

Кардиологический Вестник

БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО КОМПЛЕКСА



Том VI (XVIII)

№ 2

2011

Российский кардиологический научно-производственный комплекс

Кардиологический Вестник

БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО КОМПЛЕКСА

Основан в 1978 году как БЮЛЛЕТЕНЬ ВКНЦ АМН СССР

• Возобновлен в 2006 году •

№2

Том VI (XVIII)

2011

Редакционная коллегия:

Главный редактор Е.И. Чазов

Ф.Т.Агеев, Р.С.Акчурин, Ю.А.Карпов(заместитель главного редактора), С.П.Голицын,
О.М.Елисеев (ответственный секретарь), В.И.Капелько, Ю.А.Карпов, В.В.Кухарчук,
В.З.Ланкин, С.Н.Наконечников (ответственный секретарь), А.Н.Рогоза,
Л.В.Розенштраух, М.Я.Руда, В.Н.Смирнов, И.Е.Чазова

Содержание

Content

Актуальная тема

Г.А.Коробов, М.А.Сазонова, И.А.Собенин, А.Ю.Постнов
Ишемическая болезнь сердца: регулирование с помощью микроРНК

5 **G.A.Korobov, M.A.Sazonova, I.A.Sobenin, A.U.Postnov**
Ischemic Heart Disease : The regulation by micro RNA.

Оригинальные статьи

Н.М.Воробьева, А.Б.Добровольский, Е.В.Титаева, Е.П.Панченко
Тромбоэмболические осложнения и диагностическая значимость Д-димера при сердечно-сосудистых заболеваниях: ретроспективное исследование 1000 пациентов

10 **N.M.Vorobyeva, A.B.Dobrovolsky, E.V.Titaeva, E.P.Panchenko**
Thromboembolic complications and diagnostic value of D-dimer at cardiovascular diseases: a retrospective study of 1 000 patients

М.М.Салтыкова, С.Ж.Уразалина, Т.В.Балахонова, В.В.Кухарчук, Ю.А.Карпов, С.А.Бойцов
Частота выявления атеросклеротических бляшек в сонных артериях у мужчин и женщин с низким и умеренным риском по шкале SCORE в различных возрастных группах

16 **M.M.Saltikova, S.J.Urazalina, T.V.Balakbonova, V.V.Kucharchuk, U.A.Karpov, S.A.Boytsov**
The detection rate of carotid artery plaques in men and women with low and moderate cardiovascular risk according SCORE scale

М.В.Андреевская, Х.А.Махмудова, М.А.Саидова, Н.М.Чихладзе, С.Г.Козлов, А.Н.Рогоза
Новые подходы в исследовании взаимосвязи жесткости брюшного, грудного отделов аорты и общих сонных артерий с поражением коронарных артерий

20 **M.V.Andreevskaya, H.A.Makbmudova, M.A.Saidova, N.M.Chichladze, S.G.Kozlov, A.N.Rogozha**
New technology in research of association between stiffness of abdominal, thoracic aorta, common carotid artery with the lesion of coronary artery

В.З.Ланкин, Г.Г.Коновалова, А.К.Тихазе
Влияние атерогенных альдегидных соединений на активность антиоксидантных ферментов

26 **V.Z.Lankin, G.G.Konovalova, A.K.Tikhaze**
The influence of atherogenic aldehydes on the antioxidant enzymes activity

С.Ж.Уразалина, В.Н.Титов, Т.В.Балахонова, В.В.Кухарчук, Ю.А.Карпов, С.А.Бойцов
Взаимосвязь мочевой кислоты с параметрами субклинического атеросклеротического поражения артериальной стенки

31 **S.J.Urazalina, V.N.Titov, T.V.Balakbonova, V.V.Kukbarchuk, U.A.Karpov, S.A.Boytsov**
Uric acid and the markers of subclinical artery wall damages

Обзор

Р.С.Акчурун, А.А.Ширяев, Б.А.Руденко, В.П.Васильев, А.С.Коллегаев
Ангиографические характеристики инвазивных вмешательств

37 **R.S.Akchurin, A.A.Sbiryayev, B.A.Rudenko, V.P.Vasilev, A.S.Kolegaev**
The angiographic patterns of the invasive interventions

Т.В.Фофанова, Ф.Т.Агеев
Приверженность лечению в медицинской практике и возможные методы ее повышения

46 **T.V.Fofanova, F.T.Ageev**
Adherence to treatment in clinical practice and possible ways to improve it

Оригинальная статья

Т.М.Ускач, А.Г.Кочетов, С.Н.Терещенко
Эффективность применения внутривенно вводимого железа при лечении анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

54 **T.M.Uskach, A.G.Kochetov, S.N.Tereschenko**
Efficacy of intravenous iron in treating anemia in patients with chronic heart failure

Новые исследования

И.Е.Чазова, Л.Г.Ратова, А.В.Вигдорчик, А.А.Соловьева
Фиксированная комбинация блокатора рецепторов ангиотензина II и антагониста кальция в лечении больных артериальной гипертензией: дизайн открытой наблюдательной программы ЭСКУЛАП

61 **I.E.Chazova, L.G.Ratova, A.V.Vigdorzhik, A.A.Solovieva**
Single pill combination of angiotensin receptors blocker and calcium antagonist in treatment of patients with arterial hypertension: design of the open-label observational program AESCULAPIUS

К юбилею директора института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Ирины Евгеньевны Чазовой

66 **To the anniversary of Irina Evgenyevna Chazova, Director, A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology**

Инструкция для авторов

67 **Instructions to authors**

Календарь проведения научных мероприятий

68 **Calendar of Scientific Measures**

Г.А.Коробов³, М.А.Сазонова^{1,2}, И.А.Собенин^{1,2,3}, А.Ю.Постнов¹

Ишемическая болезнь сердца: регулирование с помощью микроРНК

¹Институт экспериментальной кардиологии ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития РФ, Москва;

²Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва;

³Научно-исследовательский институт атеросклероза РАЕН, Москва

Резюме

В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. Генетический контроль развития ИБС на посттранскрипционном уровне осуществляется с помощью поэтапной и многокомпонентной регуляции экспрессии генов с участием микроРНК. Несмотря на то что объем литературных данных по этой проблеме постоянно расширяется, мало известно о посттранскрипционном пути регулирования экспрессии генов, ассоциированных с ИБС. Этот обзор обобщает текущие знания о микроРНК, вовлеченных в регуляцию функциональных генов при ИБС.

Ключевые слова: ишемия; микроРНК; апоптоз; ангиогенез; фиброз.

Ischemic Heart Disease : The regulation by micro RNA.

GA Korobov³, MA Sazonova^{1,2}, IA Sobenin^{1,2,3}, AU Postnov¹

¹The Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

²Cardiology Research Center, Moscow, Russia

³Institute for Atherosclerosis Research, Moscow, Russia

Summary

Nowadays, ischemic heart disease (IHD) is one of the most wide-spread cardiovascular disorders. Genetic control of IHD development on posttranscriptional level is provided by gradual and multicomponent regulation of gene expression, which involves microRNA. Despite a growing body of literature in this problem, little is known about the posttranscriptional pathway regulation of gene expression, associated with IHD. This review summarizes the current knowledge about microRNA effects on regulation of functional genes in pathogenesis of IHD.

Key words: ischemic heart disease; ischemia; microRNA; apoptosis; angiogenesis; fibrosis.

Сведения об авторах

Коробов Глеб Александрович – мл. науч. сотр. Научно-исследовательский институт атеросклероза РАЕН.

E-mail: cerasus85@mail.ru

Сазонова Маргарита Александровна – ст. науч. сотр., канд. биол. наук ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ.

Тел.: +7 (916) 861-50-75

Собенин Игорь Александрович – вед. науч. сотр., д-р биол. наук ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ.

Тел.: +7 (926) 359-00-50

Постнов Антон Ювенальевич – зав. лаб., д-р биол. наук ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ.

Тел.: +7 (916) 690-41-54

Посттранскрипционная регуляция генома – это явление изменения структуры молекулы РНК до того момента, как с нее начинается синтезироваться белок. Такие модификации имеют различную природу. Они могут представлять собой замены в нуклеотидном составе РНК и изменения ее конформации, отражаемые в доменной структуре транслируемого белка.

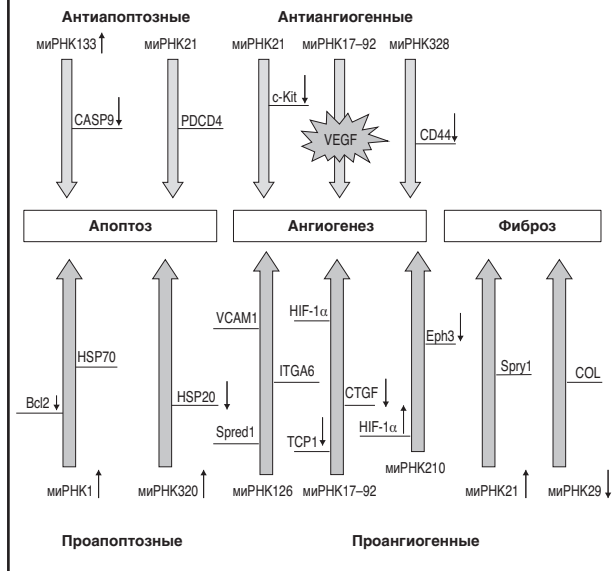
Один из основных процессов посттранскрипционной регуляции генома – это интерференция РНК, представляющая собой эволюционный механизм антивирусного иммунитета и защиты организма от болезней, клеток – от действия патогена, а тканей и органов – от необратимых летальных изменений. Интерференция РНК – процесс, направляемый особыми регуляторными молекулами малых интерферирующих РНК [1, 2]. Важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний играют микроРНК, или миРНК, участвующие в сосудистом сигналинге [2–4] и регулировании ангиогенеза [2, 5, 6], деградируя миРНК и/или репрессуруя трансляцию.

В настоящее время в условиях постоянных стрессов, нарушенной экологии и неправильного питания одним из самых распространенных заболеваний, весьма часто приводящих к летальному исходу, является ишемическая болезнь сердца (ИБС). Основная причина ее развития – атеросклероз (АС), поражающий стенки сосудов, главным образом артерий мышечного и мышечно-эластичного типа в результате нарушений метаболизма белков и холестерина. При образовании атеросклеротической бляшки сосудистая стенка заполняется белками и липидами с последующим разрастанием соединительной ткани и кальцинозом [7]. Фактором риска развития АС является высокое артериальное давление, сопровождаемое повышением проницаемости сосудистой стенки и нарушением целостности эндотелиального монослоя. Поврежденный эндотелий накапливает белки и липиды в сосудистой стенке, при этом изменяется его физиологический и биохимический статус, активируются гены эндотелиальных клеток и начинают экспрессироваться специфиче-

Генетическая регуляция развития ИБС на уровне РНК.

Различные кластеры микроРНК количественно изменяют экспрессию генов, подавляя или активизируя основные процессы, связанные с развитием ИБС. Черными стрелками показан характер изменения экспрессии гена, на который действует данная микроРНК, либо увеличение или уменьшение количества микроРНК, вовлеченной в конкретный процесс.

Каждая отдельная микроРНК регулирует отдельный каскад генов, активируя экспрессию одних генов каскада и подавляя экспрессию других. Некоторые группы микроРНК могут участвовать в регуляции нескольких процессов на клеточном уровне. Например, микроРНК-21 участвует как в блокировании апоптоза, ангиогенеза, так и в развитии фиброза. Экспрессия некоторых специфических факторов, таких как VEGF и HIF-1 α , может изменяться неоднозначно. Для таких генов характерна более сложная схема их регуляции, и эти гены являются ключевыми при регуляции ангиогенеза.



ские белки. Изменения микроокружения в эндотелиальных клетках приводят к гемодинамическому удару [8]. Локализация последнего определяет наиболее чувствительные к развитию АС участки в сосуде [9].

Очевидно, что изменения профиля экспрессии тканеспецифических генов, факторов роста, генов, конститутивно и индуцибельно экспрессирующихся в крови, эндотелиальных клетках, репрессия и активация транскрипционных факторов и клеточных рецепторов играют определяющую роль в патогенезе и развитии АС и ИБС.

Регулирование экспрессии генов, ассоциированных с ИБС, с помощью микроРНК

ИБС характеризуется патологическими изменениями кардиомиоцитов (КМЦ), которые включают апоптоз миоцитов, интерстициальный фиброз и ангиогенез. Эти процессы регулируются на посттранскрипционном уровне с помощью изменения экспрессии и функций генов, кодирующих белковые факторы, ассоциированные с развитием заболевания. Каждый из этих генов служит мишенью для специфических микроРНК, которые различным образом регулируют их экспрессию (см. рисунок).

МикроРНК экспрессируются тканеспецифично, например в КМЦ наблюдается экспрессия miRНК-1, let7, miRНК-133, miRНК-126-3p, miRНК-30c и miRНК-26a [10–12], в гладких мышцах артерий экспрессируются miRНК-145, miRНК-125b, miRНК-125a, miRНК-23, miRНК-143, а также let7, miRНК-1 и miRНК-133 [10, 11, 13]. Характер функционирования микроРНК в эндотелиальных клетках опреде-

ляется нарушением их биогенеза на этапе процессинга предшественников микроРНК (пре-миРНК), что ведет к нарушению пролиферации эндотелиальных клеток [2, 3]. Кроме того, нарушение процессинга миРНК приводит к снижению морфогенеза эндотелиоцитов, что существенно тормозит нормальное развитие сосудов вследствие изменений в работе VEGFR1 и VEGFR2 [2, 14], и к повышению экспрессии тромбоспондина-1 (Tsp-1) [4, 14] (см. рисунок).

На развитие ИБС влияет апоптоз КМЦ. Программируемая гибель клеток является не только частью нормальных процессов развития тканей, но вызывает и активизирует патологический процесс изменения архитектуры миокарда. Один из подходов к лечению ИБС должен заключаться в регулировании апоптоза в условиях кардиомиопатии и постинфарктного состояния миокарда [15].

Уровень экспрессии miRНК-1 существенно повышается в миокарде в ответ на оксидативный стресс (зависимый от H₂O₂ апоптоз), при этом наблюдается корреляция с экспрессией Bcl-2, в результате чего происходит снижение экспрессии фактора на уровне мРНК и белка. Мишенью для miRНК-1 является 3'-нетранслируемая область (3'-НТО) гена Bcl-2, что может быть связано с проапоптозным действием данной микроРНК [16]. С другой стороны, для miRНК-1 найдено, что она регулирует функции генов белков теплового шока (HSP60 и HSP70), связываясь с 3'-НТО этих генов и снижая их экспрессию. MiRНК-133 обладает антиапоптозным действием, специфично связываясь с 3'-НТО гена каспазы-9, репрессировав его экспрессию на уровне м-РНК и белка, и при этом не взаимодействует с генами HSP60 и HSP70 [17].

MiRНК-21 также вовлечена в регулирование апоптоза КМЦ, проявляя защитный эффект при апоптозе, связанном с ИБС, и взаимодействуя с геном программируемой гибели клеток (PDCD4) и геном, активирующим AP1. Это действие miRНК-21 выражено в снижении апоптоза на границах участков, пораженных инфарктом миокарда (ИМ) [18]. Оверэкспрессия miRНК-320 регулирует переход КМЦ в апоптоз. Например, у трансгенных мышей по гену miRНК-320 повышался эффект апоптоза и увеличивался размер ИМ как *in vivo*, так и *ex vivo*. Мишенью для miRНК-320, по данным компьютерного анализа (Target Scan; <http://genes.mit.edu/targetscan>), является 3'-НТО гена белка теплового шока HSP20. При введении в сердце крысы антагониста miRНК-320 наблюдалось существенное повышение экспрессии HSP20 и резкое уменьшение области ИМ [11, 19].

Фиброз – это характерное морфологическое состояние, наблюдаемое при ИБС и кардиомиопатиях. Он характеризуется чрезмерным смещением компонентов межклеточного матрикса, что приводит к дисбалансу метаболизма содержащихся в нем молекул. Нарушение работы многокомпонентной метаболической сети, вовлеченной в регенерацию тканей и процесс воспаления, может привести к фиброзу. Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что микроРНК непосредственно участвуют в регуляции возникновения или подавления фиброза [20–22].

При использовании гибридизации *in situ* было

найден, что miРНК-21 селективно экспрессируется в фибробластах сердца, и ее экспрессия регулирует сигнальный каскад MAP-киназ, молекул межклеточного матрикса в фибробластах [23]. МиРНК-21 активизирует MAP-киназы, ингибируя экспрессию гена *Spry1* (sprout homolog 1). Таким образом регулируются жизнеспособность фибробластов и секреция фактора роста фибробластов – FGF и осуществляется контроль распространения интерстициального фиброза. Повышение экспрессии miРНК-21 приводит к супрессии гомолога фосфатазы и тензина, вследствие чего происходит негативная регуляция каскада по фосфоинозитол-3-киназе, а затем запускается экспрессия молекулы матрикса металлопротеиназы-2 (ММР 2), которая провоцирует деградацию молекул межклеточного матрикса и инфильтрацию фибробластов [24].

Сравнительно недавно с использованием молекулярных микрочипов для микроРНК было показано, что miРНК-29 предпочтительно экспрессируется в фибробластах, что ведет к уменьшению повреждения миокарда [25]. МиРНК-29 распознает в качестве мишени m-РНК белков, вовлеченных в фиброз, таких как коллаген, фибриллин и эластин. Снижение экспрессии miРНК-29 индуцирует экспрессию коллагена, а ее оверэкспрессия снижает экспрессию коллагена.

Одним из важнейших процессов, характеризующих патогенез ИБС, является ангиогенез, при котором эндотелиальные клетки активно пролиферируют, межклеточный матрикс деградирует. Это ведет к изменению адгезии эндотелиоцитов, клеточной миграции и уходу клетки от апоптоза, после чего формируются стабильные волокна, которые быстро преобразовываются в новый кровеносный сосуд. Ангиогенез – это комплексный, многофакторный процесс, в который вовлечены механизмы клеточного (микроокружение эндотелиальных клеток) и молекулярного (регуляция экспрессии генов-детерминаторов) ответов. Подавление роста сосудистых волокон обусловлено нарушением комплекса Discer, что было показано на культуре эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVEC) [3] и эндотелиальных клеток капилляров человека (НМЕС) [6].

В регуляции ангиогенеза, с одной стороны, задействованы кластеры специфических miРНК, а с другой – каскады генов белков-переключателей, таких, как фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), рецептор ангиопоэтина-2 Tie-2/ТЕК, ангиопоэтин-2 (ANGPT2) [26].

По механизму действия miРНК могут быть разделены на проангиогенные miРНК, запускающие ангиогенез, и антиангиогенные miРНК, подавляющие его. Проангиогенные miРНК представлены различными кластерами. Так, miРНК-126, локализованная на хромосоме 9q34.3, специфично экспрессируется на высоком уровне в эндотелиальных клетках. МиРНК-126 закодирована в интроне 7-го гена *Egfl domain-7* (Epidermal growth factor like-7) [27, 28]. При сравнении профилей экспрессии генов эндотелиальных клеток методом микрочипов было установлено несколько генов-мишеней для miРНК-126, которыми являются *Spry1* (sprouty – related protein-1), *VCAM-1* и ген интегрина α -6 (ITGA-6) [29]. Кроме того, было показано, что miРНК-126 регулирует экспрессию VEGF и FGF, которые являются ин-

дукторами ангиогенеза. Как известно, экспрессия VEGF и FGF играет определяющую роль в развитии коллатеральных сосудов при ишемии миокарда [30].

Один из обширных кластеров в геноме человека – это кластер miРНК-17–92, который включает в себя 7 miРНК: miРНК-17–5p, miРНК-17–3p, miРНК-18a, miРНК-19a, miРНК-20a, miРНК-19-b-1 и miРНК-92–1 [31]. МикроРНК этой группы регулируют процесс образования сосудов с помощью репрессии антиангиогенного фактора тромбоспондина-1 (TSP-1) и фактора соединительной ткани (CTGF), которые являются предположительно генами-мишенями для miРНК-17–92. Другой ген-мишень для данной группы miРНК – это HIF-1 α (Hypoxia Inducible Factor-1 α). Ангиогенез обычно представляет собой адаптивный ответ на гипоксию тканей, при которой накапливаются ее белковые факторы, активизирующие ангиогенные гены. HIF-1 α был идентифицирован как ген-мишень для кластера miРНК-17–92 [32].

МиРНК-130a – это другой регулятор ангиогенеза эндотелиальных клеток сосудов, который изменяет экспрессию генов GAX (Growth Arrest-specific Homeobox) и HOXA5 (Homeobox A5). Ген GAX экспрессируется в эндотелиальных и гладкомышечных клетках и является основным участником сигналинга, происходящего в эндотелиальных клетках под действием про- и антиангиогенных факторов. Ген HOXA5 относится к семейству HOX-генов, которые кодируют белки ядра, участвующие во множественном сигналинге у человека. МиРНК-130a взаимодействует с 3'-НТО гена GAX в двух сайтах узнавания и с геном HOXA5, снижая экспрессию обоих этих генов [33]. МиРНК-210 является одним из ключевых звеньев при развитии гипоксии, блокируя миграцию и дифференцировку эндотелиальных клеток в результате связывания с генами-мишенями HIF-1 α и эфринаA3 (Eph-3, ephrin-A3). HIF-1 α индуцирует экспрессию miРНК-210 в эндотелиоцитах. Молекулы эфрина контролируют ангиогенный фенотип кровеносных сосудов и играют важную роль в эндотелиальных клетках. МиРНК-210 подавляет экспрессию гена Eph-3 в ответ на гипоксию, способствуя индукции ангиогенеза [29, 34].

Антиангиогенные miРНК объединяют различные семейства микроРНК, задействованные в различных компенсаторных процессах, связанных с уходом клетки от стресса. Многие из этих процессов определяют реакцию клетки на факторы стресса, действие которых приводит к патологическим изменениям, и формируют молекулярный и клеточный ответ. На молекулярном уровне специфические взаимодействия микроРНК и их генов-мишеней определяют дальнейшую судьбу клетки, активизируя ее пролиферацию (индукция ангиогенеза) либо блокируя или замедляя ее деление (ингибирование ангиогенеза). Такой компенсаторный механизм позволяет избежать злокачественных образований и аномального ангиогенеза. МиРНК-221 относится к антиангиогенным микроРНК. МиРНК-221 блокирует пролиферацию эндотелиальных клеток и ангиогенез, связываясь с 3'-НТО гена *c-Kit* и снижая его экспрессию. Ген *c-Kit* является важным звеном в регулировании ангиогенеза и восстановлении сосудистой стенки [35].

Альтернативный путь влияния микроРНК на клеточную подвижность и изменение структуры

Типы микроРНК, регулирующих развитие ИБС

микроРНК	Ген-мишень	Биологическое действие	Ссылки
миРНК 1	Bcl2, HSP60, HSP70	Индукция апоптоза	[15]
миРНК 133	caspase-9, TGF- β	Блокирование апоптоза	[16]
миРНК 21	PDCD4, AP1	Снижение апоптоза в краевых областях инфаркта, деградация молекул межклеточного матрикса, инфильтрация фибробластов, контроль за распространением фиброза	[18] [24] [23]
миРНК 320	HSP20	Активация апоптоза, увеличение размера инфаркта	[11, 19]
микроРНК 29	Коллаген	Регулирование фиброза, уменьшение повреждения миокарда	[25]
микроРНК 126	Spred-1, VCAM-1, integrin alpha-6, VEGF, FGF	Регулирование развития коллатеральных сосудов	[29] [30]
миРНК17-92:	TSP-1	Индукция ангиогенеза,	[31] [32]
миРНК 17-5p	CTGF	участие в регуляции гипоксии	
миРНК17-3p	HIF-1 α		
миРНК18a			
миРНК19a			
миРНК20a			
миРНК19-b-1			
миРНК92-1			
миРНК17-92:	VEGF	Блокирование ангиогенеза, уход от гипоксии	[37, 38]
миРНК15-b	HIF-1 α		
миРНК16			
миРНК20a			
миРНК20b			
миРНК130a	GAX HOXA5	Регуляция сигналинга в эндотелиоцитах	[33]
миРНК210	HIF-1 α , Eph-3	Регулирование развития гипоксии, контроль ангиогенеза	[35]
миРНК221	c-Kit	Блокирование пролиферации эндотелиоцитов, блокирование ангиогенеза	[36]
миРНК328	CD44	Блокирование образования капиллярных структур	[37]

клетки представляет собой взаимодействие их с генами рецепторов, комплексно задействованными во внутриклеточных сигнальных путях. В частности, миРНК-328 взаимодействуя с геном рецептора гиалуроновой кислоты CD44, снижает его экспрессию, ослабляя адгезию клеток и миграцию, блокирует образование капиллярных структур. Эти наблюдения были сделаны в культуре клеток эпидермальной карциномы человека A431 [36]. Интересно, что кластер миРНК-17-92, который мы рассматривали выше, наряду с проангиогенными микроРНК включает в себя и антиангиогенные микроРНК, такие как миРНК-15-b, миРНК-16, миРНК-20a и миРНК-20b. Экспрессия этих микроРНК существенно снижается при гипоксии, что может быть связано со стабилизацией HIF-1 α . С другой стороны, наличие миРНК-15-b, миРНК-16, миРНК-20a и миРНК-20b снижает существенно экспрессию белка VEGF [37], для которого также было отмечено, что уровень его экспрессии зависит от различных факторов риска и характера течения ИМ [38].

Исходя из вышеизложенного, следует отметить важность установления характера взаимодействия различных кластеров микроРНК и их генов-мишеней, а также количественной оценки изменения экспрессии генов, кодирующих ключевые белковые факторы, определяющие развитие основных процессов при ИБС: апоптоз КМЦ, фиброз и образование кровеносных сосудов в ходе ангиогенеза (см. таблицу).

Заключение

Многофакторные заболевания, к которым относится ИБС, характеризуются не только изменениями в кодирующей последовательности генов, но и сложным типом взаимодействий между ними на транс- и посттранскрипционном уровне. К тому же важную роль при течении заболевания играют факторы, недетерминированные генами, – возраст, образ жизни, индивидуальные особенности питания, эмоциональный статус. С развитием технологий анализа экспрессии генов, включающих количественный контроль определенного фактора на уровне кДНК, стано-

вится возможным дифференциальная количественная диагностика генетической предрасположенности индивидов к ИБС. Оценка характера взаимодействий микроРНК и генов-мишеней может позволить более полно и четко обрисовать вовлеченность того или иного гена в развитие болезни, а следовательно, существенно облегчить поиск генов-кандидатов для лечения ИБС.

Литература

1. Ambros V, Chen X. The regulation of genes and genomes by small RNAs. *Development* 2007; 134: 1635–41.
2. Suarez Y, Sessa WC. microRNAs as novel regulators of angiogenesis. *Circ Res* 2009; 104 (4): 442–54.
3. Kuebbacher A, Urbich C, Zeiber AM, Dimmeler S. Role of Dicer and Drosha for endothelial microRNA expression and angiogenesis. *Circ Res* 2007; 101 (1): 59–68.
4. Suarez Y, Fernandez-Hernando C, Yu J et al. Dicer-dependent endothelial microRNAs are necessary for postnatal angiogenesis. *PNAS* 2008; 105 (37): 14082–7.
5. Urbich C, Kuebbacher A, Dimmeler S. Role of microRNAs in vascular diseases, inflammation, and angiogenesis. *Cardiovascular Research* 2008; 79: 581–8.
6. Shilo S, Roy S, Khanna S, Sen CK. Evidence for the involvement of miRNA in redox regulated angiogenic response of human microvascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28 (3): 471–7.
7. Hatsukami TC, Yuan C. MRI in the early identification and classification of high-risk atherosclerotic carotid plaques. *Imaging Med* 2010; 2 (1): 63–75.
8. Pan S. Molecular mechanisms responsible for the atheroprotective effects of laminar shear stress. *Antioxidants & Redox Signaling* 2009; 11 (7): 1669–82.
9. Frost RJ, van Rooij E. miRNAs as Therapeutic Targets in Ischemic Heart Disease. *J Cardiovasc Transl Res* 2010; 3: 280–9.
10. Wang Z, Luo X, Lu Y, Yang B. miRNAs at the heart of the matter. *J Mol Med* 2008; 86: 771–83.
11. Yu S, Li G. MicroRNA Expression and Function in Cardiac Ischemic Injury. *J Cardiovasc Transl Res* 2010; 3 (3): 241–5.
12. Lagos-Quintana M, Raubut R, Yalcin A et al. Identification of tissue-specific microRNAs from mouse. *Curr Biol* 2002; 12 (9): 735–9.
13. Ji R, Cheng Y, Yue J et al. Dean and Chunxiang Zhang MicroRNA Expression Signature and Antisense-Mediated Depletion Reveal

- an Essential Role of MicroRNA in Vascular Neointimal Lesion Formation. Circ Res* 2007; 100: 1579–88.
14. Yang WJ, Yang DD, Na S et al. Dicer is required for embryonic angiogenesis during mouse development. *J Biol Chem* 2005; 280 (10): 9330–5.
 15. Nerheim P, Krishnan SC, Olsbansky B, Shivkumar K. Apoptosis in the genesis of cardiac rhythm disorders. *Cardiol Clin* 2001; 19 (1): 155–63.
 16. Tang Y, Zheng J, Sun Y et al. MicroRNA-1 regulates cardiomyocyte apoptosis by targeting Bcl-2. *Int Heart J* 2009; 50: 377–87.
 17. Xu C, Lu Y, Pan Z et al. The muscle-specific microRNAs miR-1 and miR-133 produce opposing effects on apoptosis by targeting HSP60, HSP70 and caspase-9 in cardiomyocytes. *J Cell Science* 2007; 120 (17): 3045–52.
 18. Dong S, Cheng Y, Yang J et al. Delphin, and Chunxiang Zhang MicroRNA Expression Signature and the Role of MicroRNA-21 in the Early Phase of Acute Myocardial Infarction. *J Biol Chem* 2009; 284 (43): 29514–25.
 19. Ren XP, Wu J, Wang X et al. MicroRNA-320 is involved in the regulation of cardiac ischemia/ reperfusion injury by targeting Hsp20. *Circulation* 2009; 119 (17): 2357–66.
 20. van Rooij E, Sutherland LB, Thatcher JE et al. Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis. *PNAS* 2008; 105 (35): 13027–32.
 21. Jiang X, Tsitsiou E, Herrick SE, Lindsay MA. MicroRNAs and the regulation of fibrosis. *FEBS* 2010; 277: 2015–21.
 22. DTez J. Do microRNAs regulate myocardial fibrosis? *Nature Reviews Cardiology* 2009; 6: 88–9.
 23. Thum T, Gross C, Fiedler J et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. *Nature* 2008; 456: 980–4.
 24. Sasbwati R, Savita K, Syed-Reban A et al. MicroRNA expression in response to murine myocardial infarction: miR-21 regulates fibroblast metalloprotease-2 via phosphatase and tensin homologue. *Cardiovascular Research* 2009; 82: 21–9.
 25. van Rooij E, Sutherland LB, Thatcher JE et al. Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis. *Proceedings of the National Academy of Science USA* 2008; 105 (35): 13027–32.
 26. Suárez Y, Fernández-Hernando C, Pober JS, Sessa WS. Dicer dependent microRNAs regulate gene expression and functions in human endothelial cells. *Circ Res* 2007; 100: 1164–73.
 27. Wu F, Yang Z, Li G. Role of specific microRNAs for endothelial function and angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 386 (4): 1–11.
 28. Bonauer A, Carmona G, Iwasaki M et al. MicroRNA-92a Controls Angiogenesis and Functional Recovery of Ischemic Tissues in Mice. *Science* 2009; 324 (5935): 1710–3.
 29. Wang S, Aurora AB, Johnson BA. An Endothelial-specific microRNA Governs Vascular Integrity and Angiogenesis. *Dev Cell* 2008; 15 (2): 261–71.
 30. Fish JE, Santoro MM, Morton SU et al. Deepak Srivastava miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity. *Dev Cell* 2008; 15 (2): 272–84.
 31. Lu Y, Thomson JM, Yuen H, Wang F et al. Hogan Transgenic over-expression of the microRNA miR-17-92 cluster promotes proliferation and inhibits differentiation of lung epithelial progenitor cells. *Dev Biol* 2007; 310 (2): 442–53.
 32. Taguchi A, Yanagisawa A, Tanaka M et al. Identification of hypoxia-inducible factor-1 α as a novel target for miR-17-92 MicroRNA Cluster. *Cancer Res* 2008; 68: 5540–5.
 33. Ghosh G, Indira V. Subramanian, Neeta Adbikari et al. Hypoxia-induced microRNA-424 expression in human endothelial cells regulates HIF- α isoforms and promotes angiogenesis. *J Clin Invest* 2010; 120 (11): 4141–54.
 34. Hu S, Huang M, Li Z et al. MicroRNA-210 as a novel therapy for treatment of ischemic heart disease. *Circulation* 2010; 122: 124–31.
 35. Li Y, Song Y-H, Li F et al. MicroRNA-221 regulates high glucose-induced endothelial dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 381 (1): 81–3.
 36. Wang C-H, Lee DY, Deng Z et al. MicroRNA miR-328 regulates zonation morphogenesis by targeting CD44 expression. *PLoS One* 2008; 3 (6): 1–14.
 37. Hua Z, Qing Lu, Ye W et al. MiRNA-directed regulation of VEGF and other angiogenic factors under hypoxia. *PLoS One* December 2006; 1: 1–13.
 38. Douvaras P, Antonatos DG, Kekou K et al. Association of VEGF gene polymorphisms with the development of heart failure in patients after myocardial infarction. *Cardiology* 2009; 114 (1): 11–8.

———— * ————

Н.М.Воробьева, А.Б.Добровольский, Е.В.Титаева, Е.П.Панченко

Тромбоэмболические осложнения и диагностическая значимость Д-димера при сердечно-сосудистых заболеваниях: ретроспективное исследование 1000 пациентов

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Минздравсоцразвития РФ

Резюме

Цель исследования. Изучение частоты, структуры и предикторов тромбоэмболических осложнений (ТЭО) и оценка диагностической значимости количественного в крови Д-димера у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ 1000 историй болезни пациентов (624 мужчины, 376 женщин) в возрасте 19–93 (в среднем 61±12) лет. Критериями включения в исследование были наличие любого ССЗ и измерение содержания Д-димера в период госпитализации. Диагноз ТЭО был подтвержден или отвергнут при помощи ультразвукового дуплексного ангиосканирования и/или мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) конечностей, МСКТ-ангиопульмонографии, вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких, магнитно-резонансной томографии сердца, трансторакальной и/или чреспищеводной эхокардиографии, электрокардиографии, а также на основании определения уровня сердечного тропонина I. Содержание Д-димера определяли методом латексной агглютинации.

Результаты. ТЭО в период госпитализации были обнаружены у 133 (13%) больных, преобладали венозные тромбозы. Чувствительность количественного определения Д-димера как маркера ТЭО составила 73%, специфичность – 68%, прогностическая ценность положительного результата – 26%, отрицательного – 94%. Площадь под ROC-кривой – 0,75 (95% доверительный интервал 0,70–0,79, $p < 0,001$). По данным многофакторного анализа независимыми предикторами ТЭО у больных ССЗ являлись возраст старше 65 лет, эпизоды венозных тромбозов в анамнезе, наличие аневризмы левого желудочка, IV функциональный класс хронической сердечной недостаточности и имплантация искусственного водителя ритма.

Заключение. У больных ССЗ количественное определение Д-димера имеет средние значения чувствительности и специфичности, но высокую отрицательную прогностическую значимость, поэтому измерение Д-димера в кардиологическом стационаре наиболее полезно для исключения наличия ТЭО.

Ключевые слова: тромбоэмболические осложнения, Д-димер, сердечно-сосудистые заболевания.

Thromboembolic complications and diagnostic value of D-dimer at cardiovascular diseases: a retrospective study of 1 000 patients

N.M.Vorobyeva, A.B.Dobrovolsky, E.V.Titaeva, E.P.Panchenko
Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow

Summary

Aim. In a retrospective study, to investigate the frequency, structure and predictors of thromboembolic complications (TEC) and diagnostic value of D-dimer in patients with cardiovascular diseases (CVD).

Methods. One thousand inpatients (624 men, 376 women) in the age of 19–93 (mean 61±12) years were analyzed retrospectively. Inclusion criteria were the presence of any CVD and measurement of D-dimer during hospitalization. The presence or absence of TEC was confirmed by compression ultrasonography or multispiral computed tomography (MSCT) of extremities, MSCT-angiopulmonography, ventilation/perfusion lung scanning, MRI of the heart, echo- and electrocardiography, and measurement of cardiac troponin I. D-dimer was measured by method of latex agglutination.

Results. TEC were diagnosed in 133 (13%) patients. Venous thromboses prevailed in the structure of TEC. Quantitative assay of D-dimer as a marker of TEC in CVD patients had sensitivity 73%, specificity 68%, negative predictive value 94%, and positive predictive value 26%. Area under the ROC-curve was 0,75 (95% confidence interval 0,70–0,79, $p < 0,001$). Multivariate analysis showed that age over 65 years, previous venous thrombosis, left ventricular aneurysm, chronic heart failure class IV (NYHA) and implantation of pacemaker are independent predictors of TEC.

Conclusion. The rate of TEC in CVD patients is 13%. In CVD patients, D-dimer as a marker of TEC has moderate sensitivity and specificity. D-dimer test is most useful for exclusion of TEC because of the high negative predictive value.

Key words: thromboembolic complications, D-dimer, cardiovascular diseases.

