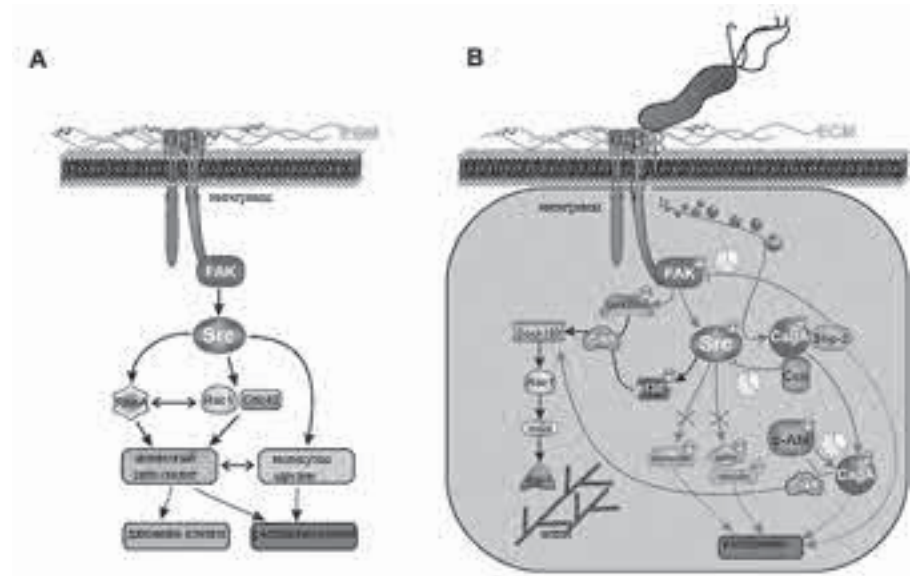
- основной фактор патогенности — белок CagA;
- физико-химические факторы (результат уреазной активности бактерии);
- транслокация микроорганизма в системный кровоток;
- специфический антителогенез;
- стимуляция *Hp* синтеза цитокинов;
- хеликобактериоз — индуцированные нарушения пищеварения;
- коагулогенная и кристаллогенная активность микроорганизма;
- синтез и выделение, в т.ч. через систему секреции, экзотоксинов и экзоферментов.

Интегральная схема многогранного патогенного действия микроорганизма в отношении сердечно-сосудистой системы человека представлена на рисунке 10. Римскими цифрами на ней обозначены отдельные основные патогенетические цепи, достаточно специфично развивающиеся в результате реализации конкретного фактора вирулентности *Hp*. Так, превалирующую роль, по нашему мнению, играют антителогенез, действие цитокинов и модуляторов системного воспаления. Среди запускающих патохимический каскад молекулярных агентов, продуцируемых самим микроорганизмом, основным эффектором является белок CagA — продукт реализации соответствующего гена, рассматриваемого как «островок патогенности» *Hp* [11, 34].

и инсульта, возникших в результате транслокации *Nr* из гастродуоденальной зоны.

В наших предшествующих исследованиях, посвященных изучению кристаллогенных свойств биологических жидкостей при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, представлены сведения о существенном их нарастании в желудочной слизи при присутствии в них рассматриваемого микроорганизма [48, 49], что косвенно указывает на его выраженную кристаллогенную активность, которая может быть результатом как особенностей поверхности бактерии, так и быть обусловлена выделением последней соединений, обеспечивающих указанный эффект. Реализация данного явления *in vivo* способна стать дополнительным механизмом тромбогенности *Hp*-инфекции, повышающей риск острых сосудистых катастроф.

С наших позиций, раскрывая патогенез сердечно-сосудистых заболеваний как инфекционного процесса, также следует учитывать не только вирулентность самого микроорганизма, но и роль его микроокружения, в частности, участие феномена бактериального антагонизма. Так, установлено, что в условиях желудочно-кишечного тракта показанные ранее проапоптотический и актин-модифицирующий эффекты хеликобактера могут быть блокированы некоторыми штаммами *Pseudomonas aeruginosa* [50], которые отсутствуют в сосудистом русле. Поэтому приведенные механизмы могут в полной мере реализоваться в отношении кардиоваскулярной системы — прежде всего при транслокации микроорганизма — и играть значимую роль в развитии ее хронической дис-



98



Рис. 9. Влияние *Hr* на сократимость миоцита [45].
Примечание: FA – молекулы адгезии.



Рис. 10. Патогенетические механизмы развития и прогрессирования *Hr*-ассоциированных заболеваний сердечно-сосудистой системы.

функции, в том числе в плане формирования эндотелиальных нарушений (активации апоптоза [34]) и недостаточности сократительной деятельности миокарда (инактивация актина [45]).

В целом, потенциальные механизмы кардиопатогенного действия *Нр* многогранны и включают варианты, способные реализовываться как параллельно, так и самостоятельно, приводя к формированию острых и хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Заключение

Следует признать, что на сегодня проблема участия *Нр* в патогенезе кардиоваскулярной патологии далека от своего решения. Данные сероэпидемиологических исследований, а также попытка эмпирического ответа на рассматриваемый вопрос не дают возможности составить однозначное мнение, однако изучение биологических свойств бактерии и характера взаимодействия в системе «микроорганизм — макроорганизм» позволяют сформировать еди-

ную гипотетическую схему комплексного патогенеза *Нр*-ассоциированной дисфункции сердца и сосудов, которая нуждается в дальнейшей проверке, обосновании и уточнении. Следует отметить, что позиция R. Pellicano et al. относительно направлений дальнейших исследований, опубликованная еще в 2003 году [14], сохраняет свою актуальность и по сей день. Авторы в качестве перспектив выделяют:

1. Необходимость организации крупных проспективных исследований по уточнению корреляции *Нр*-статуса индивида и риска возникновения острых и хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы.

2. Значимость триалов по оценке эффективности эрадикационной терапии в первичной и вторичной профилактике кардиоваскулярных заболеваний с учетом CagA-позитивности штамма бактерии.

3. Подробное изучение патофизиологии *Нр*-ассоциированных заболеваний кардиологического профиля с привлечением как экспериментальных моделей, так и материала, полученного от здоровых добровольцев и пациентов.

Литература

- Vasil'ev Ju. V. Acid-associated diseases of gastrointestinal tract and coronary artery disease. *Lechawij vrach* 2006; 1: 50–55. Russian (Васильев Ю. В. Кислотозависимые заболевания ЖКТ и ишемическая болезнь сердца. *Лечащий врач* 2006; 1: 50–55).
- Isakov V.A., Domaradskij I.V. *Helicobacteriosis*. Moscow: Medpraktika; 2003. Russian (Исаков В. А., Домарадский И. В. *Хеликобактериоз*. М.: Медпрактика; 2003).
- Camarrota G. et al. *Helicobacter Pylori* is an aetiological factor for ischaemic heart disease: the case against. *Dig. Liver Dis.* 2000; 32 (1): 65–68.
- Mayr M. et al. Increased risk of atherosclerosis is confined to CagA-positive *Helicobacter Pylori* strains: prospective results from the Bruneck study. *Stroke* 2003; 34 (3): 610–615.
- Zhang S. et al. Cytotoxin-associated gene A-seropositive virulent strains of *Helicobacter Pylori* and atherosclerotic diseases: a systematic review. *Chin. Med. J.* 2008; 121 (10): 946–951.
- Delaney B.C., Hobbs F.D., Holder R. Association of *Helicobacter Pylori* infection with coronary heart disease. Eradication of the infection on grounds of cardiovascular risk is not supported by current evidence. *Br. Med. J.* 1996; 312: 251–252.
- Pasceri V. et al. Association of virulent *Helicobacter Pylori* strains with ischemic heart disease. *Circulation* 1998; 97: 1675–1679.
- Patel P. et al. Association of *Helicobacter Pylori* and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *Br. Med. J.* 1995; 311: 711–714.
- Wald N.J. et al. *Helicobacter Pylori* infection and mortality from ischaemic heart disease: negative result from a large, prospective study//*Br. Med. J.* – 1997. – Vol. 315. – P. 1199–1201.
- Monaco C. et al. Persistent systemic inflammation in unstable angina is largely unrelated to the atherothrombotic burden. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45 (2): 238–243.
- Pietrojusti A. et al. Cytotoxin-associated Gene A-positive *Helicobacter Pylori* strains are associated with atherosclerotic stroke. *Circulation* 2002; 106: 580–584.
- Aceti A., Are R., Sabino G. et al. *Helicobacter Pylori*-active infection in patients with acute coronary heart disease. *J. Infect.* 2004; 49: 8–12.
- Franceschi F. et al. CagA antigen of *Helicobacter Pylori* and coronary instability: insight from a clinico-pathological study and a meta-analysis of 4241 cases. *Atherosclerosis* 2009; 202 (2): 535–542.
- Pellicano R. et al. *Helicobacter Pylori* and coronary heart disease: which directions for future studies? *Crit. Rev. Microbiol.* 2003; 29 (4): 351–359.
- Andri R. et al. Prevalence of intimal pathogen burden in acute coronary syndromes. *Z. Kardiol.* 2003; 92 (8): 641–649.
- Conway D.S., Lip G.Y. *Helicobacter Pylori* as the cause of coronary artery restenosis following angioplasty – is the way to a man's heart disease through his stomach? *Dig. Liver Dis.* 2001; 33 (3): 214–216.
- Birnie D. et al. Association between antibodies to mycobacterial heat shock protein 65 and coronary atherosclerosis: possible mechanism of action of *Helicobacter Pylori* in increasing cardiovascular risk. *Heart* 1996; 75 (Suppl. 1): 49.
- Rasmi Y., Raeisi S. Possible role of *Helicobacter Pylori* infection via microvascular dysfunction in cardiac syndrome X. *Cardiol. J.* 2009; 16 (6): 585–587.
- Lanza G.A. et al. Assessment of systemic inflammation and infective pathogen burden in patients with cardiac syndrome X. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94 (1): 40–44.
- Nocente R. et al. Resolution of syndrome X after eradication of virulent CagA-positive *Helicobacter Pylori*. *South Med. J.* 2000; 93 (10): 1022–1023.
- Kratnov A.E., Pavlov O.N. *Helicobacter Pylori* infection and antioxidant protection state at patients with unstable coronary disease. *Jekspierimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija* 2004; 5: 4–9. Russian (Кратнов А. Е., Павлов О. Н. Инфекция *Helicobacter Pylori* и состояние антиоксидантной защиты у пациентов с нестабильным течением ишемической болезни сердца. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2004; 5: 4–9).
- Biasucci L.M. et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999; 99 (7): 855–860.
- Altanavch Ts. et al. Serological markers of Chl. pneumoniae, cytomegalovirus and H. pylori infection in diabetic and non-diabetic patients with unstable angina pectoris. *Cent. Eur. J. Public Health* 2003; 11 (2): 102–106.
- Choussat R. et al. Effect of prior exposure to Chlamydia pneumoniae, *Helicobacter Pylori*, or cytomegalovirus on the degree of inflammation and one-year prognosis of patients with unstable angina pectoris or non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86 (4): 379–384.
- Rechciński T. et al. A comparison of titers of immunoglobulins A and G reacting with *Helicobacter Pylori* antigens in patients with unstable angina and symptomless blood donors. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1999; 102 (5): 973–978.
- Wierzbicki W.B., Hagmeyer K.O. *Helicobacter Pylori*, Chlamydia pneumoniae, and cytomegalovirus: chronic infections and coronary heart disease. *Pharmacotherapy* 2000; 20 (1): 52–63.
- Oshima T. et al. Association of *Helicobacter Pylori* infection with systemic inflammation and endothelial dysfunction in healthy male subjects. *J. Am. Coll. Card.* 2005; 45: 1219–1222.
- Colizzi C. et al. In vitro hyperreactivity to lipopolysaccharide in patients with history of unstable angina is not associated with seropositivity for Cytomegalovirus, *Helicobacter Pylori* and Chlamydia pneumonia. *Cardiologia* 1999; 44 (4): 377–380.
- Grabczewska Z., Nartowicz E. Infections with Chlamydia pneumoniae, *Helicobacter Pylori* or cytomegalovirus and atherosclerosis. *Przegl. Lek.* 1999; 56 (9): 584–587.
- Mayr M. et al. Infections, immunity, and atherosclerosis: associations of antibodies to Chlamydia pneumoniae, *Helicobacter Pylori*, and cytomegalovirus with immune reactions to heat-shock protein 60 and carotid or femoral atherosclerosis. *Circulation* 2000; 102 (8): 833–839.
- Koenig W. et al. Infection with *Helicobacter Pylori* is not a major independent risk factor for stable coronary heart disease: lack of a role of cytotoxin-associated protein A-positive strains and absence of a systemic inflammatory response. *Circulation* 1999; 100 (23): 2326–2331.
- Andrews R., Berger J.S., Brown D.L. Effects of antibiotic therapy on outcomes of patients with coronary artery disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293 (21): 2641–2647.
- Stone A.F.M. et al. Effect of treatment for Chlamydia pneumoniae and *Helicobacter Pylori* on markers of inflammation and cardiac events in patients with acute coronary syndromes: South Thames Trial of Antibiotics in Myocardial Infarction and Unstable Angina (STAMINA). *Circulation* 2002; 106: 1219–1223.

34. Umreda M. et al. *Helicobacter Pylori* CagA causes mitotic impairment and induces chromosomal instability. J. Biol. Chem. 2009; 284 (33): 22166–22172.
35. Waidner B. et al. A novel system of cytoskeletal elements in the human pathogen *Helicobacter Pylori*. PLoS Pathog. 2007; 5 (11): e1000669.
36. Zealter Z. et al. Analysis of detergent-resistant membranes of *Helicobacter Pylori* infected gastric adenocarcinoma cells reveals a role for MARK2/Par1b in CagA-mediated disruption of cellular polarity. Cel. Microbiol. 2008; 10 (3): 781–794.
37. Sandifer Q.D. et al. Association may not be causal. Br. Med. J. 1996; 312: 251.
38. Loginov S.V., Kozlova I.V., Shvarc Ju.G. Myocardium repolarization parameters, cardiac rhythm disorders at patients with association of coronary artery disease and gastroesophageal reflux disease in connection of *Helicobacter Pylori* presence. Vestnik aritmologii 2005; 42: 57–60. Russain (Логинов С.В., Козлова И.В., Шварц Ю.Г. Показатели реполяризации миокарда, нарушения сердечного ритма у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от наличия и степени выраженности хеликобактериоза. Вестник аритмологии 2005; 42: 57–60).
39. Diomed M. et al. CagA-positive *Helicobacter Pylori* strains may influence the natural history of atherosclerotic stroke. Neurology 2004; 63 (5): 800–804.
40. Miyazaki M. et al. Is *Helicobacter Pylori* infection a risk factor for acute coronary syndromes? J. Infect. 2006; 52 (2): 86–91.
41. Kowalski M. et al. Prevalence of *Helicobacter Pylori* infection in coronary artery disease and effect of its eradication on coronary lumen reduction after percutaneous coronary angioplasty. Dig. Liver Dis. 2001; 33 (3): 222–229.
42. Pellicano R. et al. *Helicobacter Pylori*: from the stomach to the heart. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1999; 11 (11): 1335–1337.
43. Weydig C. et al. CagA-independent disruption of adherence junction complexes involves E-cadherin shedding and implies multiple steps in *Helicobacter Pylori* pathogenicity. Exp. Cell Res. 2007; 313 (16): 3459–3471.
44. Brandt S. et al. Use of a novel coinfection system reveals a role for Rac1, H-Ras, and CrkII phosphorylation in *Helicobacter Pylori*-induced host cell actin cytoskeletal rearrangements. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2007; 50: 190–205.
45. Pattis I. et al. The *Helicobacter Pylori* CagF protein is a type IV secretion chaperone-like molecule that binds close to the C-terminal secretion signal of the CagA effector protein. Microbiology 2007; 153: 2896–2909.
46. Kayo S. et al. Oxidized low-density lipoprotein levels circulating in plasma and deposited in the tissues: comparison between *Helicobacter Pylori*-associated gastritis and acute myocardial infarction. Am. Heart J. 2004; 148 (5): 818–825.
47. Martusevich A.K., Zimin Ju.V. Role of physical and chemical processes in «microorganism – human» system. Vestnik Sankt-Peterburgskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii im. I.I. Mechnikova 2008; 3: 112–115. Russain (Мартусевич А.К., Зимин Ю.В. Роль физико-химических процессов в системе «микроорганизм – человек». Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова 2008; 3: 112–115).
48. Martusevich A.K., Kolevatyh E.P. To the question about microorganism-associated crystallogenesis. Vjatskij medicinskij vestnik 2007; 2–3: 8–22. Russain (Мартусевич А.К., Колеватых Е.П. К вопросу о микробной инициации кристаллогенеза. Вятский медицинский вестник 2007; 2–3: 8–22).
49. Martusevich A.K. Potential role of crystallogenic bacterial symbiosis in pathogenesis of complicated peptic ulcer. Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta 2011; 4: 140–141. Russian (Мартусевич А.К. Потенциальная роль кристаллогенного бактериального симбиоза в патогенезе осложненных форм язвенной болезни//Вестник Оренбургского государственного университета. – 2011. – № 4. – С. 140–141).
50. Allen L.-A.H. et al. Phosphoinositide3-kinase mregulates actin polymerization during delayed phagocytosis of *Helicobacter Pylori*. J. Leukoc. Biol. 2005; 78 (1): 220–230.

***Helicobacter pylori* and cardiovascular disease: the road to the heart is through the stomach?**

Martusevich A.K.², Simonova Zh. G.¹, Tarlovskaya E. I.¹

The paper analyses the Russian and international evidence on the potential role of *Helicobacter pylori* infection in the development and progression of cardiovascular disease. The authors discuss the existing statistical evidence of this association, its pathogenetic mechanisms, and the effectiveness of preventive eradication treatment. Based on the literature data and the original research findings, the authors propose a new complex concept of the pathogenesis of *Helicobacter pylori*-associated cardiovascular disease.

Key words: *Helicobacter pylori*, coronary heart disease, myocardial infarction, atherosclerosis, pathogenesis.

Russ J Cardiol 2012, 3 (95): 91–101

¹Kirov State Medical Academy, Kirov, Russia; ²Nizhny Novgorod Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Nizhny Novgorod, Russia.

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИВАЛИРУДИНА ПРИ ЧРЕСКОЖНЫХ ВНУТРИКОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Аверков О. В.

В аналитической статье представлена ключевая информация о механизме действия прямого ингибитора тромбина – бивалирудина. Обсуждаются отличия этого антикоагулянта от нефракционированного и низкомолекулярных гепаринов, фондапаринукса на уровне механизма действия, особенностей фармакокинетики и фармакодинамики. Тезисно изложены основные результаты клинических исследований с бивалирудином и позиции последнего в действующих рекомендательных документах по ведению больных с острым коронарным синдромом. Детально описаны рекомендуемые дозы бивалирудина и практические меры, призванные обеспечить эффективное и безопасное использование препарата.

Российский кардиологический журнал 2012, 3 (95): 102-112

Ключевые слова: острый коронарный синдром, антикоагулянты, бивалирудин, чрескожные коронарные вмешательства.