Сведения об авторах

Воробьева Наталья Михайловна – канд. мед. наук, ст. научн. сотр. лаб. медицинской генетики института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Минздравсоцразвития РФ. E-mail: natalyavorobjeva@mail.ru

Добровольский Анатолий Борисович – д-р биол. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. ангиологии, лаб. клинических проблем атеротромбоза института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Минздравсоцразвития РФ. E-mail: abdobrovolsky@inbox.ru

Титаева Елена Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отд. ангиологии, лаб. клинических проблем атеротромбоза института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Минздравсоцразвития РФ. E-mail: evlti@mail.ru

Панченко Елизавета Павловна – д-р мед. наук, проф. отд. ангиологии, руководитель лаб. клинических проблем атеротромбоза института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Минздравсоцразвития РФ. E-mail: lizapanchenko@mail.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему остаются важнейшей проблемой современного здравоохранения, несмотря на успехи, достигнутые в их лечении и профилактике. Данная проблема особенно актуальна для Российской Федерации, где на протяжении многих лет ССЗ лидируют в структуре причин общей смертности, особенно трудоспособного населения, причем смертность от ССЗ гораздо выше, чем в странах Европы, Азии и Америки.

Основой патогенеза большинства ССЗ становится атеротромбоз (АТ). Понятие АТ сформировалось относительно недавно в результате получения убедительных доказательств того, что атеросклероз (АС), лежащий в основе развития атеросклеротической бляшки (АСБ), и тромбообразование на ее поврежденной поверхности тесно взаимосвязаны. Морфологически АТ характеризуется наличием разрыва, трещины или эрозии на поверхности АСБ, которые «прикрыты» тромбами различных размеров – от пристеночного до полностью окклюзирующего просвет артерии [1].

Клинические проявления АТ могут быть стабильными (хроническими) и нестабильными (острыми) и зависят от локализации атеромы и размеров тромба. При поражении брахиоцефальных артерий клинические проявления соответствуют нарушению мозгового кровообращения различной степени выраженности, при коронарной локализации АТ – проявлениям ишемической болезни сердца (ИБС) от стабильной стенокардии до острых коронарных синдромов, при локализации процесса в артериях нижних конечностей – симптомам перемежающейся хромоты.

В то же время тромбоэмболические осложнения (ТЭО) у больных ССЗ могут возникать не только в артериальном, но и в венозном русле. Венозные ТЭО (ВТЭО), объединяющие тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) и тромбозы глубоких и поверхностных вен (ТГВ и ТПВ), нередко развиваются в качестве осложнения у больных ССЗ, госпитализированных в связи с обострением основного заболевания, а также после различных операционных и других инвазивных вмешательств. При этом некоторые ССЗ, такие как артериальная гипертензия (АГ), инфаркт миокарда (ИМ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), являются самостоятельными факторами риска (ФР) ВТЭО.

Наконец, у больных ССЗ нередко возникает тромбоз полостей сердца. К внутрисердечному тромбозу предрасполагают мерцательная аритмия (МА), ХСН, ИМ, инфекционный эндокардит, клапанные пороки и опухоли сердца. Тромбоз предсердий чаще локализуется в левом предсердии (ЛП) и его ушке у больных, страдающих МА. Тромбоз желудочков наиболее часто возникает в левом желудочке (ЛЖ) после перенесенного ИМ, особенно в случае формирования постинфарктной аневризмы. Таким образом, ТЭО у больных ССЗ многообразны. Однако их истинная частота развития в кардиологической клинике неизвестна, что связано в основном с отсутствием специфических клинических признаков и трудностями диагностики. Определение содержания в крови Д-димера – лабораторного маркера фибринообразования, дополняет данные инструментальных методов исследования и улучшает диагностику ТЭО. Однако при высокой чувствительности Д-димера его специфичность не превышает 50%.

Все более широкое использование данного теста в клинической практике и его невысокая специфичность диктуют необходимость уточнения его диагностической значимости у больных ССЗ.

Цель исследования – в рамках ретроспективного исследования изучить частоту возникновения, структуру и предикторы ТЭО и оценить диагностическую значимость количественного определения Д-димера как маркера ТЭО у больных ССЗ.

Материалы и методы

Был выполнен ретроспективный анализ 1 тыс. историй болезни пациентов (624 мужчин, 376 женщин) в возрасте 19–93 (в среднем 61 ± 12) лет, находившихся на лечении в институте кардиологии им. А.Л.Мясникова с января по октябрь 2009 г. Критериями включения в исследование были госпитализация по поводу любого ССЗ и измерение содержания Д-димера в этот период.

При анализе историй болезни регистрировали демографические, антропометрические, анамнестические, клинические и инструментальные данные больных ССЗ. В качестве коморбидных состояний учитывали хроническую обструктивную болезнь легких, рак, варикозную болезнь нижних конечностей, нарушения углеводного обмена, острый воспалительный процесс. Злокачественное новообразование рассматривали как активный рак, если в предшествующие 6 мес больные получили радикальное лечение или принимали паллиативную химиотерапию. Нарушения углеводного обмена, кроме сахарного диабета (СД), считали нарушения толерантности к глюкозе и гипергликемию натощак. Под острым воспалительным процессом понимали любое острое инфекционное или воспалительное заболевание (пневмонию, вирусную респираторную инфекцию, лекарственный гепатит, инфекционный эндокардит), обострение хронического заболевания (пиелонефрита, бронхита, подагры), сопровождаемые симптомами интоксикации, повышением температуры тела или наличием очага воспаления, подтвержденного лабораторно-инструментальными данными. Были приняты во внимание предшествующие эпизоды венозных, артериальных и внутрисердечных тромбозов.

Поскольку ТЭО могут возникнуть после различных оперативных и инвазивных вмешательств, учитывали все процедуры, которым подвергали пациентов в кардиологической клинике (табл. 1).

В структуре ТЭО выделяли венозные, артериальные и внутрисердечные тромбозы. ВТЭО включали ТГВ, ТЭЛА и ТПВ. Артериальные тромбозы были представлены системными тромбоэмболиями (ТЭ) в артерии большого круга кровообращения, пристеночным тромбозом аневризм аорты, острым тромбозом коронарных и периферических артерий. Внутрисердечные тромбы были локализованы в ушке ЛП и/или полостях предсердий у больных МА и в полости ЛЖ у пациентов, перенесших ИМ.

Диагноз ТЭО был подтвержден или отвергнут при помощи ультразвукового дуплексного ангиосканирования и/или мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) конечностей, МСКТ-ангиопульмонографии, вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких, магнитно-резонансной томографии сердца, трансторакальной и/или чреспищеводной эхокардиографии, электрокардиографии, а также на основании определения уровня сердечного тропонина I.

Таблица 1. Операции и инвазивные вмешательства у больных ССЗ (n=1000)

Вид вмешательства	Больные, n (%)
Ангиография коронарных, почечных или сонных артерий	261 (26)
Коронарное шунтирование	242 (24)
Чрескожные вмешательства на коронарных, почечных или сонных артериях	72 (7)
Имплантация постоянного электрокардиостимулятора, кардиовертера-дефибриллятора или ресинхронизирующего устройства	32 (3)
Оперативная коррекция порока сердца	28 (3)
Радиочастотная абляция	7 (0,7)
Зондирование полостей сердца	4 (0,4)
Удаление миксомы сердца	2 (0,2)

Таблица 2. Клиническая характеристика больных ССЗ (n=1000)

Показатель	Значение
Мужской пол, n (%)	624 (62%)
Возраст, лет (m±SD)	61±12
Индекс массы тела, кг/м ² [медиана (квартили)]	28,6 (26,0; 31,3)
Ожирение, n (%)	336 (34%)
Курение, n (%)	226 (23%)
Атеросклеротическое поражение аорты, коронарных, сонных или периферических артерий, n (%)	826 (83%)
ИБС, n (%)	703 (70%)
Стабильная стенокардия, n (%)	508 (51%)
ИМ в анамнезе, n (%)	397 (40%)
Постинфарктная аневризма ЛЖ, n (%)	48 (5%)
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, n (%)	139 (14%)
АГ, n (%)	760 (76%)
МА, n (%)	253 (25%)
Нарушения ритма и проводимости сердца (кроме МА), n (%)	219 (22%)
ХСН, n (%)	279 (28%)
Нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	110 (11%)
Постоянный электрокардиостимулятор, n (%)	30 (3%)
Порок сердца, n (%)	116 (12%)
Оперативная коррекция порока сердца в анамнезе, n (%)	18 (1,8%)
Кардиомиопатия, n (%)	12 (1,2%)
Идиопатическая легочная гипертензия, n (%)	17 (1,7%)
Миксома сердца, n (%)	4 (0,4%)
Инфекционный эндокардит, n (%)	1 (0,1%)
СД, n (%)	181 (18%)
Нарушения углеводного обмена (кроме СД), n (%)	68 (6,8%)

Уровень Д-димера определяли методом латексной агглютинации с использованием наборов реактивов «STA LIATEST® D-DI» (Diagnostica Stago). Верхняя граница нормального распределения Д-димера составляла 0,5 мкг/мл.

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 2. Атеросклеротическое поражение артерий различной локализации было обнаружено у 82% больных. У подавляющего большинства пациентов отмечался АС аорты (83%) и коронарных артерий (83%), более половины больных (57%) имели АС сонных артерий, 13% – АС артерий нижних конечностей. МА была у каждого 4-го пациента, из них 56% имели пароксизмальную ее форму, 44% – постоянную. В структуре пороков сердца преобладали врожденные (42%); ревматические и атеросклеротические наблюдали реже – в 20 и 38% случаев соответственно. Среди 12 пациентов с кардиомиопатией у 7 была дилатационная, у 4 – гипертрофическая, у 1 – рестриктивная. Распределение 279 больных с ХСН по функциональным классам (ФК) в соответствии с классификацией NYHA было следующим: I ФК – 9%, II – 42, III – 39, IV – 10%. У большинства (73%) пациентов ХСН была компенсированной, у 27% – декомпенсированной. Указания на венозные тромбозы в анамнезе были у 6,5% больных, из них одному пациенту ранее был имплантирован кава-фильтр.

Статистический анализ данных был выполнен с использованием программы SPSS 11.5 for Windows (SPSS Inc., США). Анализ вида распределения количественных признаков проводили при

помощи теста Колмогорова–Смирнова. Результаты представлены как среднее ± стандартное отклонение в случаях нормального распределения признака; как медиана (25-й перцентиль; 75-й перцентиль) – при непараметрическом распределении. Для межгрупповых сравнений применяли U-критерий Манна–Уитни и двусторонний точный тест Фишера. Диагностическая значимость Д-димера рассчитана по следующим формулам:

- чувствительность = $\text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ЛО}) \times 100\%$;
- специфичность = $\text{ИО}/(\text{ИО}+\text{ЛП}) \times 100\%$;
- прогностическая ценность положительного результата = $\text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ЛП}) \times 100\%$;
- прогностическая ценность отрицательного результата = $\text{ИО}/(\text{ИО}+\text{ЛО}) \times 100\%$;
- где ИП – истинный положительный, ИО – истинный отрицательный, ЛП – ложноположительный, ЛО – ложноотрицательный результаты.

Для оценки диагностической значимости Д-димера (соотношения чувствительность/специфичность) была построена характеристическая кривая (ROC-кривая). В качестве критерия диагностической значимости рассчитывали площадь под ROC-кривой. Взаимосвязь между наличием ТЭО и клинико-инструментальными показателями оценивали при помощи однофакторного линейного регрессионного анализа. Для поиска независимых предикторов ТЭО был применен прямой пошаговый метод (Forward Wald) бинарной логистической регрессии. В многофакторный регрессионный анализ включили показатели, имев-

шие по данным однофакторного анализа значении $p < 0,1$. Статистически значимыми считали различия при двустороннем уровне $p < 0,05$.

Результаты

ТЭО в период госпитализации были диагностированы у 133 (13%) больных. Венозные ТЭ были выявлены у 64 (48%), артериальные – у 34 (26%), внутрисердечный тромбоз – у 28 (21%) пациентов. Еще у 3 больных (2%) внутрисердечный тромбоз сочетался с венозным – у 1 (1%) – с артериальным, у 3 (2%) больных имело место сочетание венозных и артериальных ТЭО. Венозные ТЭ были представлены как изолированными тромбозами глубоких и поверхностных вен и ТЭЛА, так и различными их сочетаниями (рис. 1). Артериальные ТЭО включали пристеночный тромбоз аневризмы грудного или брюшного отделов аорты у 21% больных, острый тромбоз бедренной артерии – у 3%, системные ТЭ в артерии большого круга кровообращения – у 5%, острый коронарный синдром (ОКС) – у 71%. Внутрисердечный тромбоз был представлен тромбозом полости предсердий у 18% больных, ушка ЛП – у 18%, полости ЛЖ – у 64% пациентов, в одном случае имело место сочетание тромбоза ушка ЛП и правого предсердия, в другом – тромбоза ЛЖ и ЛП.

Более половины (59%) ТЭО оказались случайными находками при обследовании, 27% больных были госпитализированы с известным или предполагаемым диагнозом ТЭО, в 14% случаев тромбозы возникли в период госпитализации либо спонтанно, либо в качестве осложнения операционных и инвазивных вмешательств.

Уровень Д-димера у обследованных варьировал от 0,01 до 16,97 (медиана 0,35, интерквартильный размах 0,20–0,80) мкг/мл и превышал верхнюю границу нормального распределения у 371 (37%) пациента. У больных ССЗ с наличием ТЭО уровень Д-димера был значительно выше, чем у пациентов без ТЭ – 0,88 (0,46; 2,29) против 0,32 (0,20; 0,63) мкг/мл ($p < 0,001$).

При определении диагностической значимости Д-димера из анализа исключили 3 пациентов с ТЭО, у которых уровень Д-димера был измерен до возникновения тромбоза. Из 130 пациентов с ТЭО уровень Д-димера был нормальным у 35 (27%) пациентов и повышенным – у 95 (73%). Среди 867 больных без ТЭО содержание Д-димера было в норме у 591 (68%) и превышало норму – у 276 (32%). Таким образом, чувствительность количественного определения Д-димера составила 73%, специфичность – 68%, прогностическая ценность положительного результата – 26%, отрицательного – 94%. Площадь под ROC-кривой была равна 0,75 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,70–0,79; $p < 0,001$].

Группы больных ССЗ с наличием ($n=133$) и отсутствием ($n=867$) ТЭО существенно различались по возрасту и частоте ТЭ некоторых ССЗ и коморбидных состояний. При этом наличие ТЭ не зависело от пола больных, наличия или отсутствия атеросклеротического поражения артерий и его локализации, АГ, ИБС, МА, СД, порока сердца, первичной легочной гипертензии, предшествующих ИМ и реваскуляризации миокарда.

Для поиска предикторов ТЭО у больных ССЗ выбрали 10 показателей, ассоциированных с наличием ТЭ и имевших по данным однофакторного анализа уровень значимости $p < 0,1$. Такими показате-

Рис. 1. Частота и структура ТЭО у больных ССЗ.

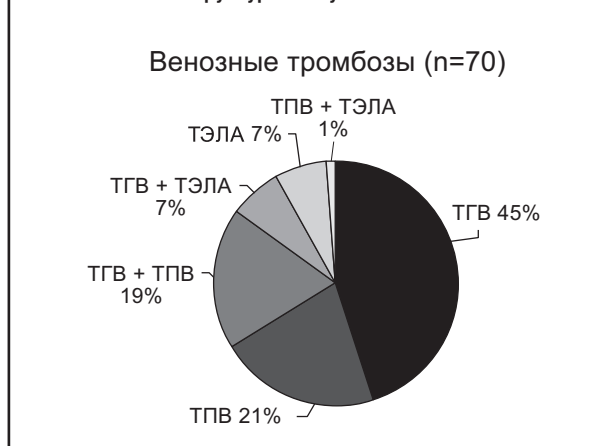
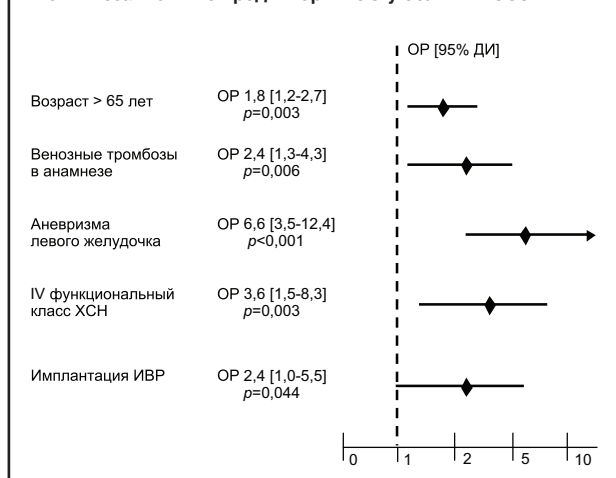


Рис. 2. Независимые предикторы ТЭО у больных ССЗ.



телями были возраст старше 65 лет ($p=0,003$), эпизоды венозных ($p=0,002$) и артериальных ($p=0,03$) тромбозов в анамнезе, наличие аневризмы ЛЖ ($p < 0,001$) и ХСН ($p=0,014$), IV ФК ХСН ($p=0,002$), декомпенсация ХСН ($p=0,005$), имплантация искусственного водителя ритма (ИВР) ($p=0,012$), варикозные вены ($p=0,064$), легочная гипертензия ($p=0,004$). Последующий многофакторный пошаговый регрессионный анализ показал, что возраст более 65 лет, эпизоды венозных тромбозов в анамнезе, наличие аневризмы ЛЖ, IV ФК ХСН и имплантация ИВР являются независимыми предикторами ТЭО у больных ССЗ (рис. 2).

Обсуждение

Известно, что ССЗ ассоциируют с повышенным риском ТЭО, поскольку они предрасполагают к тромбообразованию вследствие дисфункции эндотелия, дилатации полостей сердца, замедления внутрисердечной гемодинамики, снижения сократительной способности миокарда, системной и локальной активации системы гемостаза, повышения вязкости крови за счет гиперфибриногенемии [2].

Тромбоз является основной причиной развития осложнений АС, причем АТ лежит в основе развития не только острых, но и хронических форм ССЗ. Поэтому неудивительно, что Д-димер проявил себя как независимый ФР ССЗ в ряде проспективных исследований. В одном из них [3], где наряду с традиционными клиническими и биохимическими ФР анализировали значимость факто-

ров свертывания крови и маркеров воспаления, только Д-димер и интерлейкин-6 оказались независимыми предикторами ИБС по данным многофакторного анализа.

Поскольку Д-димер обладает невысокой специфичностью, его уровень у больных ССЗ может увеличиваться и при отсутствии явных ТЭО. Причины повышения содержания Д-димера у больных ССЗ без явных ТЭО были проанализированы нами ранее [4]. Частота повышения содержания Д-димера при отсутствии видимых ТЭ составляла 32%, а основными факторами, ассоциированными с повышением его уровня у таких пациентов, являлись пожилой возраст, женский пол, наличие острого воспалительного процесса, легочной гипертензии и декомпенсации ХСН [4]. Поэтому использование Д-димера для диагностики тромбозов у больных ССЗ представляет некоторые трудности, тем более что диагностическая значимость Д-димера при ССЗ практически не изучена.

В данной работе определена диагностическая ценность Д-димера как маркера любых ТЭО у больных ССЗ, хотя в клинической практике измерение уровня Д-димера используют в основном для диагностики ВТЭО. Важно, что Д-димер обладает высокой отрицательной прогностической значимостью, что позволяет при нормальном уровне Д-димера и невысокой клинической вероятности исключить диагноз ВТЭО. Анализ большого числа наблюдений показал, что вероятность невыявления ВТЭО при таком подходе очень низкая.

По данным M.Nisco и соавт. [5], чувствительность количественного определения Д-димера методом латексной агглютинации как маркера венозных тромбозов составляет 93–95%, а специфичность – 50–53%. При этом чувствительность теста во многом зависит от длительности существования симптомов тромбоза – возраста тромба [6] и его размеров [7–8]. Из-за ретроспективности характера нашего исследования оценить длительность наличия симптомов ТЭО в большинстве случаев не представлялось возможным. Кроме того, размеры тромба при артериальных и внутрисердечных тромбозах значительно меньше, чем при венозных, поэтому чувствительность Д-димера оказалась ниже, чем при диагностике ТГВ и ТЭЛА. Тем не менее ROC-анализ, характеризующий прогностическую силу и качество методики в целом, подтвердил диагностическую ценность Д-димера как маркера любых ТЭО у больных ССЗ (соотношение чувствительность/специфичность = 0,75) с высоким уровнем статистической значимости ($p < 0,001$).

Наша работа показала, что в структуре ТЭО у стационарных больных ССЗ преобладают венозные тромбозы. Несмотря на то что ОКС лидирует в структуре артериальных тромбозов, его распространенность у больных ССЗ оказалась ниже, чем таковая ВТЭО. Необходимо пояснить, что в наше исследование включали только тех пациентов с ОКС, которым определяли уровень Д-димера. Причем в эту группу попали и пациенты, госпитализированные в связи с ОКС, и лица, у которых ОКС возник в период госпитализации как осложнение операционных или чрескожных вмешательств.

Имеются данные, что ВТЭО действительно встречаются чаще при ССЗ, чем при другой патологии. Так, по результатам 1923 аутопсий, выполненных в 3-м ЦВКГ им. А.А.Вишневого с 1994 по

2007 г. [9], ТЭЛА оказалась причиной смерти 11% больных, среди которых преобладали (58%) пациенты терапевтического профиля. При этом у 24% терапевтических больных, умерших от ТЭЛА, основным заболеванием была патология сердечно-сосудистой системы: ИМ, хроническая ИБС, дилатационная кардиомиопатия, врожденные и приобретенные пороки сердца [9].

Примечательно, что у многих пациентов кардиологической клиники тромбозы оказались случайной находкой при обследовании, т.е. были бессимптомными. При этом у большинства (68%) больных со случайно выявленными ТЭО уровень Д-димера был повышен. Более того, во многих случаях именно повышение уровня Д-димера и послужило посылком для активного диагностического поиска, в результате которого был обнаружен тромбоз. Таким образом, наши данные демонстрируют целесообразность измерения Д-димера у больных ССЗ даже при низкой клинической вероятности наличия ТЭО.

Результаты нашей работы свидетельствуют о том, что предикторами ТЭО у госпитализированных пациентов с ССЗ являются пожилой возраст, предшествующие эпизоды ВТЭО, наличие аневризмы ЛЖ, IV ФК ХСН и имплантация ИВР. При этом наши данные во многом совпадают с результатами других исследований. Так, например, в некоторых из них было показано, что пожилой возраст ассоциируется не только с повышенным уровнем Д-димера при отсутствии ТЭО [10–11], но и с увеличением риска венозных и артериальных тромбозов [12–14].

Венозные тромбозы, независимо от вызвавшей их причины, создают гемодинамические предпосылки для рецидивирования. Установлено, что одним из предикторов рецидива ВТЭО являются сердечно-сосудистые ФР – избыточная масса тела, ожирение, курение, высокий уровень липопротеида (а) [15–18]. Исследования последних лет обнаружили взаимосвязь между АС и венозными тромбозами [19–21]. Было показано, что АС повышает вероятность развития ТЭО в венозном русле, а при его сочетании с ВТЭО возможна одновременная активация процессов свертывания крови и воспаления, причем как в артериальной, так и в венозной системах. Кроме того, остаточный венозный тромбоз также является одним из предикторов рецидива ВТЭО [22]. Поэтому неудивительно, что и в нашей работе предшествующий эпизод ВТЭО оказался одним из предикторов ТЭО у больных ССЗ.

Наличие аневризмы ЛЖ ассоциируется прежде всего с внутрисердечным тромбозом. Однако поскольку аневризма ЛЖ вызывает ремоделирование миокарда, что приводит к дилатации полости ЛЖ, снижению сократительной способности миокарда ЛЖ, замедлению внутрижелудочковой гемодинамики, локальной активации системы гемостаза и, как следствие, – к застою крови в венах нижних конечностей и появлению или прогрессированию ХСН, то ее наличие предрасполагает и к развитию ВТЭО.

Известно, что ХСН является не только прокоагулянтным состоянием, но и самостоятельным ФР ВТЭО [23, 24]. Наличие ХСН ассоциирует главным образом с внутрисердечным и венозным тромбозом. Имеются данные, что сочетание ХСН и ВТЭО повышает риск развития ОКС [25], а суммарная частота ТЭО (инсульта, системных ТЭ,

ТЭЛА, ОКС и внезапной смерти вследствие коронарного тромбоза) у больных с ХСН составляет 10–12% в год [24]. Увеличение риска ВТЭО коррелирует с тяжестью клинических проявлений (ФК) ХСН [26]. Результаты нашей работы также показали, что IV ФК ХСН служит одним из предикторов ТЭО.

Наш институт является крупным центром по оказанию высокотехнологичной малоинвазивной и кардиохирургической помощи больным ССЗ. Среди 1 тыс. обследованных нами пациентов чуть более половины (52%) подверглись различным операционным или чрескожным вмешательствам. Эти пациенты в большинстве случаев получали необходимую антитромботическую и антикоагулянтную терапию для профилактики ТЭО в соответствии со стандартами, принятыми в институте, тем не менее у некоторых из них возникли тромбозы после операционных и инвазивных вмешательств. Основными осложнениями стали ВТЭО и ОКС. При этом оказалось, что среди всех вмешательств только имплантация ИВР является предиктором ТЭО. Причинами данной находки, на наш взгляд, могут быть как технические особенности самой операции, так и недостаточная профилактика тромбозов или ее отсутствие. Полученные нами данные, несомненно, требуют внимания хирургов.

Наша работа имеет ряд ограничений, обусловленных ретроспективным характером исследования. Во-первых, измерение уровней Д-димера было выполнено в разные сроки – как до, так и в процессе лечения. Поэтому теоретически нельзя исключить влияние проводимой терапии (в первую очередь антикоагулянтной) на уровень Д-димера у части больных, что могло повлиять на оценку его диагностической значимости. Во-вторых, у некоторых пациентов существовала вероятность наличия недиагностированных бессимптомных ТЭ. В основном это связано с тем, что существующие инструментальные методы диагностики ТЭО не обладают 100% чувствительностью. Кроме того, примерно у 25% пациентов при отсутствии обоснованного клинического подозрения на тромбоз инструментальное обследование не проводили. Также примерно у 20% больных МА и/или ХСН, постоянно принимающих антикоагулянты, обследование с целью исключения или подтверждения внутрисердечного тромбоза не выполняли, поскольку это не влияло на тактику лечения.

Несмотря на имеющиеся ограничения, результаты нашего исследования свидетельствуют о целесообразности измерения содержания Д-димера у госпитализированных больных ССЗ. Обладая средними значениями чувствительности и специфичности, Д-димер, тем не менее, может быть весьма полезным в диагностике ТЭО у этих больных. Кроме измерения Д-димера следует обращать внимание и на клинические факторы, позволяющие идентифицировать пациентов с высоким риском ТЭО.

Литература

1. Национальные рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Кардиоваск. тер. и профилактика. 2009; 8 (6): Прил. 6.
2. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М.: Спорт и культура, 1999.

3. Woodward M, Rumley A, Welsh P et al. A comparison of the associations between seven hemostatic or inflammatory variables and coronary heart disease. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1795–800.
4. Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Добровольский А. Б., Тимаева Е.В. Повышение Д-димера у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями без ТЭО: с чем это связано и что делать? *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2010; 16 (4): 34–41.
5. Di Nisio M, Squizzato A, Rujes AW et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (2): 296–304.
6. de Bastos M, de Bastos MRD, Bogutchi T et al. Duration of symptoms and D-dimer testing in the ruling-out of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2079–80.
7. Wells PS. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl. 1): 41–50.
8. de Monye W, Sanson BJ, ВЯller HR et al. ANTELOPE Study Group. The performance of two rapid quantitative D-dimer assays in 287 patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Thromb Res* 2002; 107 (6): 283–6.
9. Кохан Е.П., Заварина И.К., Токарев К.Ю. Тромбоэмболия легочной артерии. Клиника, диагностика, лечение. Учебно-методич. пос. Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ. Каф. хирургии. М., 2008.
10. Tita-Nwa F, Bos A, Adjei A et al. Correlates of D-dimer in older persons. *Aging Clin Exp Res* 2010; 22 (1): 20–3.
11. Panchenko E, Dobrovolsky A, Davletov K. D-dimer and fibrinolysis in patients with various degrees of atherosclerosis. *Eur Heart J* 1995; 16: 38–42.
12. Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Doggen CJM. Venous thrombosis in the elderly. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl. 1): 310–7.
13. Naess IA, Christiansen SE, Romundstad P et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 692–9.
14. Kannel WB, Gordan T. Evaluation of cardiovascular risk in the elderly: the Framingham study. *Bull N Y Acad Med* 1978; 54 (6): 573–91.
15. Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1678–83.
16. Romualdi E, Squizzato A, Ageno W. Abdominal obesity and the risk of recurrent deep vein thrombosis. *Thromb Res* 2007; 119: 687–90.
17. Marcucci R, Liotta AA, Cellai AP et al. Increased plasma levels of lipoprotein(a) and the risk of idiopathic and recurrent venous thromboembolism. *Am J Med* 2003; 115: 601–5.
18. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 298–310.
19. Prandoni P, Bilora F, Marchioli A et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 1435–41.
20. Agnelli G, Becattini C. Venous thromboembolism and atherosclerosis: common denominators or different diseases? *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1886–90.
21. Prandoni P. Venous thromboembolism and atherosclerosis: is there a link? *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl. 1): 270–5.
22. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002; 137: 955–60.
23. Hobbs RF Hampton E. Heart failure and venous thromboembolism: a major hidden risk. *Br J Cardiol* 2004; 11 (1): 27–32.
24. Isnard R, Komajda M. Thromboembolism in heart failure, old ideas and new challenges. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 265–9.
25. Piazza G, Seddighzadeh A, Goldhaber SZ. Heart failure in patients with deep vein thrombosis. *Am J Cardiol* 2008; 101 (7): 1056–9.
26. Dean SM, Abraham W. Venous thromboembolic disease in congestive heart failure. *Congest Heart Fail* 2010; 16 (4): 164–9.

М.М.Салтыкова¹, С.Ж.Уразалина¹, Т.В.Балахонова¹, В.В.Кухарчук¹,
Ю.А.Карпов¹, С.А.Бойцов²

Частота выявления атеросклеротических бляшек в сонных артериях у мужчин и женщин с низким и умеренным риском по шкале SCORE в различных возрастных группах

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова, Москва;

²Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины

Резюме

Цель исследования. Сравнение в условиях амбулаторно-поликлинической практики частоты выявления атеросклеротических бляшек (АСБ) в сонных артериях (СА) у мужчин и женщин различных возрастных групп с низким и умеренным риском по шкале SCORE.

Материалы и методы. В исследование были включены 387 женщин (средний возраст $50,8 \pm 0,37$ года) и 117 мужчин (средний возраст $49,8 \pm 0,76$ года) с низким и умеренным риском по шкале SCORE, обратившихся за медицинской помощью к участковым терапевтам по любому поводу и согласившихся на включение в исследование. Всем исследуемым проводили ультразвуковое дуплексное сканирование СА.

Результаты. АСБ в СА обнаружили у 232 женщин (60%) и 83 мужчин (71%). Большинство пациентов имели АСБ, суживающие просвет СА на 20–30%. Доля лиц с АСБ достоверно увеличивалась у мужчин в возрасте старше 35 лет, а у женщин – старше 40 лет. При этом у мужчин в возрасте старше 50 лет АСБ имели 93%, а у 88% женщин они выявлялись только в возрастной группе старше 65 лет. Кроме того, у мужчин во всех возрастных подгруппах старше 40 лет была большая доля с тремя или более АСБ и меньшая доля с одной АСБ.

Заключение. Исследование продемонстрировало широкую распространенность ранних проявлений атеросклероза СА у пациентов с низким и умеренным риском по шкале SCORE.

Ключевые слова: атеросклеротическая бляшка, стратификация сердечно-сосудистого риска, доклинический атеросклероз.

The detection rate of carotid artery plaques in men and women with low and moderate cardiovascular risk according SCORE scale

M.M.Saltikova, S.J.Urazalina, T.V.Balakhonova, V.V.Kucharchuk, U.A.Karpov, S.A. Boytsov

Summary

Aim. To compare the detection rate of carotid plaques in men and women with low and moderate cardiovascular risks by the SCORE scale in outpatient.

Material and methods. The study included 387 women (age – $50,8 \pm 0,37$), men (age – $49,8 \pm 0,76$) with low and moderate cardiovascular risk by the SCORE scale, who has been seeking medical help to local therapist and agreed to participate in the study. All patients have been investigated by color duplex ultrasound imaging carotid arteries.

Results. Carotid artery plaques were found in 232 women (60%) and in 83 men (71%). The most patients had plaques, which narrowed artery by 20–30%. The number of patients with plaques increased significantly in men at age of 35 and more, in women – 40 and more. While 93% men at age 50 and more had plaques whereas 88% women had plaques at age 65 and more. In addition a large proportion of men at age 40 had 3 and more plaques and small proportion only one plaque.

Conclusion. The study demonstrated that early manifestations of carotid atherosclerosis in patients with low and moderate risk by SCORE scale are widespread.

Key words: plaques, cardiovascular risk stratification, subclinical atherosclerosis.

Сведения об авторах

Салтыкова Марина Михайловна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. новых методов исследования ИИК им. А.Л. Мясникова. Тел: 8 (903) 575-64-61

Уразалина Сауле Жаксылыковна – канд. мед. наук, докторант ИИК им. А.Л. Мясникова. Тел: 8 (985) 264-28-49

Балахонова Татьяна Валентиновна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. новых методов исследования ИИК им. А.Л. Мясникова. Тел: 8 (916) 624-97-75

Кухарчук Валерий Владимирович – д-р мед. наук, проф., руководитель отд. проблем атеросклероза ИИК им. А.Л. Мясникова. Тел: (495) 414-60-57

Карпов Юрий Александрович – д-р мед. наук, проф., 1-й зам. генерального дир. ИИК им. А.Л. Мясникова.

Тел: (499) 149-01 41

Бойцов Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., дир. ФГУТНИЦПМ Минздравсоцразвития РФ. Тел: (495) 623-86-36

Стратификация величины индивидуального риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) лежит в основе современной системы первичной профилактики осложнений атеросклероза (АС). Как известно, в

США основным инструментом определения величины риска является Фраммингемская шкала (Framingham risk score), а в европейских странах система SCORE. Являясь действенным инструментом для практической работы не столько кардио-

Таблица 1. Количество пациентов (мужчин и женщин) в разных возрастных подгруппах

	До 35 лет	36–40 лет	41–45 лет	46–50 лет	51–55 лет	56–60 лет	более 60 лет
Мужчины	8	17	15	29	28	10	7
Женщины	7	21	43	115	107	69	25

логов, сколько врачей общей практики (для нашей страны – участковых терапевтов), данные системы не лишены такого существенного недостатка, как недооценка истинной вероятности развития острых ССО у пациентов с низким и промежуточным риском, определяемым по критериям этих систем. Это обусловлено тем, что у лиц старше 40 лет зачастую встречается атеросклеротическое поражение артерий, не дающее каких-либо клинических проявлений (субклинический АС), но достаточное для развития острых сосудистых катастроф – инфаркта миокарда (ИМ), инсульта или внезапной сердечной смерти. В связи с вышеизложенным представляется весьма актуальной задача повышения эффективности систем стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР) путем включения в них или биохимических маркеров субклинического АС, или прямых признаков его наличия, а именно атеросклеротических бляшек (АСБ) в артериях [1]. Одним из основных требований к показателям, которые могли бы быть включены в новые системы стратификации риска или могли бы дополнить уже существующие, является относительно большая распространенность отклоненных от нормы значений данного показателя у лиц с умеренным риском [2]. Вопрос о частоте выявления АСБ в сонных артериях (СА) у лиц с низким и умеренным риском по шкале SCORE, как предполагаемого показателя для включения в алгоритм стратификации ССР, является недостаточно изученным.

Целью данного исследования было сравнение в условиях амбулаторно-поликлинической практики частоты выявления АСБ в СА в различных возрастных группах мужчин и женщин с низким и умеренным риском по шкале SCORE.

Материалы и методы

В исследование включили 387 женщин (средний возраст $50,8 \pm 0,37$ года) и 117 мужчин (средний возраст $49,8 \pm 0,76$ года). Критерием включения было наличие низкого и умеренного риска по шкале SCORE у обратившихся за медицинской помощью к участковым терапевтам по любому поводу и согласившихся на включение в исследование. Критериями невключения в исследование было доказанное наличие сердечно-сосудистых заболеваний, связанные с АС, а также сахарного диабета, сердечной, почечной, дыхательной и печеночной недостаточности, онкологических, психических заболеваний и диффузных болезней соединительной ткани.

Исследование осуществляли в рамках реализации научно-исследовательской работы «Апробация и внедрение в практику амбулаторно-поликлинических учреждений новых алгоритмов предупреждения, диагностики и лечения атеросклероза на примере ЗАО г. Москвы» (контракт между ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития России и Департаментом науки и промышленной политики г. Москвы №8/3-281н-10 от 27.05.2010 г.).

Врачебный прием и определение величины ССР у пациентов осуществляли 60 участковых те-

рапевтов из 12 поликлиник Западного административного округа Москвы, принимающих участие в данном исследовании. Программа обследования пациентов включала врачебный осмотр, измерение артериального давления, определение индекса массы тела по Кетле, определение биохимических показателей крови и ряд инструментальных методов исследования. В настоящей публикации представлены данные только по результатам ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) СА. Взятие крови осуществляли в поликлиниках, затем ее направляли в ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития России, где производилось определение уровней глюкозы, общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеида (а), апоВ100, апоА1, а также С-реактивного белка (СРБ) высокочувствительным методом (вЧСРБ). Метаболический синдром (МС) диагностировался на основании критериев совместного заявления Международной диабетической федерации, Института сердца, легких и крови, Американской ассоциации сердца, Всемирной ассоциации сердца, Международного общества по атеросклерозу и Международной ассоциации по изучению ожирения, опубликованного в 2009 г [3].

С помощью УЗДС СА, проводимого в ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития России, определяли в них количество АСБ. Наличие АСБ диагностировалось в соответствии с критериями Консенсусного заявления специалистов Американского общества эхокардиографии в случае выявления локального утолщения стенки сосуда не менее чем на 50% по сравнению с прилежащими ее участками или при выявлении локального участка комплекса интима-медиа толщиной более чем 1,5 мм, имеющего отчетливые границы [4]. УЗДС осуществляли с помощью ультразвуковых систем iU22 и iE33 (Philips), оснащенных линейными датчиками с частотой от 9,0 до 17 МГц, блоками синхронизации записи электрокардиограммы и программным обеспечением для сосудистых исследований Qlab. При проведении УЗДС исследовали каротидный бассейн с обеих сторон (дистальная треть общей СА, область ее бифуркации, внутренняя СА; всего шесть позиций).

Для определения достоверности различий между группами по доле лиц с АСБ использовали двусторонний точный критерий Фишера ($p < 0,05$).

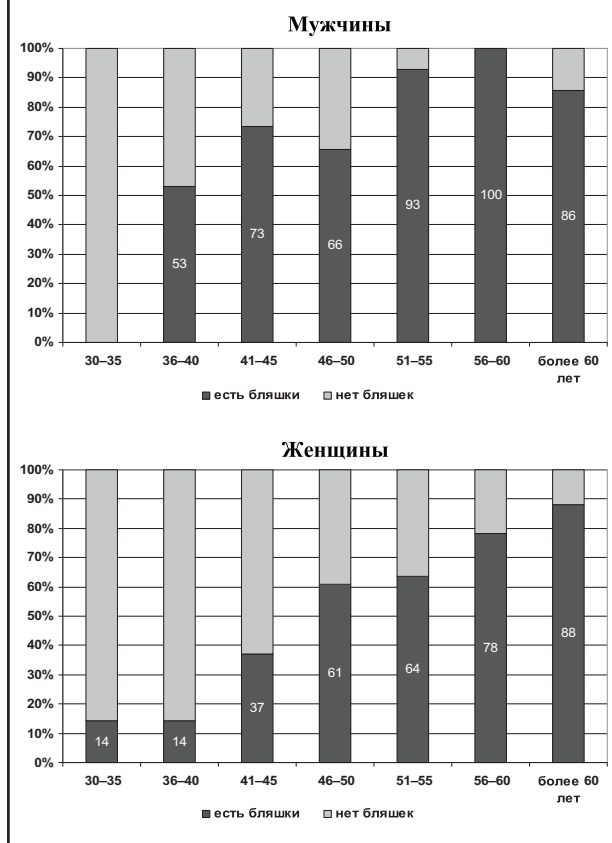
Результаты

Особенностью сформированной выборки лиц было преобладание в ней женщин, что, вероятно, обусловлено их большей приверженностью лечению и участию в медицинском исследовании. В табл. 1 представлено количество включенных в исследование пациентов (мужчин и женщин) в разных возрастных подгруппах (с интервалом в 5 лет). В табл. 2 указано количество пациентов (%) в группах мужчин и женщин, имеющих факторы риска (ФР) развития АС, а также артериальной гипертонии (АГ), ожирение и МС. Обращает на се-

Таблица 2. Пациенты (%), у которых были выявлены отклонения от нормы биохимических показателей крови и другие ФР развития атеросклероза

	Единица измерения	Мужчины, % (n=117)	Женщины, % (n=387)
Курение	–	32	13
АГ	–	50	61
Глюкоза > 6,1	ммоль/л	10	9
ХС > 5,0	ммоль/л	71	82
ТГ > 1,7	ммоль/л	51	28
ХС ЛПНП > 3	ммоль/л	68	77
ХС ЛПВП < 1,0 (м)			
1,2 (ж)	ммоль/л	29	23
Дислипидемия	–	83	86
ЛП (а) > 30	мг/дл	10	25
апоА1 < 120	мг/дл	11	4
апоВ100 > 100	мг/дл	59	47
апоВ/апоА > 0,9 (м) 0,8 (ж)	–	26	10
апоВ/апоА > 1	–	16	5
Метаболический синдром	–	46	66
Ожирение	–	36	37
вчСРБ > 0,3	мг/дл	34	32

Рис. 1. Доля пациентов (%) в разных возрастных подгруппах, у которых выявлены бляшки в СА.



бл внимание высокая частота выявления у лиц с низким и умеренным риском по SCORE того или иного варианта дислипидемии (83% у мужчин и 86% у женщин) и достаточно высокая частота обнаружения АГ (50% у мужчин и 61% у женщин), а также МС (46% у мужчин и 66% у женщин).

По большинству показателей не выявлено статистически достоверных различий между группами мужчин и женщин. Вместе с тем у мужчин отмечена достоверно большая доля курильщиков, лиц с гипертриглицеридемией, уровнем апоА1 менее 120 мг/дл, а у женщин была достоверно выше доля лиц с МС и уровнем липопротеида (а) более 30 мг/дл.

Всего АСБ в СА были обнаружены у 232 (60%) женщин и у 83 (71%) мужчин. На рис. 1 указана до-

ля пациентов (%) с выявленными АСБ в СА в разных возрастных подгруппах. У мужчин в возрасте старше 35 лет достоверно значимо увеличивалась (по сравнению с более молодыми) доля лиц с АСБ в СА. Различия с соответствующей группой женщин (35–40 лет) статистически достоверны. У женщин статистически значимое увеличение частоты выявления АСБ в СА наблюдалось в возрасте старше 40 лет (по сравнению с более молодыми) и особенно после 45 лет, когда вероятность выявления АСБ составляла 61%. При этом у обследованных мужчин в возрасте старше 50 лет уже 93% имели АСБ, а у женщин сходная доля лиц с АСБ (88%) выявлялась только в возрастной группе старше 65 лет. Различия между долей лиц с АСБ у мужчин и женщин 51–55 лет статистически высоко достоверны ($p < 0,001$).

Большинство пациентов имели АСБ, суживающие просвет сосуда на 20–30%. Среди женщин лишь у 16% (37 из 232) были выявлены АСБ, перекрывающие просвет СА более чем на 30%; у одной женщины была выявлена АСБ, перекрывающая просвет СА более чем на 50%. Среди мужчин у 26,5% (22 из 83) были выявлены АСБ, суживающие просвет сосуда более чем на 30%, при этом у одного из них более чем на 50%.

На рис. 2 показаны доли пациентов (мужчин и женщин) с различным количеством АСБ в СА в разных возрастных подгруппах. По сравнению с женщинами, у мужчин во всех возрастных подгруппах старше 40 лет была больше доля лиц с тремя и более АСБ и меньше доля лиц с одной АСБ. Статистически достоверные различия были обнаружены между соответствующими возрастными подгруппами мужчин и женщин 41–45 лет и 46–50 лет. Отсутствие статистической достоверности различий между подгруппами мужчин и женщин старше 55 лет, возможно, обусловлено небольшим размером соответствующих возрастных подгрупп мужчин. При объединении подгрупп 56–60 лет и старше 60 лет выявлены статистически высокосignificantные различия ($p < 0,01$) между соответствующими подгруппами мужчин и женщин (старше 55 лет).

Обсуждение

Настоящее исследование показало широкую распространенность ранних проявлений АС СА у пациентов с низким и умеренным риском по шкале SCORE. При этом у мужчин существенное увеличение доли пациентов с АСБ в СА наблюдается в возрасте старше 35 лет, а у женщин – старше 40 лет. Данный факт свидетельствуют о целесообразности всем мужчинам старше 35 лет и женщинам старше 40 лет выполнять УЗДС СА для выявления возможного субклинического АС.

АСБ надо рассматривать не столько как ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку их наличие является признаком уже существующего заболевания – АС, сколько как ФР развития ССО и в первую очередь, таких как ИМ, инсульт и сердечно-сосудистая смерть. По данным J.Salonen и R.Salonen [5], обнаружение у пациентов в ходе популяционного исследования стенозирующей АСБ в СА связано с более чем 6-кратным риском развития ИМ по сравнению с этим риском у лиц без признаков экстракраниального АС (период проспективного наблюдения составлял от 1,5 мес до 2,5 года). У больных, перенесших ИМ, АСБ в СА были выявлены в 75% случаях, при-

чем АСБ обнаруживали у лиц молодого возраста. При выраженном АС СА (сужение просвета сосуда более чем на 40% или двухсторонний стеноз) чаще наблюдалось поражение двух или трех коронарных артерий или стеноз передней нисходящей коронарной артерии [6]. На рис. 3 представлены величины относительного риска (с указанием 95% доверительного интервала) развития осложнений ИБС у людей, не предъявляющих жалоб в течение проспективного двухлетнего наблюдения в зависимости от результатов физического и инструментального обследования [7]. Согласно представленным на рисунке данным, наибольшей прогностической значимостью обладают такие показатели, как положительный результат стресс-теста (относительный риск – $OR=3,7$) и наличие стенотического шума на бедренных артериях ($OR=3,05$). Наличие АСБ в СА занимает третью позицию в плане прогностической значимости ($OR=2,81$), превосходя такие признаки, как наличие АСБ в бедренных артериях ($OR=2,39$) и толщина комплекса интима-медиа СА более 0,63 мм ($OR=2,26$).

Естественно, что при выявлении у человека АСБ может меняться величина его суммарного ССР, которая должна уже оцениваться не по системе SCORE, применимой только для лиц, не имеющих доказанного АС, а по системам стратификации, позволяющим учитывать поражение сосудов атеросклеротическим процессом. В полной мере этим требованиям удовлетворяет система суммарной оценки ССР, предложенная Европейским обществом АГ/Европейским обществом кардиологов (EHS/ESC) и используемая в адаптированном виде рекомендациями Российского медицинского общества по АГ (РМОАГ).

Важно отметить то, что согласно Консенсусному заявлению специалистов Американского общества эхокардиографии наличие АСБ в СА не требует какой-либо дополнительной процедуры стратификации риска, а расценивается как прямой признак того, что он является как минимум высоким. При этом наличие АСБ в СА предлагается рассматривать как показание для принятия более активных мер по снижению ССР [4]. Активная тактика выявления лиц с высоким риском с помощью УЗДС и проведения более активных мер по снижению величины риска, в том числе назначение медикаментозной липидснижающей терапии могут послужить в качестве одного из важнейших инструментов снижения сердечно-сосудистой смертности. Однако целесообразность уточнения величины риска по факту наличия АСБ в СА и тем более обоснованность назначения в случае их выявления медикаментозных средств, требуют проверки как в организованных исследованиях, так и в обычной клинической практике.

Литература

- Greenland P, Alpert JS, Beller GA et al. 2010 ACCF/AHA Guideline for assessment of cardiovascular risk in cardiovascular magnetic resonance Society of cardiovascular computed tomography, and Society for and prevention, society for cardiovascular angiography and interventions, American society of nuclear cardiology, Society of atherosclerosis imaging developed in collaboration with the American Society of echocardiography, Foundation/American heart association task force on practice guidelines asymptomatic adults: A Report of the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol 2010; 56: e50–e103.
- Helfand M, Buckley DI, Freeman M et al. Emerging risk factors for coronary heart disease: a Summary of systematic reviews con-

Рис. 2. Доля пациентов (%) в разных возрастных подгруппах, у которых выявлено разное количество бляшек в сонных артериях.

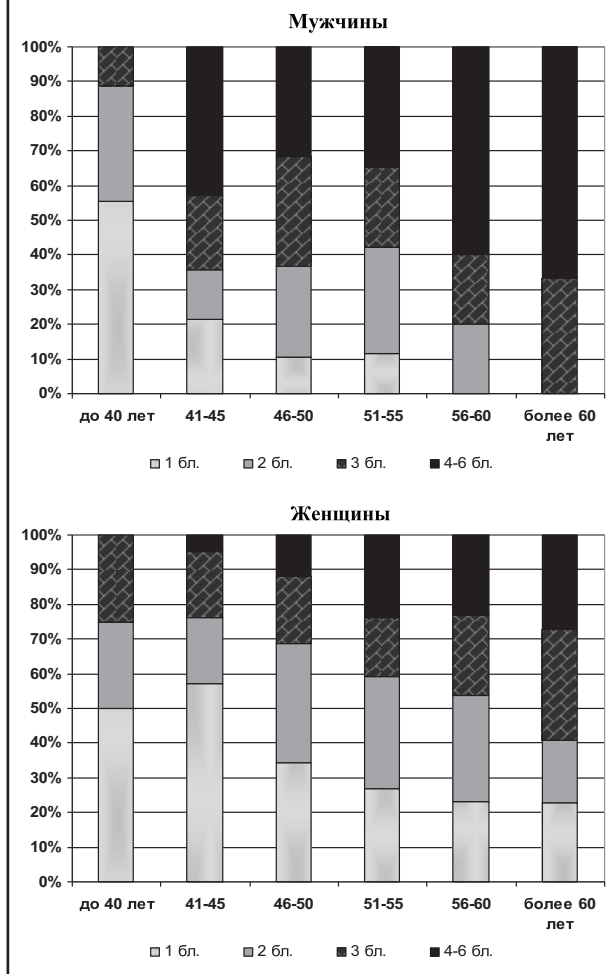
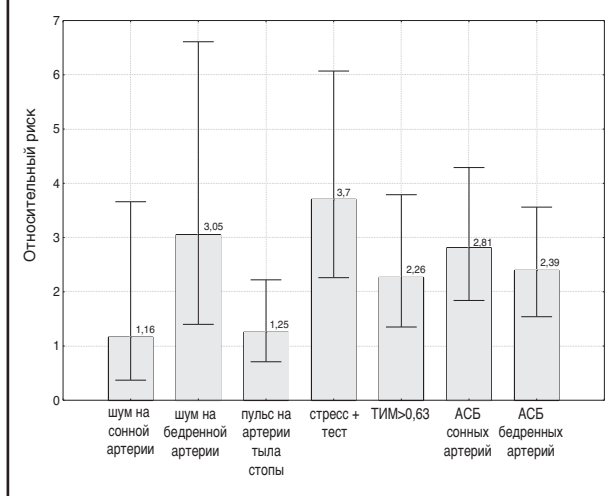


Рис. 3. Относительный риск развития осложнений ИБС, скорректированный по всем ФР Фремингемской шкалы рисков, у людей, не предъявлявших жалоб в течение проспективного 2-летнего наблюдения в зависимости от результатов физического и инструментального обследования.



ducted for the US preventive services task force. Ann Intern Med 2009; 151: 496–507.

3. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung and blood institute; American heart association; World heart federation; International atherosclerosis society; and

- International association for study of obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640–5.
4. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT et al. ASE Consensus Statement. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of echocardiography carotid intima-media thickness task force endorsed by the Society for vascular medicine journal of the American society of echocardiography 2008; 21: 93–111.
5. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Atheroscl Thromb Vasc Biol* 1991; 11: 1245–9.
6. Дудко ВА, Карпов Р.С. Атеросклероз сосудов сердца и головного мозга. Томск: STT, 2003.
7. Cournot M, Taraszkievicz D, Cambou JP et al. Additional prognostic value of physical examination, exercise testing, and arterial ultrasonography for coronary risk assessment in primary prevention. *AJH* 2009; 158 (5): 845–51.

М.В.Андреевская, Х.А.Махмудова, М.А.Саидова, Н.М.Чихладзе,
С.Г.Козлов, А.Н.Рогоза

Новые подходы в исследовании взаимосвязи жесткости брюшного, грудного отделов аорты и общих сонных артерий с поражением коронарных артерий

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Минздравсоцразвития РФ, Москва

Резюме

Цель. Сравнительный анализ локальной жесткости брюшного, грудного отделов аорты (БрОА и ГрОА) и общих сонных артерий (ОСА) с использованием индексов жесткости, зависящих и независящих от уровня АД, у специально сформированной группы пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с различным количеством пораженных коронарных артерий (КА), но без наличия артериальной гипертензии.

Материалы и методы. В исследование были включены 44 пациента с ИБС в возрасте 36–49 лет, в среднем 44±5 лет. Контрольную группу составил 21 больной (средний возраст 43±5 лет) с подозрением на наличие ИБС, у которых впоследствии диагноз не подтвердился. Пациентов с ИБС разделили на 3 группы в зависимости от количества пораженных КА (стеноз ≥50%). Всем пациентам провели оценку ультразвуковыми методами локальной ригидности модуля жесткости Петерсона – Ер и индекса жесткости – β ГрОА, БрОА и ОСА.

Результаты. У пациентов с ИБС показатели жесткости β и Ер достоверно возрастали во всех сосудистых сегментах. Относительные приросты жесткости стенки при ИБС, оцененные по показателям β и Ер, были достоверны во всех сегментах артерий, но существенно выше в аортальных сегментах:

- Δβ (%) – 36 (10; 58)% (p<0,001) в ГрОА и 47 (25; 70)% (p<0,05) в БрОА;
- ΔЕр (%) – 34 (11; 60)% (p<0,0001) в ГрОА и 47 (21; 73)% (p<0,0001) в БрОА.

Возрастание жесткости с увеличением числа пораженных КА наблюдалось и в ГрОА, и в БрОА. По результатам ROC-анализа выявлены высокие площади под кривой – от 0,83 для ΔЕр (%) ГрОА до 0,92 для Δβ (%) БрОА (p<0,05) с высокими чувствительностью (62–78%) и специфичностью (90–95%).

Заключение. При наличии поражений КА в большей степени взаимосвязана повышенная жесткость аорты, чем ОСА. Относительное увеличение жесткости аорты на 20% и более позволяет с достаточно высокой точностью выявлять признаки поражения КА.

Ключевые слова: локальная жесткость аорты, ишемическая болезнь сердца, ультразвуковые методы, ROC-анализ.

New technology in research of association between stiffness of abdominal, thoracic aorta, common carotid artery with the lesion of coronary artery

M.V.Andreevskaya, H.A.Makhmudova, M.A.Saidova, N.M.Chichladze, S.G.Kozlov, A.N.Rogozha

Summary

The aim. Comparative analysis of local stiffness abdominal aorta (AA), thoracic aorta (TA), common carotid artery (CCA) with used of local stiffness indexes depending and independent of level the blood pressure at specially generated group of patients with coronary artery disease (CAD) with various quantity of the damaged coronary arteries, but without presence arterial hypertension.

Materials and methods. 44 patients with CAD at the age from 36 to 49 years, on the average 44±5 years have been included in research. The control group was made by 21 patients at the age from 35 to 51 years, with suspicion on CAD but diagnosis hasn't proved subsequently. Patients with CAD have been divided into groups depending on quantity of the damaged coronary arteries (CA) (stenosis of ≥50%). The estimation of local stiffness (the elastic modulus of Peterson Ep and a stiffness index β) of AA, TA, CCA by ultrasonography methods was measured to all patients.

Results. Indexes β and Ep were significant higher in all vascular segments in CAD group (p<0,0001). Relative stiffness increments of a wall at CAD, estimated as on an β, and Ep, were significant in all segments of arteries, but considerably higher above in aortic segments – Δβ (%) – 36 (10; 58)% (p<0,001) in TA and 47 (25; 70)% (p<0,05) in AA; ΔЕр (%) – 34 (11; 60)% (p<0,0001) in TA and 47 (21; 73)% (p<0,0001) in AA. Increase of stiffness with increase in number damaged KA was observed both in TA, and in AA. High areas under a curve – from 0,83 for ΔЕр (%) of TA to 0,92 for Δβ (%) of AA (p<0,05) with high sensitivity (62–78%) and specificity (90–95%) were revealed by results of ROC-analysis.

Conclusions. The raised stiffness of an aorta, than a carotid artery is in a greater degree associated with presence of damage CA. The relative increments aortic stiffness at 20% and more allows to detect signs of damage CA with enough high accuracy.

Key words. aortic local stiffness, coronary artery disease, ultrasound methods, ROC-analysis.

Сведения об авторах

Андреевская Марина Владимировна – мл. науч. сотр. лаб. ультразвуковой диагностики отд. новых методов диагностики. E-mail: marinagacrim@mail.ru

Махмудова Хедда Алхазуровна – канд. мед. наук отд. атеросклероза. Тел.: 8 (499) 414-72-61

Саидова Марина Абдулатиповна – д-р мед. наук, зав. лаб. ультразвуковой диагностики отдела новых методов диагностики. E-mail: saidova@cardio.ru

Чихладзе Новела Михайловна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. системных гипертензий. Тел.: 9 (499) 414-65-04

Козлов Сергей Геннадьевич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. атеросклероза. Тел.: 8 (495) 414-62-48

Рогоза Анатолий Николаевич – д-р биол. наук, проф., руководитель отд. новых методов диагностики. E-mail: anrogoza@cardio.ru

Выраженность атеросклероза (АС) в коронарной артерии (КА) тесно связана с изменениями в аорте и ее крупных ветвях [1–4]. Изменение соотношения содержания коллагена и эластина в артериальной стенке влияет на эластические свойства артерии – формируется мощный фиброзно-эластический слой, ограничивающий возможность растяжения сосуда, создающий сопротивление кровотоку и способствующий увеличению постнагрузки на левый желудочек (ЛЖ) [2, 5]. Растяжимость аорты – важная составляющая для адекватного функционирования ЛЖ и поддержания достаточного коронарного кровотока.

Довольно многочисленны сообщения об увеличении жесткости общих сонных артерий (ОСА) при поражении КА [6–9]. Однако исследования, выполненные в больших популяциях, доказали, что увеличение жесткости ОСА не является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [10–12]. В связи с этим жесткость именно аорты представляет больший интерес с практической точки зрения, а также вследствие своей анатомической связи с КА, берущими начало от аорты [1, 2]. Немногие исследования посвящены связи атеросклеротических изменений КА и увеличения локальной жесткости разных сегментов аорты [1, 13–15]. Отмечена высокая зависимость жесткости аорты от уровня артериального давления (АД), а следовательно, и от наличия у пациента артериальной гипертензии (АГ) [2]. При исключении фактора давления тем или иным способом можно ожидать более достоверных результатов.

Цель настоящего исследования – сравнительный анализ локальной ригидности брюшного и грудного отделов аорты (БрОА и ГрОА), а также ОСА с использованием индексов жесткости, зависящих и независящих от уровня АД у специально сформированной группы пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с различным количеством пораженных КА, но без наличия АГ.

Материалы и методы

В исследовании были включены 44 пациента с ИБС 36–49 лет (в среднем 44±5 лет). Диагноз ИБС был поставлен на основании данных клинических, лабораторных и инструментальных иссле-

дований и подтвержден данными коронароангиографии (КАГ). В исследование не включали пациентов с АГ 2–3-й степени, сахарным диабетом, выраженной гиперхолестеринемией (уровень холестерина в крови более 6,5 ммоль/л). Контрольную группу (КГ) составил 21 пациент в возрасте 35–51 года (в среднем 43±5 лет) с подозрением на ИБС, у которых впоследствии этот диагноз не подтвердился. Пациенты КГ не имели изменений ЭКГ, результат нагрузочной пробы на тредмиле был отрицательным, отсутствовали признаки атеросклеротических изменений брахиоцефальных артерий (по данным дуплексного сканирования). У 7 (33%) пациентов КГ КАГ подтвердила отсутствие изменений КА.

Пациентов с ИБС разделили на 3 группы в зависимости от количества КА с наличием гемодинамически значимого стенозирования (стеноз ≥50%): 14 больных с однососудистым поражением 35–49 лет (в среднем 42±6 лет); с двухсосудистым поражением (n=16) 37–49 лет (в среднем 44±4 года) и с трехсосудистым поражением (n=14) 36–49 лет (в среднем 44±4 года). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Пациенты с ИБС получали лечение β-блокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, антагонистами кальция, статинами. Исследование проводили в утренние часы; на момент проведения исследования был пропущен прием препаратов.

Всем пациентам провели оценку локальной ригидности ГрОА, БрОА и ОСА на УЗ-системах EnVisor (Philips) и Vivid 7 (GE) [16].

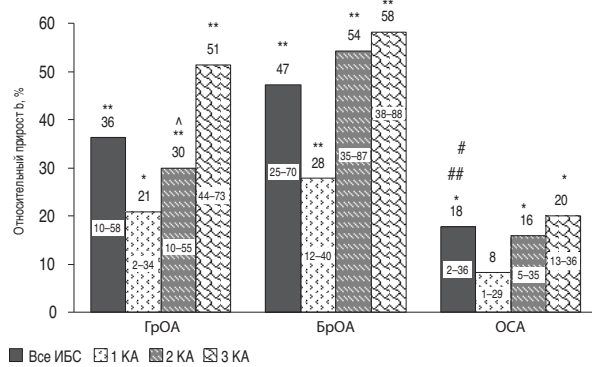
Параметры локальной ригидности определяли в среднем сегменте ОСА и в 2 сегментах аорты: в восходящем отделе – на 3 см дистальнее аортальных клапанов и в брюшном отделе в области бифуркации. В поперечном сечении требуемой локализации сосуда курсор М-режима располагали по линии диаметра сосуда при параллельной регистрации ЭКГ. Непосредственно после регистрации зубца R ЭКГ проводили измерение минимального и максимального диаметров просвета сосуда. Достоверных различий между показателями локальной ригидности правой и левой ОСА отмечено не было, поэтому сравнительный анализ проводили по показателям правой ОСА.

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых групп

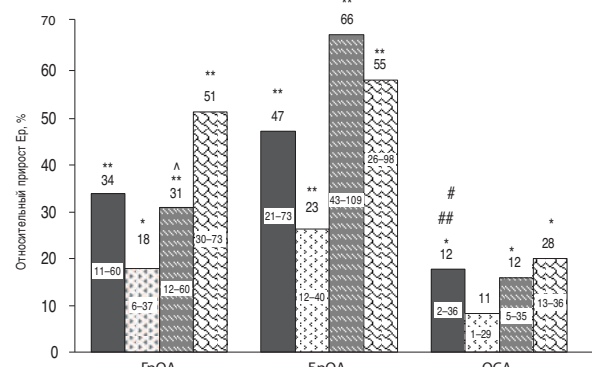
Параметры	Группа контроля (n=21)	Группа больных ИБС (n=44)
Возраст, лет	43±5	44±5
Инфаркт миокарда в анамнезе, n, %	Нет	33 (78%)
АД, мм рт. ст.	118±13/77±10	128±13/82±10
Сахарный диабет	–	–
Холестерин (ммоль/л)	4,9±0,6	5,1±0,9
Курение	12 (57%)	35 (80%)
Неблагоприятная наследственность	0	13 (30%)
Индекс массы тела, кг/м ²	26,6±3,0	26,3±3,4

Таблица 2. Сравнение показателей локальной жесткости и растяжимости аорты и ОСА пациентов с ИБС и КГ

Показатели жесткости	КГ (n=21)	ИБС (n=44)	Уровень значимости
β ГрОА	5,3 (4,8; 5,9)	7,2 (5,9; 8,4)	$p < 0,0001$
β БрОА	5,8 (5,3; 6,4)	7,9 (6,8; 9,7)	$p < 0,0001$
β ОСА	5,7 (5,2; 6,4)	6,7 (5,8; 7,8)	$p < 0,001$
Er ГрОА*104 (Па)	3,3 (3,0; 3,8)	4,5 (3,7; 5,3)	$p < 0,0001$
Er БрОА*104 (Па)	3,8 (3,5; 4,1)	5,5 (4,5; 6,5)	$p < 0,0001$
Er ОСА*104 (Па)	3,6 (3,4; 4,1)	4,0 (3,7; 5,1)	$p < 0,01$

Рис. 1. Относительный прирост индекса жесткости $\Delta\beta$ (%) в различных отделах аорты и в ОСА у пациентов с ИБС с различным количеством пораженных КА.

* $p < 0,05$
 ** $p < 0,0001$ – по сравнению с ГК
 # $p < 0,001$ – по сравнению с ГрОА
 ## $p < 0,001$ – по сравнению с БрОА
 ^ $p < 0,05$ – по сравнению с 2 КА БрОА
 Все ИБС – все пациенты с ИБС; 1 КА, 2 КА, 3 КА – пациенты с одно-, двух- и трехсосудистым поражением КА.

Рис. 2. Относительный прирост модуля жесткости Петерсона ΔEr (%) в различных отделах аорты и в ОСА у пациентов с ИБС с различным количеством пораженных КА.

* $p < 0,05$
 ** $p < 0,0001$ – по сравнению с ГК
 # $p < 0,05$ – по сравнению с показателем ГрОА
 ## $p < 0,001$ – по сравнению с показателем БрОА
 ^ $p < 0,05$ – по сравнению с 2 КА БрОА
 Все ИБС – все пациенты с ИБС; 1 КА, 2 КА, 3 КА – пациенты с одно-, двух- и трехсосудистым поражением КА.

В качестве показателей жесткости сосудистой стенки (ЖСС) использовали модуль жесткости Петерсона, Er – показатель, отражающий текущее состояние стенки, сопротивление ее растяжению, связанный обратной зависимостью с коэффициентом растяжимости DC. При этом Er – индекс, чувствительный к давлению. Второй показатель жесткости сосудистой стенки – β нивелирует уровни АД за счет использования при расчете логарифмической функции [17].

Расчет показателей локальной ригидности сосудов производили по формулам:

- модуль жесткости Петерсона (Па):

$$Er = (D_{\min} \times P_{\text{пульс}}) / (D_{\max} - D_{\min})$$

- индекс жесткости (stiffness parameter β):

$$\beta = \ln(P_{\text{сисст}} / P_{\text{диаст}}) / (\Delta D / D_{\min})$$

где $\Delta D = D_{\max} - D_{\min}$; D_{\max} , D_{\min} – наибольший и наименьший диаметры сосуда соответственно; ΔP – пульсовое давление; $P_{\text{сисст}}$, $P_{\text{диаст}}$ – систолическое и диастолическое АД соответственно.

Полученные результаты исследования обрабатывали с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0 и Medcalc. Все количественные параметры представлены в виде медианы и 25–75-го процентилей. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Определение указанных выше показателей ЖСС было выполнено успешно у всех пациентов. Показатели жесткости β и Er достоверно возрастали во всех сосудистых сегментах (табл. 2).

Для анализа выраженности относительного увеличения жесткости при ИБС показатели локальной жесткости аорты и ОСА оценивали в виде процентного увеличения по отношению к медиане данного показателя в КГ, т.е. для каждого пациента и каждого анализируемого сегмента рассчитывали $\Delta\beta(\%) = [\beta_{\text{ИБС}} - \text{Me}(\beta_{\text{контроль}})] / \text{Me}(\beta_{\text{контроль}})$ и $\Delta Er(\%) = [Er_{\text{ИБС}} - \text{Me}(Er_{\text{контроль}})] / \text{Me}(Er_{\text{контроль}})$, где Me – медианы соответствующих показателей в КГ для ГрОА, БрОА и ОСА.

Относительные приросты ЖСС при ИБС, оцененные по показателям β и Er, были достоверны во всех сегментах артерий (рис. 1, 2). При этом они были минимальны в ОСА, где составили для $\Delta\beta(\%)$ – 18 (2; 36)% ($p < 0,05$) и для $\Delta Er(\%)$ – 12 (4; 41)% ($p < 0,05$). В ГрОА и БрОА увеличение ЖСС при ИБС было существенно и достоверно выше: $\Delta\beta(\%)$ – 36 (10; 58)% ($p < 0,0001$) и $\Delta Er(\%)$ – 34 (11; 60)% ($p < 0,0001$) против $\Delta\beta(\%)$ – 47 (25; 70)% ($p < 0,0001$) и $\Delta Er(\%)$ – 47 (21; 73)% ($p < 0,0001$) в ГрОА и БрОА соответственно. Относительное увеличение ЖСС двух сегментов аорты при ИБС статистически значимо не отличалось для обоих показателей.

Очевидно, что более наглядный прирост параметров ЖСС при поражении КА наблюдается в ГрОА и БрОА, причем индексы β и Er показали одинаковую эффективность при демонстрации увеличения жесткости. И в ГрОА, и в БрОА наблюдалось возрастание жесткости с увеличением числа пораженных КА. В группе с однососудистым поражением КА медианы $\Delta\beta(\%)$ в грудном и брюшном отделах аорты соответственно составили 21 (2; 34)% и 28 (12; 40)% (различия недостоверны), в группе с двухсосудистым поражением

Таблица 3. Сопоставление информативности локальных параметров ригидности артерий

Параметр	Площадь под кривой	Чувствительность	Специфичность	Значение прироста
$\Delta\beta$ (%) БрОА	0,92±0,3	78,6	95,2	19% оптимальное
$\Delta\text{Ер}$ (%) БрОА	0,89±0,05	83,3	90,5	15% оптимальное
$\Delta\beta$ (%) ГрОА	0,85±0,05	66,7	90,5	20% оптимальное
$\Delta\text{Ер}$ (%) ГрОА	0,83±0,05	61,9	90,5	21% оптимальное

КА – 30 (10; 55)% и 54 (35; 87)% ($p=0,03$), в группе с трехсосудистым поражением КА – 51 (44; 73)% и 58 (38; 88)% (различия недостоверны). Значения $\Delta\text{Ер}$ (%) в группе с однососудистым поражением КА составили 18 (6; 37)% и 23 (12; 44)% (различия недостоверны), в группе с двухсосудистым поражением КА – 31 (12; 60)% и 66 (43; 109)% ($p=0,03$), в группе с трехсосудистым поражением КА – 51 (30; 73)% и 55 (26; 98)% (различия недостоверны) для грудного и брюшного отделов аорты соответственно.

Значимый относительный прирост локальных параметров ЖСС аорты происходил уже при однососудистом поражении КА – $p<0,05$ для $\Delta\text{Ер}$ (%) в ГрОА и БрОА, $p<0,05$ для $\Delta\beta$ (%) в ГрОА и $p<0,0001$ для $\Delta\beta$ (%) в БрОА в сравнении с показателями КГ. Наблюдалось и значимое отличие обоих показателей относительного прироста жесткости БрОА и ГрОА при двухсосудистом поражении КА ($p=0,03$). В ГрОА наблюдался прогрессирующий рост ЖСС:

- для $\Delta\beta$ (%) от 21 (2; 34)% при однососудистом поражении КА до 30 (10; 55)% при двухсосудистом поражении КА;
- для $\Delta\text{Ер}$ (%) от 18 (6; 37)% при однососудистом поражении КА до 31 (12; 60)% при двухсосудистом поражении КА.

Однако в БрОА отличие между одно- и двухсосудистым поражением более выражено:

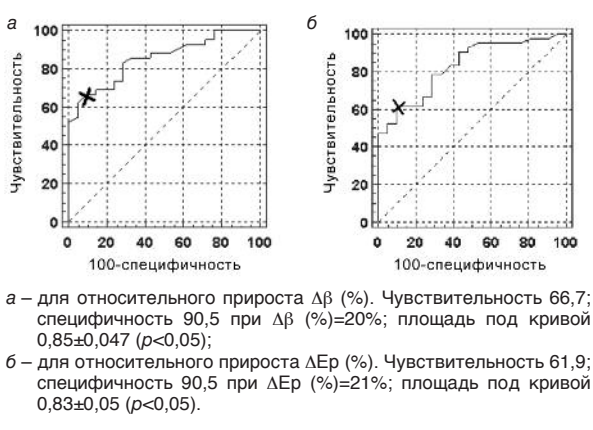
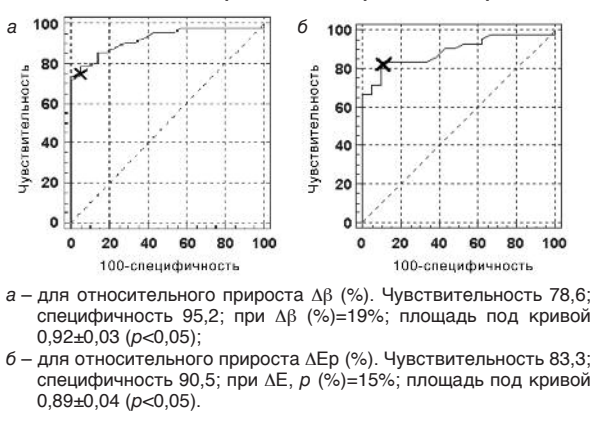
- для $\Delta\beta$ (%) от 28 (12; 40)% при однососудистом поражении КА до 54 (35; 87)% при двухсосудистом поражении КА ($p<0,01$);
- для $\Delta\text{Ер}$ (%) от 23 (12; 44)% при однососудистом поражении КА до 66 (43; 109)% при двухсосудистом поражении КА ($p<0,001$).

Можно предположить, что существует потенциальная возможность дифференцировки пациентов с однососудистым поражением КА от пациентов с большим количеством пораженных КА. При этом предпочтительнее использовать параметры ЖСС БрОА.

Вышесказанное позволяет поставить задачу выработки признаков наличия поражений КА на основе данных о повышенной ЖСС аорты.

Для построения «решающего правила» выявления пациентов с поражением КА мы применили метод построения «операционных характеристик» (ROC-кривых), отражающих чувствительность и специфичность при различных «отрезных» величинах $\Delta\beta$ и $\Delta\text{Ер}$ для ГрОА (рис. 3) и БрОА (рис. 4).

По результатам анализа выявлены высокие площади под кривой – от 0,83 для $\Delta\text{Ер}$ (%) ГрОА до 0,92 для $\Delta\beta$ (%) БрОА ($p<0,05$), что указывает на высокую информативность этих «решающих правил». Достоверных отличий между площадями отмечено не было, но максимальная площадь под кривой выявлена для $\Delta\beta$ (%) БрОА – 0,92. Исходя из результатов, полученных при ROC-анализе, при отрезном значении $\Delta\beta$ (%) БрОА=19% достигается оптимальное сочетание чувствительности и специфичности: 79 и 95% соответственно.

Рис. 3. ROC-кривые для параметров жесткости грудного отдела аорты в выявлении поражения КА. Приведены отрезные значения для $\Delta\beta$ (%) и $\Delta\text{Ер}$ (%), оптимизирующие сочетание чувствительности и специфичности для «решающего правила».Рис. 4. ROC-кривые для параметров жесткости брюшного отдела аорты в выявлении поражения КА. Приведены отрезные значения для $\Delta\beta$ (%) и $\Delta\text{Ер}$ (%), оптимизирующие сочетание чувствительности и специфичности для «решающего правила».

В случае когда будет востребована высокая чувствительность, значения отрезных показателей представлены в табл. 3.