Множество исследований лекарственных средств и немедикаментозных вмешательств выполнено с целью улучшения помощи больным с острым коронарным синдромом (ОКС). Следствием внедрения основных достижений этих исследований стало существенное снижение риска неблагоприятных исходов при ОКС [1]. Среди этих достижений ключевое положение занимает последовательное совершенствование антитромботического лечения в острый период заболевания. К настоящему времени подобное лечение включает одновременное использование двух антитромбоцитарных препаратов для приема внутрь (аспирин и блокатор $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов – так называемая двойная антитромбоцитарная терапия – ДАТТ), парентеральный антикоагулянт – нефракционированный гепарин (НФГ), один из низкомолекулярных гепаринов (НМГ), фондапаринукс или бивалирудин, вводимый внутривенно или подкожно (табл. 1). Кроме этого, для усиления подобного лечения, нередко используется третий антитромбоцитарный агент – блокатор гликопротеиновых Pb/Pa рецепторов тромбоцитов, вводимый внутривенно в течение нескольких часов или дней в дополнение к аспирину или к ДАТТ. Еще одним достижением в лечении ОКС следует признать внедрение раннего выполнения коронарной ангиографии с реваскуляризацией, преимущественно в виде чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). У больных ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ (ОКСПСТ) выполненное быстро и квалифицированно первичное ЧКВ имеет явные преимущества перед тромболитической терапией, включая снижение риска смерти и рецидива инфаркта миокарда [2]. Большая часть больных ОКС без стойких подъемов сегмента ST (ОКСБПСТ) для улучшения течения болезни также нуждается в выполнении ЧКВ в ближайшие к поступлению в стационар дни [3, 4].

По мере внедрения агрессивного и во многом эффективного антитромботического лечения, возможности дальнейшего снижения риска событий, обусловленных тромбозом, – таких, как смерть и инфаркт миокарда (ИМ), оказа-

Городская клиническая больница № 15 им. О. М. Филатова; РУДН, Москва, Россия.

Аверков О. В. – доцент, заведующий кардиологическим отделением больницы № 15 имени О. М. Филатова, профессор кафедры терапии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): oleg.averkov@gmail.com

ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия, ИМ – инфаркт миокарда, ОКС – острый коронарный синдром, НМГ – низкомолекулярный гепарин, НФГ – нефракционированный гепарин, ОКСБПСТ – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST на ЭКГ, ОКСПСТ – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST на ЭКГ, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 02.05.2012

Принята к публикации 04.05.2012

лись ограниченными. Неоднократно и убедительно показанная связь между развитием кровотечений и повышенной угрозой ишемических событий (ИМ, смерть, инсульт) у больных ОКС [5–7] привлекла внимание к недооцененной ранее стороне антитромботического лечения – его геморрагической безопасности. Поворотным моментом для пересмотра отношения к соотношению эффективности и безопасности антикоагулянтов следует признать результаты крупного исследования OASIS-5, в котором, при сходной с эноксапарином частоте ишемических нефатальных событий, новый антикоагулянт – фондапаринукс – вызвал меньше кровотечений и снизил смертность [8]. Следующим шагом в улучшении лечения больных ОКС, сделанным в направлении обеспечения геморрагической безопасности, оказалось внедрение другого нового антикоагулянта – бивалирудина.

НФГ долгое время был единственным ингибитором тромбина, применяемым при ОКС, несмотря на сомнительность доказательств полезности при использовании его в дополнение к аспирину [9]. Кроме слабости доказательной базы, некоторые из фармакологических характеристик НФГ, среди которых необходимость частого контроля над его действием и способностью вызывать тромбоцитопению с угрожающими жизни последствиями [10], способствовали поиску и внедрению альтернативных стратегий антикоагуляции. К настоящему времени, НМГ, синтетический пентасахарид фондапаринукс и прямой ингибитор тромбина – синтетический олигопептид бивалирудин, пришли на смену НФГ в большинстве клинических ситуаций, требующих частичного подавления системы свертывания крови. Не являются исключением и ОКС, где смена поколений антикоагулянтов прослеживается особенно отчетливо. И если нынешней вершиной эволюции антикоагулянтов в консервативном лечении ОКС следует признать фондапаринукс, то в рамках инвазивной стратегии, предпочтительной в современных условиях у большинства больных, подобную позицию занимает бивалирудин.

Таблица 1

Основные характеристики антикоагулянтов, используемых при ОКС

Свойства	НФГ	Эноксапарин	Фондапаринукс	Бивалирудин
Происхождение	Животное	Животное	Синтетический пентасахарид	Синтетический олигопептид
Активная составляющая	30–35%	40–60%	100%	100%
Связывание с тромбином	Да	Да	Нет	Да (бивалентно)
Зависимость от антитромбина	Да	Да	Да	Нет
Ингибирование тромбина в тромбе	Нет	Да	Да	Да
Неспецифическая связь с белками	Да	Частично	Нет	Нет
Подавление вызванной тромбином активации тромбоцитов	Нет	+/-	+/-	Да
Образование комплекса с 4-м фактором тромбоцитов и риск развития тромбоцитопении	Да	Да	Нет	Нет
Выведение	Эндотелий и почки	Почки	Почки	Протеолиз/20% почки
Выведение, $t_{1/2}$	60–90 мин	270 мин	1020 мин	25 мин
Вариабельность фармакокинетики/фармадинамики	Да	Да, меньше чем у НФГ	Нет	Нет
Лабораторный контроль за показателями коагуляции	Обязателен	Нет	Нет	Нет
Показания	ЧКВ и ОКС	ОКС	ОКС	ЧКВ (в т.ч. при ОКС)

Использование последнего во время ЧКВ у больных ОКСБПСТ, позволяет уменьшить риск кровотечений и отказаться от использования блокаторов GPIIb/IIIa, без потери эффективности на уровне ишемических событий [11], а при выполнении первичных ЧКВ у больных ОКСБПСТ замена сочетания гепарина и блокатора GPIIb/IIIa на бивалирудин привела не только к снижению частоты кровотечений, но и к снижению смертности [12].

Многие из практических аспектов использования бивалирудина при ОКС, такие как дозы и продолжительность введения, лабораторный контроль, возможность и алгоритмы перехода с других антикоагулянтов на бивалирудин, коррекция дозы в случае нарушения функции почек, нуждаются в четком изложении.

Теоретические предпосылки для предпочтительного использования бивалирудина во время ЧКВ у больных ОКС

ОКС в большинстве случаев является клиническим проявлением внутрикоронарного тромбоза, произошедшего на поверхности поврежденной атеросклеротической бляшки. Разрыв бляшки ведет к активации/агрегации тромбоцитов, а также к повышению содержания тканевого фактора и активности факторов свертывания. Тромбин является ключевым ферментом в свертывании крови — он контролирует финальный шаг в этом процессе: превращение фибриногена в фибрин, основу тромба. Более того, тромбин поддерживает процесс свертывания крови еще двумя механизмами. Один из них — усиление его собственного образования через внутренний путь активации, особенно через факторы XI, IX, VIII и X. Второй механизм — активация тромбоцитов. Тромбин связывается с фибрином, продуктами его деградации, субэндотелиальным матриксом и остается активным даже в связанном состоянии. Но в связанном состоянии он не может подвергнуться инактивации комплексом антитромбин/гепарин — процессу, лежащему в основе антитромботического действия

НФГ и его производных (НМГ) [13]. Таким образом, даже при наличии терапевтических концентраций НФГ и его производных в крови, богатый тромбином тромб представляет собой мощнейший резервуар активного тромбина, продолжающего действовать.

В своей структуре тромбин имеет активный участок и два экзоучастка (exosite), один из которых — экзоучасток 1 связывается с фибриногеном, ориентируя последний по отношению к активному участку. Гепарины связываются с экзоучастком 2 на тромбине, а также с антитромбином, образуя комплекс, состоящий из трех компонентов. Этот комплекс необходим для ингибирования тромбина антитромбином. Другими словами, НФГ не обладает собственной активностью против тромбина. Он выступает, скорее, в роли кофактора, облегчающего взаимодействие тромбина и антитромбина, лежащее в основе инактивации тромбина. Сходным образом (но без образования жесткого трехкомпонентного комплекса) НФГ, как и НМГ, и как фондапаринукс, потенцирует взаимодействие антитромбина и активного фактора Ха, ослабляя активацию системы свертывания еще до образования активного тромбина. Взаимодействие НФГ и НМГ с антитромбином происходит через имеющуюся в их структуре уникальную пентасахаридную последовательность, присутствующую только в 30% пентасахаридных цепей НФГ (остальные циркулируют в кровотоке, не влияя на коагуляцию). Кроме того, НФГ одновременно связывается с фибрином и с тромбином. Образование подобного комплекса несет в себе не антикоагулянтное, а прокоагулянтное действие: ослабляется способность комплекса гепарин-антитромбин инактивировать тромбин, а последний, в свою очередь, оставаясь активным, в составе комплекса фибрин-гепарин-тромбин, оказывается более «аффинным» по отношению к своему основному субстрату — фибрину. Антитромбиновое действие НФГ ограничено непредсказуемостью, вариабельностью эффективности и стабильности действия,

обусловленными, прежде всего, плохой биодоступностью, неспецифическим связыванием с белками плазмы, нейтрализацией 4-м тромбоцитарным фактором и отсутствием влияния на связанный с фибрином тромбин. Кроме того, использование НФГ несет в себе явное протромботическое действие, связанное с ослаблением контроля за высвобождением фактора Виллебранда и с активацией тромбоцитов и их агрегацией [14–17]. В основе последней лежит связывание НФГ с тромбоцитарными GP IIb/IIIa рецепторами, их перенастройка на более высокую активность и «рикошетное» избыточное образование тромбина после прекращения введения НФГ. НМГ, получаемые деполимеризацией цепей НФГ, содержат только около 20% цепей с пентасахаридным отрезком, необходимым для взаимодействия с антитромбином [13]. В отличие от НФГ, действие НМГ направлено преимущественно против активного фактора X. Это связано с тем, что большая часть цепей не имеет достаточной для формирования тройного комплекса, необходимого для инактивации тромбина (менее 50% цепей содержат минимальное число сахаридных остатков, равное 18), активности, необходимой для формирования комплекса гепарин-антитромбин-тромбин. В зависимости от вида НМГ соотношение активности против тромбина к активности против фактора Ха колеблется от 1,9 (у тинзапарина) до 3,8 (у эноксапарина) [13]. НМГ имеют более предсказуемый, чем у НФГ, фармакологический профиль, допускающий их использование в виде подкожных инъекций без контроля за показателями коагуляции. Подобное «улучшение» фармакологического профиля связано с тем, что меньшие по размеру цепи полисахаридов в меньшей, чем у НФГ степени, связываются с белками плазмы и нейтрализуются 4-м тромбоцитарным фактором. Другие «преимущественные» свойства НМГ включают ослабленное влияние на активацию фактора Виллебранда и активность тромбоцитов. Фондапаринукс — синтетический пентасахарид, избирательно блокирующий только фактор Ха. Он является аналогом обсуждавшейся выше пентасахаридной последовательности в составе гепаринов, участвующей во взаимодействии с антитромбином при ингибировании тромбина и фактора Ха. Отсутствие длинной цепи полисахаридов лишает фондапаринукс возможности взаимодействовать с тромбином, а избирательное действие на Ха фактор обеспечивает ослабление свертывания крови на начальных этапах каскада коагуляции, что, по мнению многих экспертов, считается предпочтительным в случае лечения больных ОКС.