Обсуждение

В нашем исследовании для КГ (возраст 43±5 лет) были получены статистически не отличающиеся параметры ЖСС для ГрОА, БрОА и ОСА (см. табл. 2). Между тем в ряде исследований показано, что в норме в артериальной системе существует высокий градиент артериальной ригидности, возрастающей к периферии [2, 3, 15]. Объяснение этого мнимого противоречия мы видим в том, что с возрастом отмечается «сглаженность» градиента ЖСС в результате возрастной инволюции сосудов. Это находит отражение в том, что увеличение с возрастом ЖСС аорты выражено больше, чем аналогичные изменения в ОСА [18]. Показано также, что с возрастом в ГрОА жесткость возрастает в большей степени, чем в дистальном ее

отделе [19, 20]. Поэтому если в возрасте 20–40 лет параметры ЖСС этих сегментов перестают отличаться, то в дальнейшем начинает преобладать ЖСС ГрОА [19]. По-видимому, за этим стоит разная степень возрастных изменений соотношения эластина и коллагена в артериальной стенке [20–22].

Показатели жесткости всех сосудистых сегментов достоверно возрастали у пациентов с ИБС в сравнении с показателями КГ. Эту закономерность отмечали и другие авторы [1, 13, 23, 24]. В нашей работе приросты ЖСС у пациентов с ИБС были сходны для 2 использованных показателей и составили: для индекса жесткости β – 36% в ГрОА, 47% в БрОА, 18% в ОСА; для модуля жесткости E_p – 34% в ГрОА, 47% в БрОА, 12% в ОСА.

Интересно, что аналогичные результаты были получены и для индекса жесткости β , определяемого для различных сегментов аорты с использованием мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) [23]. Индекс жесткости β возрастал у пациентов с документированным поражением КА до $20,3 \pm 9,8$ против $11,9 \pm 4,8$ у пациентов КГ. Как значения β , так и их относительный прирост при ИБС в данном исследовании был выше и достигал 70%, что можно объяснить как более высоким возрастом пациентов, включенных в исследование, так и степенью поражения КА.

Изменение ЖСС при ИБС в различных артериальных сегментах было неодинаковым. Относительный прирост индексов БрОА лишь незначительно (и недостоверно) превосходил данный показатель для ГрОА, но они существенно превышали прирост ЖСС, отмеченный для ОСА (см. рис. 1, 2). Эта особенность была выявлена еще в ставшей классической работе T.Nigai и соавт. [13], где возрастание жесткости БрОА и ОСА у пациентов с разной выраженностью коронарного АС было доказано с помощью оригинального УЗ-метода исследования.

Установлено также, что параметры ЖСС сонных артерий не являются достаточно эффективными маркерами сосудистых изменений у пациентов с начальными признаками сердечно-сосудистой патологии [10]. По-видимому, возрастание жесткости сонной артерии больше связано с атеросклерозом – возрастными изменениями сосудистой стенки, но не с АС [11].

С 1999 г. предпринимались попытки использования различных показателей ЖСС аорты для выявления пациентов с высоким риском поражения КА [25–32]. Увеличение ЖСС аорты у пациентов с АС КА и отмечено у пациентов с хроническими заболеваниями почек. При увеличении СПВ более $8,35$ м/с вероятность наличия гемодинамически значимого стенозирования КА определялась с чувствительностью 77% и специфичностью 60% [33].

При исследовании показателей локальной ЖСС восходящей аорты с использованием УЗИ коэффициент растяжимости DC позволял дифференцировать пациентов с гемодинамически значимым стенозированием КА с чувствительностью 88%, специфичностью 85% и площадью под ROC-кривой 0,94, а индекс жесткости β – с чувствительностью 82%, специфичностью 87% и площадью под ROC-кривой 0,87 [34].

Относительно недавно выполнено исследование с оценкой индекса ЖСС нисходящего отдела аорты методом МСКТ в сопоставлении с данными

КАГ. Значение площади под кривой для индекса жесткости β составило 0,75 (95% доверительный интервал 0,65–0,86). При «отрезном значении» $\beta=14$ повышенная жесткость аорты указывала на наличие гемодинамически значимых поражений КА с чувствительностью 63 и специфичностью 65%. Показана также взаимосвязь с доклиническим поражением КА [23].

В упомянутой выше работе [13] результаты исследования ЖСС БрОА методом УЗИ отражали возможность выявления пациентов с пораженными КА с использованием индекса жесткости β с чувствительностью 89% и специфичностью 89%. При этом исходя из результатов исследования вероятность определения трехсосудистого поражения КА составила 100%, двухсосудистого – 100%, однососудистого – 80%, гемодинамически незначимого стенозирования КА (начальных признаков АС) – 80%.

В нашем исследовании удалось продемонстрировать и возможность выявления пациентов с поражением КА, причем с достаточно высокими площадью под кривой при ROC-анализе и, соответственно, чувствительностью и специфичностью. Высокая информативность показателей ЖСС аорты в нашей работе могла быть обусловлена особенностью дизайна исследования – исключением пациентов с выраженной АГ (что позволило в значительной мере снизить первый ключевой фактор увеличения ЖСС в виде растягивающего давления) и «узким» возрастным диапазоном обследованных пациентов (что позволило устранить влияние второго важного фактора – возрастной зависимости ЖСС аорты).

Структура и функциональные свойства крупных артерий – важная детерминанта сердечно-сосудистой гемодинамики. Эти свойства играют существенную роль в распространении потока крови по всему кровеносному руслу до периферических артерий под действием энергии ударного объема ЛЖ [1, 4]. Эластическая система аорты также ответственна за поддержание достаточного диастолического АД, необходимого для адекватного коронарного кровотока [1, 21, 35]. Увеличение ЖСС аорты и, как следствие, возрастание напряжения ее стенок продуцирует увеличение посленагрузки на ЛЖ, что в свою очередь может приводить к гипертрофии, а затем и ишемии миокарда [36]. Изменение ЖСС именно аорты представляет практический интерес, поскольку этот сосуд вследствие своего анатомического строения «накапливает» неблагоприятные воздействия на сердечно-сосудистую систему, даже эпизодического характера [2].

Выводы

В данной работе предпринята первая попытка определения информативности локальных показателей ЖСС аортальных сегментов при выявлении пациентов с повышенным риском поражения КА в группе с ИБС без наличия АГ, однородной по возрастным параметрам. Достигнутые высокая чувствительность и специфичность указывают на принципиальную перспективность показателей увеличения локальной ЖСС аорты в качестве критерия скрининга, причем, возможно, даже на доклинической стадии ИБС и с предсказанием числа пораженных КА. Авторы отдают себе отчет, что для достижения сходных результатов в более представительных группах необходимо

применение дополнительных мер нивелирования факторов АД и возраста, например путем введения соответствующих «возрастных норм» и корректирующих поправок. Чтобы оценить точность метода (чувствительность и специфичность) в конкретной области применения, необходимы дополнительные исследования с формированием выборки пациентов, представительной для конкретных условий. Кроме того, весьма перспективным может быть использование критериев повышенной ЖСС аорты в комбинации с другими факторами риска развития АС КА.

Литература

1. Triposkiadis F, Kallikazaros I, Tricas A et al. A comparative study of the effect of coronary artery disease on ascending and abdominal aorta Distensibility and pulse wave Velocity. *Acta Cardiologica* 1993; 2: 221–33.
2. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 21: 2588–605.
3. Kullo I, Bielak L, Turner S et al. Aortic pulse wave velocity is associated with the presence and quantity of coronary artery calcium. *Hypertension* 2006; 47: 174.
4. Davies J, Parker K, Francis D. What is the role of the aorta in directing coronary blood flow? *Heart* 2008; 94: 1545–7.
5. Капо К, Педли Т. и др. Механика кровообращения. М.: Мир, 1981; с. 302–21.
6. Tu ST, Wang JW, Lin HF et al. Carotid intima-media thickness and stiffness are independent risk factors for atherosclerotic diseases. *J Investig Med* 2010; 6: 786–90.
7. Bots ML, Dijk JM, Oren A et al. Carotid intima-media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease: current evidence. *J Hypertens* 2002; 12: 2317–25.
8. Alan S, Ulgen MS, Ozturk O et al. Relation between coronary artery disease, risk factors and intima-media thickness of carotid artery, arterial distensibility, and stiffness index. *Angiology* 2003; 54 (3): 261–7.
9. Juonala M, Jkrisalo M, Maki-Torkko N et al. Risk Factors Identified in Childhood and Decreased Carotid Artery Elasticity in Adulthood. *Circulation* 2005; 112: 1486–93.
10. Dijk JM, Algra A, van der Graaf Y et al. Carotid stiffness and the risk of new vascular events in patients with manifest cardiovascular disease. The SMART-study. *Eur Heart J* 2005; 26 (12): 1152–4.
11. Leone N, Ducimetie P, Gariopy J et al. Distension of the carotid artery and risk of coronary events: the three-city study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28 (7): 1392–7.
12. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke. The Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113: 657–63.
13. Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T et al. Stiffness arteries in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1990; 80: 78–86.
14. Dernellis J. Time course of aortic stiffness changes after acute myocardial infarction. *Int J Angiol* 2001; 10: 153–8.
15. Baguet J-P, Kingwell BA, Dart AL et al. Analysis of the regional pulse wave velocity by Doppler: methodology and reproducibility. *J Human Hypertens* 2003; 17: 407–12.
16. Андреевская М.В., Чихладзе Н.М., Саидова М.А. Возможности ультразвуковых методов оценки ригидности аорты и ее значимость при патологии сердца и сосудов. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2009; 2: 91–9.
17. Kawasaki T, Sasayama S, Yagi S et al. Noninvasive measurement of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries. *Cardiovascular Res* 1987; 21: 678–87.
18. Mitchell G, Parise H, Benjamin E. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women. The Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004; 43: 1239–43.
19. Taviani V, Hickson S, Hardy Ch et al. Age-related changes of regional pulse wave velocity in the descending aorta using fourier velocity encoded M-mode. *Magnetic Resonance in Medicine* 2011; 65: 261–8.
20. Nelson AJ, Wortbley SG, Cameron JD et al. Cardiovascular magnetic resonance-derived aortic distensibility: validation and observed regional differences in the elderly. *J Hypertension* 2009; 27: 535–542.
21. Länne T, Hansen F, Mangell P et al. Differences in mechanical properties of the common carotid artery and abdominal aorta in healthy males. *J Vasc Surg* 1994; 20 (2): 218–25.
22. Rogers WJ, Hu YL, Coast D et al. Age-associated changes in regional aortic pulse wave velocity. *J Am College Cardiol* 2001; 38: 1123–9.
23. Okuyama T, Ebara Sh, Shirai N et al. Assessment of aortic atheromatous plaque and stiffness by 64-slice computed tomography is useful for identifying patients with coronary artery disease. *Circ J* 2008; 72: 2021–7.
24. Alarabi AY, Mohamed MS, Ibrahim S et al. Pulse wave velocity as a marker of severity of coronary artery disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009; 11 (1): 17–21.
25. Shokawa T, Imazu M, Yamamoto H et al. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality. findings from the hawaii-los-angeles-biobima study. *Circ J* 2005; 69: 259–64.
26. Blacher J, Guerin AP, Pannier B et al. Impact of aortic stiffness on survival in endstage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434–9.
27. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236–41.
28. Meaume S, Benetos A, Henry OF et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 2046–50.
29. Sboji T, Emoto M, Shinobara K et al. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2117–24.
30. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39: 10–5.
31. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002; 106: 2085–90.
32. Laurent S, Katsabian S, Fassot C et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34: 1203–6.
33. Covic A, Haydar AA, Bhamra-Ariza P et al. Aortic pulse wave velocity and arterial wave reflections predict the extent and severity of coronary artery disease in chronic kidney disease patients. *J Nephrol* 2005; 18 (4): 388–96.
34. Yildiz A, Gur M, Yilmaz R et al. The association of elasticity indexes of ascending aorta and the presence and the severity of coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2008; 19 (5): 311–7.
35. Ruddy J, Jones J, Spinale F et al. Regional heterogeneity within the aorta: Relevance to aneurysm disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136 (5): 1123–30.
36. Safar ME. Pulse pressure in essential hypertension: clinical and therapeutical implication. *J Hypertens* 1989; 7: 769–76.

*

В.З.Ланкин, Г.Г.Коновалова, А.К.Тихазе

Влияние атерогенных альдегидных соединений на активность антиоксидантных ферментов

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова, Москва

Резюме

Цель исследования. Изучить влияние атерогенных альдегидных соединений на активность антиоксидантных ферментов *in vitro* и *in vivo*.

Материалы и методы. Исследовали влияние малонилдальдегида (МДА), глиоксала и метилглиоксала на активность коммерческих препаратов Cu,Zn -супероксиддисмутазы (СОД) и Se-содержащей глутатион-пероксидазы из эритроцитов, а также активность СОД в эритроцитах 130 больных сахарным диабетом (СД) типа 2 в период декомпенсации углеводного обмена и после курсов сахароснижающей терапии с использованием производных сульфанилмочевины и метформина.

Результаты. Природные дикарбонилы, способные накапливаться в процессе окислительного стресса при атеросклерозе (МДА) или карбонильного стресса при СД (глиоксаль, метилглиоксаль), весьма существенно ингибируют активность коммерческих препаратов антиоксидантных ферментов. После инкубации эритроцитов человека в присутствии 10 мМ исследуемых дикарбониллов также было выявлено снижение активности внутриклеточной Cu,Zn -СОД. Активность эритроцитарной Cu,Zn -СОД была существенно снижена у больных СД типа 2 в период декомпенсации углеводного обмена, тогда как эффективная сахароснижающая терапия сопровождалась увеличением активности этого фермента. При терапии больных СД типа 2 с использованием метформина, способного утилизировать метилглиоксаль, активность эритроцитарной Cu,Zn -СОД возрастала в значительно большей степени, чем при традиционной сахароснижающей терапии.

Ключевые слова: свободнорадикальное окисление, малоновый дальдегид, глиоксаль, метилглиоксаль, антиоксидантные ферменты, Cu,Zn -супероксиддисмутазы, метформин.

The influence of atherogenic aldehydes on the antioxidant enzymes activity

V.Z.Lankin, G.G.Konvalova, A.K.Tikhaze

Summary

Aim. To investigate the influence of atherogenic aldehydes on the antioxidant enzymes activity *in vitro* and *in vivo*.

Materials and methods. We investigate the influence of malondialdehyde (MDA), glyoxal and methylglyoxal on the activities of commercial preparations of antioxidant enzymes: Cu,Zn -superoxide dismutase (Cu,Zn -SOD) and Se-contained glutathione peroxidase from erythrocytes as well as the same enzymes activity in the blood samples from 130 patients with type 2 diabetes in the period carbohydrate metabolism decompensation as well as after sugar-lowered treatment with using sulfanylurea preparations and metformin.

Results. It was shown that natural dicarbonyls which may accumulated during oxidative stress under atherosclerosis (such as MDA) or carbonyl stress under diabetes (such as glyoxal and methylglyoxal) very sufficient inhibited the activities of commercial preparations of antioxidant enzymes. After incubation of human red blood cells with 10 mM of investigated dicarbonyls was observed the decreasing of intracellular Cu,Zn -SOD. The activity of erythrocyte Cu,Zn -SOD was sufficiently decreased in diabetes mellitus patients with carbohydrate metabolism disturbance but effective sugar-lowered therapy was accompanied by increasing of this enzyme activity. Activity of Cu,Zn -SOD in red blood cells of patients with diabetes mellitus after treatment with metformin (which may utilize methylglyoxal) increased in more higher degree than under traditional therapy.

Key words: free radical oxidation, malondialdehyde, glyoxal, methylglyoxal, antioxidant enzymes, Cu,Zn -superoxide dismutase, metformin.

Сведения об авторах

Ланкин Вадим Зиновьевич – д-р биол. наук, проф., руководитель лаб. биохимии свободнорадикальных процессов. E-mail: lankin@cardio.ru

Коновалова Галина Георгиевна – канд. биол. наук

Тихазе Алла Карловна – д-р мед. наук, профессор, e-mail: tikhaze@cardio.ru

Сахарный диабет (СД) является фактором риска возникновения атеросклероза, причем при наличии СД атеросклеротические повреждения стенки сосудов нарастают [1]. Нами сформулирована гипотеза о едином молекулярном механизме повреждения стенки сосудов при атеросклерозе (АС) и СД типа 2 (СД 2) [2–4], исходящая из полученных ранее данных о путях модификации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) при АС и СД [2–4]. Известно, что окислительно модифицированные ЛПНП обладают

большей атерогенностью (способностью накапливаться в клетках стенки сосудов), чем интактные частицы ЛПНП [5–7]. При этом установлено, что модификацию белкового компонента (апопротеина В-100) частиц ЛПНП могут вызывать вторичные продукты свободнорадикального окисления и, в первую очередь, природные дикарбонилы, накапливающиеся в процессе окислительного стресса при АС (преимущественно малонилдальдегид – МДА) и карбонильного стресса при СД (преимущественно глиоксаль и метил-

глиоксаль) [2–4, 7, 8]. При реакции этих альдегидов с концевыми аминогруппами в молекулах белков происходит образование поперечных меж- и внутримолекулярных сшивок типа шиффовых оснований [2–4]. Альдегидная группа фенольной формы глюкозы также способна оказывать модифицирующее белки действие, причем модификация белков при диабетической гипергликемии может осуществляться двумя способами: путем гликирования – прямого присоединения молекулы глюкозы при взаимодействии свободных аминогрупп белков с альдегидной группой альдозной формы углевода либо путем реакции аминогрупп белков с дикарбонилами, образующимися вследствие процесса гликоксилирования – автоокисления глюкозы или фрагментации триозофосфатов [8]. Отмеченное некоторыми авторами резкое накопление α -оксоальдегидов, в частности глиоксаля и метилглиоксаля, в крови больных СД [9–11] приводит к развитию карбонового стресса [8]. Нами установлено, что при реакции метилглиоксаля с аминогруппами концевых аминокислот белков, подобных апоВ-100 ЛПНП, может происходить генерирование супероксидных анион-радикалов [12], что должно сопровождаться интенсификацией свободнорадикальных реакций, включая автоокисление глюкозы. Если низкомолекулярные альдегиды способны проникать через эритроцитарную мембрану, очевидно, что многократное увеличение уровня химически агрессивных дикарбониллов – глиоксаля и метилглиоксаля в плазме крови больных СД 2 [9–11] может способствовать модификации не только белковой части ЛПНП, но и других белков в кровотоке, таких как эритроцитарные ферменты. Тем не менее механизм снижения активности эритроцитарных антиоксидантных ферментов при СД окончательно не выяснен. Исходя из этого настоящая статья посвящена исследованию влияния природных дикарбониллов на активность антиоксидантных ферментов *in vitro* и *in vivo*.

Материалы и методы исследования

Для получения эритроцитов использовали венозную кровь здоровых доноров, взятую натощак в присутствии 1 мг/мл ЭДТА в качестве антикоагулянта и антиоксиданта. После осаждения кровяных клеток центрифугированием их трехкратно отмывали изотоническим раствором NaCl. Эритроциты человека или гомогенные коммерческие препараты антиоксидантных ферментов (Cu,Zn-СОД из эритроцитов человека, GSH-Px из бычьих эритроцитов) инкубировали в течение 5–12 ч при 37°C в изотоничном K,Na-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 10 мМ малонового диальдегида, метилглиоксаля или глиоксаля. В отдельном эксперименте красные кровяные клетки, полученные из цельной крови здоровых доноров, инкубировали в течение 6 ч при 37°C в изотоничном K,Na-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 10 мМ малонового диальдегида, метилглиоксаля или глиоксаля. Затем эритроциты трижды отмывали изотоничным раствором NaCl, после чего лизировали в 5 мМ K,Na-фосфатном буфере pH 7,4. Определение активности Cu,Zn-СОД в полученных лизатах эритроцитов проводили после осаждения гемоглобина, как описано ниже. Содержание гемоглобина (Hb) в эритроцитах определяли цианогемоглобиновым методом с использованием тест-наборов фирмы Lachema (Чехия).

В первое клиническое исследование включили 30 больных СД 2 с длительностью заболевания до 5 лет (15 мужчин/15 женщин, 57±10 лет) в период декомпенсации углеводного обмена. Больные в течение 2 мес получали стандартную сахароснижающую терапию, включающую препараты сульфонилмочевины (глибенкламид – манинил фирмы Berlin-Chemie в суточной дозе 3,5–10,5 мг или гликлазид – диабетон фирмы Servier в суточной дозе 80–240 мг). Контрольную группу составили 7 мужчин (45±5 лет) без признаков ишемической болезни сердца (ИБС) и гиперхолестеринемии, а также без признаков нарушений углеводного обмена и каких-либо клинических проявлений СД.

Во второе клиническое исследование включили 70 пациентов, страдающих СД 2 (31 мужчина/39 женщин, 57±9 лет), из которых 40 больных с впервые выявленным СД не получали на момент включения в исследование сахароснижающей терапии, остальные 30 пациентов с длительностью диабета более 5 лет получали до исследования препараты сульфонилмочевины (манинил или диабетон). Все включенные в исследование пациенты до его начала находились в состоянии декомпенсации углеводного обмена (уровень HbA_{1c} >7%). Компенсации углеводного обмена у пациентов с впервые выявленным СД достигали с помощью метформина (глюкофаж фирмы Nycomed в суточной дозе 1500–2500 мг) в течение 2 мес; у пациентов с длительностью течения СД более 5 лет – путем коррекции дозы препаратов сульфонилмочевины.

Все пациенты подписали информированное согласие о включении их в проводимые клинические исследования.

Определение биохимических параметров проводили до начала исследования и после достижения удовлетворительной компенсации углеводного обмена в соответствии с критериями European Diabetes Police Group (достижение уровня HbA_{1c} <7%).

Активность Cu,Zn-СОД определяли согласно общепринятому методу [13] по ингибированию восстановления синего нитротетразолия супероксидным радикалом, генерируемым в системе ксантин–ксантиноксидаза, определяя кинетику образования формазана на регистрирующем спектрофотометре Hitachi-557 (Япония) при 560 нм. За единицу активности СОД принимали количество фермента, необходимое для 50% подавления восстановления синего нитротетразолия в условиях определения. Для определения активности Cu,Zn-СОД к образцам цельной крови больных СД приливали 5 мМ K,Na-фосфатный буфер pH 7,4 (1,9), после лизирования красных кровяных клеток в течение 15 мин при 0°C пробы центрифугировали при 800 г в течение 10 мин, а затем осаждали гемоглобин смесью этанол/хлороформ (3:5) [14].

Активность Se-содержащей GSH-Px определяли в сопряженной глутатионредуктазной системе по скорости окисления NADPH при 340 нм с гидропероксидом трет-бутила в качестве субстрата по методу D.Paglia и W.Valentine [15] в нашей модификации [16], используя регистрирующий спектрофотометр Hitachi-557 (Япония). Среда определения содержала 0,5 ед/мл активности глутатионредуктазы из дрожжей, 1 мМ GSH, 0,2 мМ гидропероксида трет-бутила, 0,15 мМ NADPH и 1 мМ ЭДТА в 50 мМ K,Na-фосфатном буфере pH 7,0. При рас-

Рис. 1. Изменение активности Cu,Zn-супероксиддисмутазы (0,25 мг/мл) из эритроцитов человека в процессе инкубации ферментного препарата в изотоничном K,Na-фосфатном буфере pH 7,4 при 37°C без добавок (○) и в присутствии 10 мМ малонилдальдегида (●), глиоксала (▲) или метилглиоксала (■).

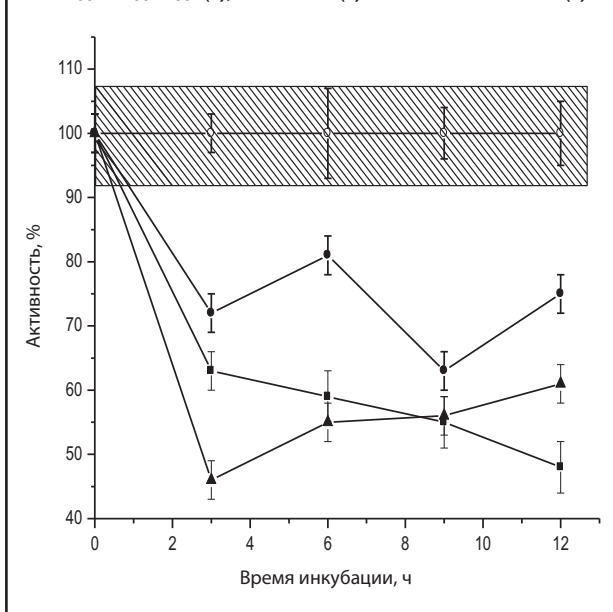
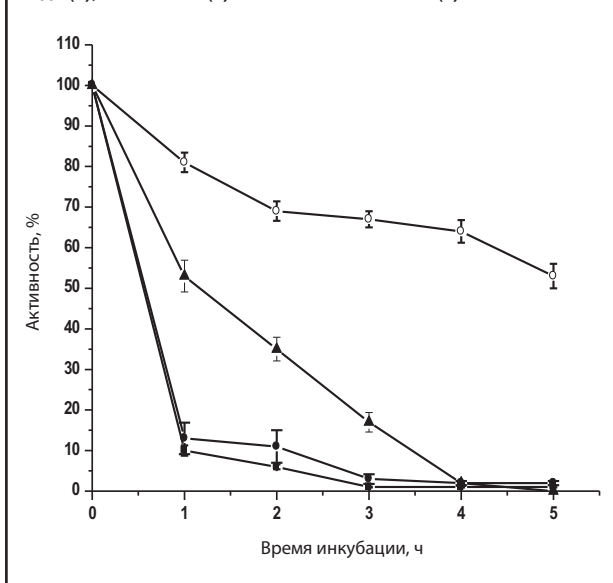


Рис. 2. Изменение активности Se-зависимой глутатионпероксидазы (0,25 мг/мл) из бычьих эритроцитов (субстрат – гидропероксид трет-бутила) в процессе инкубации ферментного препарата в изотоничном K,Na-фосфатном буфере pH 7,4 при 37°C без добавок (○) и в присутствии 10 мМ малонилдальдегида (●), глиоксала (▲) или метилглиоксала (■).



чете начальной скорости вводили поправку на неферментативное окисление глутатиона за время реакции. За единицу активности GSH-Px принимали количество фермента, необходимое для окисления 1 мкмоль GSH/мин в условиях эксперимента.

Исследование активности всех ферментов проводили при 20°C. Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) определяли на анализаторе Bayer DCA-2000 методом латексного ингибирования иммуноагглютинации с помощью Hemoglobin A_{1c} Reagent Kit фирмы Bayer (Германия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0. Все использованные в работе химреак-

тивы и ферментные препараты были получены от фирмы Sigma (США), гидропероксид трет-бутила был получен от фирмы Merck (Германия).

Результаты и их обсуждение

Инкубация фермента в присутствии 10 мМ МДА, глиоксала или метилглиоксала при 37°C в течение 6 ч приводила к весьма существенному ингибированию активности коммерческого препарата Cu,Zn-СОД из эритроцитов человека уже через 3 ч после начала инкубации, причем ингибирующее действие увеличивалось в ряду МДА>метилглиоксаль>глиоксаль (рис. 1). За 12 ч инкубации активность СОД в присутствии МДА, глиоксала и метилглиоксала снизилась на 25, 39 и 52% соответственно ($p<0,05$). Активность коммерческого препарата Se-содержащей GSH-Px из бычьих эритроцитов при инкубации с исследованными карбонильными соединениями также существенно снижалась (рис. 2), однако в отличие от СОД снижение активности GSH-Px было более резким, причем в течение 3–5 ч инкубации в присутствии природных альдегидов активность фермента ингибировалась практически полностью (см. рис. 2). Следует отметить, что за 5 ч инкубации при 37°C активность GSH-Px даже в отсутствие дикарбонил в среде падала почти на 50%, при этом, в отличие от эксперимента с СОД, ингибирующее действие природных альдегидов увеличивалось в ряду глиоксаль > МДА > метилглиоксаль (см. рис. 2). За 2 ч инкубации активность GSH-Px в присутствии МДА, глиоксала и метилглиоксала снизилась на 89, 65 и 94% соответственно ($p<0,05$) по сравнению с активностью фермента, инкубированного в течение того же времени без добавления экзогенных дикарбонил. Таким образом, все исследованные природные дикарбонилы весьма существенно ингибировали активность антиоксидантных ферментов уже в первые часы после начала инкубации (см. рис. 1, 2). Весьма значительное ингибирование активности антиоксидантных ферментов при инкубации с исследованными дикарбонилами может быть объяснено модификацией концевых аминогрупп белков при взаимодействии с альдегидными группами.

Для доказательства того, что низкомолекулярные природные дикарбонилы, накапливающиеся в плазме крови больных атеросклерозом и СД 2, способны легко проникать через клеточную мембрану, проводили инкубацию красных кровяных клеток человека в течение 1–6 ч в присутствии МДА, глиоксала и метилглиоксала, после чего клетки трижды отмывали физиологическим раствором NaCl от внесенных в среду альдегидов, лизировали и после осаждения гемоглобина определяли активность эритроцитарной Cu,Zn-СОД. Результаты этих экспериментов приведены на рис. 3. Видно, что все исследованные природные дикарбонилы весьма существенно ингибировали внутриэритроцитарную Cu,Zn-СОД (см. рис. 3), причем ингибирующее фермент действие увеличивалось в ряду МДА > метилглиоксаль > глиоксаль (см. рис. 3). Полученные результаты свидетельствуют о том, что МДА, глиоксаль и метилглиоксаль легко проникают через эритроцитарную мембрану и способны ингибировать внутриклеточные антиоксидантные ферменты после через 1–2 ч инкубации (см. рис. 3). Несмотря на то что строгой зависимости степени ингибирования ферментов от структуры дикарбонилы устано-

Таблица 1. Активность эритроцитарной Cu,Zn-супероксиддисмутазы у больных СД 2 в период декомпенсации углеводного обмена

Группа	Активность эритроцитарной Cu,Zn-СОД, ед/г Hb (n)	%
Контроль, пациенты без нарушений липидного и углеводного обмена	11,2±1,3 (7)	100,0
Больные СД 2 в период декомпенсации углеводного обмена (HbA _{1c} =8,1±0,03%)	4,3±0,9 (30) p<0,05	38,1

Таблица 2. Влияние сахароснижающей терапии на активность эритроцитарной Cu,Zn-супероксиддисмутазы у больных СД 2

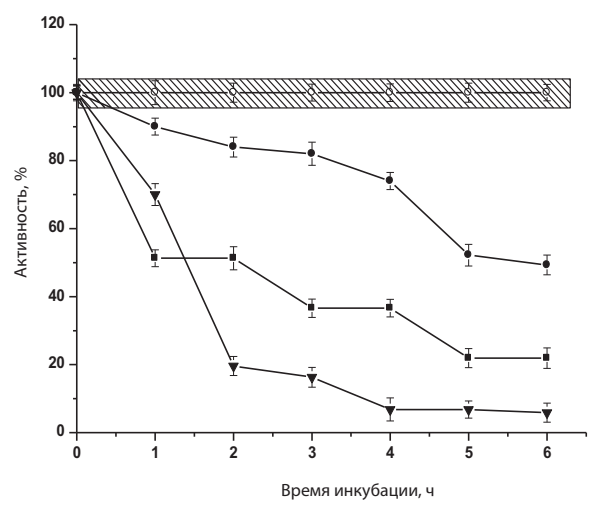
Группа	HbA _{1c} , %	Активность эритроцитарной Cu,Zn-СОД, ед/г Hb
Больные СД 2 в период декомпенсации углеводного обмена (70)	8,2±0,19	4,5±1,1 p ₁₋₂ <0,05
Больные СД 2 после лечения производными сульфаниламидов (30)	7,1±0,18 p ₁₋₂ <0,001	9,7±0,5 p ₁₋₂ <0,001
Больные СД 2 после лечения метформин (40)	6,7±0,15 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ >0,05	17,3±0,8 p ₁₋₃ <0,0001 p ₂₋₃ <0,0001

вить не удалось, создается впечатление, что глиоксаль и метилглиоксаль подавляют активность эритроцитарной Cu,Zn-СОД в большей степени, чем МДА (см. рис. 1, 3), тогда как МДА и глиоксаль являются более эффективными ингибиторами пероксидазной активности GSH-Px, чем метилглиоксаль (см. рис. 2).

В связи с полученными экспериментальными данными (см. рис. 1, 3) представлялось важным исследовать активность эритроцитарной Cu,Zn-СОД в крови больных СД 2 с использованием идентичного аналитического метода. Результаты этого исследования приведены в табл. 1. Активность эритроцитарной Cu,Zn-СОД у больных СД 2 в период декомпенсации углеводного обмена была снижена по сравнению с активностью в контрольной группе (пациенты такого же возраста без нарушений липидного и углеводного обмена) в 2,6 раза. Учитывая обнаруженное в настоящей работе ингибирование активности эритроцитарной Cu,Zn-СОД в присутствии природных дикарбониллов (см. рис. 1, 3), падение активности СОД в эритроцитах больных СД 2 в период декомпенсации углеводного обмена можно объяснить отмеченным в литературе 5–6-кратным накоплением глиоксаля и метилглиоксаля в плазме крови этих пациентов [10, 11]. Поскольку успешная сахароснижающая терапия должна сопровождаться снижением уровня глиоксаля и метилглиоксаля в крови пациентов [17], не является неожиданным увеличение активности эритроцитарной Cu,Zn-СОД после достижения компенсации углеводного обмена (табл. 2).

Обоснованность высказанных предположений подтверждают результаты второго клинического исследования (см. табл. 2), в котором 70 больных с декомпенсированным СД 2 получали различную сахароснижающую монотерапию: либо производными сульфаниламидов (30 человек), либо метформин (40 человек) до достижения компенсации углеводного обмена. Метформин, как известно, помимо сахароснижающего действия способен вступать в реакцию с метилглиоксалем с образованием циклического производного – триазепинона, экскретируемого с мочой [17], причем, как было показано, лечение метформин действительно приводит к существенному снижению уровня метилглиоксаля в крови больных СД [17, 18]. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что метформин был не более эффективен в качестве сахароснижающего агента, чем производные сульфаниламидов (см. табл. 2). При этом в процессе терапии как производными сульфаниламидов, так и мет-

Рис. 3. Изменение активности Cu,Zn-супероксиддисмутазы в лизате эритроцитов человека, приготовленном после инкубации целых красных кровяных клеток в изотоничном K,Na-фосфатном буфере pH 7,4 при 37°C без добавок (○) и в присутствии 10 мМ малонилдальдегида (●), глиоксаля (▲) или метилглиоксаля (■). До приготовления лизата эритроциты трижды отмывали от среды инкубации изотоничным K,Na-фосфатным буфером pH 7,4.



формин, было выявлено существенное увеличение активности эритроцитарной Cu,Zn-СОД у больных СД 2 (см. табл. 2), однако при достижении практически идентичной степени компенсации углеводного обмена увеличение активности фермента было значительно более выражено у пациентов, получавших метформин по сравнению с пациентами, получавшими производные сульфаниламидов (увеличение активности эритроцитарной Cu,Zn-СОД за 2 мес лечения более чем в 2 и почти в 4 раза соответственно, см. табл. 2). С нашей точки зрения, значительно большее увеличение активности эритроцитарной Cu,Zn-СОД в крови больных СД при терапии метформин вполне объяснимо повышенной утилизацией потенциального ингибитора СОД – метилглиоксаля [18]. Действительно, в ряде работ экспериментально доказано, что вещества из класса гидразинов (к которым относится и метформин) способны защищать различные белки и ЛПНП от модификации метилглиоксалем [19, 20].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что природные низкомолекулярные дикарбонилы способны быстро проникать через клеточную мембрану (см. рис. 3) и вызывать значительное ингибирование активности

антиоксидантных ферментов (см. рис. 1–3), вероятно, вследствие модификации структуры молекулы белка. Глиоксаль и метилглиоксаль, накапливающиеся при диабетической гипергликемии [10, 11], как показано (см. рис. 1–3), являются более эффективными ингибиторами большинства антиоксидантных ферментов, чем МДА. Снижение активности эритроцитарной Cu,Zn-СОД в крови пациентов с СД 2 (см. табл. 1), исходя из полученных данных (см. рис. 1–3), может быть объяснено повышенным уровнем глиоксаля и метилглиоксаля в плазме крови этих больных [10, 11]. В соответствии с этим увеличение активности эритроцитарной Cu,Zn-СОД в крови больных диабетом в процессе эффективной сахароснижающей терапии (см. табл. 2) с большой долей вероятности связано с уменьшением проявлений карбонильного стресса (на что указывает нормализация уровня HbA_{1c}), причем весьма показательным является значительное большее увеличение активности фермента при терапии препаратом, способствующим утилизации метилглиоксаля (см. табл. 2). Имеющиеся данные о возможности утилизации высокотоксичных диабетогенных α -оксоальдегидов с помощью лекарственных средств из класса производных гидразинов [21, 22] открывают перспективы разработки новых эффективных препаратов для профилактики и терапии СД. Можно также полагать, что по степени снижения активности эритроцитарной Cu,Zn-СОД можно косвенно судить об интенсивности накопления дикарбониллов в крови больных СД 2, вследствие чего этот простой биохимический тест, вероятно, может быть использован для дополнительного контроля эффективности сахароснижающей терапии.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке гранта РФФИ №10-04-00294а.

Авторы признательны д-ру мед. наук Л.В. Недосуговой (Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова) за обследование пациентов с сахарным диабетом и предоставление образцов крови.

Литература

1. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes from population to mechanisms: the Kelly West Award Lecture 2008. *Diabetes Care* 2010; 33: 442–8.
2. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Капелько В.И. и др. Механизмы окислительной модификации липопротеидов низкой плотности при окислительном и карбонильном стрессе. *Биохимия*. 2007; 72 (10): 1330–41.
3. Ланкин В.З., Коновалова Г.Г., Тихазе А.К., Недосугова Л.В. Глюкоза инициирует атерогенную окислительную модификацию липопротеидов низкой плотности *in vitro* и у больных СД типа 2. *Кардиологический вестник*. 2011; 6 (1).
4. Lankin VZ, Tikhaze AK, Konovalova GG, Nedosugova LV. The Influence of Glucose on Free Radical Peroxidation of Low Density Lipoproteins *In Vitro* and *In Vivo*. *Biomedical Chemistry* 2011; 5 (3): 284–92.

5. Lankin VZ, Tikhaze AK. Free radical lipoperoxidation during atherosclerosis and antioxidative therapy of this disease. In: *Free Radicals, Nitric Oxide, and Inflammation: Molecular, Biochemical, and Clinical Aspects*, NATO Science Series vol. 344 (Tomasi A et al, eds) IOS Press, Amsterdam etc 2003; 218–31.
6. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U et al. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003; 91 (3A): 7A–11A.
7. Steinberg D. The LDL modification hypothesis of atherogenesis: an update. *J Lipid Res* 2009; 50 (Suppl): S376–S381.
8. Desai KM, Chang T, Wang H et al. Oxidative stress and aging: is methylglyoxal the hidden enemy? *Can J Physiol Pharmacol* 2010; 88 (3): 273–84.
9. Vander Jagt DL. Methylglyoxal, diabetes mellitus and diabetic complications. *Drug Metabol. Drug Interact* 2008; 23 (1–2): 93–124.
10. Kandbro AJ, Mirza MA, Khubawar MY. Capillary gas chromatographic determination of methylglyoxal from serum of diabetic patients by precolumn derivatization using meso-stilbene diamine as derivatizing reagent. *J Chromatogr Sci* 2008; 46 (6): 539–43.
11. Khubawar MY, Zardari LA, Laghari AJ. Capillary gas chromatographic determination of methylglyoxal from serum of diabetic patients by precolumn derivatization with 1, 2-diamonopropane. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2008; 873 (1): 15–9.
12. Шумаев К.Б., Губкина С.А., Кумскова Е.М. и др. Механизм образования супероксидного радикала при взаимодействии L-лизина с дикарбонильными соединениями. *Биохимия*. 2009; 74 (4): 568–74.
13. Beauchamp C, Fridovich I. Superoxide dismutase: improved assays and an assay applicable to acrylamide gels. *Analyt Biochem* 1971; 44 (1): 276–87.
14. Maral J, Puget K, Michelson AM. Comparative study of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase levels in erythrocytes of different animals. *Biochem Biophys Res Commun* 1977; 77 (4): 1525–35.
15. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967; 70 (1): 158–69.
16. Ланкин В.З., Гуревич С.М. Ингибирование перекисления липидов и детоксикация липоперексидов защитными ферментными системами при экспериментальном злокачественном росте. *Докл. АН СССР*. 1976; 226 (3): 705–8.
17. Beisswenger P, Ruggiero-Lopez D. Metformin inhibition of glycation processes. *Diabetes Metab* 2003; 29 (4 pt. 2): 6S95–6S103.
18. Beisswenger P, Howell SK, Touchette AD et al. Metformin reduces systemic methylglyoxal levels in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48 (1): 198–202.
19. Kibo T, Kato M, Usui S, Hirano K. Effect of buformin and metformin on formation of advanced glycation end products by methylglyoxal. *Clin Chim Acta* 2005; 358 (1–2): 139–45.
20. Brown BE, Mabroof FM, Cook NL et al. Hydrazine compounds inhibit glycation of low-density lipoproteins and prevent the *in vitro* formation of model foam cells from glycolaldehyde-modified low-density lipoproteins. *Diabetologia* 2006; 49 (4): 775–83.
21. Galvani S, Coatrieux C, Elbaz M et al. Carbonyl scavenger and antiatherogenic effects of hydrazine derivatives. *Free Radic. Biol & Med* 2008; 45 (10): 1457–67.
22. Belkbeiri N, Bouguerne B, Bedos-Belval F et al. Synthesis and antioxidant activity evaluation of a syringic hydrazones family. *Eur J Med Chem* 2010; 45 (7): 3019–26.

————— * —————

С.Ж.Уразалина, В.Н.Титов, Т.В.Балахонова, В.В.Кухарчук, Ю.А.Карпов,
С.А.Бойцов

Взаимосвязь мочевой кислоты с параметрами субклинического атеросклеротического поражения артериальной стенки

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России

Резюме

Цель исследования. Выявить взаимосвязи уровня мочевой кислоты (МК) в крови с маркерами субклинического атеросклеротического поражения артериальной стенки у пациентов с низким и умеренным риском по шкале SCORE.

Материалы и методы. Обследовали 600 человек (445 женщин и 155 мужчин в возрасте 30–65 лет) с низким и умеренным риском по шкале SCORE. Определяли концентрацию МК в сыворотке крови, проводили дуплексное сканирование сонных артерий (СА) с оценкой толщины интима-медиа (ТИМ), определяли наличие атеросклеротических бляшек (АСБ) в СА; проводили компьютерную сфигмографию с вычислением скорости пульсовой волны (СПВ).

Результаты. В группе женщин 45–55 лет отмечена достоверная связь уровня МК с СПВ ($r=0,33$; $p=0,001$). При проведении «оценки шансов» между МК и АСБ достоверность статистической значимости найдена для всей выборки в целом: ОШ=1,7; ДИ=[1,17; 2,42]; $p<0,005$. При более детальном анализе достоверные различия наблюдались для старших возрастных групп: женщины – ОШ=3,05; ДИ=[1,6; 5,8]; $p<0,0002$ и мужчин – ОШ=89,0; ДИ=[1,5; 1,85]; $p<0,01$. Следовательно, чем выше концентрация МК, тем больше шансов выявления АСБ в СА.

Заключение. Выявлены статистически достоверные связи между уровнем МК с СПВ и наличием АСБ в СА. С параметром ТИМ взаимосвязей не выявлено.

Ключевые слова: мочевая кислота, маркеры субклинического атеросклеротического поражения артериальной стенки.

Uric acid and the markers of subclinical artery wall damages

S.J.Urazalina, V.N.Titov, T.V.Balakhonova, V.V.Kukharchuk, U.A.Karpov, S.A.Boytsov

FGM «Russian Cardiological Research and Scientific Complex» under the Ministry of Public Health, Moscow

Summary

Aim. To identify the interrelationships between serum uric acid (UA) and the markers of subclinical artery wall damages in patients with low and moderate cardiovascular (CV) risk by the SCORE scale.

Subjects and methods. 600 patients with low and moderate CV risk according to SCORE scale were selected: 445 women and 155 men in the age 30–65. We used color duplex ultrasound imaging of carotid arteries (Phillips iE33) with assessing intima-media thickness (IMT) and plaques; computer sphygmography (Vasera 1000) with calculating pulse wave velocity (PWV); biochemical test – concentration of serum uric acid, normal level: $m-210-420$, $w-150-350$ $\mu\text{mol/L}$.

Results. We found out the reliable connection between UA and PWV in the group of women at the age 45–55 ($r=0,33$; $p=0,001$). By using «assessment chances» between UA and plaques we have identified the reliability of statistical significance for the whole group: OR=3,05; CI=[1,17; 2,42]; $p<0,05$. Therefore the higher the concentration of serum UA the more likely to have plaques.

Conclusion. It has been obtained statistically significant correlations between serum UA and PWV, plaques while between UA and IMT not identified.

Key words: uric acid, markers of subclinical artery wall damage, cardiovascular risk.

Сведения об авторах

Уразалина Сауле Жаксылыковна – канд. мед. наук, докторант. E-mail: surazalina@mail.ru

Титов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф., руководитель отд. клинико-диагностической лаб.

Балахонова Татьяна Валентиновна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. новых методов исследования

Кухарчук Валерий Владимирович – д-р мед. наук, проф., руководитель отд. проблем атеросклероза

Карпов Юрий Александрович – д-р мед. наук, проф., первый зам. генерального дир.

Бойцов Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., дир. ФГУ ГНИЦПМ Минздрава России

Мочевая кислота (МК) является продуктом катаболизма пуриновых оснований и образуется в организме при разрушении ДНК, РНК, АТФ (аденозинтрифосфат) [1]. Концентрация МК в крови обусловлена равновесием процессов ее образования, полной реабсорбции

и секреции в проксимальных канальцах нефрона с последующей экскрецией с мочой.

Еще в 1951 г. M.Gertler и соавт. сообщили о связи между повышенным уровнем в крови МК и развитием инфаркта миокарда [2]. В ряде крупных эпидемиологических исследований установлена по-

Таблица 1. Средние значения факторов сердечно-сосудистого риска, и частота их отклонения от нормы у пациентов с низким и средним риском по шкале SCORE

Параметры	Женщины (n=445)		Мужчины (n=155)		p, %
	средние значения	%*	средние значения	%	
Возраст, годы	50±6,8	–	48±7,5	–	0,62
ИМТ	29±5,5	76	29±4,0	75	0,52
Окружность талии, см	89,9±12,6	47	92±10,7	22	0,001
ОХС, ммоль/л	5,9±1,1	73	5,7±1,2	67	0,52
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,6±0,8	64	3,5±0,9	61	0,34
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,33	35	1,2±0,4	24	0,61
ТГ, ммоль/л	1,5±0,6	28	1,8±0,9	45	0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,1±0,7	7	5,1±0,8	5	0,22
Креатинин, мкмоль/л	68±13,1	0	83±39	0	–
Клиренс креатинина	128±37	0	130±38	0	0,62
САД, мм рт. ст.	126,8±12,3	60	127,9±11,5	64	0,66
ДАД, мм рт. ст.	82,6±7,8	52	83,5±8,2	51	0,65
Курение, %	16	–	45	–	0,0001
Семейный анамнез, %	14	–	39	–	0,0001
МС, %	43	–	46	–	0,56

*Доля лиц с отклонением уровня данного показателя от нормы; p – различие в частоте отклонения от нормы между группами по критерию Фишера.

ложительная связь между повышенным уровнем МК и риском развития коронарных осложнений (КО) как в общей популяции, так и у больных артериальной гипертензией (АГ) [3–5]. Выявлена взаимосвязь между гиперурикемией и клиническими проявлениями метаболического синдрома (МС) [6]. Проспективное исследование The British Regional Heart Study (7735 мужчин 40–59 лет, длительность наблюдения более 15 лет) показало, что гиперурикемия не относится к независимым факторам риска (ФР) развития КО, а является интегральной частью группы ФР таких, как ожирение, дислипидемия, инсулинорезистентность [7]. Подобные выводы были сделаны и в Фремингемском исследовании, в котором не выявили прямой связи между уровнем МК в крови и сердечно-сосудистыми осложнениями после коррекции других модифицируемых ФР, таких как ожирение и АГ [8].

Однако в метаанализе, охватывающем данные исследований последних лет по оценке роли МК в развитии КО, сделан вывод о том, что уровень ее в крови наравне с С-реактивным белком (СРБ) может быть использован как маркер наличия сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Показано, что МК является активным участником биологической реакции воспаления [10]. Это подтверждается выявленными корреляционными связями между уровнями МК и маркеров реакции воспаления (лейкоцитоз, нейтрофилия, наличие воспалительных интерлейкинов и фактора некроза опухоли) [11].

Однако данные о взаимосвязи концентрации МК в крови с маркерами субклинического атеросклеротического поражения артериальной стенки единичны и противоречивы.

Цель исследования

Выявить взаимосвязи уровня МК в крови с маркерами субклинического атеросклеротического поражения артериальной стенки у пациентов с низким и умеренным риском по шкале SCORE.

Материалы и методы

Работа выполнялась в рамках реализации научно-исследовательской темы «Апробация и внедрение в практику амбулаторно-поликлинических учреждений новых алгоритмов предупреждения, диагностики и лечения атеросклеро-

за на примере ЗАО г. Москвы». В 12 поликлиниках Западного административного округа (ЗАО) г. Москвы у пациентов, которые обратились к участковому терапевту с разными жалобами, проводили определение сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE.

Критерием включения в исследование было наличие низкого и умеренного риска по шкале SCORE у лиц старше 30 лет, которые согласились на проведение исследования. Критерии не-включения: установленные сердечно-сосудистые заболевания, связанные с атеросклерозом, сахарный диабет, сердечная, почечная, дыхательная и печеночная недостаточность, онкологические, психические заболевания и диффузная патология соединительной ткани. После скрининга в исследование включили 600 человек (155 мужчин и 445 женщин) с низким и умеренным риском по шкале SCORE. Женщин и мужчин дополнительно разделили на группы в зависимости от возраста. Женщин разделили на 3 группы с учетом менопаузального периода 45–55 лет: 45 лет и моложе (105 человек), 45–55 лет (218) и 55 лет и старше (122). Мужчин разделили на 2 группы: 47 лет и моложе (73 человек) и старше 47 лет (82), где 47 лет было медианой возраста в выборке. В зависимости от количества атеросклеротических бляшек (АСБ) в сонных артериях (СА) пациентов относили к следующим группам: 0 АСБ, 1 АСБ и >1 АСБ.

Всех пациентов обследовали по единой программе. Проводили дуплексное сканирование СА на аппаратах Philips IE33, Philips iU22 линейным датчиком 9–11 Гц с определением толщины интима–медиа (ТИМ), наличия АСБ и их структуры (гомогенные или гетерогенные) в соответствии с рекомендациями Американского общества специалистов по эхокардиографии и общества по сосудистой медицине и биологии [12]. ТИМ определяли с учетом пола и возраста. АСБ диагностировалась в случае выявления локального утолщения стенки сосуда не менее чем на 50% по сравнению с прилежащими к ней участками или при выявлении локального участка комплекса интима–медиа толщиной более чем 1,5 мм, имеющего отчетливые границы. Суммарный процент стеноза СА определяли как сумму всех стенозов СА, выраженную в процентах.

Компьютерную сфигмографию осуществляли с помощью прибора VasEra (VS-1000) (Fucuda Den-

Таблица 2. Значения изучаемых параметров в возрастных подгруппах женщин (n=445)

Параметры	45 лет и моложе (n=105)		45–55 лет (n=218)		55 лет и старше (n=122)	
	медиана	%*	медиана	%	медиана	%
Возраст, годы	43 (39–44)	–	50 (48–52)	–	59 (57–60)	–
ИМТ, кг/м ²	28,6 (23,4–32,7)	67	28,5 (26–32)	78	27,8 (25–31,2)	78
МС, %	–	48	–	51	–	52
АГ, %	–	24	–	32	–	51
МК, мкмоль/л	245 (200–291)	8	251 (211–307)	16	263 (221–312)	13
СПВ, м/с	11,4 (10,7–12,1)	10	12,2 (11,5–13,4)	21	13,6 (12,5–15,2)	22
ТИМ, мм	0,54 (0,50–0,62)	3	0,60 (0,55–0,68)	7	0,69 (0,6–0,79)	9
Суммарный стеноз, %	0 (0–10)	–	20 (0–50)	–	45 (20–80)	–
Количество АСБ	0 (0–1)	26	1 (0–2)	60	2 (1–3)	76

Примечание: % – доля лиц с отклонением уровня данного показателя от нормы в данной группе.

Таблица 3. Значения изучаемых параметров в возрастных подгруппах мужчин (n=155).

Параметры	47 лет и моложе (n=73)		Старше 47 лет (n=82)	
	медиана	%	медиана	%
Возраст, лет	41,5 (38–46)	–	53 (50–56)	–
ИМТ, кг/м ²	29 (26,0–31)	79	29 (26,5–31)	81
МС, %	–	55	–	49
АГ, %	–	44	–	36
МК, мкмоль/л	364 (297–424)	25	327 (295–380)	11
СПВ, м/с	12,1 (11,3–13,0)	30	13,2 (12,1–5,0)	36
ТИМ, мм	0,61 (0,55–0,67)	10	0,70 (0,61–0,79)	18
Суммарный стеноз СА, %	10 (0–55)	–	62 (25–102,5)	–
Количество АСБ	0 (0–2)	49	3 (1–4)	83

shi, Япония) с автоматическим вычислением плече-лодыжечной скорости распространения пульсовой волны (СПВ). Пороговые значения СПВ определяли с учетом пола и возраста [13].

В сыворотке крови определяли концентрации МК, общий холестерин (ОХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и триглицериды (ТГ), а также глюкозы, креатинина и клиренс креатинина.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде средних значений ($M \pm SD$), медианы, нижних и верхних квартилей и частоты отклонения от нормы (%). Сравнительный анализ количественных признаков проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни; различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для сравнения пропорций использовали точный критерий Фишера. Корреляционный анализ показателей проводился с помощью метода ранговой корреляции Спирмена; при $p < 0,05$ различия считались достоверными.

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Средний возраст обследованных мужчин и женщин достоверно не различался. В обеих группах преобладали лица с избыточной массой тела – индекс массы тела (ИМТ) более 25 был у 76 и 75% из них. При этом как средние значения, так и частота отклонения от нормы (%) ИМТ достоверно не различались. Средний уровень ОХС у женщин и мужчин имел близкие значения. Не выявлено достоверных различий ни в уровнях, ни в частоте отклонения от нормы ХС ЛПНП и ХС ЛПВП. В то же время средние уровни ТГ и частота их отклонения от нормы ТГ были достоверно выше у мужчин.

Количество лиц с повышенным уровнем глюкозы крови натощак как у мужчин, так и у женщин было небольшим. Средние уровни креатинина в крови и клиренса креатинина были в пределах нормы. Средние уровни систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) достоверно не различались. Диагноз АГ был поставлен 220 (36,6%) обследованным, 159 (35,9%) женщинам, 61 (39,6%) мужчине. Антигипертензивную терапию, согласно рекомендациям РМОАГ и ВНОК, проводили всем пациентам с диагнозом АГ.

Курящих мужчин было существенно больше, чем женщин. Достоверных различий в частоте выявления МС не отмечалось.

Значения изучаемых параметров в возрастных подгруппах женщин и мужчин представлены в табл. 2. Как уже отмечалось, в выборке преобладали лица с избыточной массой тела, медиана ИМТ достоверно не различалась между подгруппами. МС отмечен у половины пациентов в каждой возрастной подгруппе. АГ выявлялась чаще в старшей возрастной подгруппе (51%), нежели в младшей (24%, $p=0,0001$) и средней (32%, $p=0,003$).

Медиана уровня МК во всех трех возрастных подгруппах находилась в пределах нормальных значений. Лиц с повышенными уровнями МК было больше в подгруппе 45–55 лет (16%). При сравнении уровня МК и частоты отклонения от нормы этого показателя в трех возрастных подгруппах женщин статистических различий не выявлено ($p > 0,05$).

СПВ была наибольшей в подгруппе женщин 55 лет и старше, а наименьшая СПВ отмечена у пациенток 45 лет и моложе, (медиана – 11,4 м/с). Отклонение СПВ от нормальных значений выявлено соответственно у 22, 21 и 10% пациенток. Достоверность различий наблюдали между младшей и средней возрастной группами ($p=0,006$ по точному критерию Фишера), а также между младшей и старшей возрастной группами ($p=0,007$).

Таблица 4. Значения изучаемых параметров у мужчин и женщин низкого и умеренного риска по шкале SCORE с различным количеством АСБ в СА

Параметры	0 АСБ (n=243)		1 АСБ (n=96)		>1 АСБ (n=261)	
	медиана	%	медиана	%	медиана	%
Возраст, лет	47 (42–52)	–	50 (46–54)	–	52 (48–56)	–
ИМТ, кг/м ²	28,3 (24,7–31,6)	72	27,8 (25,2–32,3)	77	29,0 (26,1–32,0)	81
МС, %	–	45	–	49	–	56
АГ, %	–	25	–	36	–	47
МК, мкмоль/л	254 (211–317)	18	263 (214–344)	21	293 (249–353)	24
СПВ, м/с	11,8 (11,2–12,2)	5	12,6 (11,1–14,1)	29	13,4 (12,3–14,7)	35
ТИМ, мм	0,58 (0,53–0,64)	2	0,61 (0,56–0,68)	5	0,67 (0,59–0,77)	14
Суммарный стеноз СА, %	–	–	22 (20–25)	–	70 (50–95)	–

Таблица 5. Значения параметров у лиц с повышенным уровнем МК в крови (n=88)

Параметры	Медиана	%
Возраст, годы	50 (46–53)	–
ИМТ, кг/м ²	31 (28–34)	93
САД, мм рт. ст	130 (120–140)	54
ДАД, мм рт. ст	84 (80–90)	46
АГ, %	–	24
МС, %	–	61
МК, мкмоль/л	408 (370–452)	100
СПВ, м/с	12,4 (11,6–13,7)	30
ТИМ, мм	0,62 (0,56–0,72)	10
Суммарный стеноз СА, %	25 (0–55)	–
Количество АСБ	1 (0–3)	63

ТИМ в старшей возрастной группе была достоверно больше, чем в младшей (по U критерию Манн–Уитни $p < 0,05$). Превышение нормы наблюдалось у 3, 7 и 9% обследованных, соответственно, при этом статистически достоверное различие выявлено только между старшей и младшей возрастной подгруппами ($p = 0,04$).

Достоверных различий медианы количества АСБ в СА между подгруппами не выявлено ($p > 0,05$). Однако количество лиц с АСБ в СА было достоверно больше в старшей возрастной подгруппе, чем в младшей ($p = 0,001$) и средней ($p = 0,004$) подгруппах, а в младшей подгруппе меньше, чем в средней ($p = 0,001$). Показатель «суммарный стеноз СА», характеризующий степень стенозирования СА за счет АСБ, оказался выше в старшей возрастной подгруппе, медиана в которой составила 45%, в то время как в группе 45 лет и моложе медиана данного показателя была 0% ($p < 0,01$), а в группе 45–55 лет медиана составила 20%. Следовательно, выраженность атеросклероза СА была достоверно выше в группе старше 55 лет (табл. 3).

У мужчин, как и у женщин медиана ИМТ была выше нормального значения в обеих возрастных подгруппах и равнялась 29 высокому проценту лиц с повышенным его значением. МС, наблюдали у половины пациентов обеих подгрупп. По частоте наличия АГ не было достоверных различий между подгруппами. Медиана уровня МК не превышала значений нормы в обеих подгруппах, хотя доля лиц с повышенным относительно нормы уровнем была достоверно выше в младшей подгруппе. СПВ в подгруппе мужчин 47 лет и моложе составила 12,1 м/с, а в старшей возрастной группе – 13,4 м/с. Превышение пороговых величин имело место в 30 и 36% случаев (различие недостоверно, $p = 0,56$).

Медианы ТИМ так же, как и количество лиц с превышающими пороговые значения, достоверно не различались между подгруппами. В подгруппе мужчин старше 47 лет в сравнении с более

молодыми мужчинами выявлено преобладание атеросклероза СА, поскольку как степень стенозирования СА (62% против 10%; $p < 0,01$), так и количество лиц с наличием АСБ в СА встречалось достоверно чаще (83% против 49%; $p = 0,0001$).

Все пациенты (мужчины и женщины) были разделены на подгруппы в зависимости от количества выявленных АСБ в СА для того, чтобы проследить, насколько изменяются значения изучаемых параметров у пациентов, не имеющих АСБ (0 АСБ, $n = 243$), с единственной АСБ (1 АСБ, $n = 96$) и с большим, чем одна АСБ (>1 АСБ, $n = 261$) их количеством. Данные представлены в табл. 4.

МС был отмечен почти у половины всех пациентов исследуемых групп. АГ имела место у 47% пациентов в группе >1 АСБ, что достоверно больше, чем в группе 0 АСБ (25%, $p = 0,0001$) и 1 АСБ (36%, $p = 0,04$). При этом в группе 1 АСБ также достоверно больше было лиц с АГ, чем в группе 0 АСБ ($p = 0,03$).

Медиана уровня МК в крови была достоверно выше в группе >1 АСБ, чем в группе 0 АСБ ($p = 0,003$). В группе 1 АСБ медиана МК статистически достоверно не отличалась от медианы других групп ($p > 0,05$). При сравнении частоты отклонения от нормы статистически значимых различий между группами также не наблюдалось ($p > 0,05$).

Медиана СПВ превышала пороговое значение только в группе >1 АСБ, но достоверных различий между группами не отмечено ($p > 0,05$). Доля лиц с превышающей норму СПВ была меньше в группе 0 АСБ (5%), что достоверно ниже, чем в группах 1 АСБ (29%) и >1 АСБ (35%) ($p = 0,0001$).

ТИМ не превышала пороговых значений во всех группах. Однако количество лиц с отклонениями от возрастных пороговых величин было достоверно выше в группе >1 АСБ (14%), чем в группах 0 АСБ (2%, $p = 0,0001$) и 1 АСБ (5%, $p = 0,001$). Достоверности различий между группами 0 АСБ и 1 АСБ не было ($p = 0,12$).

Для выявления взаимосвязей уровня МК с другими исследуемыми параметрами был проведен корреляционный анализ. Во всех группах определена статистически достоверная связь с ИМТ, при этом самый высокий коэффициент корреляции наблюдался в старших возрастных группах: у женщин – в группе старше 55 лет ($r = 0,36$; $p = 0,0004$); у мужчин – старше 47 лет ($r = 0,48$; $p = 0,0001$) (рис. 1). А в группах, разделенных в зависимости от количества АСБ в СА, наибольший коэффициент корреляции встречался в группе >1 АСБ ($r = 0,32$; $p = 0,0001$), т.е. у пациентов с выраженными признаками атеросклероза (в других подгруппах эта связь менее значима).

Взаимосвязь уровня МК с ИМТ была ранее отмечена в исследовании The British Regional Heart

Study [7]. В другой работе была обнаружена связь ожирения и инсулинорезистентности и показано, что ожирение в большей степени, чем инсулинорезистентность, определяет риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и была показана независимая связь между гиперурикемией и ожирением [14]. При попытке оценить взаимосвязь биомаркеров с МС выявлено, что именно МК наиболее тесно соотносится с ожирением [15].

В группе женщин 45–55 лет нами отмечена достоверная связь уровня МК со СПВ ($r=0,33$; $p=0,001$). Как известно, СПВ является маркером артериальной жесткости. В других исследованиях была показана достоверная независимая связь между уровнем МК и СПВ у пациентов с АГ [16, 17]. Мы провели оценку возможного влияния АГ на выявленную взаимосвязь и получили отрицательный ответ, т.е. корреляция между уровнем МК и СПВ не была связана с АГ. Однако у лиц с ожирением (ИМТ >30) значения параметра СПВ и уровень МК были выше, чем у лиц без ожирения (ИМТ <30) ($p<0,05$). Кроме того, при разделении пациенток на 2 подгруппы (ИМТ >30 , т.е. с ожирением, и ИМТ <30), статистически достоверная корреляция между уровнем МК и СПВ наблюдалась именно в подгруппе с ожирением ($p=0,002$). Следует добавить, что у пациенток с наличием АСБ в СА СПВ [13,2 (12,4–13,9)] была достоверно выше, чем у пациенток без АСБ [11,8 (11,3–12,1)] ($p=0,0003$).

Следовательно, выявленная нами взаимосвязь между уровнем МК в крови и СПВ была обусловлена тем, что в изучаемой выборке встречалось достаточное количество лиц как с ИМТ больше 30 (44%), так и лиц с наличием АСБ в СА (60%) (рис. 2).

Кроме того, выявлена слабая достоверная корреляционная связь между уровнем МК и ТИМ ($r=0,21$; $p=0,0007$) в группе >1 АСБ, т.е. в группе с признаками выраженного каротидного атеросклероза. В данной группе только у 14% пациентов ТИМ была выше возрастного порогового значения, а уровень МК повышен у 24% пациентов. Ранее отмечена взаимосвязь МК с ТИМ у больных АГ, найдена тесная корреляция данных параметров независимо от АГ [18]. Однако в исследовании ARIC после установления всех ФР не обнаружили связей между уровнем МК и ТИМ [19].

У исследуемых нами пациентов дополнительно была проведена «оценка шансов» иметь АСБ в СА в зависимости от уровня МК в крови со стратификацией по полу и возрасту. При этом достоверность статистической значимости найдена для всей выборки в целом: отношение шансов – ОШ=1,7; доверительный интервал – ДИ=[1,17; 2,42]; $p<0,005$. При более детальном анализе достоверные различия наблюдались для старших возрастных групп: женщин – ОШ=3,05; ДИ=[1,6; 5,8]; $p<0,0002$ и мужчин – ОШ=89,0; ДИ=[1,5; 1,85]; $p<0,01$. Следовательно, чем выше уровень МК, тем больше шансов выявления АСБ в СА; эта зависимость увеличивается с возрастом. Наши данные согласуются с данными других исследователей, которые также наблюдали аналогичную зависимость [20, 21]. Так, в многоцентровом исследовании Family Heart Study, включавшем около 5 тыс. человек без факторов сердечно-сосудистого риска была выявлена взаимосвязь между повышенным уровнем МК в крови и наличием АСБ в СА у мужчин. На основании этого было сделано пред-

Рис. 1. Корреляция между концентрацией МК в крови и ИМТ у мужчин в группе старше 47 лет ($r=0,48$; $p=0,0001$).

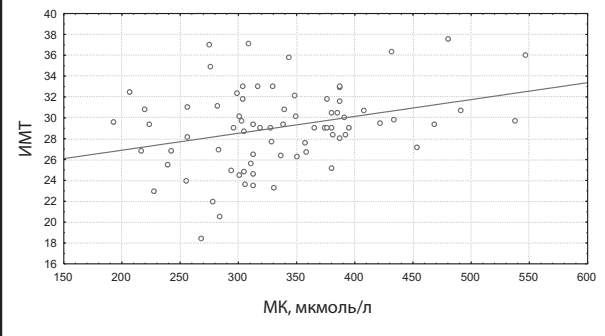
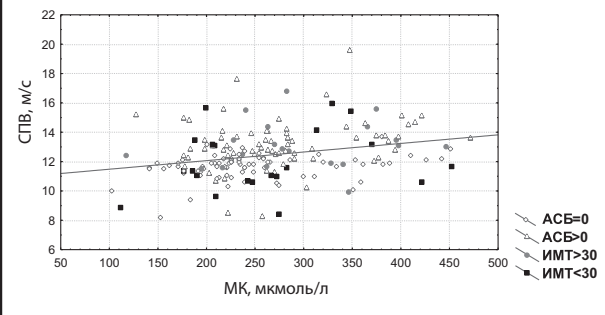


Рис. 2. Корреляция между концентрацией МК в крови и СПВ у женщин в возрасте 45–55 лет ($r=0,33$; $p=0,001$).



положение о возможном участии МК в развитии атеросклероза у мужчин [20]. Кроме того, японскими исследователями показано, что у лиц, не имеющих МС, МК может быть независимым фактором, способствующим развитию АСБ в СА [22].

Следует отметить, что статистической значимости при «оценке шансов» иметь повышенные значения ТИМ и СПВ в зависимости от уровня МК не отмечалось.

Нами была выделена и проанализирована отдельно группа из 88 пациентов (мужчины и женщины вместе) с повышенным уровнем МК в крови (табл. 5). Следует отметить, что в нашем исследовании пациентов с нормальным уровнем МК было существенно больше (512 человек), в связи с этим проведение сравнительного анализа между этими группами было нецелесообразным. Средний возраст выборки составил 50 (46–53) лет, т.е. в группу вошли лица среднего возраста. Повышенные ИМТ выявлено практически у всех (93%) пациентов. МС имел место у 61% пациентов. Пациентов с АГ было всего 24%, при этом медианы уровней САД (130 [120–140]) и ДАД [84 (80–90)] были повышены незначительно. Медианы СПВ (12,4 м/с) и ТИМ (0,62 мм) не выходили за пределы пороговых значений. Доля лиц с повышенными (относительно нормы) значениями СПВ составила 30%, а ТИМ всего 10%. У 63% пациентов наблюдались признаки каротидного атеросклероза. При этом медиана параметра «количество АСБ» равнялась 1 [0–3], а «суммарного стеноза» – 25 [0–55], т.е. выраженность атеросклероза в данной выборке была минимальной.

Таким образом, повышение уровня МК в данной группе пациентов, вероятно, в основном было обусловлено наличием избыточной массы тела и МС, что подтверждается статистически значимой связью с показателем ИМТ ($r=0,43$; $p=0,0002$). Следует отметить, что в данной группе

корреляции между уровнем МК и оцененными нами параметрами субклинического каротидного атеросклероза (ТИМ, СПВ, наличие АСБ) не было найдено. Кроме того, не обнаружено достоверных корреляционных связей ни с САД, ни с ДАД.

Выводы

1. Во всех группах лиц с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE выявлена достоверная связь между уровнем МК с ИМТ, при этом наиболее высокий уровень отмечен в группе мужчин старше 47 лет ($r=0,48$; $p=0,0001$).
2. В группе женщин 45–55 лет наблюдалась статистически достоверная связь между уровнем МК в крови и СПВ ($r=0,33$; $p=0,001$). Вероятно, эта взаимосвязь обусловлена преобладанием в группе лиц с ожирением (44%), а также лиц с наличием АСБ в СА (60%).
3. При оценке шансов выявления АСБ в СА в зависимости от уровня МК в крови статистически достоверная значимость получена для всей выборки в целом (ОШ=1,7; ДИ=[1,17; 2,42]; $p<0,005$), при этом данные шансы увеличиваются с возрастом одинаково как у женщин, так и у мужчин.
4. Не найдено статистически значимых связей между уровнем МК в крови и величиной ТИМ ни в одной из исследуемых групп.

Литература

1. Уайт А, Хендлер Ф, Смит Э и др. Основы биохимии. Т.1. Пер с англ. под ред. Ю.А. Овчинникова. М.: Мир, 1981.
2. Gertler MM, Garn SM, Levine SA. Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1951; 34: 1421–31.
3. Goya Wannamethee S. Serum Uric acid is independent risk factor for coronary heart disease. *Current Hypertension reports* 2001; 3: 190–6.
4. Alderman MH, Cobeh H, Madbavan S, Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertension patients. *Hypertension* 1999; 34: 144–50.
5. Verdecchia P, Schilaci G, Reboldi G et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension: the Piuma Study. *Hypertension* 2000; 36: 1072.
6. Ford ES, Li C, Cook S, Chai HK. Serum uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation* 2007; 115 (19): 2526–32.
7. Goya W, Shaper G, Whincup P. Serum urate and the risk of major coronary heart disease events. *Heart* 1997; 78: 147–53.
8. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999; 131: 7–13.
9. Krishnan E, Sokolove J. Uric acid in heart disease: a new C-reactive protein? *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23 (2): 174–7.
10. Gbei M, Mibailesen M, Levinson D. Pathogenesis of hyperuricemia: recent advances. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4: 270–4.
11. Riggiero C, Cherubini A, Ble A et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J* 2006; 27 (10): 1174–81.
12. Stein JI, Korcarz CE, Hurst RT. American Society of Echocardiography Carotid Intima–Media Thickness Task Force. *J Amer Soc Echocardiogr* 2008; 21 (2): 93–111.
13. Милягин ВА и др. Новый автоматизированный метод определения скорости распространения пульсовой волны. *Функциональная диагностика*. 2004; 1: 33–9.
14. Bonara E, Tardber G, Zanere MB et al. Relationship of uric acid concentration to cardiovascular risk factors in young men. Role of obesity and central fat distribution. *The Verona young men atherosclerosis risk factors study*. *Int J Obes Relat Disorders* 1996; 20 (11): 975–80.
15. Abdul RA, Haydar AH, Veena LR. Analysis of the relationship of leptin, hsCRP, adiponectin, insulin and uric acid to metabolic syndrome in Lean, overweight and obese young females. *Metab Syndr and related disord* 2009; 7: 17–22.
16. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Vysoulis G et al. Association of serum uric acid level with aortic stiffness and arterial wave reflection in newly diagnosed, never treated hypertension. *Am J Hypert* 2011; 24: 33–9.
17. Tsai WC, Huang YY, Lin CC et al. Uric acid is an independent predictor of arterial stiffness in hypertensive patients. *Heart Vessels* 2009; 24 (5): 371–5.
18. Tavil Y, Kaya MG, Oktar S et al. Uric acid level and its association with carotid intima–media thickness in patients with hypertension. *Atheroscler* 2008; 197: 159–63.
19. Moriarity JT, Folsom AR, Iribarren C et al. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Ann Epidemiol* 2000; 10: 136–43.
20. Neogi T, Ellison RC, Hunt S et al. Serum uric acid is associated with carotid plaques: the National Heart, Lung and Blood Institute Family Heart Study. *J Rheumatology* 2009; 36: 378–84.
21. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y et al. Association between uric acid and carotid atherosclerosis in elderly persons. *Intern Med* 2005; 144: 787–93.
22. Isbizaka N, Isbizaka Y, Toda E et al. Association between serum uric acid, metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. *Atherosclerosis, thrombosis and vascular biology* 2005; 25: 1038–42.

———— * —————

Р.С.Акчурин, А.А.Ширяев, Б.А.Руденко, В.П.Васильев, А.С.Коллегаев

Ангиографические характеристики ИНВАЗИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва

Аннотация

Клиническая эффективность рентгенэндоваскулярных методов реваскуляризации по сравнению с консервативной терапией доказана многочисленными исследованиями. Однако вероятность развития рестенозов в области стента, угроза возникновения и увеличения стенозов в других отделах артерий, а также ряд других аспектов, влияющих на возврат стенокардии, делает необходимым сравнение данного подхода с классической операцией аортокоронарного шунтирования (АКШ). Оба подхода имеют свои преимущества и недостатки, связанные с особенностями технического подхода. Повреждение интимы артерии при стентировании может вызывать как рестенозы, так и образование новых сужений сосудов. При операции АКШ возникает ряд серьезных факторов, ограничивающих возможность ее проведения. Основной задачей исследований является определение показаний и ограничений к применению чрескожных и оперативных методов реваскуляризации с учетом факторов риска и преимуществ каждого из них.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование, коронарная ангиография, транслюминальная коронарная ангиопластика.