Таким образом, всем, вышеперечисленным антикоагулянтам (НФГ, НМГ и фондапаринукс) для реализации их антикоагулянтного действия необходимо достаточное количество природного кофактора — антитромбина, без участия которого их основной эффект останется нереализованным.

Оба, изучавшиеся при ОКС представителя класса прямых ингибиторов тромбина, — гирудин и бивалирудин — связываются с тромбином напрямую (без участия антитромбина) и бивалентно: с активным участком и экзоучастком № 2. Они удаляют тромбин из связи с фибрином. Среди их важнейших фармакологических характеристик: отсутствие связывания с белками плазмы и 4-м тромбоцитарным фактором, обеспечивающее более предсказуемый, чем у НФГ, фармакодинамический ответ. Низкая иммуногенность делает маловероятной развитие тромбоцитопе-

нии. Важнейшими достоинствами следует признать непродолжительное время полужизни в плазме (для бивалирудина — 25 минут) и отсутствие необходимости в коагулологическом контроле. Кроме того, устраняя из кровотока активный тромбин, бивалирудин ослабляет его влияние на тромбоцитарные рецепторы, активированные протеазой (protease-activated receptor—PAR), ограничивая активацию тромбоцитов. В отличие от гепаринов, бивалирудин и гирудин активны в отношении тромбина, находящегося в связи с фибрином.

Основные составляющие доказательной базы бивалирудина

История клинического применения бивалирудина насчитывает более 20 лет. За это время в исследованиях по оценке эффективности и безопасности препарата фигурировали более 40 000 больных. В таблице 2 и тексте, приведенном ниже, представлена ключевая информация об основных исследованиях, результаты которых сделали возможным использование бивалирудина у больных ОКС.

Хронологически первым серьезным клиническим испытанием бивалирудина стало исследование HAS/BAT (Hirulog Angioplasty Study/Bivalirudin Angioplasty Trial) — первое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности бивалирудина и НФГ при проведении ЧКВ у 4312 больных с нестабильной постинфарктной стенокардией, выполненное в 1993–1994 гг. Одной из важнейших особенностей исследования была очень высокая, по меркам современной интервенционной кардиологии, доза НФГ: 175 ЕД/кг. Для окончательного понимания потенциала бивалирудина потребовался повторный анализ результатов исследования, представленный в 2005 году. В первоначальную объединенную конечную точку исследования входили: смерть в стационаре, острая окклюзия сосуда, подвергнутого вмешательству, необходимость в повторном ЧКВ, шунтирующей операции или в применении внутриаортальной баллонной контрапульсации. Отсутствие преимущества бивалирудина перед НФГ при первоначальном анализе (исследователи HAS) на уровне основной конечной точки (11,4% и 12,2% больных в группах бивалирудина и НФГ, соответственно) фактически приостановило дальнейшее продвижение нового для того времени препарата. Сложившаяся ситуация усугублялась тем, что в тот период геморрагическим осложнениям при ЧКВ не придавалось должного значения. Осознание зависимости исходов ОКС от кровотечений пришло гораздо позже с результатами исследования OASIS-5 [8]. Поэтому огромной разнице в частоте кровотечений (3,8% и 9,8%, в группах бивалирудина и НФГ, соответственно; $p < 0,001$) не было придано должного значения [18]. Повторный анализ данных (BAT), выполненный с участием американской Администрации по лекарствам и пищевым продуктам (FDA), подтвердил: бивалирудин не уступал НФГ в предотвращении смерти, ИМ или необходимости выполнения повторной реваскуляризации при наблюдении за больными в течение 7, 90 и 180 дней. В то же время было привлечено внимание к различию по количеству крупных кровотечений — 3,5% в группе бивалирудина и 9,3% — в группе гепарина, $p < 0,001$ [19] и преимуществу бивалирудина при совокупной оценке эффективности и геморрагической безопасности.



Таблица 2

Исследования с бивалирудином: дозы препарата, использованные при ЧКВ у больных с ОКБ

Исследование	Год	n	Доза (мг/кг) бивалирудина	Препарат сравнения	Антитромбоцитарные средства	Оценка эффективности	Оценка безопасности
Bivalirudin Angioplasty Trial-1	1995	4098	1,0 в/в болюс, 2,5/ч в/в 4 часа, 0,2/ч в/в до 20 ч, если нужно	НФГ 175 ЕД/кг в/в болюс, 15 ЕД/кг/ч инфузия 18–24 ч, 60 ЕД/кг доп. болюс если ABC <350 сек	Аспирин	Смерть/ИМ/острая окклюзия сосуда – все в стационаре: 11,4 против 12,2%, p=незначимо	Крупные кровотечения: 3,8 против 9,8%, p<0,001
CACHET	2002	60 (фаза А) 208 (фазы В/С)	1,0 в/в болюс (ф.А) 0,5 в/в болюс (ф.В) 0,75 в/в болюс (ф.С) 1,75/ч 50 мин (ф.А) 2,5/ч 4 часа (ф.В/С)	НФГ 70 ЕД/кг	Аспирин Абциксимаб: всем (фаза А), спасительный (фаза В), условно [provisional] (фаза С)	Смерть/ИМ/повт. реваскуляризация + крупные кровотечения к 7 дню: 3,3%, 5,9%, 0%, 10,6% для бивалирудина А, В, С и НФГ, соответственно p=0,018	
REPLACE-1	2004	1056	0,75 в/в болюс 1,75/ч 30 мин + как опция: бл. GPIIb/IIIa	НФГ 60–70 ЕД/кг (ABC 200 сек) + как опция: бл. GPIIb/IIIa	Аспирин + как опция: бл. GPIIb/IIIa + поощрялась подготовка клопидогрелем	Смерть/ИМ/повт. реваскуляризация до выписки: 5,6% против 6,9%, p=незначимо	Крупные кровотечения: 2,1 против 2,7%, p=незначимо
REPLACE-2	2003	6010	0,75 в/в болюс 1,75/ч на время ЧКВ + условно [provisional] бл. GPIIb/IIIa	НФГ 65 ЕД/кг + планоно бл. GPIIb/IIIa: абциксимаб или эптифибатид	Аспирин + поощрялась подготовка клопидогрелем	Смерть/ИМ/неот. реваскуляризация или крупное кровотечение к 30 дню: 9,2% против 10,0%; p=незначимо	Крупные кровотечения: 2,4 против 4,1%, p<0,001
PROTECT-TIMI 30	2006	857	0,7 в/в болюс 1,75/ч на время ЧКВ + доп. болюс 0,3 при ABC 200–250, отмена после ЧКВ	Эноксапарин 0,5 мг/кг или НФГ 50 ЕД/кг, далее титровать до ABC 200–250 сек	Аспирин + клопидогрель или тиклопидин + эптифибатид 18–24 часа после ЧКВ	Коронарный резерв кровотока сходный, p=незначимо	Крупные TIMI кровотечения: 0 против 0,7%, p=незначимо
ACUITY	2006	13819	0,1 в/в болюс 0,25/ч до ЧКВ. Дополнительно 0,5 в/в болюс и инфузия 1,75/ч в случае ЧКВ. После ЧКВ не рекомендовалось, но допускалось 0,25/ч при отсутствии бл. GPIIb/IIIa	НФГ: 60 ЕД/кг болюс + инфузия 12 ЕД/кг/ч с изменением по ABC (200–250 сек при ЧКВ) Эноксапарин: 1 мг/кг п/к каждые 12 ч; дополнительно: 0,3 мг/кг если ЧКВ > 8 часов от последней инъекции или 0,75 мг/кг если НМГ отменен и ЧКВ > 8 часов после последней инъекции	Аспирин + клопидогрель + бл. GPIIb/IIIa (кроме группы «монотерапии» бивалирудином)	Смерть/ИМ/неот. реваскуляризация к 30 дню: 7,8% только бивалирудин против 7,7% бивалирудин + бл. GPIIb/IIIa против 7,3% НФГ или эноксапарин + блок. GPIIb/IIIa, p _{non-inferiority} < 0,05 Сумма исходов (смерть/ИМ/неотл. реваскуляризация + кровотечения к 30 дню: 10,1% – только бивалирудин против 11,7% – бивалирудин + бл. GPIIb/IIIa против 11,7% НФГ/эноксапарин + бл. GPIIb/IIIa, p _{superiority} = 0,015	Крупные кровотечения: 2,4 против 4,1%, p<0,001
HORIZONS-AMI	2008	3602	0,75 в/в болюс 1,75/ч на время ЧКВ, допускалось продолжение инфузии с меньшей скоростью после ЧКВ	НФГ: 60 ЕД/кг болюс + повторные болюсы для ABC 200–250 сек	Аспирин + клопидогрель + бл. GPIIb/IIIa (кроме группы бивалирудина, где GPIIb/IIIa только в случае no-reflow или большого тромба после ЧКВ)	Смерть/ИМ/реваскуляризация/инсульт к 30 дню: 5,4% бивалирудин против 5,5% у НФГ + бл. GPIIb/IIIa; p=недостовверно Сумма исходов (смерть/ИМ/реваскуляризация/инсульт + крупные кровотечения к 30 дню: 9,2% – бивалирудин против 12,1% у НФГ + бл. GPIIb/IIIa; p= 0,005)	Крупные кровотечения: 6,8% против 10,8%, p<0,001
ISAR-REACT4	2011	1721	0,75 в/в болюс 1,75/ч на время ЧКВ	НФГ: 70 ЕД/кг болюс	Аспирин + клопидогрель + абциксимаб 12 часов (только в группе НФГ)	Смерть/ИМ/неотл. реваскуляризация к 30 дню: 13,4% против 12,8% у НФГ + абциксимаб; p=недостовверно. Сумма исходов (смерть/ИМ/реваскуляризация + крупные кровотечения) к 30 дню: 11% – бивалирудин против 10,9% у НФГ + абциксимаб; p= 0,005	Крупные кровотечения: 2,6 против 4,6%, p=нд