The angiographic patterns of the invasive interventions

RS Akchurin, AA Shiryaev, BA Rudenko, VP Vasilev, AS Kolegaev

Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow

Annotation

Nowadays the difference between the surgical and endovascular methods of CAD treatment is still unsolved and requires the multiple investigations on for this problem. The aim of this review was the comparative evaluation of clinical effectiveness of invasive methods of angina treatment, possible shortcomings of these procedures, identification of the most common causes of angina recurrence after coronary interventions, different approaches in diagnosis and treatment of this problem. In recent years, many large randomized studies have been devoted to compare the various methods of treatment of CAD and evaluate their effectiveness. Clinical efficacy of revascularization techniques compared with conservative therapy has been proved by numerous studies. However, the likelihood of restenosis of the stent, and an increase of stenosis in other parts of the arteries, as well as several other aspects that lead to the angina recurrence, make it necessary to compare this approach with the classical operation of coronary bypass grafting. The damage of the artery wall while stenting can cause restenosis and formation of new restrictions. The main purpose of the further research is to determine the indications and limitations of percutaneous revascularization and CABG, based on the risks and benefits of each of these techniques.

Key words: coronary bypass grafting, coronary arterial bypasgrafting, transluminal coronary angioplasty.

Сведения об авторах

Акчурин Ренат Сулейманович – акад. РАМН, проф., руководитель отд-ния сердечно-сосудистой хирургии

Васильев Владислав Петрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. микрохирургии сердца и сосудов отд-ния сердечно-сосудистой хирургии

Коллегаев Александр Сергеевич – аспирант отд-ния сердечно-сосудистой хирургии

Руденко Борис Александрович – д-р. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. рентгенологии и ангиографических методов лечения

Ширяев Андрей Андреевич – д-р. мед. наук, проф. вед. науч. сотр. лаб. микрохирургии сердца и сосудов отд-ния сердечно-сосудистой хирургии

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – ведущая причина смертности в экономически развитых странах мира. Сегодня хирургические и эндоваскулярные методы лечения занимают лидирующие позиции в лечении этого заболевания. Ежедневно по всему миру для лечения пациентов с ИБС проводится реваскуляризация миокарда с помощью чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и коронарных шунтирований (КШ). Однако известно, что реваскуляризация не гарантирует полного избавления от стенокардии, а также рецидива боли за грудиной после ее проведения. Несмотря на высокую эффективность и благоприятное влияние данных вмешательств на клиническое состояние больных и показатели гемо-

динамики, одними из причин повторных госпитализаций остаются возврат приступов стенокардии (ПС) и развитие сердечной недостаточности [1–3].

Неспособность коронарных вмешательств полностью избавить пациентов от стенокардии – основная причина отказа от данной процедуры в пользу медикаментозного лечения (МЛ) [4, 5]. В соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению ИБС, представленными в руководствах Американской ассоциации кардиологов и Американской коллегии кардиологов [6], коронарная реваскуляризация показана при наличии симптомов заболевания у пациентов со стабильной стенокардией напряжения и острым коронарным синдромом, не поддающихся контролю с помощью МЛ.

Сравнительная оценка различных методов лечения ИБС

Многие крупные рандомизированные исследования последних лет были посвящены изучению различных методов лечения ИБС и оценке их эффективности. Эффективность ЧКВ по сравнению с результатами МЛ была продемонстрирована в крупных продолжительных исследованиях. В рандомизированном клиническом исследовании RITA-2 проводили сравнительную оценку эффективности МЛ и баллонной ангиопластики у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Через 3 мес после ЧКВ пациенты имели значительно меньше ПС, чем получающие МЛ. У 35,4% последних потребовалось проведение реваскуляризации миокарда. После ЧКВ у 12,7% пациентов потребовалось проведение операции КШ и у 14,5% – выполнение повторных ЧКВ [4]. Большинство из этих повторных процедур было выполнено в течение года после рандомизации пациентов, оставшиеся 2,3% – через 2 года. Через 3 и 12 мес после ЧКВ больные имели значительное преимущество по клиническому состоянию, данным лабораторно-инструментальных методов исследования, психическому и соматическому статусу [7]. Однако через 24 мес после лечения пациенты обеих групп имели одинаковую частоту возникновения стенокардии и сходные клинические состояния [4].

В крупном ретроспективном многоцентровом исследовании большинство пациентов, подвергшихся ЧКВ, имели лучший результат через 6 мес после процедуры, чем больные, получающие МЛ (12% рецидивов ПС против 30%). После ЧКВ использовалось меньше количество препаратов, купирующих ПС, чем при обычном МЛ [8]. Эти результаты схожи с полученными в исследовании Canadian Rosetta [9].

Преимущество хирургических методов лечения ИБС было продемонстрировано в крупнейших рандомизированных исследованиях по сравнительной оценке медикаментозного и хирургического ее лечения Veterans Administration Study (VAS), European Cooperative Study (ECS), Coronary Artery Surgery Study (CASS). Во всех этих исследованиях при проведении АКШ использовали венозные шунты.

В исследование VAS была включена группа относительно молодых мужчин без четкой выборки по тяжести болезни. Через 21 мес после операции не наблюдалось преимуществ хирургического лечения. Однако в течение 7 лет после операции у больных группы хирургического лечения с тяжелым поражением коронарных артерий (КА) и нарушениями сократительной функции сердца прогноз оказался лучше, чем при МЛ, но через 11 лет после операции различия нивелировались. У пациентов с умеренной тяжестью ИБС различия в продолжительности жизни выявлено не было [10].

В исследование ECS включили пациентов с многососудистым коронарным поражением, но сохранной функцией миокарда. Хирургическое лечение больных с поражениями 2 или 3 КА было эффективнее медикаментозного. Через 8 лет выжили 73% больных, получавших МЛ, и 91% оперированных больных с трехсосудистыми поражениями, 79 и 90% соответственно с двухсосудистыми поражениями. У пациентов с проксимальным поражением передней нисходящей артерии, динамикой сегмента ST при ЭКГ нагрузочных про-

бах и поражением периферических сосудов прогноз при хирургическом лечении более благоприятен, чем при медикаментозном [11].

В наиболее крупном исследовании CASS основное внимание было уделено больным с умеренно выраженной клинической картиной ИБС и с бессимптомным течением после инфаркта миокарда (ИМ). Через 5 лет после начала исследования в обеих группах смертность не только статистически не различалась, но и соответствовала среднему уровню смертности в популяции. Около 25 пациентов группы МЛ были направлены на оперативное лечение в течение 5 лет. В небольшой группе больных с трехсосудистым поражением и умеренным снижением функции миокарда значительное повышение выживаемости отмечено через 7 лет после операции, что свидетельствует о пользе оперативного лечения. В отношении продолжительности жизни пациентов с тяжелой клинической картиной заболевания и значительным поражением КА исследование убедительно показало преимущества хирургического подхода. Выяснено, что основным фактором операционного риска является недостаточная квалификация хирургической бригады, что при хирургических вмешательствах по срочным показаниям летальность вдвое, а по экстренным – в 6 раз выше, чем при плановых операциях. Особенно велико значение хирургического лечения в плане улучшения качества жизни, устранения болевого синдрома [12].

В первых исследованиях по сравнительной оценке ЧКВ и КШ, проведенных в конце 90-х годов прошлого столетия, операции КШ явно превосходили по эффективности процедуры ЧКВ у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла в связи с высокой частотой сердечных осложнений, повторных реваскуляризаций и низким процентом отдаленной выживаемости после ЧКВ [13–16].

По результатам многоцентровых рандомизированных исследований ЧКВ с применением металлических стентов у больных с многососудистым поражением давало хорошие отдаленные результаты. Частота летальных исходов, развития ИМ и инсульта у больных после ЧКВ была сопоставима с таковой у пациентов, подвергнутых КШ. Однако для последнего по-прежнему была характерна значительно более низкая частота повторной реваскуляризации [17–19].

Метаанализ ЧКВ и КШ данных 9 исследований, посвященных сравнению эффективности при лечении пациентов с многососудистым поражением, показал, что при ЧКВ с имплантацией металлического стента через 16 мес после процедуры 18,4% пациентов имели рецидив стенокардии II–III функционального класса и 19% нуждались в повторном проведении пластики [18]. Рестеноз и высокая частота повторной реваскуляризации являются основными ограничениями ЧКВ с имплантацией непокрытых металлических стентов у пациентов с многососудистым поражением КА [20].

Риск развития рестеноза и необходимость вторичных вмешательств значительно снизились с появлением интракоронарных стентов с лекарственным покрытием (СЛП), что значительно повысило эффективность ЧКВ [21–23]. Есть данные о более низкой частоте развития рестеноза при использовании стентов с покрытием сиролимусом, а не паклитаксолом [24]. После имплантации ме-

таллических стентов осложнения в виде тромбоза чаще возникают в остром или подостром периоде. При имплантации СЛП выше вероятность развития позднего и очень позднего тромбоза стента [25, 26].

Причины возврата стенокардии после ЧКВ и КШ

По данным исследования ARTS через 5 лет после ЧКВ у 42% пациентов и у 22% после КШ возник рецидив стенокардии и/или они стали кандидатами на проведение повторной реваскуляризации миокарда [17]. Рецидив стенокардии представляет собой одну из многочисленных причин возникновения боли за грудиной. В таблице перечислены наиболее часто встречаемые причины синдрома боли в груди.

При возврате симптомов стенокардии после реваскуляризации миокарда важную роль при проведении дифференциальной диагностики причины рецидива играют характер боли и ее локализация. Различают структурные и функциональные изменения КА, приводящие к возобновлению стенокардии после вмешательств на них. К структурным причинам рецидива стенокардии относят рестеноз, прогрессирование атеросклероза, неполную реваскуляризацию или совокупность вышеуказанного. Основными функциональными причинами рецидива стенокардии после реваскуляризации являются коронарная микрососудистая дисфункция, спазм эпикардиальных КА и спазм КА в участке, примыкающем к стенту. При этих условиях случается неожиданное (непрогнозируемое) сужение сосудов в эпикардиальном или микрососудистом сегменте. Установить функциональные причины рецидива стенокардии после реваскуляризации крайне сложно. В общем они представлены симптомами классической стенокардии и при проведении нагрузочных проб признаки ишемии миокарда могут присутствовать и отсутствовать. В исследовании WISE 50% женщин со стенокардией и интактными КА имели аномальную скорость коронарного кровотока [27] и 20% – аномальную спектроскопию магнитного резонанса, схожую по своей структуре с таковой при ишемии, что предвещает худшие последствия для КА. Стоит отметить, что существуют различия в характеристике боли у пациентов со стенокардией напряжения в зависимости от пола и физической подготовки, в связи с чем возникают проблемные патофизиологические и клинические вопросы касательно роли фиксированной обструкции в сравнении с микрососудистой дисфункцией [28–32]. Действительно, в исследовании WISE более половины женщин с подозрением на ишемию не имели признаков ИБС (34%) или только минимальные ее проявления (23%) [33, 34].

Возврат симптомов заболевания после ЧКВ

Рестеноз – результат избыточной и неконтролируемой пролиферативной реакции клеточных элементов в ответ на травму и инородное тело [33]. Преимущественное развитие этого осложнения связано с применением баллонной ангиопластики и непокрытых стентов. Факторы риска развития этого осложнения – сахарный диабет, протяженные стенозы, хронические окклюзии, малый (менее 2,5 мм) диаметр сосуда. Рестеноз после ЧКВ – комплексное явление, характеризуе-

Основные причины возврата боли в груди после реваскуляризации миокарда.

Коронарные причины

После ЧКВ:

- Острые, подострые и поздние внутривенные тромбозы
- Неполная реваскуляризация
- Рестеноз
- Прогрессирование заболевания в других сегментах
- Боль, связанная с перерастяжением стента

После АКШ:

Возврат стенокардии в раннем периоде (1 мес):

- Технические хирургические ошибки
- Плохое дистальное русло

Возврат стенокардии в подостром периоде (1–12 мес):

- Шунтирование непосредственно места поражения
- Неполная реваскуляризация

Возврат стенокардии в позднем периоде (12 мес):

- Дегенеративные изменения шунтов
- Прогрессирование заболевания в других коронарных сегментах

Другие сердечно-сосудистые причины

Миокардиальные:

- Гипертрофия левого желудочка (включая гипертрофическую кардиомиопатию)
- Микрососудистая дисфункция

Клапанные:

- Болезни аортального клапана

Перикардиальные:

- Перикардиты

Аортальные:

- Расслоение аорты (включая интрамуральную гематому)

Другие причины

Гастроинтерстициальные:

- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь/эзофагит/спазм пищевода
- Желчные колики/холецистит/холангит
- Язвенная болезнь
- Панкреатит

Легочные:

- Бронхиальная астма/хроническая обструктивная болезнь легких
- Пневмония
- Плевриты/пневмоторакс

Заболевания мышц и костей:

- Стерильная боль после АКШ
- Перелом ребра
- Опоясывающий герпес
- Реберный хондрит (воспаление одного или нескольких реберных хрящей)
- Фибромиалгия
- Тревога/панические атаки

мое пролиферативной реакцией гладкомышечных и интимальных элементов стенки сосуда в ответ на травму и инородное тело. Рецидив боли, однако, не всегда связан с рестенозом [35].

Сохранение болевого синдрома в груди после выполненного ЧКВ может быть связано и с неполной реваскуляризацией КА [36–38]. Из группы обследованных 102 пациентов с рецидивом стенокардии после ЧКВ ее возврат с наибольшей вероятностью был связан с неполной реваскуляризацией миокарда у пациентов с болями, возникшими в течение месяца после вмешательства. Возникновение болей через 2–6 мес после ЧКВ более типично для рестеноза. Основная причина возврата болей более чем через 6 мес после ЧКВ чаще зависит от прогрессирования атеросклеротического поражения других артерий [38]. В исследовании ARTS (стентирование против операции при многососудистом поражении) реваскуляризация считалась полной в 84% случаев хирургического вмешательства и только в 70% случаев эндоваскулярного лечения. Пациенты с неполной реваскуляризацией после ЧКВ имели повышение на 7% абсолютного риска возникновения в течение года сердечно-сосудистых осложнений и дополнительных инвазивных вмешательств (30,6% против 23,4%) по сравнению с риском у пациентов с

полной реваскуляризации. Это различие в большой степени было связано с пятикратным увеличением необходимости в проведении последующего АКШ (10% против 2%) [39].

В связи с широким распространением СЛП частота возникновения рестеноза снизилась до небольшого количества случаев, однако тромбоз может развиться как во время процедуры или непосредственно после имплантации стента, так и в последующем. Острый тромбоз стента возникает в течение 24 ч от момента его имплантации, подострый – через 24 ч – 30 дней. Тромбоз внутри стента, возникший через 30 дней в течение 1-го года, называют поздним тромбозом стента. Выделен также тромбоз стента, возникающий спустя 1 год после имплантации, – очень поздний тромбоз [25]. Частота развития подострого тромбоза стента составляет 1,1%, позднего – 0,4% у пациентов с имплантированными стентами, покрытыми сиролimusом либо паклитакселом [40]. Все поздние внутривенные тромбозы возникали у пациентов, получавших монотерапию ацетилсалициловой кислотой или не получавших антиагрегантную терапию. Рекомендации для пациентов, подвергшихся имплантации СЛП, включают необходимость назначения двухкомпонентной антиагрегантной терапии (не менее года прием клопидогрела и пожизненный прием ацетилсалициловой кислоты) [41]. Несмотря на снижение развития частоты рестенозов при использовании СЛП, рецидив стенокардии, связанный с прогрессированием заболевания или недостаточным функционированием стента в связи с гиперплазией интимы, все еще актуален.

По данным крупного ретроспективного исследования, включавшего 803 пациентов с осложненными формами поражения – окклюзиями, диффузными поражениями, малым диаметром КА (1376 стентированных участков), бинарный ангиографический рестеноз имел место в 15,9% случаев при использовании стентов, покрытых сиролimusом, и в 17,4% – покрытых паклитакселом [42]. Только в 60% случаев рестеноз сопровождался симптомами стенокардии или объективными признаками ишемии миокарда, что подтверждает разницу между понятиями ангиографического рестеноза и клинического рецидива. Фокальные рестенозы чаще возникают при использовании стентов с сиролimusным покрытием, диффузное поражение или окклюзия стентированного участка ассоциированы с применением стентов с паклитакселом [42]. Эти данные имеют существенное клиническое значение, поскольку последний тип рестенозов, как правило, требует повторного стентирования или АКШ, в то время как первый может быть устранен повторной баллонной ангиопластикой [43].

Ятрогенные осложнения, возникающие после ЧКВ, также могут служить причиной возврата болевого синдрома в груди. Коронарное стентирование в настоящее время выполняют при различных, в том числе осложненных, поражениях коронарного русла (бифуркационные стенозы, извитость проксимальных сегментов, хронические окклюзии, малый диаметр сосуда и т.п.) [23, 44–46]. При таких особенностях поражения обычно требуются технически сложные приемы: проведение одновременно двух коронарных баллонов либо стентов, использование инструментов большего диаметра, имплантация одновре-

менно двух стентов и др. В подобных случаях современные эндоваскулярные технологии обеспечивают отличный непосредственный результат, однако могут оказывать травмирующее действие на интиму непораженных сегментов. К таким технологиям относят применение крупных проводниковых катетеров с максимальной поддержкой (back-up) и суперселективной катетеризацией (deep intubation), использование второго проводника при извитости сегмента (body wire), комбинирование «kissing»-дилатации при бифуркационном стентировании и др. [45]. Подобные эндоваскулярные вмешательства в определенных участках сосуда (поворот, изгиб, плоская бляшка) приводят к микротравмам интимы, неразличимым при ангиографии. Такая поврежденная интима может стимулировать пролиферативные клеточные реакции, аналогичные механизму образования рестеноза [47–50] и формировать новые значимые стенозы в проксимальных участках крупных сосудов и стволе ЛКА.

Возврат симптомов заболевания после АКШ

Операция прямой реваскуляризации миокарда является методом выбора при лечении тяжелых неуклонно прогрессирующих форм ИБС, резистентных к МЛ, в особенности при многососудистом поражении миокарда [51–53].

Ранняя и поздняя несостоятельность шунтов – основная причина сохраняющейся или рецидивирующей стенокардии после АКШ. Первая в основном связана с осложнениями самого вмешательства и возникает в 15% случаев. Острый тромбоз и несостоятельность анастомоза – типичные причины возврата стенокардии. Поздняя несостоятельность шунтов обычно связана с их дегенеративными изменениями. Подобные изменения неизбежны и происходят, как правило, в венозных шунтах. У 1388 пациентов окклюзия венозных шунтов возникла в 19% случаев в течение года и в 25% случаев в течение 5 лет. После 15 лет наблюдения 50% шунтов были полностью окклюзированы, а остальные 50% имели значимые поражения [54]. Несмотря на то что риск ранней несостоятельности артериальных и венозных шунтов одинаков, улучшение клинических исходов при использовании артериальных шунтов можно объяснить лучшим уровнем проходимости в течение 1 года наблюдения (около 95%) и относительной защитой от поздней несостоятельности (10–15 лет – проходимость 80–88%) [54, 55]. В метаанализе 9 исследований, посвященных АКШ при многососудистом поражении (3283 пациента), частота возврата стенокардии через 16 мес составила 8,9%. Совокупная чистота смертей, развития острых ИМ и инсультов составила 10,8%, частота повторной реваскуляризации – 4,7% в течение 16 мес [18].

Результаты недавно проведенного исследования PREVENT IV, включившего пациентов, перенесших АКШ и подвергшихся повторной ангиографии через 12 и 18 мес, свидетельствуют об очень высокой частоте несостоятельности одного или более венозных шунтов (45%) при анализе относительно пациентов и шунтов – 29% [56]. Это исследование является III фазой многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования пациентов, перенесших АКШ с использованием аутологичных венозных шунтов, обработанных *ex vivo* эдифолигидом, (синтетическим

олигонуклеотидом, используемым для подавления гиперплазии неоинтимы). Частота несостоятельности венозных шунтов была выше, чем по данным литературы [54, 55]. Это может быть связано с отбором более пожилых и клинически тяжелых пациентов [54, 55] или с использованием более травмирующего метода взятия трансплантата [56].

Рецидив болевого синдрома в груди: диагностический подход

Рецидив болевого синдрома в груди после коронарной реваскуляризации всегда становится предметом разочарования как для самого пациента, так и для кардиохирурга. Пациенту, перенесшему АКШ, при возврате стенокардии после операции необходимо провести как можно раньше повторную коронарную ангиографию для определения возможной несостоятельности места анастомоза или дилатации нативной артерии при окклюзии шунта. Очень важно выявить несостоятельность шунтов как можно раньше для того, чтобы с помощью ЧКВ сохранить эффективность АКШ. Проведение нагрузочных проб часто сопровождается получением сомнительных результатов из-за локальных нарушений перфузии и/или частичного коллатерального кровоснабжения зон ишемии, особенно при функциональной адекватности, но при анатомически неполной реваскуляризации.

У пациентов, подвергшихся ЧКВ в прошедшем году, при появлении схожих симптомов с теми, которые предшествовали ЧКВ, следует провести нагрузочную пробу или повторную катетеризацию. Чем больше времени проходит с момента проведения инвазивных процедур до появления стенокардии, тем больше вероятность того, что возврат симптомов связан с прогрессированием болезни, а не с развитием рестеноза. Важно отметить, что двойная антиагрегантная терапия не может полностью предотвратить развития внутрисстенного тромбоза. В соответствии с последними рекомендациями [57] двойную антиагрегантную терапию следует продолжать не менее года. Исключение составляют пациенты с имплантированными металлическими стентами и высоким риском развития кровотечения, у которых продолжительность курса лечения может быть сокращена до 2 нед. У пациентов с острым коронарным синдромом при отсутствии высокого риска кровотечения антиагрегантную терапию целесообразно продолжать до 12 мес. Роль более длительной двухкомпонентной антиагрегантной терапии, несмотря на рекомендации ряда исследований [25, 40, 58], не поддерживается в полной мере в современной литературе, что требует проведения дальнейших исследований. Было показано, что риск внутрисстенного тромбоза возрастает при несвоевременной отмене двойной антиагрегантной терапии, в 4–6 раз чаще встречался у пациентов с сахарным диабетом и/или почечной недостаточностью и в 6 раз чаще при бифуркационном поражении [41, 59]. Продолжение назначения клопидогрела после срока, предписанного технической сопроводительной документацией марки стента, было ассоциировано со значительным сокращением неблагоприятных явлений у пациентов с имплантированными СЛП (и не играло роли для пациентов с металлическими стентами) [58]. Несмот-

ря на имеющиеся данные об увеличении частоты развития позднего тромбоза в СЛП, при правильном их использовании в соответствии с рекомендациями применение вполне безопасно и не приведет к увеличению числа летальных исходов.

В настоящее время применяют различные модели нагрузочных проб и единого подхода относительно сроков и способов проведения неинвазивного тестирования после коронарной реваскуляризации пока нет [59, 60]. Важно отметить, что у пациентов с имплантированным коронарным стентом наблюдались схожие результаты с группой пациентов, которые проходили рутинное функциональное тестирование, и группой проходящих функциональное тестирование, основанное на симптом-связанных функциональных тестах) [61, 62].

Сегодня широко изучаются неинвазивные методы диагностики рестеноза, не оценивающие коронарный резерв [63–66]. Однако широкому применению данных технологий все еще препятствуют их высокая стоимость и проблема визуализации стента. С помощью многослойной компьютерной томографии проводят оценку эффективности установки и полноты раскрытия коронарного стента [63]. С магнитно-резонансной томографией не смог бы сравниться ни один из существующих методов диагностики, если бы с ее помощью можно было бы одновременно оценить строение коронарных сосудов и резерв перфузии миокарда [65, 66]. Эхокардиография с контрастированием – относительно дешевый неинвазивный метод оценки коронарной перфузии, мало облучающий, но весьма зависимый от опыта оператора и более сложный в плане стандартизации [67].

Сегодня «золотым стандартом» оценки коронарной перфузии и функции является позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) [68]. Из-за высоких затрат на обслуживание техники ПЭТ пока не используют широко и вряд ли будут использовать в ближайшем будущем для получения этих показателей.

В руководстве АНА/АСС по лечению хронической стабильной стенокардии рекомендовано использование радионуклидного метода или нагрузочной ЭхоКГ для оценки состояния пациентов, подвергшихся реваскуляризации, у которых имеются изменения в клиническом статусе [6, 69]. Несмотря на огромную прогностическую ценность нагрузочного ЭКГ-тестирования в плане «кардиологической смертности», использование данного метода не рекомендуется, поскольку решения часто основаны не только на наличии или отсутствии ишемии, но также и на «месте возникновения» и «месте расширения» ишемии, в связи с чем приветствуется использование различных видов нагрузочных проб, таких как однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) или эхокардиография [69]. Основная роль функциональных тестов заключается в дифференциальной диагностике кардиальной боли от некардиальной, выявлении факторов высокого риска, что в ближайшее время требует проведения повторной ангиографии, а также в определении зоны ишемии миокарда с целью планирования реваскуляризации в случаях многососудистого поражения [6].

При наличии симптомов стенокардии и при-

знаков высокого клинического или ангиографического риска рекомендовано как можно раньше провести повторную ангиографию и при необходимости предпринять попытку реваскуляризации. В случае если реваскуляризация не представляется возможной или успешной, следует оптимизировать лечение и рассмотреть альтернативные фармако- и нефармакологические возможности. С другой стороны, если симптомы неоднозначны и, возможно, вызваны некардиологическими заболеваниями, при отсутствии признаков высокого риска тестирование перфузии миокарда должно быть проведено с целью дифференциальной диагностики боли у пациента, а также стратификации рисков у пациентов с ишемией миокарда.

Лечение рецидива стенокардии после реваскуляризации миокарда

Тактика лечения стенокардии после коронарной ангиопластики в целом зависит от непосредственной причины ее возникновения. При возникновении рестеноза или подозрении на него показаны повторные ангиография и вмешательство на КА.

Рецидив стенокардии у пациентов после реваскуляризации часто представляет сложности для диагностики и лечения, поэтому подход к диагностике часто базируется на краткосрочном дорогостоящем исследовании. Однако часто оказывается, что для ликвидации симптомов необходима коррекция дозы или добавление препаратов с антиангинальным эффектом. Основными лекарственными средствами купирования стенокардии сегодня являются β -блокаторы, нитраты длительного действия и блокаторы кальциевых каналов. Встречающиеся в клинической практике данные, свидетельствующие о положительном эффекте у некоторых пациентов дополнительного приема блокаторов кальциевых каналов, вероятно, связаны с наличием нераспознанного у них вазоспастического компонента стенокардии [70, 71].

В связи с отсутствием универсальных и стандартных подходов к диагностике возврата стенокардии после ЧКВ в исследование были включены пациенты без остаточных явлений явного коронарного атеросклероза и редуцированной стенокардии. Иногда они были включены в эти исследования наряду с пациентами с рефрактерной стенокардией (РС) с более тяжелым, почти не поддающимся лечению методом ЧКВ поражением КА. Первая из этих групп, как правило, интерпретировалась как обладающая микрососудистой дисфункцией, и прогноз обычно был благоприятным [72]. Пациентов 2-й группы часто рассматривали как страдающих от РС. Определение РС должно быть сопряжено с пациентами, которые однократно или несколько раз подвергались процедурам реваскуляризации в прошлом, но не являются кандидатами для будущих вмешательств (согласно коронарной анатомии) и остаются с клиникой стенокардии, несмотря на оптимальную медицинскую терапию. Эти пациенты, как правило, серьезно ограничены в повседневных нагрузках и имеют неблагоприятный прогноз. В некоторых случаях лечение РС рассматривается как паллиативное. Из нескольких предложенных видов лечения нефармакологические оказались наиболее эффективными [73, 74].

Усиленная наружная контрпульсация (ЕЕСР) – один из методов, в настоящее время используемых в США для симптомов РС. Было доложено об улучшении клинического статуса и качества жизни пациентов с РС на протяжении 2 лет [75]. В европейских исследованиях было показано, что чрескожное электрическое стимулирование (ЧЭС) наравне с сокращением количества ПС улучшает функциональные возможности с потенциальным сокращением зоны ишемии миокарда [76]. ЧЭС также демонстрирует положительный эффект в лечении пациентов с синдромом Х [77].

Хирургическую трансмиокардиальную лазерную реваскуляризацию (ХТЛР) используют для лечения тяжелой РС. ХТЛР значительно улучшает клинические и функциональные возможности через 1 год и 5 лет, уменьшает необходимость повторной госпитализации. После ХТЛР 5-летняя выживаемость 65 против 52%, получающих МЛ [78]. Чрескожная трансмиокардиальная реваскуляризация пока что не дала положительного эффекта, однако исследования в этой области все еще продолжаются [73, 74].

Неоваскуляризация ишемического миокарда – предмет интенсивного изучения. Возможность восстанавливать кислородный баланс за счет увеличения его подачи через формирование новых сосудов в ишемизированном миокарде привлекает всеобщее внимание [79–81]. Были предприняты попытки достичь такой цели путем применения факторов экзогенного роста сосудов, трансплантации клеток, факторов роста сосудов генной терапии.

Технические проблемы повторных вмешательств

До начала вмешательства необходимо выработать четкий план выполнения предполагаемой процедуры. Ранее полученные ангиограммы должны быть изучены, поскольку простое сравнение может помочь идентифицировать локализацию поражения. В случае невозможности выявления места поражения с помощью морфологического обследования могут быть предложены два подхода.

Первый базируется на выборочном лечении наиболее функционально важного пораженного участка на основании результатов наглядного тестирования, морфологических признаков при ангиографии, качественной коронарной ангиографии, интраваскулярного ультразвукового исследования и/или фракционального резерва циркуляции. Другой подход нацелен на полностью проведенную в анатомическом плане реваскуляризацию. Пока нет четких сведений о преимуществе какого-либо подхода в отношении риска развития рецидива стенокардии.

Тактика лечения рестенозирующего поражения определяется типом предшествующего вмешательства; важно знать, после какой процедуры возник рестеноз: после баллонной ангиопластики или стентирования. Тем не менее, принимая во внимание результаты более поздних исследований, следует отметить, что применение СЛП имеет положительный эффект в обоих случаях [82]. Повторная баллонная ангиопластика, имплантация металлических стентов, брахитерапия показали относительно оптимальные результаты. В недавно проведенном рандомизированном исследовании SISR 384 пациентов распределили на

2 группы, которым была проведена брахитерапия и имплантация стентов с сиролimusным покрытием при внутривенном рестенозе. Использование стентов с сиролimusным и паклитаксельным покрытием ассоциируется с 50% снижением риска целевого поражения реваскуляризации через 6 мес [82–84]. Зачастую рецидив стенокардии связан не с рестенозом, а скорее с прогрессированием заболевания, возможно, ятрогенным осложнением. Применение АКШ в таком случае является стандартным подходом.

Повторное проведение КШ сопряжено со значительным увеличением заболеваемости и смертности, здесь, как правило, используют венозные шунты [85]. Проведение ЧКВ у пациентов с рецидивом стенокардии из-за стеноза шунта также проблематично в связи с диффузностью поражения коронарного русла в пожилом возрасте и различными поражениями большой подкожной вены, лучевых и маммарных артерий [54–56]. При проведении ЧКВ на венозных шунтах с использованием стентов процедуру необходимо проводить с применением устройств для защиты дистального русла [86–88]. Использование СЛП обещает сокращение реваскуляризации целевого поражения [89–91], при этом необходимо помнить, что поздние осложнения после ЧКВ в венозных имплантатах преимущественно являются результатом прогрессирования других поражений, которые считались несущественными (50% стеноза в диаметре) во время первичной процедуры [91].

Заключение

1. Лекарственное стентирование привело к снижению рестеноза, расширило показания к эндоваскулярному лечению. При этом возросла сложность вмешательств, появилась необходимость в использовании сложных технических приемов и более крупного инструментария.
2. Возврат стенокардии после стентирования может быть обусловлен развитием рестеноза, позднего тромбоза стента, прогрессией атеросклероза вследствие естественного течения заболевания и травмы проксимальных сегментов КА эндоваскулярными инструментами.
3. Возврат симптомов после АКШ может быть связан с дегенеративными изменениями шунтов, прогрессированием атеросклероза, различными техническими ошибками.
4. Рецидив или сохранение симптомов стенокардии после успешной коронарной реваскуляризации наблюдается у значительного количества пациентов, что связано с повышением заболеваемости и смертности. Диагностика и лечение данного вида стенокардии могут представлять сложности у пациентов после проведенных операций АКШ и многосудистого стентирования. Несмотря на диагностические и лечебные проблемы можно достичь улучшения симптоматики и прогноза при адекватном выборе повторного инвазивного лечения рецидива ИБС.

Литература

1. Abrams J. *Chronic stable angina*. *N Engl J Med* 2005; 352: 2524–52.
2. Pepine CJ, Abrams J, Marks RG et al. *TIDES investigators. Characteristics of a contemporary population with angina pectoris*. *Am J Cardiol* 1994; 74: 226–31.

3. Vetrovec GW, Watson J, Chaitman B et al. *Symptoms persist in patients with chronic angina despite frequent antianginal use and prior revascularization*. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (Suppl. 2): A281.
4. *RITA-2 trial participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial*. *Lancet* 1997; 350: 461–8.
5. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC et al. *for the Second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial participants. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy*. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1161–70.
6. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K et al. *ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina)*. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 159–68.
7. Pocock AJ, Henderson RA, Clayton T et al. *for the RITA-2 participants. Quality of life after coronary angioplasty or continued medical treatment for angina: three-year follow-up in the RITA-2 trial*. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 907–14.
8. Hasdai D, Lerman A, Grill DE et al. *Medical therapy after successful percutaneous coronary revascularization*. *Ann Intern Med* 1999; 130: 108–15.
9. Eisenberg MJ, Okrainec K, Lefkowitz J et al. *for the ROSETTA Investigators. Medical therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results from the ROSETTA registry*. *Can J Cardiol* 2003; 19: 1009–15.
10. Stable E, Bergstrom R, Edlund B et al. *Influence of left ventricular function on survival after coronary artery bypass grafting*. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 437–44.
11. Lauric M, Morris G, Howell J et al. *Results of coronary bypass more than five years after operation in 434 patients: clinical treadmill exercise and angiographic correlation*. *Am J Cardiol* 1977; 40 (8): 665–72.
12. *CASS Principal Investigators and their Associates. Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery, quality of life in patients randomly assigned to treatment groups*. *Circulation* 1983; 68 (5): 951–60.
13. *European Coronary Surgery Study Group. Longterm results of prospective randomized study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris*. *Lancet* 1982 (2): 1173–80.
14. Hamm C, Reimers J et al. *A Randomized Study of Coronary Angioplasty Compared with Bypass Surgery in patients with Symptomatic Multivessel Coronary Disease*. *N Engl J Med* 1994; 331: 1037–43.
15. King SB, Lembo NJ, Weintraub WS et al. *A Randomized Trial Comparing Coronary Angioplasty With Coronary Bypass Surgery*. *N Engl J Med* 1994; 331: 1044–50.
16. King SB, Kosinski AS et al. *Eight-year mortality in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST)*. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 116–121.
17. Serruys PW, Ong ATL, van Herwerden LA et al. *Five-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. The final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial*. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 575–81.
18. Biondi-Zoccai GGL, Abbate A, Agostoni P et al. *Stenting versus surgical bypass grafting for coronary artery disease: systematic overview and meta-analysis of randomized trials*. *Ital Heart J* 2003; 4: 271–80.
19. Booth J, Clayton T, Pepper J et al. *Randomized, controlled trial of coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease. Six-year follow-up from the Stent or Surgery Trial (SoS)*. *Circulation* 2008; 118: 381–8.
20. *Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multi-*

- vessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial) a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 965–70.
21. Al Suwaidi J, Holmes DR, Salam AM et al. Impact of coronary artery stents on mortality and non-fatal myocardial infarction: meta-analysis of randomized trial comparing a strategy of routine stenting with that of balloon angioplasty. *Am Heart J* 2004; 147: 815–22.
 22. Indolfi C, Pavia M, Angelillo IF. Drug-eluting stents versus bare metal stents in percutaneous coronary interventions (a meta-analysis). *Am J Cardiol* 2005; 95: 1146–52.
 23. Henry A, Barnett SD, Hunt SL, Chon A. The effect of previous coronary stenting on short – and intermediate – term outcome after surgical revascularization in patients with diabetes mellitus. *J Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2009; 138: 316–23.
 24. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Abbate A et al. Direct and indirect comparison meta-analysis demonstrates the superiority of sirolimus-versus paclitaxel-eluting stents across 5854 patients. *Int J Cardiol* 2007; 114: 104–5.
 25. Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ et al. Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Med* 2006; 119: 1056–61.
 26. Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006; 27: 2784–814.
 27. Reis SE, Holubkov R, Smith AJC et al. for WISE investigators. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J* 2001; 141: 735–41.
 28. Johnson BD, Shaw IJ, Buchthal SD et al. for the WISE investigators. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease. *Circulation* 2004; 109: 2993–9.
 29. Merz CNB, Shaw IJ, Reis SE et al. for the WISE Investigators. Insights from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE study). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 215–9S.
 30. Kimble LP, McGuire DB, Dunbar SB et al. Gender differences in pain characteristics of chronic stable angina and perceived physical limitation in patients with coronary artery disease. *Pain* 2003; 101: 45–53.
 31. Pepine CJ, Kerensky RA, Lambert CR et al. Some thoughts on the vasculopathy of women with ischaemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: S30–S5.
 32. Wenger NK, Chaitman B, Vetrovec GW. Gender comparison of efficacy and safety of ranolazine for chronic angina pectoris in four randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2007; 99: 11–8.
 33. Mitra AK, Agrawal DK. In stent restenosis: bane of the stent era. *J Clin Pathol* 2006; 59: 232–9.
 34. Sbaraf BL, Pepine CJ, Kerensky RA et al. for the WISE study group. Detailed angiographic analysis of women with suspected ischaemic chest pain (pilot phase data from the NHLBI-sponsored women's ischemia syndrome evaluation [WISE] study angiographic core laboratory). *Am J Cardiol* 2001; 87: 937–41.
 35. Lemos PA, Hoye A, Serruys PW. Recurrent angina after revascularization: an emerging problem for the clinician. *Coron Artery Dis* 2004; 15 (Suppl. 1): S11–S5.
 36. Pasceri V, Patti G, Maseri A. Changing features of anginal pain after PTCA suggest a stenosis on a different artery rather than restenosis. *Circulation* 1997; 96: 3278–80.
 37. Jeremias A, Kutscher S, Haude M et al. Non-ischemic chest pain induced by coronary interventions: a prospective study comparing angioplasty and stent implantation. *Circulation* 1998; 98: 2656–1658.
 38. Joelson JM, Most AS, Williams DO. Angiographic findings when chest pain recurs after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1987; 60: 792–5.
 39. Van den Brand MJ, Rensing BJ, Morel MA et al. on behalf of the ARTS Investigators. The effect of the completeness of revascularization on event-free survival at one year in the ARTS trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 559–64.
 40. Ong AT, McFadden EP, Regar E et al. Late angiographic stent thrombosis (LAST events with drug-eluting stents). *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 2088–93.
 41. Biondi-Zoccai GGL, Lotrionte M, Agostoni P et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50 279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27: 2667–74.
 42. Corbett SJ, Cosgrave J, Melzi G et al. Pattern of restenosis after drug-eluting stent implantation: insights from a contemporary and comparative analysis of sirolimus and paclitaxel-eluting. *Eur Heart J* 2006; 27: 2330–7.
 43. Cosgrave J, Melzi G, Biondi-Zoccai GGL et al. Drug-eluting stent restenosis: the pattern predicts the outcome. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2399–407.
 44. Massoudy P, Thielmann M, Lebmann N et al. Impact of prior percutaneous coronary intervention on the outcome of coronary artery bypass surgery: A multicenter analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 840–5.
 45. Faggian G, Rigitelli G, Santini F et al. Left main coronary stenosis as a late complication of percutaneous angioplasty: an old problem, but still a problem. *J Geriatric Cardiol* 2009; 6: 26–30.
 46. Wayne VS, Harper RW, Pitt A. Left main coronary artery stenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1988; 61: 459–60.
 47. Roberts N, Jabangiri M, Xu Q. Progenitor cells in vascular disease. *J Cell Mol Med* 2005; 9: 583–91.
 48. Sata M. Circulating vascular progenitor cells contribute to vascular repair, remodeling, and lesion formation. *Trends Cardiovasc Med* 2003; 13: 249–53.
 49. Gabbasov ZA, Kozlov SG, Suburova OS et al. Stromal progenitor cells and leucocytes after implantation of stents with drug covering. *J Cardiol* 2010; 1: 36–41.
 50. Gabbasov ZA, Agapov AA, Suburova OS et al. Circulating stromal osteonectin-positive progenitor cells and stenotic coronary atherosclerosis. *Can J Physiol Pharmacol* 2007; 85: 295–300.
 51. Kirklind YW, Najfel DC, Blackstone EH, Pobost GM. Summary of a consensus concerning death and ischemic events after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 1989; 79: 81–91.
 52. Peduzzi P, Kamina A, Detre K. Twenty-two-year follow-up in the VA Cooperative Study of Coronary Artery Bypass Surgery for Stable Angina. *The Am J Cardiol* 1998; 81 (12): 1393–9.
 53. Hosoda Y, Nukariya M, Watanabe M et al. Late results of coronary artery bypass surgery with maximal follow-up of 7 years: analysis of determinants affecting late survival. *Cardiovascular Surgery* 1993; 1 (4): 403–9.
 54. Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ et al. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5065 grafts related to survival and reoperation in 1388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 616–26.
 55. Barner J, Standeven JW, Reese J. Twelve-year experience with internal mammary artery for coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90: 668–75.
 56. Alexander JH, Hafley G, Harrington RA et al. Kouchoukos NT–PREVENT IV investigators. Efficacy and safety of edifoligide, an E2F transcription factor decoy, for prevention of vein graft failure following coronary artery bypass graft surgery: PREVENT IV – a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2495–7.
 57. Smith SC, Feldman TE, Hirshfield JW et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guidelines update for percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2006; 113: 156–75.
 58. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2006; Published online ahead of print.
 59. Buchthal SD, den Hollander JA, Merz CN et al. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 2000; 342: 829–35.
 60. Kern MJ, Lerman A, Bech J-W et al. Physiological assessment of coronary artery disease in the cardiac catheterization laboratory. *Circulation* 2006; 114: 1321–41.

61. Mak KH, Einsenberg MJ, Tsang J et al for ROSETTA Investigators. Clinical impact of functional testing strategy among stented and non-stented patients: insights from the ROSETTA registry. *Int J Cardiol* 2004; 95: 321–7.
62. Eisenberg MJ, Blankenship JC, Huynh T et al. for the ADORE Investigators. Evaluation of routine functional testing after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004; 93: 744–7.
63. Fayad ZA, Fuster V, Nikolaou K, Becker C. Computed tomography and magnetic resonance imaging for noninvasive coronary angiography and plaque imaging: current and potential future concepts. *Circulation* 2002; 106: 2026–34.
64. Gaspar T, Halon DA, Lewis BS et al. Diagnosis of coronary in-stent restenosis with multidetector row spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1573–9.
65. Holton AD, Walsh EG, Broth BC et al. Evaluation of in-stent restenosis by magnetic resonance phase-velocity mapping in nickel-titanium stents. *J Magn Reson Imaging* 2005; 22: 248–57.
66. Wilke N, Jerosch-Herold M, Wang Y et al. Myocardial perfusion reserve: assessment with multisection, quantitative, first-pass MR imaging. *Radiology* 1997; 204: 373–84.
67. Elbendy A, Porter TR. Assessment of myocardial perfusion with real-time myocardial contrast echocardiography: methodology and clinical applications. *J Nucl Cardiol* 2005; 12: 582–90.
68. Machac J. Cardiac positron emission tomography imaging. *Semin Nucl Med* 2005; 35: 17–36.
69. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT et al. ACC/AHA 2002 Guidelines Update for exercise testing. 2006; www.acc.org (22 February 2006).
70. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F et al. Chest pain after coronary artery stent placement. *Am J Cardiol* 2002; 89: 500–4.
71. Kaku B, Honin IK, Horita Y et al. The incidence of stent-edge spasm after stent implantation in patient with or without vasospastic angina pectoris. *Int Heart J* 2005; 46: 23–33.
72. Crea F, Lanza GA. Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X. *Heart* 2004; 90: 457–63.
73. Gowda RM, Khan IA, Punukollu G et al. Treatment of refractory angina pectoris. *Int J Cardiol* 2005; 101: 1–7.
74. Kim MC, Kini A, Sharma SK. Refractory angina pectoris: mechanisms and therapeutic options. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 923–34.
75. Soran O, Kennard ED, Kfoury AG, Kelsey SF, IEPR investigators. Two-year clinical outcomes after enhanced external counterpulsation (EECP therapy in patients with refractory angina pectoris and left ventricular dysfunction (report from the International EECP patient registry). *Am J Cardiol* 2006; 97: 17–20.
76. Hautvast RW, Defongste MJ, Staal MJ et al. Spinal cord stimulation in chronic intractable angina pectoris: a randomized, controlled efficacy study. *Am Heart J* 1998; 136: 1114–20.
77. Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA et al. Effect of spinal cord stimulation on spontaneous and stress-induced angina and «ischemia-like» STsegment depression in patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J* 2005; 26: 983–9.
78. Allen KB, Dowling RD, Angell WW et al. Transmyocardial revascularization: 5-year follow up of a prospective, randomized multicenter trial. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1228–34.
79. Itescu S, Kocher AA, Schister MD. Myocardial neovascularization by adult bone marrow-derived angioblasts: strategies for improvement of cardiomyocyte function. *Heart Fail Rev* 2003; 8: 253–8.
80. Vale PR, Losordo DW, Milliken CE et al. Randomized, single-blind, placebo-controlled pilot study of catheter-based myocardial gene transfer for therapeutic angiogenesis using left ventricular electromechanical mapping in patients with chronic myocardial ischemia. *Circulation* 2001; 103: 2138–43.
81. Simons M, Bonow RO, Chronos NA et al. Clinical trials in coronary angiogenesis: issues, problems, consensus. An expert panel summary. *Circulation* 2000; 102: e73–e86.
82. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N et al for ISAR-DESIRE Study Investigators. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs. balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 165–71.
83. Holmes DR, Teirstein P, Satler L et al for the SISR investigators. Sirolimus-eluting stents vs. vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents. The SISR randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1264–73.
84. Stone GW, Ellis SG, O'Shaughnessy CD et al. TAXUS V ISR Investigators. Paclitaxel-eluting stents vs. vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the TAXUS V ISR randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1253–63.
85. Osswald BR. How to overcome difficulties in the evaluation of best possible decision-making in redo-revascularization? *Eur Heart J* 2006; 27: 375–6.
86. Savage M, Douglas J, Fischman D et al. Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts. *N Engl J Med* 1997; 337: 740–7.
87. Stone GW, Rogers C. Randomized comparison of distal protection with a filter-based catheter and a balloon occlusion and aspiration system during percutaneous intervention of diseased saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation* 2003; 108: 548–53.
88. Vermeersch P, Agostoni P. Should degenerated saphenous vein grafts routinely be sealed with drug-eluting stents? *J Interv Cardiol* 2005; 18: 467–73.
89. Price M, Sawbney N, Kao JA et al. Clinical outcomes after sirolimus-eluting stent implantation for de novo saphenous vein graft lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 65: 208–11.
90. Vermeersch P, Agostoni P, Verbey Van der Heuvel P et al. Randomized double-blind comparison of sirolimus-eluting stent versus bare-metal stent implantation in diseased saphenous vein grafts. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2423–31.
91. Ellis SG, Brener SJ, DeLuca S et al. Late myocardial ischemic events after saphenous vein graft intervention—importance of initially «nonsignificant» vein graft lesions. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1460–4.

* —————

Т.В.Фофанова, Ф.Т.Агеев

Приверженность лечению в медицинской практике и возможные методы ее повышения

НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова; ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России

Аннотация

Вопросы приверженности лечению активно изучаются в последние годы. Все ветви медицины заинтересованы в повышении приверженности пациентов лечению. Врачи разных специальностей пытаются оценить степень не приверженности терапии и попытаться найти алгоритм или совокупность методик для повышения приверженности и тем самым улучшения качества медицинской помощи.

В обзоре рассмотрены причины отсутствия приверженности терапии у пациентов с различными заболеваниями, а также методы повышения приверженности лечению как клинические, так и технологические.

Ключевые слова: приверженность лечению, методы оценки приверженности, сердечно-сосудистые заболевания.

Adherence to treatment in clinical practice and possible ways to improve it

T.V.Fofanova, F.T.Ageev

Research Institute of Cardiology ALMyasnikov, Federal government agency «Russian Cardiology Research and Production Complex» Department of Health and Social Development of Russia

Annotation

Issues of adherence to treatment are being actively studied in recent years. All branches of medicine are interested in improving patient's adherence to treatment. Doctors of various specialties are trying to assess the degree of poor compliance of therapy and try to find an algorithm or set of techniques to improve adherence and therapy improve the quality of care.

This review surveys reasons for non-compliance with treatments in patients with various diseases as well as a methods for improving adherence both clinical and technological.

Key words: medication adherence, methods for improving adherence, cardiovascular diseases.

Сведения об авторах

Фофанова Татьяна Вениаминовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. науч.-диспансерного отд. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК Минздрава России. E-mail: tfofanova@yandex.ru

Агеев Фаиль Таитович – д-р мед. наук, рук. науч.-диспансерного отд. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК Минздрава России. Тел.: 414-62-12.

Современное лечение хронических заболеваний предусматривает длительный прием лекарственных препаратов, а также соблюдение определенных ограничений и изменение образа жизни. Это определяется тем, в какой степени пациент следует врачебным рекомендациям. По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), приверженность лечению – это соответствие поведения пациента рекомендациям врача, включая прием лекарств, диету и/или изменение образа жизни [1]. Приверженность лечению считается неудовлетворительной, если пациент принимает 80% и менее или 120% и более доз назначенных на длительный период медикаментов. Только 50% пациентов, имеющих хронические заболевания, привержены лечебным рекомендациям, в то же время высокая приверженность лечению достоверно положительно влияет на выживаемость пациентов, имеющих хронические заболевания [2].

1. Артериальная гипертензия (АГ) и приверженность лечению. Многочисленные клинические исследования и метаанализы показали, что антигипертензивные и снижающие уровень липидов препараты существенно уменьшают риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта и смерти у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска (ФР). Продолжительность лечения, необходимого для достиже-

ния значительного снижения риска, является предметом обсуждения, но исследования показывают, что лечение в течение 5 лет и более дает наибольший эффект [3–5]. В последнее время значительное уменьшение частоты развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) было обнаружено только после 3 лет регулярного лечения [6]. Однако хорошо известен факт, что в обычной клинической практике не менее половины пациентов с АГ прекращают прием антигипертензивных препаратов (АГП) уже через полгода после их назначения [7].

Была проведена оценка прекращения приема АГП по классам у 109 454 пациентов с впервые диагностированной АГ. Прерывание приема АГП до 6 мес составило 20,3% и до 1 года 28,5%. Медиана прерывания лечения была наибольшей для блокаторов рецепторов к ангиотензину – БРА (2,9 г), далее для ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ (2,24 г), антагонистов кальция (1,86 г), β-адреноблокаторов – БАБ (1,5 г), тиазидов (1,5 г) и сберегающих калий диуретиков (0,4 г). Одногодичное прерывание приема препаратов колебалось от 29,4% для БРА до 64,1% для сберегающих калий диуретиков. 44% пациентов, прекративших прием ранее назначенных АГП, отказались принимать АГП других классов в течение 90 дней после перерыва [8].

Было проведено обсервационное когортное исследование с целью определения предикторов приверженности антигипертензивной терапии (АГТ) и оценки ее связи с острыми ССО у больных с впервые установленным диагнозом АГ, но без явной другой сердечно-сосудистой патологии [9]. Информацию собирали из базы данных итальянского регистра общей практики, включавшей сведения о более чем 0,5 млн больных, наблюдаемых 400 врачами первичного звена страны. Отобрали данные о 18 806 пациентах (мужчины составляли 41,6%), средний возраст 62 года. Приверженность АГТ рассчитывали по числу дней приема выписанных препаратов по отношению к периоду наблюдения и разделяли на 3 категории. Высокой приверженностью лечению (ВПЛ) считали пропорцию дней приема АГП $\geq 80\%$, промежуточной (ППЛ) – 40–79%, низкой (НПЛ) $\leq 40\%$. Исходно (т.е. через 6 мес после включения) она составляла соответственно 8,1, 40,5 и 51,4% у пациентов. К окончанию исследования эти пропорции составили 18,8, 32,3 и 48,9% соответственно. Меньшая приверженность АГП ассоциировалась с пожилым возрастом и женским полом. ВПЛ к АГП была у больных с наличием сопутствующей терапии, состоящей из 5 и более препаратов, получающих антитромботические средства или комбинированную АГТ. Другими статистически значимыми факторами ВПЛ оказались сахарный диабет (СД), наличие аритмии, заболевания периферических артерий, дислипидемия и ожирение. За время наблюдения ($4,6 \pm 1,2$ г.) частота острых ССО в расчете на 1 тыс. пациенто-лет в группах с НПЛ, ППЛ и ВПЛ составила 7,4, 8,4 и 7,5 соответственно. В многофакторной модели с коррекцией на возраст, пол статистически значимые ФР и сопутствующую терапию ВПЛ АГП была достоверно связана с меньшим риском развития ССО. Другими предикторами неблагоприятных клинических исходов были антитромботическая терапия, СД и дислипидемия. Данное исследование показало, что в обычной клинической практике ВПЛ к АГТ наблюдается редко [9].

2. ИБС. Дислипидемия (ДЛП). Было показано, что 54% пациентов, которые недавно начали прием статинов для коррекции гиперхолестеринемии, имеют периоды несоблюдения приема больше, чем 90 дней [10]. В другом исследовании 39% из 5548 пациентов, госпитализированных по поводу обострения ИБС, через 1 год оказались не приверженными лечению статинами [11].

В 2004–2007 гг. были проведены Московское исследование по статинам (MSS), исследование ОСКАР и исследование ПРЕМЬЕРА, которые дали представление об адекватности лечения ДЛП в российской популяции [12–14]. Исследование MSS показало, что только 30% пациентов с ИБС и ДЛП получают лечение статинами, из них лишь 1/3 достигают целевого уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Средняя продолжительность лечения составляла 5 мес. Только у 9% больных дозы титровали, остальные больные получали лишь начальные дозы препаратов [12]. В исследовании ПРЕМЬЕРА из числа тех, кому был назначены статины, до 6 мес реально выполняли предписания врача 71,1%, до года – 22,8%, до 3 лет – 6,6%, более 3 лет – 1,6% [14]. Таким образом, до 3 лет (оптимальный срок для достижения антиатерогенного эффекта) продолжала лечение ничтожная часть больных. Установле-

но, что у пациентов, вынужденных частично платить за лечение статинами, снижается приверженность на 5%, с большим снижением приверженности пациентов с низким уровнем дохода. Это ухудшало и без того тяжелое положение с соблюдением регулярности приема статинов, и стоит вопрос о возможности раздавать эти лекарства бесплатно, хотя бы пациентам, перенесшим инфаркт миокарда (ИМ) [15].

Исследование, проведенное 98 врачами общей практики в Великобритании, показало, что примерно у 60% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) или СД, достигающих целевых уровней общего ХС и ХС ЛПНП (независимо от наличия или отсутствия лечения статинами), сохраняется дислипидемия. У 22,5% пациентов выявили низкие уровни ХС ЛПВП, а у 37,2% – повышение уровня триглицеридов [16]. В популяционном исследовании оценивали эффективность терапии статинами в качестве средства первичной и вторичной профилактики у 229 918 человек (средний возраст 57,6 г.) с ИБС и без ССЗ, которые начали прием статинов в 1998–2006 г. У лиц с ВПЛ (90%) среднее снижение риска ССО составило 45% по сравнению с риском у лиц с НПЛ. ВПЛ статинами обеспечивала снижение смертности от всех причин у пациентов как с ИБС, так и без ИБС [16].

Число препаратов, назначаемых пациентам с ИБС, как правило, не ограничивается одним или двумя наименованиями, однако НПЛ может ограничить реализацию эффектов лекарственных средств. Наблюдали 1326 пациентов с ИБС, которым была проведена коронароангиография в 1998–2001 г. Оценивали приверженность приему ИАПФ, ацетилсалициловой кислоты (АСК), БАБ и статинов после назначения этих препаратов при госпитализации и через 12 мес после начала амбулаторного лечения. Пациентов считали приверженными, если они сообщали, что в течение 1 года принимали каждый назначенный препарат. АСК была назначена 95% пациентов, БАБ – 86%, ИАПФ – 65% и статины – 55%. Пропорция пациентов, прекративших прием препаратов, была наименьшей для АСК (18%) и БАБ (22%) и наибольшей для ИАПФ (28%) и статинов (28%). Только 54% пациентов принимали все назначенные им препараты. Пациенты, прекратившие прием препаратов, были старше, женского пола, несемейные и менее образованные. Многовариантными предикторами лучшей приверженности лечению были умственное здоровье и высокий уровень образования, семейный статус и неиспользование антидепрессантов. Большое число выписываемых препаратов ассоциировалось с НПЛ [18].

В другом исследовании пациентов, которым назначали статины для первичной профилактики, опрашивали относительно препаратов, болезней и диеты с целью оценки приверженности к статинам исходно, а также через 3 и 6 мес после назначения лечения. Через 6 мес 55% пациентов были непривержены лечению, причем 10% пациентов сообщили, что никогда не начинали принимать статины, 50% сообщили о неправильном представлении о продолжительности лечения и медиана использования препаратов была менее 2 мес у тех, кто прекратил прием статинов. Многовариантными предикторами неприверженности были ожидаемая короткая продолжительность

лечения, низкий риск развития ИМ и молодой возраст [19]. Побочные эффекты препаратов, ожидаемая продолжительность лечения, также как и социодемографические факторы, были значимыми предикторами неприверженности лечению.

Исследователей заинтересовало, влияет ли на приверженность лечению степень интеллектуальной деградации у пожилых жителей Бостона. Наблюдало 246 мужчин и 408 женщин (средний возраст 78 лет) (медиана наблюдения составила 1,8 года). Приверженность лечению оценивали с помощью шкалы Мориски. 48% наблюдаемых были классифицированы как имеющие НПЛ. После поправки на возраст, пол, расу, образование, потребление алкоголя, когнитивные изменения, функциональный статус, депрессию и число принимаемых препаратов НПЛ была ассоциирована с 50%-ным повышением скорости деградации [20].

Длительное лечение низкими дозами АСК высокоэффективно для вторичной профилактики ССО. Однако было показано, что плохая приверженность приему низких доз АСК достигает 10–50%, а прекращение приема АСК по инициативе пациента происходит в 30% случаев. Общими предикторами как НПЛ, так и прерывания его были низкий образовательный уровень, женский пол, наличие депрессии, СД, курение. Побочные действия как причина прерывания приема АСК были названы почти у 50% пациентов [21].

3. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и приверженность лечению. По данным исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН в европейской части России составляет 12,3% [22]. Несмотря на повсеместное внедрение во врачебную практику самых эффективных средств лечения ХСН – ИАПФ и БАБ, однолетняя смертность больных остается по-прежнему высокой, достигая 30% в год [23]. Во многих случаях вскоре после выписки из стационара больные вновь попадают в него. Проведенные в странах Западной Европы и США исследования показывают, что неприверженность лечению отмечается у 18–50% больных с ХСН [24, 25]. Многие пациенты с ХСН, несмотря на приверженность лечению, не соблюдают ограничения по употреблению поваренной соли [26, 27]. Наиболее частой причиной декомпенсации при ХСН и повышенной летальности является несоблюдение врачебных рекомендаций в отношении приема лекарств и соблюдения диеты [28, 29].

4. Эндокринная патология и приверженность лечению. В исследовании, в которое включили 161 697 взрослых, имеющих СД типа 2, а также АГ и ГЛП, НПЛ расценивали как пропуск 20% и более дней в приеме каждого препарата при каждом заболевании. Интенсификация лечения определялась как увеличение числа назначаемых классов препаратов, повышение дозы препарата или добавление препарата другого класса в течение 3 мес после отсутствия эффекта. НПЛ была отмечена у 20–23% пациентов по всем трем заболеваниям. Не было проведено интенсификации лечения у 30% пациентов с гипергликемией, 47% с ГЛП и 36% с АГ. Таким образом, как неприверженность лечению, так и недостаточная интенсификация лечения встречались часто у пациентов с ФР ССЗ [30].

Ретроспективное когортное исследование с включением 11 532 пациентов с СД показало, что

низкая приверженность приему гипогликемических, АГП и липидснижающих препаратов достоверно связана с повышенным риском всех случаев госпитализации и всех случаев смерти [31]. Неприверженные лечению пациенты (пропорция дней приема менее 80%) были моложе и имели больше сопутствующих заболеваний, чем приверженные лечению пациенты. Во время наблюдения первые имели более высокие уровни гликированного гемоглобина, систолического и диастолического артериального давления (АД) и ХС ЛПНП. У этих пациентов была выше частота госпитализации (23,2% против 19,2%) и смерти (5,9% против 4,0%). Исследования показали, что при СД режим является многокомпонентным и приверженность одному его компоненту может быть не связана с приверженностью другим компонентам. Пациент может показать большую приверженность медикаментозной терапии, чем изменению образа жизни, или большую приверженность диете, чем физической нагрузке [32, 33].

Другим хроническим заболеванием, требующим длительного лечения, является остеопороз (ОП). В настоящее время имеется широкий арсенал лекарственных средств, регулярный прием которых приводит к увеличению минеральной плотности кости. Однако из-за ожидаемого НПЛ снижения риска переломов, а также инвалидизации и смертности не происходит. Только 45% пациентов с ОП продолжают прием препаратов после первого года их назначения [34]. Причины отказа от лечения очень часто нефармакологические: малая информированность об ОП и как следствие низкая мотивация к лечению, недооценка тяжести заболевания, несоответствие стоимости назначенного лечения финансовым возможностям или желанию больного оплачивать его; особенности личности пациента [35].

5. Приверженность лечению в психиатрии. Метаанализ 28 эпидемиологических исследований, включавших 80 тыс. пациентов, показал, что депрессия является независимым ФР развития ССЗ [36]. Депрессия и ССЗ часто сосуществуют: преобладание депрессии при различных ССЗ составляет от 15 до 20% [37, 38]. Согласно данным ВОЗ, к 2020 г. в развитых странах депрессия будет второй ведущей после ССЗ причиной инвалидизации [39]. Депрессия ухудшает здоровье больше, чем стенокардия, СД, артрит или бронхиальная астма (БА) [40]. Более того, пациенты с тяжелыми ментальными нарушениями имеют более высокий риск смерти от ИБС и инсульта [41]. Клинически значимая депрессия может ухудшать приверженность приему кардиологических препаратов. Пациенты с депрессией также меньше привержены другим рекомендациям, включая модификацию диеты, физической активности, прекращения курения и посещения кардиологических реабилитационных программ [42].

В течение года около 75% пациентов прекращают прием назначенных им психотропных препаратов, часто они принимают решение самостоятельно, не сообщая об этом врачу [43]. Пациенты, принимавшие антипсихотические препараты менее 80% от идеального режима, на 50% чаще госпитализировались, чем те, у кого приверженность лечению была высокой [44, 45]. Отмечено, что приверженность лечению может быть невысокой даже в очень тщательно проводимых рандомизированных контролируемых исследова-

ниях. Так, в исследовании «Клинические испытания эффективности антипсихотических препаратов» 74% пациентов преждевременно прекратили прием лекарственных препаратов. Наиболее распространенные причины прекращения лечения – решение пациента, отсутствие эффекта или непереносимость побочных эффектов [46].

6. Приверженность лечению в пульмонологии. Наличие и доступность высокоэффективных лекарственных средств при БА еще не гарантирует хорошего контроля за заболеванием. По данным исследования INSPIRE, при недостаточно контролируемой БА 87% пациентов все же классифицировали свой контроль за заболеванием как «относительно хороший», 55% с неконтролируемой БА оценили уровень контроля как «относительно хороший», 88% пациентов сообщили, что они могут контролировать ухудшение БА самостоятельно, не обращаясь к врачу [47]. Около 70% пациентов с БА корректировали поддерживающую терапию для изменения состояния, т.е. самовольно принимали меньше препаратов при хорошем самочувствии и больше при ухудшении. Невысокая приверженность лечению в пульмонологии (также как и в других ветвях медицины) регистрируется и в контролируемых исследованиях [48].

Было проведено сравнение степени лекарственной приверженности пациентов с подагрой, гиперхолестеринемией, АГ, гипотиреозом, ОП, психическими расстройствами и СД 2-го типа [49]. Наблюдали 706 032 в возрасте 18 лет и старше, имеющих по меньшей мере одно из семи заболеваний и с указанием на лекарственную терапию. Приверженность лечению измеряли как сумму дней приема препарата в течение 1 года наблюдения. 72,3% пациентов с АГ достигли степени приверженности в 80%, она составила 68,4; 65,4; 60,8; 54,6; 51,2 и 36,8% соответственно у пациентов с гипотиреозом, СД 2-го типа, психическими расстройствами, гиперхолестеринемией, ОП или подагрой. Возраст моложе 60 лет обуславливал более низкую приверженность при всех заболеваниях, кроме психических расстройств. Если количество сопутствующих заболеваний увеличивалось, приверженность пациентов с ОП снижалась, тогда как приверженность пациентов с АГ, гиперхолестеринемией или подагрой повышалась.

Таким образом, в последние годы четко определилась проблема, которая влияет на эффективность лечения пациентов по современным медицинским стандартам. Накоплено достаточно много фактов влияния НПЛ на конечные точки в процессе длительного лечения и наблюдения пациентов как с хроническими заболеваниями, так и в случаях первичной профилактики.

Каким образом исправить ситуацию и какие есть возможности?

Неприверженность предписанному режиму поведения и приема лекарственных препаратов зависит от многих факторов, в том числе от пациента, иногда и от врача [50].

Врачи. Более 9 лет проводятся ежегодные международные наблюдательные оценки врачей, лечащих амбулаторных больных ССЗ или ФР их развития (CardioMonitor Registry). За более чем 9 лет этот регистр с участием 18 145 врачей включил в себя данные о 264 570 пациентах из 16

стран. Из них 100 495 (38%) имели ИБС, 26 720 (10%) цереброваскулярные заболевания и 21 231 (8%) болезни периферических артерий, остальные 139 234 (52,6%) не имели клинически значимых ССЗ, но имели ФР ССО, в том числе АГ, СД, дислипидемию [51].

АГ может плохо контролироваться не только потому, что пациенты не принимают прописанные им медикаменты (плохая приверженность), но и из-за того, что врачи не усиливают терапию (плохая медицинская интенсификация или «клиническая инертность»). Проводилась оценка связи между приверженностью пациентов лечению и врачебной интенсификацией лечения в ретроспективном когортном исследовании включавшем 38 327 пациентов с АГ, которым были выписаны по меньшей мере 2 АГП и которые в течение года нанесли 1 или более поликлинических визитов. Для каждого эпизода повышения АД в течение года (68 610 случаев) использовали электронные данные о получении препарата с целью оценки приверженности пациента АГП и выяснения информации о медицинской интенсификации (повышали ли врачи дозы лекарственных средств или добавляли новые препараты). Врачи интенсифицировали лечение только в 30% случаев. Даже низкая приверженность пациентов лечению имела малое влияние на решение врачей об его интенсификации [52].

Очень важно, чтобы врачи общей практики жестко контролировали пациентов в течение первого года назначения АГП из-за риска раннего прекращения их приема. Первый визит после выписки из стационара играет ключевую роль в решении этой проблемы.

Считается, что большая загруженность врачей часто ставит под угрозу качество медицинской помощи и может быть препятствием для повышения ее качества. Изучалось соотношение степени нагрузки врачей общей практики с тем, как они выполняют существующие рекомендации. Учитывали число контактов с пациентами, время, затраченное на непрерывное медицинское образование, удовлетворенность имеющимся временем и характеристики пациентов. В среднем 66% решений, принятых врачами, соответствовали рекомендациям. Не было установлено связи между объективной нагрузкой врачей и соблюдением ими принципов лечения [53]. Не было обнаружено значимых корреляций между объективной нагрузкой на врача и их официальной приверженностью рекомендациям.

Недостаточно корректное поведение врача может способствовать неприверженности пациента лечению. Непредоставление необходимой информации во время выписки рецепта врачом может обусловить неприверженность лечению даже у самых мотивированных пациентов. Существуют свидетельства того, что многие пациенты покидают медицинское учреждение с недостаточным пониманием сущности их заболевания и рекомендованной терапии [54, 55]. Врачи, которые не проверили понимание пациентом медицинской информации, могут повысить риск получения судебных исков в случаях возникновения осложнений в течении болезни [56]. Несмотря на распространенность неадекватного понимания медицинской информации пациентом врачи обычно не проверяют, как пациент принял его информацию. Изучение аудиозаписей встреч пациента с

врачами первичного звена показало, что проверка понимания информации пациентом уделялось только 2% времени [57, 58]. Обзор литературы показал, что пациенты не всегда понимают данные им инструкции и часто забывают значительную часть того, что врачи им говорили [59].

В статье, опубликованной в 2010 г. в США, говорится, что новая реформа здравоохранения предусматривает электронные медицинские записи, и это может способствовать повышению приверженности лечению. Ведь часто из-за того, что несколько врачей, прописывающих одному и тому же пациенту разные препараты, не могут видеть, что каждый из них назначал и как их предписания выполнялись [60].

Пациенты. Следует отметить, что нет абсолютно приверженных или неприверженных лечению пациентов. При хронических заболеваниях лечение продолжается годами и нередко происходят изменения как в соблюдении режима терапии, так и в образе жизни пациента. Сознательное несоблюдение лечебных рекомендаций наблюдается реже, чем случайное их несоблюдение в связи с пропуском отдельных приемов препаратов [61]. Предикторами сознательного несоблюдения схемы лечения являются менее тяжелое течение заболевания (и хорошее самочувствие), желание справиться с лечением самостоятельно, расхождение во мнениях с врачами или низкий уровень доверия к ним, а также получение недостаточной медицинской информации [62]. Стойкими предикторами прекращения приема препаратов являются улучшение самочувствия и неблагоприятные побочные эффекты. Около 55% пациентов прекращают прием препаратов через 6 мес после улучшения самочувствия [63]. Важными предикторами являются сложность схемы и длительность курса лечения, а также частота последующих контактов с врачом.

Приверженность лечению можно повысить, назначая более частые визиты пациента к врачу. Регулярные контакты способствуют сокращению частоты случаев пропуска приема лекарственных препаратов и визитов к врачу [64]. Пациентам с АГ следует рекомендовать измерение АД в домашних условиях и делать записи в дневнике самоконтроля [65]. Проблемы с психическим здоровьем могут влиять на приверженность лечению как у пациентов с ССЗ [66], так и у пациентов с БА, у которых значительное негативное влияние на принятие мотивированного решения о продолжительном лечении оказывает депрессия [67].

В качестве косвенного маркера недостаточной приверженности предписанному режиму лечению рассматривают и ситуацию, когда больной АГ продолжает курить [68]. Употребление алкоголя может быть ФР неприверженности лечению, однако подтверждения этому ограничены. Чтобы определить, может ли влиять употребление алкоголя простым скрининг-маркером неприверженности, был проведен вторичный анализ данных когорты, собранной проспективно с 1997 до 2000 г. и состоявшей из ветеранов, наблюдаемых в первичном звене здравоохранения. 5473 пациента принимали статины, 3468 – гипогликемические средства и 13 729 – АГП. Полученные данные показали, что потребление алкоголя, оцененное скрининговым вопросником, ассоциируется с повышенным риском медикаментозной неприверженности [69].

Методы определения приверженности лечению и методы ее повышения

В обычной практической деятельности оценить приверженность лечению можно в основном только со слов пациента, поэтому необходимо выяснить во время беседы, как выполняются предписания врача. Следует обсуждать ситуации, которые могут ограничивать приверженность лечению (возникновение побочных реакций, увеличение затрат на лечение, неудобная схема приема препарата). Родственники больного могут предоставить более объективную информацию, однако разговор с ними должен происходить в присутствии пациента.

Недостаточная приверженность лечению может быть установлена путем подсчета количества таблеток, принятых пациентом за определенный промежуток времени. Измерение уровня лекарственных препаратов в крови – дорогой метод. В практическом здравоохранении несоблюдение назначений лучше всего устанавливается путем опроса пациента о результатах лечения. Для этого используют специальные тесты, состоящие из вопросов, на которые пациенту предлагается несколько вариантов ответов с соответствующим числом баллов. В частности, к такому тесту относится опросник Мориски–Грина [70].

Разработаны и применяются **микроэлектронные устройства – MEMS**. Аппарат состоит из стандартной упаковки таблеток с крышкой; внутри упаковки размещена электронная микросхема. Устройство регистрирует время открытия упаковки. Подразумевая, что в это время принимается препарат, можно точно определить приверженность назначенному режиму лечения [1]. В настоящее время разработаны специальные флаконы для лекарств со встроенным микропроцессором, регистрирующим, сколько раз и в какое время пациент открывал флакон.

Был проведен критический обзор 79 вмешательств, связанных с приверженностью к АГП и липидснижающим препаратам, чтобы определить, какие из них могут быть рекомендованы для применения на основе имеющихся фактических данных [71]. Мероприятия, направленные на улучшение приверженности лечению, включают следующее.

Упрощение режима лекарственной терапии (терапия фиксированными комбинациями, дозировка 1 раз в день или 1 раз в неделю). Приверженность улучшается, если пациенту прописаны таблетки, которые надо принимать 1 раз в день. Это можно сделать с помощью препаратов длительного действия (если это возможно) или с помощью таблетки, содержащей более 1 препарата.

Сравнение эффективности фиксированной и «свободной» комбинаций эналаприла и гидрохлорида при лечении больных АГ в условиях обычной поликлинической практики показало, что после 6 мес количество приверженных больных при приеме фиксированной комбинации возросло до 83,4%, что было достоверно выше, чем при приеме «свободной» комбинации (53,4%) [72].

Упаковка лекарств. Исследования показывают, что мероприятия, которые используют специальную упаковку для лекарства, могут быть эффективными. Упаковка обеспечивает визуальное напоминание о пропущенных дозах, что имеет

умеренное, но статистически значимое воздействие на приверженность.

Технические методы напоминания приема лекарственных препаратов. Самым простым и дешевым способом является будильник. Некоторые пациенты используют несколько будильников. Также можно использовать наручные часы со звонком или мобильный телефон с функцией выставления звонка. Ведение дневника, в котором указаны режим приема препаратов, включая время, дозировку и диетные предписания, может помочь пациенту не запутаться в назначениях.

Контейнеры для лекарств. Контейнер по сути – технологичная крышка для стандартного пузырька, названная GlowCap («мигающий колпачок»), выпускается вместе с беспроводным передатчиком, который включается в электрическую сеть. Когда настает пора принимать очередную дозу препарата, GlowCap мигает оранжевым светом; спустя 1 час начинается через каждые 5 мин подавать все более настойчивые звуковые сигналы. После этого, если пациент пропускает прием лекарства, устройство может отправить автоматическое сообщение на телефон или электронную почту. Оно также может генерировать электронные отчеты, сообщающие кому-то из членов семьи или лечащему врачу, как пациент выполняет курс медикаментозного лечения.