Исследование CACHET (The Comparison of Abciximab Complications with Hirulog for Ischemic Events Trial) отличалось достаточно сложным дизайном из-за нескольких фаз в его проведении и из-за того, что в нем впервые сравнивались не только бивалирудин и НФГ. Оценивалось сочетание каждого из них с крайне перспективным, на тот период времени, антитромбоцитарным средством — абиксимабом, предопределенная необходимость в применении которого в разных фазах исследования существенно различалась. НФГ в этом исследовании использовался уже в дозе, близкой к используемому в настоящее время — 70 ЕД/кг. Больные, получавшие бивалирудин, были последовательно рандомизированы на 3 фазы: А — бивалирудин (болюс 1 мг/кг, инфузия 2,5 мг/кг/час — 4 часа) в сочетании с обязательным введением абиксимаба; В — бивалирудин (болюс 0,5 мг/кг, инфузия 1,75 мг/кг/час — в течение процедуры) в сочетании с введением абиксимаба при неудачной процедуре (по принципу спасительного — *rescue*), С — бивалирудин (болюс 0,75 мг/кг, инфузия 1,75 мг/кг/час — в течение процедуры) в сочетании с условным (*provisional*) введением абиксимаба. По сути своей, это пилотное рандомизированное исследование, выполненное на 268 больных в 1999–2001 годах, было посвящено поиску оптимальной дозы бивалирудина для ЧКВ [20]. Оценивали суммарную частоту смертей, инфарктов миокарда, реваскуляризации и крупных кровотечений в течение 7 дней. Данная конечная точка была достигнута у 3,3% больных в группе бивалирудина в фазе А, у 5,9% — в фазе В, и ни у одного (0%) — в фазе С. При сравнении частоты этих событий в объединенной группе бивалирудина и в группе гепарина (в сочетании с абиксимабом) — 10,6%, она оказалась достоверно ниже ($p=0,018$). Наиболее привлекательным выглядел подход с дозированием бивалирудина, использованный в фазе С. Забегая вперед, следует отметить, что именно такой подход рекомендуется в настоящее время.

Следующее исследование REPLACE (The Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events) состояло из двух последовательных исследований — REPLACE-1 и REPLACE-2. Оно было выполнено у больных, подвергавшихся первичному или селективному ЧКВ. Из них у 85% во время ЧКВ были установлены стенты, и большинство из них предварительно (до ЧКВ) получило клопидогрель. Исследование REPLACE-1, выполненное в 2000 г., было пилотным (табл. 2), а по его результатам, представленным в 2004 году, было выполнено исследование REPLACE-2 [21]. В нем планировалось сравнить эффективность бивалирудина в сочетании с условным (*provisional*) введением блокаторов GP IIb/IIIa с эффективностью сочетания гепарина и обязательно вводимых тех же блокаторов GP IIb/IIIa. Больные были рандомизированы к использованию бивалирудина (болюс 0,75 мг/кг, инфузия — 1,75 мг/кг/час — в течение процедуры) с предшествующим вмешательству введением абиксимаба или эптифибатида при необходимости ($n=2994$) либо к использованию НФГ (болюс 65 ЕД/кг) в обязательной комбинации с абиксимабом или эптифибатидом ($n=3008$). В обеих группах больные получали аспирин и тиаенопирин в течение 30 суток после ЧКВ. Исследование было двойным слепым. Сравнивали суммарную частоту за 30 дней: смертей, ИМ, неотложных повторных реваскуляризации и крупных кровотечений в период госпитализации. Блокаторы GP IIb/IIIa в группе

бивалирудина использовались всего в 7,2% случаев. Частота событий конечной точки в группе бивалирудина и НФГ была сходной: 9,2% и 10,0%, соответственно ($p=0,32$). В очередной раз частота крупных кровотечений в стационаре в группе бивалирудина была явно ниже (2,4%), чем в группе гепарина (4,1%), $p<0,001$.

В сравнительно небольшом исследовании PROTECT-TIMI-30, выполненном в 2004 году, сравнивалась эффективность сочетания НФГ или эноксапарина с блокатором GP IIb/IIIa рецепторов (эптифибатидом) с эффективностью изолированного (без блокатора GP IIb/IIIa) применения бивалирудина при ЧКВ у больных с ОКС без подъема сегмента ST [22]. Вполне очевидно, что в исследовании, включавшем всего 857 больных, оценивали влияние сравниваемых средств не на твердые конечные точки, а на инструментальные и лабораторные суррогатные конечные точки: резерв кровотока, ишемию и воспаление. Больных разделили на 3 группы: эптифибатид+НФГ ($n=298$), эптифибатид+эноксапарин ($n=275$) и бивалирудин ($n=284$). По данным ангиографии, после вмешательства резерв кровотока был достоверно выше в группе бивалирудина, чем в группе эптифибатид (1,43 и 1,33, соответственно, $p=0,036$). Но уровень кровотока по TIMI и уровень миокардиальной перфузии чаще был нормальным при использовании эптифибатид (57,9% больных против 50,9% в группе бивалирудина, $p=0,048$). Мониторирование ЭКГ, продолженное после ЧКВ, показало, что длительность ишемии у больных в группе бивалирудина была выше, чем в группе эптифибатид (169 и 36 минут, соответственно, $p=0,013$), а по уровню маркеров ишемии, некроза и воспаления статистически значимых различий между группами не обнаружено. Частота крупных кровотечений была низкой и формально не различалась между группами: 0,7% — в группе эптифибатид, 0% — в группе бивалирудина. Частота мелких кровотечений, как и гемотрансфузий, в группе эптифибатид была достоверно выше, чем у больных из группы бивалирудина (2,5% vs 0,4%, $p=0,027$ и 4,4% vs 0,4%, $p<0,001$ соответственно).

Исследование ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategyY) — одно из важнейших в истории клинических испытаний бивалирудина. И не только потому, что оно является крупнейшим ($n=13819$) у больных, получивших бивалирудин в связи с ЧКВ, но еще и потому, что выполнено в 2002–2005 годах, т.е. в условиях использования современных медикаментозных средств и стратегий [11]. Основной целью данного исследования стало изучение влияния бивалирудина на исходы ОКС без подъема сегмента ST в течение 1-го года у больных, планируемых к ЧКВ в рамках раннего лечения. Эффективность и безопасность бивалирудина оценивали в сравнении с режимами, в которых использовали НФГ или эноксапарин в сочетании с блокаторами GP IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов. Больные были рандомизированы в 3 группы. В первой они получали НФГ (болюс 60 ЕД/кг, инфузия в/в 12 ЕД/кг/час) или эноксапарин (1 мг/кг подкожно 2 раза в сутки до начала вмешательства и дополнительно 0,3–0,75 мг/кг в/в струйно в начале процедуры) в сочетании с блокаторами GP IIb/IIIa ($n=2561$). Во второй группе использовался бивалирудин (внутривенный болюс 0,1 мг/кг, затем внутривенно капельно со скоростью 0,25 мг/кг/час; перед началом процедуры дополнительно

в/в струйно вводили 0,5 мг/кг, а скорость введения увеличивали до 1,75 мг/кг на период ЧКВ) в сочетании с GP IIb/IIIa ингибиторами (n=2609). В третьей группе использовался бивалирудин (схема введения как в группе 2), но без GP IIb/IIIa (n=2619). Все больные должны были получать аспирин и клопидогрель. Исследование было проспективным, рандомизированным, слепым контролируемым. В нем за 30 дней и 1 год наблюдения сравнивали суммарную частоту смертей, ИМ и необходимости в реваскуляризации из-за ишемии. Кроме того, сравнивалась частота крупных кровотечений. В исследовании ACUTY продемонстрировано отсутствие различий сравниваемых событий в группах гепаринов, бивалирудина в сочетании с GP IIb/IIIa ингибиторами и группой монотерапии бивалирудином через 1 год (17,8%, 19,4% и 19,2% соответственно). Не выявлено различий и по частоте смертей за 1 год наблюдения (3,2%, 3,3% и 3,1%, соответственно). Как и ожидалось, основная разница была зафиксирована на уровне геморрагических событий: 7% — в группе гепаринов и 4% — в группе бивалирудина ($p < 0,0001$). Результаты сравнения двух подходов к антикоагуляции при ЧКВ в ACUTY были сходными в подгруппах, выделенных по уровню риска, предшествующей антитромботической терапии и времени назначения клопидогреля.

На основании результатов вышеизложенных исследований, позиция бивалирудина при ЧКВ у больных ОКС БПСТ представлялась достаточно очевидной, что нашло отражение в рекомендательных документах по ведению таких больных в США и в Европе с 2007 года.

Возможность использования бивалирудина у наиболее угрожаемой категории больных — с ОКСБПСТ, появилась несколько позже, после обнародования результатов исследования HORIZONS-AMI (the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction), выполненного в 2005–2007 годах [12]. Формально исследованию HORIZONS-AMI предшествовало пилотное исследование BIAMI, выполненное в 2004–2005 г. Отдельная от других показаний оценка любого антитромботического вмешательства в рамках неотложного лечения ОКСБПСТ крайне важна по трем причинам. Во-первых, у этой категории больных, в отличие от больных с ОКСБПСТ, встречаемость внутрикоронарного тромбоза приближается к 100% и в абсолютном большинстве случаев тромбоз проявляется острой полной окклюзией артерии. Во-вторых, преимущественное положение экстренных первичных ЧКВ среди реперфузионных подходов при этом состоянии, делает крайне важным получение стабильного антикоагуляционного эффекта настолько быстро, насколько это возможно. В третьих, инвазивность, экстренность и агрессивность антитромботического лечения при ОКСБПСТ сопряжены с повышенным риском крупных кровотечений, существенно влияющих на окончательный исход лечения. Именно поэтому исследование HORIZONS-AMI посвящено оценке эффективности и безопасности бивалирудина у больных острым ИМ, у которых была выбрана интервенционная стратегия реперфузии с помощью ЧКВ. Больные были рандомизированы в две группы: НФГ+блокатор GP IIb/IIIa (n=1802) и бивалирудин без блокатора GP IIb/IIIa («монотерапия» бивалирудином, n=1800). НФГ вводился болюсно в дозе 60 ЕД/кг с последующими болюсами до достижения активированного времени свертывания 200–250 секунд. Бивалирудин вводился в виде болюса

0,75 мг/кг с последующей инфузией со скоростью 1,75 мг/кг/час. Введение обоих агентов прекращалось по завершении процедуры, за исключением отдельных случаев, в которых, на усмотрение врача, требовалось продолжение введения антикоагулянта. Блокатор GP IIb/IIIa (абциксимаб или эптифибатид) вводился до начала процедуры ЧКВ у всех пациентов группы НФГ. В группе бивалирудина блокатор GP IIb/IIIa вводили при необходимости по следующим показаниям: отсутствие полноценного кровотока после устранения окклюзии (no-reflow) или наличие крупного тромба в коронарной артерии. В качестве сопроводительной терапии использовался аспирин в сочетании с тииенопиридинами (клопидогрель или тиклопидин). Исследование было проспективным, рандомизированным, но открытым. Основными результатами исследования были итоги наблюдения за 30 дней с учетом крупных кровотечений (не связанных с АКШ) и крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (объединенная конечная точка): смерти, рецидива ИМ, инсульта и ишемии миокарда, потребовавшей реваскуляризации. При сравнении с НФГ в сочетании с блокатором GP IIb/IIIa, бивалирудин в виде «монотерапии» снижал риск сердечно-сосудистых событий на 24% (9,2% и 12,1%, соответственно; $p = 0,005$; относительный риск = 0,76). Несмотря на то, что риск острого тромбоза стента в течение первых 24 часов был выше в группе бивалирудина, к 30-му дню достоверной разницы между группами по этому показателю не было. Важнейшая информация в итогах исследования: сердечно-сосудистая и общая смертность к 30-му дню наблюдения у больных, получавших бивалирудин, была ниже, чем в группе НФГ (1,8% против 3,1% соответственно; относительный риск = 0,62, $p = 0,03$) и (2,1% против 3,1%, соответственно; относительный риск = 0,66, $p = 0,047$). При дальнейшем наблюдении за больными расхождение кривых накопления смертельных исходов продолжалось и через 3 года — рисунок 1 [23]. Разница по общей смертности, выраженная в абсолютном значении, составила 1,8%, а по сердечно-сосудистой смертности — 2,2%. В значительной мере позитивное влияние на смертность обеспечивалось явно лучшей геморрагической безопасностью бивалирудина. Крупные кровотечения встречались у 4,9% больных, получавших бивалирудин и у 8,3% больных, получавших сочетание НФГ и блокатора GP IIb/IIIa ($p < 0,001$).

Самым свежим, фактически окончательным, аргументом в пользу применения бивалирудина при ЧКВ у больных с ОКСБПСТ стали результаты исследования ISAR-REACT4, выполненного в современных условиях под эгидой известной немецкой исследовательской структуры в 2009–2010 гг [24]. В нем 1721 больной с ОКСБПСТ и повышенным уровнем маркеров повреждения миокарда (читай — с ИМ без подъема сегмента ST), запланированный к раннему ЧКВ (в пределах 24 часов от поступления), был рандомизирован к лечению бивалирудином в виде болюса 0,75 мг/кг и последующей инфузии 1,75 мг/кг/час на весь период ЧКВ или к лечению НФГ (болюс 70 ЕД/кг) в сочетании с абциксимабом, вводимым в виде болюса 0,25 мг/кг с последующей инфузией 125 мкг/кг/час в течение 12 часов. Оба подхода использовались без контроля над показателями коагуляции крови, т.е. — без измерения активированного времени свертывания (АВС). В итоге исследования бивалирудин не уступал комбинации НФГ с абциксимабом при сравнении эффективности на основе оценки суммарной частоты смертей, инфарктов миокарда и неотложных

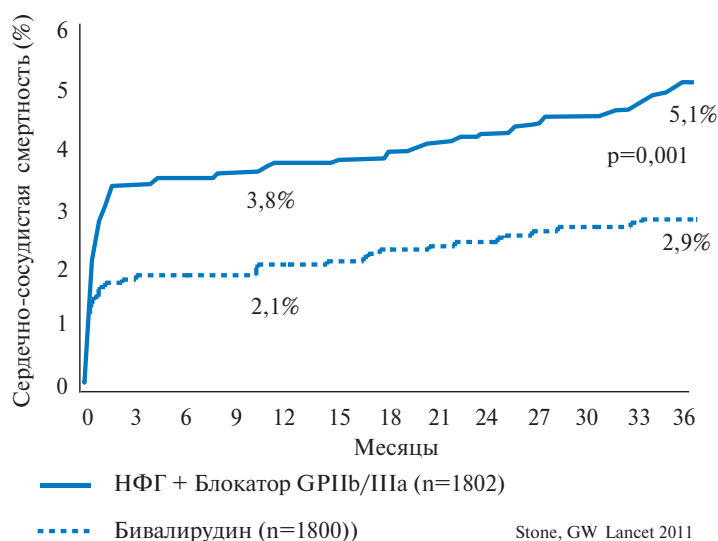


Рис. 1. Сердечно-сосудистая смертность в исследовании HORIZONS-AMI при трехлетнем наблюдении.

реваскуляризации за 30 дней наблюдения (13,4% и 12,8% в группах бивалирудина и абцикسيмаба с НФГ, соответственно, $p=0,76$). При этом препарат, в очередной раз, превосходил их по геморрагической безопасности, оцененной по частоте крупных кровотечений (2,6% и 4,6% в группах бивалирудина и абцикسيмаба с НФГ, соответственно, $p=0,02$). Примечательно, что призыв отказаться от использования абцикسيмаба в сочетании с НФГ и заменить их на бивалирудин у этой категории больных пришел от исследователей, незадолго до этого доказавших необходимость использования абцикسيмаба у больных ОКСБПСТ, подготовленных к ЧКВ с помощью двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин и большой нагрузочной дозы клопидогреля (600 мг)) в исследовании ISAR-REACT2 [25].

Место бивалирудина в действующих рекомендательных документах

Вполне очевидно, что на основании изложенных выше данных бивалирудин занял серьезное положение в новейших рекомендательных документах по ОКС, ЧКВ и анти тромботическому лечению.

В Европейских рекомендациях по реваскуляризации [26], появившихся в 2010 году, бивалирудин имеет наивысший — первый — класс при каждом из вариантов ОКС. При ОКСБПСТ у больных с очень высоким риском ишемии у него с учетом уровня доказательств (В) нет конкурентов: альтернатива представлена НФГ (класс — I, уровень доказательств — С (мнение экспертов, т.е. без доказательств эффективности и безопасности). У больных ОКСБПСТ с риском ишемических событий от умеренного до высокого бивалирудин с классом и уровнем IB рекомендуется наряду с НФГ (IC), эноксапарин (IIA) и фондапаринуксом (IB). Последний, в случае ЧКВ, следует дополнять НФГ. Другими словами, и у этой категории больных позиции бивалирудина выглядят наиболее убедительными.

В американских рекомендациях по ЧКВ 2011 года из трех рекомендуемых антикоагулянтов бивалирудин (IB) доминирует над НФГ (IC) с эноксапарин (IIB) [27].

Европейские рекомендации по ОКС БПСТ [4] в качестве предпочтительного, фактически универсального, антикоагулянта предлагают фондапаринукс (IA) как имеющий наиболее благоприятный профиль эффективности-безопасности. Бивалирудин с классом I и уровнем доказательств В, согласно содержанию этого документа, в сочетании с условным (provisional) применением блокатора GP IIb/IIIa, рекомендуется как альтернатива НФГ в сочетании с блокатором GP IIb/IIIa при неотложной инвазивной или ранней инвазивной стратегиях, особенно у больных с высоким риском кровотечений. Применение эноксапарина (IB) Европейскими рекомендациями допускается только при отсутствии фондапаринукса, а инфузии НФГ — только при отсутствии фондапаринукса и эноксапарина, а также в дополнение к фондапаринуксу у больных, подвергнутых ЧКВ.

В появившемся несколькими месяцами позже обновлении американских рекомендаций по ОКСБПСТ, пожелания по антикоагулянтной терапии с 2007 года не изменились: в рамках инвазивной стратегии предлагается использовать НФГ (IA), эноксапарин (IA) или бивалирудин (IB) [3].

Ко времени написания данной статьи (начало 2012 года) ожидается появление новых Европейских и Американских рекомендаций по ведению больных с ОКСБПСТ. В последнее обновление американских рекомендаций от 2009 года [28] на основании результатов исследования HORIZONS-AMI для больных ОКСБПСТ, подвергаемых первичным ЧКВ, был введен бивалирудин (IB). Его единственным конкурентом в этой рубрике является НФГ (I) с уровнем доказательств С (мнение экспертов). В случае ЧКВ у больных с повышенным риском кровотечений, согласно этому документу, обосновано применение только бивалирудина (класс IIa, уровень доказательств В).

В европейском документе 2008 года три антикоагулянта упомянуты в связи с первичными ЧКВ: НФГ с классом I и уровнем доказательств С, бивалирудин с классом IIa и уровнем доказательств В и фондапаринукс с классом III (применять нельзя) [29].

Таким образом, к настоящему времени практически все авторитетные рекомендательные документы рассматривают бивалирудин в качестве одного из основных антикоагулянтов, предлагаемых для применения при ЧКВ у больных с ОКС.

Практические аспекты использования бивалирудина при ОКС

Исходя из вышеизложенного, очевидно, что основным местом приложения бивалирудина является использование его при ЧКВ у больных с ОКС.

Стандартная схема введения бивалирудина в связи с ЧКВ

С этой целью рекомендуется применять бивалирудин внутривенно струйно в дозе 0,75 мг/кг массы тела с последующим немедленным продолжением его введения в виде инфузии со скоростью 1,75 мг/кг/ч до окончания процедуры. При необходимости, введение препарата в этой же дозе может продолжаться ещё в течение 4 ч после окончания ЧКВ, а затем, в последующие 4–12 ч — в дозе 0,25 мг/кг/ч. Следует подчеркнуть, что прекращение введения антикоагулянта сразу после завершения ЧКВ, является приоритетным положением действующих рекомендаций по ЧКВ, а продолжение использования антикоагулянта предполагает осложненную процедуру.

Тактика в период ожидания ЧКВ

Приведенная выше схема использования бивалирудина подразумевает начало его применения в ангиографической лаборатории, когда по итогам коронарной ангиографии, фактически на манипуляционном столе, принимается решение о выполнении ЧКВ. Подобный сценарий наиболее вероятен для больных с ОКС/ПСТ и при неотложных ЧКВ у больных с ОКС/БПСТ. Ведение большинства больных с ОКС/БПСТ даже в рамках ранней инвазивной стратегии предусматривает некий период времени (от нескольких часов до 2–3 суток) до процедуры ЧКВ, в течение которого больной получает активное антитромботическое лечение, в том числе и антикоагулянт. Подобный ход развития событий не исключает использования бивалирудина во время ЧКВ у большинства таких больных. Исключение составляет применение фондапаринукса: возможность использования бивалирудина у больных, получающих этот антикоагулянт, находится на стадии изучения. В случае инфузии НФГ в качестве базового антикоагулянта, введение бивалирудина может быть начато через 30 минут после прекращения инфузии НФГ. Если речь идет об эноксапарине, то введение бивалирудина может быть начато примерно через 8 часов после последней подкожной инъекции. Эти временные интервалы следует учитывать при планировании ЧКВ у больных с ОКС и потенциальным переходом на бивалирудин на время процедуры.

Альтернативная схема дозирования бивалирудина на период ожидания ЧКВ

Для больных с ОКС/БПСТ существует возможность использования бивалирудина и в качестве «фоновой» антикоагуляции в период ожидания коронарографии (и возможного ЧКВ). Возможности для этого открывают результаты исследования ACUITY. С этой целью начальная доза бивалирудина, которая вводится внутривенно струйно,

составляет 0,1 мг/кг массы тела с последующей инфузией препарата в дозе 0,25 мг/кг/ч в течение не более 72 ч. Если больному на фоне подобной инфузии бивалирудина выполняется ЧКВ, то непосредственно перед процедурой дополнительно струйно вводится бивалирудин в дозе 0,5 мг/кг массы тела с последующей инфузией препарата в дозе 1,75 мг/кг/ч до окончания процедуры. Как и в случае с первой схемой использования бивалирудина (см. выше), после окончания ЧКВ введение препарата, при необходимости, может продолжаться в течение последующих 4–12 ч в дозе 0,25 мг/кг/ч.

Возможно ли изолированное болюсное введение бивалирудина (без последующей инфузии)?

Учитывая, что НФГ при ЧКВ у больных с ОКС нередко вводится в виде однократного болюса (подобная схема предлагается и для эноксапарина), существует соблазн ограничиться подобным упрощенным дозированием и для бивалирудина. К сожалению, эффективность и безопасность исключительно струйного введения (болюса) бивалирудина не изучалась и поэтому не может быть использована даже при непродолжительных процедурах ЧКВ.

Введение бивалирудина при принятии решения о шунтирующей операции

У определенной доли больных ОКС по итогам коронарографии может потребоваться не внутрисосудистое, а шунтирующее вмешательство на открытом сердце. У больных, которым предстоит аорто-коронарное шунтирование (АКШ) на работающем сердце, введение бивалирудина проводят до начала хирургической процедуры. Непосредственно перед АКШ бивалирудин вводят внутривенно струйно в дозе 0,5 мг/кг массы тела с последующей инфузией препарата в дозе 1,75 мг/кг/ч до окончания операции. Если АКШ проводится в условиях искусственного кровообращения, внутривенное введение бивалирудина следует прекратить за час до операции, после чего рекомендуется начать внутривенное введение НФГ по принятой в этой клинической ситуации схеме.

Лабораторный контроль использования бивалирудина

Стабильность и воспроизводимость подавления свертывающей системы крови при правильном введении бивалирудина позволяет отказаться от лабораторного контроля над его эффективностью и безопасностью. В ангиографических лабораториях, внедривших в алгоритм своих действий при использовании НФГ определение АВС и не желающих отказываться от подобного контроля при применении бивалирудина, могут использоваться привычные показатели АВС. Величина АВС через 5 минут после струйного введения бивалирудина должна составлять 365 ± 100 секунд.

Если этот показатель через 5 минут после введения препарата не превышает 225 секунд, необходимо повторно струйно ввести бивалирудин в дозе 0,3 мг/кг. При значениях АВС более 225 секунд и при организации и поддержании постоянного внутривенного введения препарата со скоростью 1,75 мг/кг/ч., дальнейшего контроля этого показателя не требуется. Для того чтобы избежать низких значений АВС, приготовленный концентрат и разведенный раствор препарата необходимо тщательно перемешивать.

вать перед введением, а начальную болюсную дозу бивалирудина вводить максимально быстро. В случае успешной процедуры ЧКВ, выполненной на фоне введения бивалирудина, для принятия решения об удалении артериального катетера не требуется информация об АВС: катетер может быть удален через 2 ч после прекращения инфузии бивалирудина (без информации о значениях АВС!)

В случае использования бивалирудина в течение нескольких дней не следует забывать о рутинном контроле уровней гемоглобина и гематокрита, позволяющем своевременно заподозрить скрытое кровотечение. Контроль числа тромбоцитов желателен, но не обязателен, т. к. бивалирудин, в отличие от НФГ, несвойственно вызывать тромбоцитопению. Более того, бивалирудин является единственным антикоагулянтом, возможным для применения при гепарининдуцированной тромбоцитопении.

Особенности дозирования бивалирудина у больных с нарушенной функцией почек

Особым положением, фактически диктующим необходимость контроля АВС при использовании бивалирудина, может оказаться анамнестическое указание на нарушение функции почек, особенно при невозможности быстро определить уровень креатинина, как это случается при организации неотложных ЧКВ у больных с ОКСБПСТ и первичных ЧКВ у больных с ОКСПСТ. Вообще, почечная недостаточность, т. е. клиренс креатинина менее 30 мл/мин или необходимость в гемодиализе, согласно инструкции к препарату, действующей на территории РФ, является противопоказанием для использования бивалирудина. В небольшом списке противопоказаний к препарату именно почечная недостаточность способна оказаться самым частым основанием для воздержания от использования бивалирудина у больных ОКС. Другие состояния, рассматриваемые в качестве противопоказаний, у больных ОКС встречаются редко (возраст менее 18 лет, повышенная чувствительность к бивалирудину, гирудину (и пиявкам!), инфекционный эндокардит, тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия, активное кровотечение или повышенный риск кровотечения из-за нарушений гемостаза). На территории США, усилиями FDA, нередко идущей «своим путем», почечная недостаточность не является противопоказанием для применения бивалирудина. В случае с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин требуется снижение скорости инфузии бивалирудина до 1 мг/кг/час, а у больных, находящихся на диализе, — до 0,25 мг/кг/час. Коррекция дозы бивалирудина при клиренсе креатинина от 30 до 59 мл/мин в учреждениях на территории США не требуется. Европейская инструкция к препарату, используемая и в России, требует снижения скорости инфузии бивалирудина у подобных больных до 1,4 мг/кг/ч, а при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин бивалирудин использовать запрещено. Вполне очевидно, что, используя бивалирудин в России, придется следовать европейской инструкции.

С практической точки зрения информация о почечном выведении бивалирудина дает основания для стремления получить информацию об уровне креатинина и рассчитать клиренс креатинина или скорость клубочковой фильтрации до начала выполнения ЧКВ. Это

вполне осуществимо у большинства больных с ОКСБПСТ, как правило, ожидающих коронарографию в течение нескольких часов, а иногда и дней после поступления. У больных, подвергаемых неотложным ЧКВ, к которым, без сомнений, можно отнести первичные ЧКВ при ОКСБПСТ, время, потраченное на ожидание результатов определения креатинина, может привести к неоправданной задержке с выполнением жизнеспасующего реперфузионного вмешательства. Тем не менее, взятие пробы крови для определения уровня креатинина должно быть предусмотрено в алгоритме первоначальной оценки больного ОКСПСТ при поступлении. Непосредственно перед ЧКВ следует поинтересоваться результатом, а при его недоступности начать введение бивалирудина по стандартной для ЧКВ схеме. В случае появления информации о значительном снижении функции почек уже в ходе ЧКВ и до окончания введения бивалирудина, следует скорректировать скорость инфузии бивалирудина (см. выше) и, возможно, определить АВС. Очевидно, что в этой ситуации будет более уместен алгоритм коррекции дозы бивалирудина, рекомендуемый в США.

Возможности и ограничения использования бивалирудина в сочетании с другими лекарствами

В абсолютном большинстве случаев ЧКВ у больных ОКС, бивалирудин, как и любой другой антикоагулянт, используется в условиях серьезного лекарственного окружения. Из представленных ранее данных клинических исследований, очевидно, что неотъемлемой частью этого окружения должны быть принимаемые внутрь ацетилсалициловая кислота и антиагрегант, блокирующий P2Y₁₂ рецепторы тромбоцитов (клопидогрель, празугрел или тикагрелор). Применение двойной пероральной антитромбоцитарной терапии в сочетании с бивалирудином при необходимости может дополняться внутривенным введением одного из блокаторов GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Помимо агрессивного антитромботического лечения больные ОКС, как правило, получают симптоматическое лечение, нередко парентерально. Среди используемых внутривенно средств могут быть β-блокаторы, препараты нитроглицерина и изосорбида динитрата, антиаритмики, инотропные и седативные средства. Учитывая, что число одновременно используемых для вливаний вен у больного не безгранично, существует вероятность введения нескольких препаратов в одну вену (через Y-образное соединение). С практической точки зрения крайне важна информация о совместимости бивалирудина с медикаментами, вводимыми внутривенно. Не допускается использование общей системы для внутривенного введения бивалирудина и следующих, популярных в неотложной кардиологии, лекарственных препаратов: альтеплаза, ретеплаза, стрептокиназа, амиодарон и диазепам. Результатом подобного смешения будет помутнение раствора, образование микрочастиц или выпадение осадка. Среди подобных средств, применение которых в неотложном лечении ОКС маловероятно, ванкомицин, амфотерицин В, хлорпромазина гидрохлорид, прохлорперазина эдизилат. Еще несколько препаратов способны взаимодействовать с бивалирудином на уровне системы для инфузии, достигнув определенной концентрации в растворе. Среди

используемых в кардиологии средств это особенно актуально для добутина (взаимодействует с бивалирудином при концентрации выше 4 мг/мл). В идеальной ситуации лучше избегать введения бивалирудина в общую линию с добутином, как и другими средствами из списка препаратов, совместимость которых с бивалирудином зависит от их концентрации (галоуперидол, фамотидин, лабеталол, лоразепам).

Альтернативные внутривенному пути введения бивалирудина

Для некоторых из альтернативных бивалирудину антикоагулянтов (НФГ, эноксапарин) существует возможность использования их не только внутривенно, но и подкожно. Подобное использование бивалирудина *недопустимо*, т. к. информации о фармакокинетике, фармакодинамике, клинической эффективности и геморрагической безопасности бивалирудина при его подкожном введении в связи с ЧКВ нет. Еще несколько подходов с применением НФГ, существующих на практике, неуместны в случае с бивалирудином. Прежде всего, нецелесообразно «промывание» сосудистых катетеров раствором бивалирудина. Появившиеся обнадеживающие данные об эффективности блокаторов GP IIb/IIIa, вводимыми не внутривенно, а внутрикороноарно, не могут быть перенесены на бивалирудин. Следовательно, *внутрикороноарное введение последнего недопустимо*.

Передозировка бивалирудина

В случаях передозировки бивалирудина введение последнего следует немедленно прекратить, а больного тщательно наблюдать для своевременного выявления признаков кровотечения. Других дополнительных действий не требуется.

Тактика в случае кровотечения

Литература

- Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361:13–20.
- Wright RS, Anderson JL, Adams CD et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011;57: 1920–59.
- Hamm C.W., Bassand J-P., Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2011; 32:2999–3054.
- Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114:774–782.
- Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR, et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2009; 30:655–661.
- Mehran R, Pocock SJ, Stone GW, et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUTY trial. *Eur Heart J* 2009; 30:1457–1466.
- Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Efficacy and safety of fondaparinux compared to enoxaparin in 20,078 patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. The OASIS (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes)-5 Investigators. *N Engl J Med* 2006; 354:1464–1476.
- Oler A, Whooley MA, Oler J, et al. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina: a meta-analysis. *JAMA* 1996; 276:811–815.
- Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332:1330–1335.
- Gregg W. Stone, M.D., Brent T., et al. ACUTY Study Group. Bivalirudin for Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355: 2203–16.
- Stone GW, Witzenschnitzer B, Guagliumi G, et al. for the HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008 May 22; 358 (21):2218–30.
- Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337:688–698.
- Montalescot G, Bal-dit-Solier C, Chibedit D, et al. for the ARMADA investigators. ARMADA study: a randomized comparison of enoxaparin, dalteparin and unfractionated heparin on markers of cell activation in patients with unstable angina. *Am J Cardiol* 2003; 91:925–930.
- Montalescot G, Collet JP, Lison L, et al. Effects of various anticoagulant treatments on von Willebrand factor release in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 110–114.
- Montalescot G, Philippe P, Ankri A, et al. Early increase of von Willebrand factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease: beneficial effects of enoxaparin. *Circulation* 1998; 98:294–299.
- Xiao Z., Theroux P. Platelet activation with unfractionated heparin at therapeutic concentrations and comparisons with low molecular weight heparin and with direct thrombin inhibitor. *Circulation* 1998; 97:251–256.
- Bittl JA, Strony J, Brinker JA, et al. Treatment with bivalirudin (Hirulog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina. *Hirulog Angioplasty Study Investigators. N Engl J Med*. 1995 Sep 21; 333 (12):764–9.
- Bittl JA, Chaitman BR, Feit F, et al. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: Final report reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. *Am Heart J*. 2001; 142 (6):952–9.
- Lincoff AM, Kleiman NS, Kottke-Marchant K, et al. Bivalirudin with planned or provisional abciximab versus low-dose heparin and abciximab during percutaneous coronary revascularization: results of the Comparison of Abciximab Complications with Hirulog for Ischemic Events Trial (CACHET). *Am Heart J*. 2002 May; 143 (5):847–53.
- Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. REPLACE-2 Investigators. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned

Большая часть кровотечений, вызванных бивалирудином, возникает у больных в связи с ЧКВ и локализуется в месте пункции артерии. Они могут быть прерваны локальными мероприятиями в виде дополнительной компрессии и размещения холода в месте пункции. Но кровотечения во время введения бивалирудина могут быть локализованы в самых различных местах. Необъяснимое снижение гематокрита, гемоглобина или артериального давления могут быть признаками скрытого кровотечения. При появлении симптомов кровотечения введение бивалирудина необходимо прекратить. Желательно определить и в дальнейшем контролировать АВС. При этом следует помнить, что антидота для бивалирудина нет, но его гипокоагуляционный эффект прекращается достаточно быстро ($t_{1/2}$ около 35–40 минут). Для случаев более медленного выведения препарата — например, при развившейся или нераспознанной тяжелой почечной недостаточности, важной информацией являются данные о возможности выведения бивалирудина с помощью диализа. В случае крупных или угрожающих жизни кровотечений, помимо прекращения введения бивалирудина, оправдано применение всех принятых и доступных методов и средств, способных прекратить кровотечение на местном или системном уровне.

Заключение

Бивалирудин — хорошо изученный антикоагулянт, краткосрочное применение которого при чрескожных коронарных вмешательствах у больных с ОКС способно существенно улучшить исходы лечения в период госпитализации — в основном, за счет лучшей, чем у альтернативных средств, геморрагической безопасности. Важными условиями для получения подобного эффекта является правильный отбор больных и соблюдение требований к дозированию бивалирудина.

- glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*. 2003 19; 289 (7):853–63.
21. Gibson CM, Morrow DA, Murphy SA, et al., TIMI Study Group. A randomized trial to evaluate the relative protection against post-percutaneous coronary intervention microvascular dysfunction, ischemia, and inflammation among antiplatelet and antithrombotic agents: the PROTECT-TIMI-30 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jun 20; 47 (12):2364–73.
 22. Stone G.W., Witzencbichler B., Guagliumi G., et al. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet* 2011; 377:9784, 2193–2204.
 23. Kastrati A., Neumann F-J., Schulz S. et al. for ISAR-REACT 4 Trial Investigators. Abciximab and Heparin versus Bivalirudin for Non-ST- Elevation Myocardial Infarction. *N engl J Med*. 2011; 365:1980–9.
 24. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1531– 8.
 25. Wijns W., Kolh P., Danchin N., et al. Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* (2010) 31, 2501–2555.
 26. Levine G. N., Bates E. R., Blankenship J. P. et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: Executive Summary. *Journal of the American College of Cardiology* 2011; 58:24, 2550–2583.
 27. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 2205–2241.
 28. Van De Werf F, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, et al., Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29:2909–2945.

Bivalirudin and percutaneous coronary interventions in patients with acute coronary syndrome: theory and practice

Averkov O. V.

This analytical paper presents the key information on the mechanism of action of a direct thrombin inhibitor – bivalirudin. The difference between bivalirudin and unfractionated or low molecular weight heparins, as well as fondaparinux, in terms of the mechanism of action, pharmacokinetics, and pharmacodynamics, is discussed. The results of clinical trials of bivalirudin and the position of this medication in the current clinical guidelines on acute coronary syndrome treatment are summarized. A detailed description of bivalirudin dosage is presented, together with the recommendations on its effective and safe use in clinical practice.

Russ J Cardiol 2012, 3 (95): 102-112

Key words: acute coronary syndrome, anticoagulants, bivalirudin, percutaneous coronary interventions.

City Clinical Hospital № 15, named after O. M. Filatov, Russian University of People's Friendship, Moscow, Russia.