Med Signals Smart Pillbox: устройство для хранения и приема таблеток. Это небольшая коробочка, в которую нужно высыпать прописанные таблетки (может быть несколько разных, для каждого типа предусмотрен отдельный отсек) и указать периодичность приема. В установленное время устройство напоминает о необходимости принять лекарство. Как только пациент берет таблетку, счетчик обнуляется. Таким образом, таблетки принимаются действительно по часам, а не тогда, когда о них вспомнят. Кроме этого, Med Signals «запоминает», когда пациент открывал крышку, чтобы взять таблетку, и может предоставлять все данные лечащему врачу, загружая их на удаленный сервер. Контейнер для таблеток может подключаться к телефонной линии, контролировать время, дозировку и инструкции по приему до четырех различных видов таблеток. Поэтому пациент может не беспокоиться по поводу пропущенного приема лекарств – прибор напомнит не только время приема, но и дозировку [73].

Электронный бокс для таблеток HE-9824. Таймер приема лекарств с функцией измерения пульса. Для оповещения о приеме таблеток необходимо просто положить их в удобный электронный бокс для хранения и установить таймер на нужное время. Прибор имеет возможность установки до 5 напоминаний в день в виде звукового сигнала и/или вибрации, кроме того, предусмотрен повторный сигнал, если пациент не услышал или не отключил таймер. Имеется 5 отсеков для хранения различных медикаментов, функция блокировки кнопок, часы. В функции прибора включена возможность измерения пульса.

Электронная аптечка с таймером на неделю и 4 приема лекарств в день HiTechMedico Vox 7. Прибор состоит из кассеты, в которую вкладываются 7 контейнеров с 4 отделениями для таблеток и блок цифрового таймера. С лицевой стороны на кассету нанесены надписи дней недели. С обратной стороны расположены магниты для крепления к металлическим поверхностям.

Пластиковые контейнеры имеют 4 отделения с надписями MORN-Утро, NOON-День, YE-Вечер, BED-Ночь. В необходимое время таймер подает сигнал.

«Умная пилюля» iPill. Компания Philips объявила о завершении работ над проектом «умной пилюли» (iPill, Intelligent Pill) и выпуске ее прототипа. «Умная пилюля» представляет собой миниатюрное устройство, оснащенное микропроцессором, батареей, радиоприемником, насосом и контейнером для лекарства. Она, если ее принять, может «сбросить» лекарство именно там, где оно требуется. Пилюли iPill состоят из управляющей микросхемы, датчиков, контролирующих температуру и кислотность, а также крошечного насоса. Обработав данные, собранные сенсорами, микропроцессор подает напряжение на «помпу», которая и поставляет необходимое в данный момент количество лекарства. Предполагается, что «умные таблетки» смогут принимать люди, страдающие СД, или же пациенты, постоянно нуждающиеся в болеутоляющих средствах.

Консультации врача по телефону и через компьютер

Для оценки влияния автоматизированного телефонного мониторинга и консультирования по телефону на приверженность пациентов АГТ и на контроль АД было отобрано 267 пожилых больных АГ. Пациенты мониторировали свое АД дома и еженедельно связывались через компьютерную сеть с центром. Во время звонка пациенты сообщали свое АД, приверженность к АГТ и побочные эффекты, если они были. Через 6 мес программа показала повышение приверженности лечению на 17% среди пациентов группы вмешательства и 11,7% среди пациентов контрольной группы ($p=0,03$). Подгрупповой анализ выявил больший эффект среди ранее не приверженных пациентов [74].

Телефонные консультации фармацевта. Врачи наблюдали лучшую краткосрочную и долгосрочную приверженность липидснижающей терапии у пациентов с ИБС, получавших еженедельные телефонные звонки от их фармацевтов в течение 12 нед, по сравнению с пациентами, за которыми велось обычное наблюдение. Во время звонка фармацевт подчеркивал важность лечения в снижении риска развития повторных КО. 12-недельное телефонное наблюдение благоприятно сказалось как на приверженности лечению, так и на снижении уровня липидов в крови.

Отправляемые напоминания. Напоминания автоматически генерируются компьютерной системой аптек и содержат образовательные записи, направленные на соблюдения приверженности к АГТ. Напоминания дали малое (<10%), но статистически значимое увеличение процента дней, в которые принимались лекарства [74].

Приверженность пациента лечению – сложный вопрос. Привлечение заинтересованных сторон – больных, врачей и другого медперсонала – может помочь сократить время и затраты, связанные с решением этой проблемы.

Учитывая потенциально серьезные последствия для здоровья несоблюдения приема лекарств, дополнительные исследования о путях повышения приверженности лечению являются насущной потребностью.

Литература

1. World Health Organisation (2003): Adherence to longterm therapies, evidence for action. Geneva: <http://www.wbo.int>
2. Simpson DT, Eurich SR, Majumdar RS et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006; 333: 15.
3. Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2000; 321: 983–6.
4. Ross SD, Allen IE, Connelly JE et al. Clinical outcomes in statin treatment trials: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1793–802.
5. Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimes on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–35.
6. Sever PS, Dablot B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
7. Black HR. Controlling Hypertension: From Mechanisms to Management CME/CE. CME/CE Released: 06/15/2010; Valid for credit through 06/15/2011.
8. Burke TA, Sturkenboom MC, Lu SE et al. Discontinuation of anti-hypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in UK general practice. *J Hypertens* 2006; 24 (6): 1193–200.
9. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M et al. Adherence to anti-hypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009; 120 (16): 1598–605.
10. Brookhart MA, Patrick AR, Dormuth C et al. Adherence to lipid-lowering therapy and the use of preventive health services: an investigation of the healthy user effect. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 348–54.
11. Ye X, Gross CR, Schommer J et al. Association between copayment and adherence to statin treatment initiated after coronary heart disease hospitalization: a longitudinal, retrospective, cohort study. *Clin Ther* 2007; 29 (12): 2748–57.
12. Сусеков АВ, Зубарева МЮ, Деев АД, и др. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS). *Сердце*. 2006; 5 (6): 324–8.
13. Шальнова СА, Деев АД. Уроки исследования ОСКАР – «Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005–2006 гг.». *Кардиоваск. тер. и профилактик.* 2007; 6 (1): 47–53.
14. Шальнова СА, Деев АД, Карпов ЮА. От имени участников исследования ПРЕМЬЕРА. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача кардиолога. *Кардиоваск. тер. и профилактик.* 2006; 5 (2): 73–80.
15. Cost-Sparing Prescription Drug Initiatives Further Reduce Adherence to Statin Therapy. M.O'Riordan 2007.
16. Belsey J, de Lusignan S, Chan T et al. Abnormal lipids in high-risk patients achieving cholesterol targets: a cross-sectional study of routinely collected UK general practice data *Curr Med Res Opin* 2008; 24 (9): 2551–60.
17. Shtalev V, Chodick G, Silber H et al. Continuation of statin treatment and all-cause mortality a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009; 169 (3): 260–8.
18. Kulkarni SP, Alexander KP, Heiss G, Peterson ED. Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. *Am Heart J* 2006; 151 (1): 185–91.
19. Mann DM, Allegrante JP, Natarajan S et al. Predictors of adherence to statins for primary prevention. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21 (4): 311–6.
20. Berry SD, Quach L, Procter-Gray E et al. Poor Adherence to Medications May Be Associated with Falls. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010; 65A (5): 553–8.
21. Herlitz J, Totb PP, Naesdal J. Low-dose aspirin therapy for cardiovascular prevention: quantification and consequences of poor compliance or discontinuation. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010; 10 (2): 125–41.
22. Фомин ИВ, Беленков ЮН, Мареев ВЮ, Азеев ФТ. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2006; 3: 112–5.
23. Iong P, Vowinckel E, Liu PP et al. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized and mortality for heart failure: a population – based study. *Arch Intern Med* 2002; 162 (15): 1689–94.
24. Struthers AD, Anderson G, MacFadyen RJ et al. Nonadherence with ACE inhibitors is common and can be detected in clinical practice by routine serum ACE activity. *Congest Heart Fail* 2001; 7 (1): 43–6.
25. Miura T, Kojima R, Mizutani M et al. Effect of digoxin noncompliance on hospitalization and mortality in patients with heart failure in long-term therapy: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57 (1): 77–83.
26. Abdelbajiz AH. Heart failure in older people: causes, diagnosis and treatment. *Age Ageing* 2002; 31: 29–36.
27. Neily JB, Toto KH, Gardner EB et al. Potential contributing factors to noncompliance with dietary sodium restriction in patients with heart failure. *Am Heart J* 2002; 143 (1): 29–33.
28. Kitzman DW. Diastolic heart failure in the elderly. *Heart Fail Rev* 2002; 7: 17–27.
29. Tsuyuki RT, McKelvie RS, Arnold JM et al. Acute precipitants of congestive heart failure exacerbations. *Arch Intern Med* 2001; 161 (19): 2337–42.
30. Schmittl JA, Uratsu CS, Karter AJ et al. Why don't diabetes patients achieve recommended risk factor targets? Poor adherence versus lack of treatment intensification. *J Gen Intern Med* 2008; 23 (5): 588–94.
31. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA et al. Effect of Medication Nonadherence on Hospitalization and Mortality Among Patients With Diabetes Mellitus *Arch Intern Med* 2006; 166: 1836–41.
32. Delamater AM. Improving patient adherence clinical diabetes 2006; 24 (2): 71–7.
33. Winkler A, Teuscher AU, Mueller B, Diem P. Monitoring adherence to prescribed medication in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 379–85.
34. Solomon DH, Avorn J, Katz JN et al. Compliance with osteoporosis medications. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2414–19.
35. Поддубская ЕА, Косматова ОВ, Скрипникова ИА. Приверженность лечению пациентов с остеопорозом и возможные пути ее повышения. *Профилактическая медицина (Профилактика заболеваний и укрепление здоровья)*. 2008; 3.
36. Van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H et al. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 613–26.
37. Pozuelo L, Tesar G, Zhang J et al. Depression and heart disease: What do we know, and where are we headed? *Cleveland Clinic J Med* 2009.
38. Lichtman JH, Bigger JT, Blumenthal JA et al. Depression and coronary heart disease. Recommendations for screening, referral, and treatment. *Circulation* 2008; 118: 1768–75.
39. Murray CJ, Lopez AD, Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1436–42.
40. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E et al. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007; 370: 851–8.
41. Osborn DP, Levy G, Nazareth I et al. Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's general practice research database. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 242–9.
42. Gebi AK, Ali S, Na B, Whooley MA. Self-reported medication adherence and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the Heart and Soul Study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1798–803.

43. Mitchell AJ, Selmes T. Why don't patients take their medicine? Reasons and solutions in psychiatry. *Advances in Psychiatric Treatment* 2007; 13: 336–46.
44. Eaddy M, Grogg A, Locklear J. Assessment of compliance with antipsychotic treatment and resource utilization in a Medicaid population. *Clinical Therapeutics* 2005; 27: 263–72.
45. Valenstein M, Copeland LA, Blow FC et al. Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission. *Medical Care* 2002; 40: 630–9.
46. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New Engl J Med* 2005; 353: 1209–23.
47. Белевский А.С. Взгляд на пациента с точки зрения пациента: исследование INSPIRE. *Cons. Med.* 2007; 9 (3): 40–4.
48. Bender B, Milgrom H, Rand C. Nonadherence in asthmatic patients: is there a solution to the problem? *Ann Allergy Immunol* 1997; 79: 177–85.
49. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy* 2008; 28 (4): 437–43.
50. Munger MA, Van Tassel BW, LaFleur. Medication nonadherence: an unrecognized cardiovascular risk factor. *J Med Gen Med* 2007 19; 9 (3): 58.
51. Steinberg BA, Ballantyne CM, Bhatt DL et al. An annual, prospective, international study of outpatients with cardiovascular disease or risk factors: design and methods of the cardiomonitor registry. *critical pathways in cardiology. A Journal of Evidence-Based Medicine* 2007; 6 (2): 72–5.
52. Heisler M, Hogan MM, Hofer TP et al. When more is not better: treatment intensification among hypertensive patients with poor medication adherence. *Circulation* 2008; 117 (22): 2884–92.
53. van den Berg MJ, de Bakker DH, Spreuuenberg P et al. Labour intensity of guidelines may have a greater effect on adherence than gps' workload. *BMC Family Practice* 2009; 10: 74.
54. Britten N, Stevenson FA, Barry CA et al. Misunderstandings in prescribing decisions in general practice: qualitative study. *BMJ* 2000; 320: 484–8.
55. Logan PD, Schwab RA, Salomone JA, Watson WA. Patient understanding of emergency department discharge instructions. *South Med J* 1996; 89: 770–4.
56. Levinson W, Roter DL, Mullooly JP et al. Physician-patient communication. The relationship with malpractice claims among primary care physicians and surgeons. *JAMA* 1997; 277: 553–9.
57. Braddock CH, Fibn SD, Levinson W et al. How doctors and patients discuss routine clinical decisions. *Informed decision making in the outpatient setting. J Gen Intern Med* 1997; 12: 339–45.
58. Champion P, Foulkes J, Neighbour R, Tate P. Patient centredness in the MRCGP video examination: analysis of large cohort. *BMJ* 2002; 325: 691–2.
59. Abreja A, Bellam N, Levy SR. Strategies to enhance patient adherence: making it simple. *Medscape General Medicine* 2005; 7 (1): 4.
60. Lowes R. Healthcare reform sets stage for better medication adherence. *The New Engl J Med* 2010.
61. Lowry KP, Dudley TK, Oddone EZ. Intentional and unintentional nonadherence to anti hypertensive medication. *Annals of Pharmacotherapy* 2005; 39: 1198–203.
62. Piette JD, Heisler M, Krein S et al. The role of patient-physician trust in moderating medication nonadherence due to cost pressures. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1749–55.
63. Demyttenaere K, Enzlin P, Dewe W et al. Compliance with antidepressants in a primary care setting. 1: Beyond lack of efficacy and adverse events. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl. 22): 30–3.
64. Rittmannsberger H, Pachinger T, Keppelmüller P et al. Medication adherence among psychotic patients before admission to inpatient treatment. *Psychiatric Services* 2004; 55: 174–9.
65. Оценкова Е.В., Цагарелишвили Е.В., Рогоза А.Н. Метод самоконтроля артериального давления (возможности и ограничения). *Cons. Med.* 2006; 8 (11). <http://www.consiliium-medicum.com/media/consiliium>
66. Чазов Е.И. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: первые результаты проспективного этапа российского многоцентрового исследования КООРДИНАТА. *Кардиология.* 2007; 10: 24–30.
67. Bosley C. The psychological factors associated with poor compliance with treatment in asthma. *J Fostbury, G. Cochrane. Eur Resp J* 1995; 8: 899–904.
68. Fodor GJ, Kotrec M, Bacskai K et al. Is interview a reliable method to verify the compliance with antihypertensive therapy? An international central-European study. *J Hypertens* 2005; 23: 1261–6.
69. Bryson CL, Au DH, Sun H et al. Alcohol screening scores and medication nonadherence. *Ann Intern Med* 2008; 149 (11): 795–804.
70. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24: 67–74.
71. Petrilla AA, Benner JS, Battleman DS et al. Evidence-based interventions to improve patient compliance with antihypertensive and lipid-lowering medication. *Int J Clin Pract* 2005; 59 (12): 1441–51.
72. Азеев Ф.Т., Фофанова Т.В., Дробижев М.Б. и др. Свободная или фиксированная комбинация эналаприла и гидрохлортиазида в реальной амбулаторной практике: что лучше для больного артериальной гипертензией? Сравнение эффективности и приверженности к лечению. *Кардиология.* 2008; 5: 10–5.
73. HiTech.Expert, <http://www.mobiledevice.ru/medsignals-smart-pillbox-kontayner-tabletok-taimer.aspx> 09.11.2008.
74. Conn VS, Hafstad AR, Cooper PS et al. Interventions to improve medication adherence among older adults: meta-analysis of adherence outcomes among randomized controlled trials. *Gerontologist* 2009; 49 (4): 447–62.

* —————

Т.М.Ускач¹, А.Г.Кочетов², С.Н.Терещенко³

Эффективность применения внутривенно вводимого железа при лечении анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

¹ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Минздравсоцразвития РФ; ²НИИ Цереброваскулярной патологии и инсульта ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ, Москва; ³ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий, Москва

Резюме

В небольших исследованиях последних лет использование внутривенно вводимого железа без препаратов эритропоэтина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и анемией приводило к увеличению уровня гемоглобина (Hb), снижению функционального класса (ФК) ХСН, увеличению фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), сокращению количества повторных госпитализаций.

Целью данного исследования было изучение эффективности применения внутривенно вводимого железа у пациентов с декомпенсированной ХСН и железodefицитной анемией. Были включены 76 пациентов, основной причиной госпитализации которых стала сердечная недостаточность. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: в 1-й группе (39 пациентов) было проведено лечение венофером на фоне стандартной терапии ХСН в течение госпитализации, 2-я группа (37 пациентов) являлась группой сравнения. Средний ФК ХСН составил $3,41 \pm 0,29$ у пациентов в группе железа и $3,41 \pm 0,24$ в группе сравнения ($p=0,937$). Через 1 мес наблюдения средний ФК ХСН в группе железа оказался достоверно ($p=0,036$) ниже и составил $2,37 \pm 0,34$ (на 43,9% ниже исходного), в группе сравнения – $2,83 \pm 0,159$ (на 20,1% ниже исходного). У пациентов в группе железа наблюдалось достоверное изменение гематологических показателей по сравнению с исходными: средний уровень Hb вырос до $128,8 \pm 2,6$ г/л ($p<0,001$), гематокрита – до $34,9 \pm 0,7$ ($p=0,001$), произошло достоверное повышение уровней сывороточного железа, ферритина, сатурации трансферрина и снижение уровня трансферрина. Через 6 мес в группе железа наблюдалось достоверное увеличение ФВ ЛЖ (с $33,3 \pm 1,9$ до $39,2 \pm 2,1\%$, $p=0,041$), в то время как в группе сравнения изменения ФВ не произошло (с $31,0 \pm 2,5$ до $31,5 \pm 2,8\%$, $p=0,894$). Уровень терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (про-МНП) в группе железа был достоверно ниже, чем в группе сравнения и через 1 мес ($p=0,009$), и через 6 мес наблюдения ($p=0,004$).

Летальность в течение 6 мес составила в группе терапии железом 5,1%, в группе сравнения – 10,8%. Отношение рисков составило 2,24 (95% доверительный интервал 1,87–2,6; $p=0,358$).

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, анемия, внутривенно вводимое железо.

Efficacy of intravenous iron in treating anemia in patients with chronic heart failure

T.M.Uskach¹, A.G.Kochetov², S.N.Tereschenko³

¹GOU VPO Moscow State University of Medicine and Dentistry of Roszdruav, Moscow;

²Research Center of cerebrovascular pathology and stroke of GOU VPO Russian State Medical University of Roszdruav, Moscow;

³Russian Cardiology Scientific and Production Center, Moscow

Summary

Recent small researches in which was used intravenous iron without EPO in patients with CHF and anemia, demonstrated increase in hemoglobin, decrease class NYHA CHF, an increase left ventricular ejection fraction, reduce the number of hospitalization.

The aim of this study was to evaluate the efficacy of intravenous iron in patients with heart failure and iron deficiency anemia. Were included 76 patients, the primary cause of hospitalization which was heart failure. Patients were randomized into two groups: 1 group of 39 patients were treated for Venofer background of standard therapy of CHF during hospitalization, the second group (37 patients) was the comparison group. Average class NYHA CHF was $3,41 \pm 0,29$ in the iron group and $3,41 \pm 0,24$ in the comparison group ($p=0,937$). After a month of observation the mean class NYHA CHF in the iron group was lower ($p=0,036$) and amounted to $2,37 \pm 0,34$ (43,9% below baseline) in the comparison group $2,83 \pm 0,159$ (20,1% below baseline). Patients in the iron group there was a significant change in hematological parameters compared with baseline: Mean hemoglobin levels increased up to $128,8 \pm 2,6$ g/l ($p<0,001$), hematocrit up to $34,9 \pm 0,7$ ($p=0,001$), significantly increased in levels of serum iron, ferritin, transferrin saturation and decreased transferrin. After 6 months in the iron group there was a significant increase in LVEF (from $33,3 \pm 1,9\%$ to $39,2 \pm 2,1\%$, $p=0,041$), in the comparison group of similar changes of LVEF did not happen (from $31,0 \pm 2,5\%$ to $31,5 \pm 2,8\%$, $p=0,894$). Level of pro-BNP in the iron group was lower than in group without iron and after month ($p=0,009$), and at 6 months follow-up ($p=0,004$).

The mortality within 6 months in patients treated by iron was 5,1%, in the comparison group – 10,8%. The hazard ratio was 2,24 ($p=0,358$).

Key words: chronic heart failure, anemia, intravenous iron.

Сведения об авторах

Ускач Т.М. – канд. мед. наук, доц. каф. скорой медицинской помощи ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Минздравсоцразвития РФ. E-mail: tuskach@mail.ru

Кочетов А.Г. – д-р мед. наук, зав. отд. экспериментально-теоретических исследований механизмов повреждения и защиты мозга при сосудистой патологии НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГОУ ВПО РГМУ Минздравсоцразвития РФ

Терещенко С.Н. – д-р мед. наук, проф., руководитель отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л.Мясникова ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий

Анемия любой этиологии способна вызвать развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) или осложнить ее течение. У больных, госпитализированных по поводу ХСН, средний уровень гемоглобина (Hb) в крови составляет в около 120 г/л (нижняя граница нормы), что косвенно свидетельствует о наличии латентной или клинически выраженной железодефицитной анемии (ЖДА) у большинства больных с ХСН, которая способствует прогрессированию ее тяжести [1, 2]. У пациентов с ХСН частота развития ЖДА достигает 55% [3]; ретроспективный анализ клинических исследований таких случаев показывает, что анемия является независимым фактором риска госпитализаций и смерти [4].

Дефицит железа при хронических заболеваниях сердечно-сосудистой системы может быть связан со снижением потребления белка с пищей [5], синдромом мальабсорбции [6], приемом ацетилсалициловой кислоты в профилактических целях [7, 8]. К сожалению, крупных рандомизированных исследований по изучению эффективности препаратов железа в качестве средства монотерапии при анемии у пациентов с хронической сердечной патологией не проводилось.

Работы последних лет показали, что коррекция низкого уровня Hb препаратами эритропоэтина (ЭПО) может значительно улучшить сердечную и почечную функции и сокращает частоту и число госпитализаций [9–11]. Комбинированная терапия ЭПО и препаратами железа дает улучшение функции сердца, смягчения клинической симптоматики и уменьшения пикового потребления кислорода пациентами с ХСН и анемией [10, 12].

В процессе лечения анемии с применением ЭПО для предотвращения развития дефицита железа используют его препараты для парентерального введения. Оказалось, что сочетанное применение препаратов железа для внутривенного введения и ЭПО дает дополнительный эффект, повышая уровень Hb в крови в большей степени, чем при применении одного ЭПО, одновременно позволяя снизить дозу последнего [13]. Применение низких доз ЭПО делает лечение дешевле и уменьшает вероятность развития артериальной гипертонии [14].

В то же время лечение анемии у пациентов с заболеваниями почек только внутривенно вводимыми препаратами железа способно повышать и поддерживать уровень Hb в крови [15]. Однако эффективность подобной терапии у пациентов с ХСН и ЖДА в настоящее время изучена недостаточно. Остается также нерешенным вопрос, какой путь введения предпочтителен. По данным нескольких небольших исследований можно сделать вывод о том, что принимаемые внутрь лекарственные формы железа для коррекции анемии малоэффективны [13]. Поскольку при приеме внутрь железо не может преодолеть ретикулоэндотелиальный барьер [16], внутривенное его введение может быть более эффективным для лечения анемии у пациентов с ХСН.

Было проведено несколько небольших исследований с применением внутривенно вводимого железа без ЭПО у пациентов с ХСН и анемией [17–20]. В результате такого лечения наблюдалось нарастание уровня Hb в крови, уменьшение функционального класса (ФК) ХСН, увеличение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и средней длительности дистанции при 6-минутной

ходьбе, сокращение числа повторных госпитализаций.

ЖДА снижает доставку кислорода тканям и окислительную способность, в результате уменьшается пиковое потребление кислорода (pVO_2) [21–24]. Даже при отсутствии анемии дефицит железа может снизить эти показатели [25, 26]. И у пациентов со сниженным уровнем Hb, и в отсутствие анемии при железодефиците введение железа корректирует функциональный дефицит. При этом положительное влияние препаратов железа часто превосходит влияние ЭПО [21–23, 26, 27].

В исследовании FERRIC-HF было показано, что у пациентов с ХСН и нарушением метаболизма железа со сниженным или нормальным уровнем Hb в крови внутривенное введение железа приводит к значительному увеличению пикового потребления кислорода и улучшению клинической симптоматики [28].

Традиционно предполагается, что клинические проявления дефицита железа присутствуют только при наличии анемии. Однако снижение уровня Hb в крови может быть рассмотрено как исход процесса, истощения запасов железа [29, 30]. Дефицит железа у пациентов с анемией и нормальным уровнем Hb в крови замедляет аэробные процессы и сопровождается усилением чувства усталости и снижением толерантности к физической нагрузке [31].

В 2007–2008 г. было проведено более масштабное рандомизированное исследование, в котором приняли участие 459 пациентов с ХСН I и II ФК по классификации NYHA. Пациентов рандомизировали: 1-й (основной) группе внутривенно вводили железо, 2-й (контрольной) группе – плацебо. Первичными конечными точками были изменение самочувствия пациентов и ФК ХСН после 24 нед наблюдения. Достоверно больше пациентов 1-й группы (50%) отмечали среднее или значительное улучшение своего состояния по сравнению со 2-й (28%), $p < 0,001$. По окончании исследования у 47% пациентов 1-й группы был I и II ФК ХСН по сравнению с 30% во 2-й группе ($p < 0,001$). Был сделан вывод об улучшении качества жизни (КЖ) и повышении толерантности к физической нагрузке у пациентов с ХСН и дефицитом железа как и у пациентов со сниженным и нормальным уровнем Hb в крови [32].

Можно предположить, что влияние железа на сердечную деятельность может быть связано не только с увеличением оксигенации крови при повышении уровня Hb, но и непосредственно с влиянием на митохондрии и другие клеточные элементы, которые требуют железа, независимо от его количества, необходимого для коррекции анемии.

Поскольку истинный или функциональный железодефицит достаточно часто выявляется у пациентов с ХСН и анемией [33, 34], относительно недорогой метод введения железа может играть важную роль в коррекции анемии и/или железодефицита у больных с ХСН.

Большинство исследований, касающихся лечения ЖДА у пациентов с ХСН, были проведены в амбулаторных условиях у пациентов с компенсированной ХСН. Однако известна высокая частота госпитализаций пациентов с ХСН и ЖДА. В связи с этим было проведено изучение возможности коррекции ЖДА у пациентов с ХСН в больничных условиях.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа (n=39)	%	2-я группа (n=37)	%	p
Возраст, лет	71,2±2,6	–	72,1±2,1	–	0,830
Мужчины	13	33,3	14	37,8	0,682
Женщины	26	66,7	23	62,2	0,682
Курение	15	38,5	14	37,8	0,955
Причины ХСН					
ХИБС	11	28,2	9	24,3	0,701
Инфаркт миокарда	25	64,1	24	64,9	0,945
Клапанные пороки	1	2,6	1	2,7	0,970
ДКМП	2	5,1	3	8,1	0,600
Длительность ХСН	3,79±1,45	–	3,82±2,3	–	0,991
Гипертоническая болезнь	35	89,7	36	97,3	0,184
Сахарный диабет	16	41,0	15	40,5	0,966
Мерцательная аритмия	14	35,9	16	43,2	0,513
Ожирение	13	33,3	11	29,7	0,736
ОНМК	9	23,1	10	27,0	0,691
Хронический пиелонефрит	6	15,4	7	18,9	0,683
Хроническая венозная недостаточность	10	25,6	7	18,9	0,482
Дислипидемия	27	69,2	22	59,5	0,374

Примечание. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Материалы и методы

В исследование вошли 76 пациентов с ХСН и ЖДА, основной причиной госпитализации была ХСН. Пациентов рандомизировали в 2 группы: в 1-й (основной) группе (39 пациентов) проводили лечение внутривенно вводимым железом на фоне стандартной терапии ХСН, 2-й (контрольной) группе (37 пациентов) проводили только стандартную терапию ХСН. В табл. 1 приведены клинико-демографические данные пациентов.

Средний возраст пациентов 1-й группы составил 71,2±2,6 года, во 2-й – 72,1±2,1 года, женщин было больше, чем мужчин в обеих группах. Основной причиной развития ХСН была ишемическая болезнь сердца, небольшой процент составили клапанные пороки и дилатационная кардиомиопатия (ДКМП). По частоте сопутствующих заболеваний группы были сопоставимы. Пациенты обеих групп кроме стандартной терапии ХСН дополнительно получали ацетилсалициловую кислоту (90,7%) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (94,7%). β-Блокаторы назначали 72,4% больных, нитраты – 43,4%, антикоагулянты – 36,8%. Все пациенты получали терапию мочегонными препаратами в различных сочетаниях: 85,5% – петлевые диуретики, 46% – тиазидные, 76,3% – антагонисты альдостерона, 48,7% – сердечные гликозиды. Редко больным назначали блокаторы рецепторов ангиотензина II (6,6%) и статины (11,8%).

Венофер вводили пациентам 1-й группы в течение 10–14 дней по 200 мг через день. Расчет вводимой дозы проводили индивидуально по формуле, принятой для лечения венофером (общий дефицит железа = масса тела, кг × (150 – уровень Hb пациента, г/л) × (0,24+500 мг).

Всем пациентам при поступлении выполняли стандартный комплекс диагностических мероприятий, включая физическое обследование, регистрацию ЭКГ, рентгенографию грудной клетки, биохимический и клинический анализы крови.

В исследование были включены пациенты с уровнем Hb в крови менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин, что расценивается как анемия согласно критериям ВОЗ [35]. В исследование не включали пациентов с уровнем Hb менее 90 г/л, онкологическими, гематологическими заболеваниями и кровотечениями. Диагноз ЖДА ставили при уровне ферритина в крови ме-

нее 100 мкг/л и снижения сатурации трансферрина менее 16% при уровне ферритина 100–300 мкг/л [36].

Пациентов наблюдали в течение 6 мес. Клиническое состояние, лабораторные показатели и показатели КЖ исследовали исходно, через 1 мес после начала лечения и через 6 мес. Повторно ЭхоКГ повторно регистрировали через 6 мес.

Статистическую обработку данных исследования проводили с использованием программного обеспечения SPSS17.0. Описательная статистика непрерывных количественных величин представлена в виде среднего значения (M) и стандартной ошибки среднего значения (m) при нормальном распределении. Аналитическую статистику выполняли с использованием t-теста Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением. Значение вероятности менее 0,05 (двусторонняя проверка значимости) демонстрировало статистическую достоверность.

Результаты

Поскольку критерием включения являлась госпитализация по причине ХСН, в исследование вошли пациенты с III–IV ФК ХСН. В 1-й (основной) группе было 23 (59%) пациента с III ФК и 16 (41%) с IV ФК, во 2-й (контрольной) – 22 (59,5%) и 15 (40,5%) пациентов соответственно. Средний ФК ХСН составил 3,41±0,29 у пациентов в 1-й группе и 3,41±0,24 во 2-й (p=0,937).

Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов при поступлении в стационар представлена в табл. 2.

Средний уровень Hb составил 105,4±1,6 г/л в 1-й группе и 104,9±2,6 г/л во 2-й, средний уровень ферритина – 107,7±15,3 и 112,7±14,2 мкг/л соответственно. Сатурация трансферрина была снижена в обеих группах (10,3±2,2% в 1-й группе и 11,1±3,7% во 2-й группе). Уровни сывороточного железа до начала лечения 7,12±3,26 мкмоль/л и 6,94±2,81 мкмоль/л соответственно оказались лишь немного ниже нормальных. По лабораторным показателям пациенты обеих групп достоверно не различались (табл. 3).

Длительность стационарного лечения составила в 1-й группе 17,6±0,5 дня, во 2-й – 20,3±1,1 (p=0,029). За время госпитализации скончались 2 пациента: 1 больной из 1-й группы и 1 из 2-й по причине острой сердечной недостаточности.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов

Клинические данные	1-я группа (n=39)	%	2-я группа (n=37)	%	p
Ортопноэ	11	28,2	10	27,0	0,909
Одышка в покое	13	33,3	12	32,4	0,933
Одышка при нагрузке	39	100	37	100	—
Слабость	37	94,9	36	97,3	0,587
Набухание шейных вен	22	56,4	20	54,1	0,836
Хрипы в легких	25	64,1	26	70,3	0,567
Увеличение печени	24	61,5	25	67,6	0,583
Отеки нижних конечностей	30	76,9	29	78,4	0,879
Гидроторакс	2	5,1	1	2,7	0,587
Асцит	3	7,7	3	8,1	0,946
Тахикардия более 90 уд/мин	19	48,7	20	54,1	0,642

Таблица 3. Исходные лабораторные показатели пациентов

Показатель	1-я группа (n=39)	2-я группа (n=37)	p
Гемоглобин, г/л	105,4±1,6	104,9±2,6	0,870
Гематокрит, %	31,1±0,9	30,5±1,1	0,674
Эритроциты, ×10 ¹² /л	3,67±0,11	3,42±0,13	0,146
МСН, пг	28,7±1,2	30,7±1,0	0,204
МСНС, г/дл	33,9±0,8	34,4±0,7	0,639
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,65±0,23	6,83±0,31	0,642
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	251,4±12,9	286,6±18,5	0,123
Креатинин, мкмоль/л	115,2±6,9	112,2±3,6	0,701
Клиренс креатинина MDRD, мл/мин	54,3±2,4	57,9±2,1	0,263
Глюкоза, ммоль/л	6,60±0,33	6,91±0,82	0,727
СОЭ, мм/ч	23,3±3,8	27,2±6,2	0,593
Сывороточное железо, мкмоль/л	7,12±3,26	6,94±2,81	0,967
Ферритин, мкг/л	107,7±15,3	112,7±14,2	0,811
Трансферрин, г/л	3,93±0,22	3,81±0,14	0,647
Сатурация трансферрина, %	10,3±2,2	11,1±3,7	0,853
Аланинаминотрансфераза, ед/л	28,7±1,4	32,4±1,5	0,075
Аспаратаминотрансфераза, ед/л	29,8±1,3	30,3±1,9	0,829

Через 1 мес после начала лечения пациенты обеих групп были выписаны из стационара. После выписки на фоне компенсации ХСН наблюдалось достоверное снижение ФК ХСН от исходного (рис. 1). Однако средний ФК в 1-й группе составил 2,37±0,34 и оказался достоверно на 43,9%, ($p=0,036$) ниже исходного, во 2-й группе 2,83±0,159 (на 20,1% ниже исходного). У 2 пациентов 1-й группы и 6 пациентов 2-й группы после выписки сохранился IV ФК ХСН. После 6 мес наблюдения ФК в 1-й группе достоверно не изменился (2,46±0,35), а во 2-й наблюдалось нарастание ФК ХСН (2,97±0,26). К моменту окончания исследования между группами сохранялась достоверная разница ($p=0,029$) по среднему ФК ХСН.

По данным ЭКГ у большинства пациентов исходно имелось нарушение систолической функции ЛЖ. Так, средняя ФВ ЛЖ в 1-й группе была 33,3±1,9%, во 2-й – 31,0±2,5%, средний конечный диастолический размер ЛЖ в 1-й группе составил 5,97±0,36 см, во 2-й – 6,02±0,83 см, средний конечный систолический размер ЛЖ – 4,69±0,38 см и 4,75±0,67 см соответственно.

Через 6 мес по размерам сердца существенных различий между группами не выявлено. Однако ФВ ЛЖ достоверно увеличилась в 1-й группе пациентов (с 33,3±1,9 до 39,2±2,1%, $p=0,041$), в то время как во 2-й группе достоверного изменения ФВ не произошло (с 31,0±2,5 до 31,5±2,8%, $p=0,894$).

Через 1 мес после начала лечения у пациентов 1-й группы наблюдалось достоверное изменение гематологических показателей по сравнению с исходными: средний уровень Hb вырос до 128,8±2,6 г/л ($p<0,001$), гематокрита – до 34,9±0,7 ($p=0,001$); через 6 мес эти показатели снизились недостоверно (рис. 2). Во 2-й группе уровень Hb и

Рис. 1. Динамика среднего ФК ХСН.

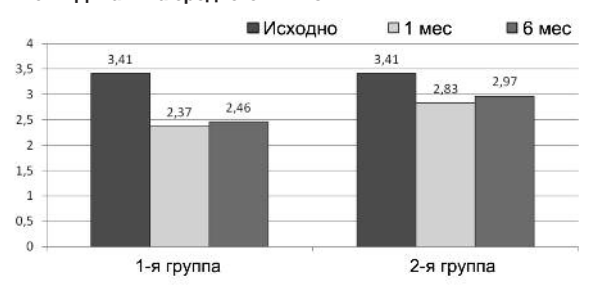
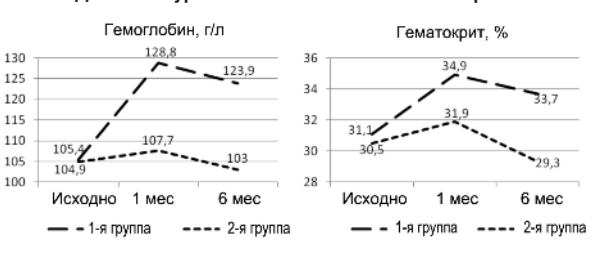


Рис. 2. Динамика уровней гемоглобина и гематокрита.



гематокрит существенно не менялись. В 1-й группе в результате лечения через месяц достоверно увеличились показатели среднего содержания гемоглобина в эритроците (МСН) и средняя концентрация гемоглобина в эритроците (МСНС), которые не снизились через 6 мес.

При лечении внутривенно вводимом железом отмечалось достоверное повышение уровней сывороточного железа, ферритина, сатурации трансферрина и снижение уровня трансферрина (рис. 3), что указывает на эффективность венофера в коррекции железодефицита.

Рис. 3. Изменение показателей сывороточного железа, ферритина, трансферрина и сатурации трансферрина в ходе наблюдения.

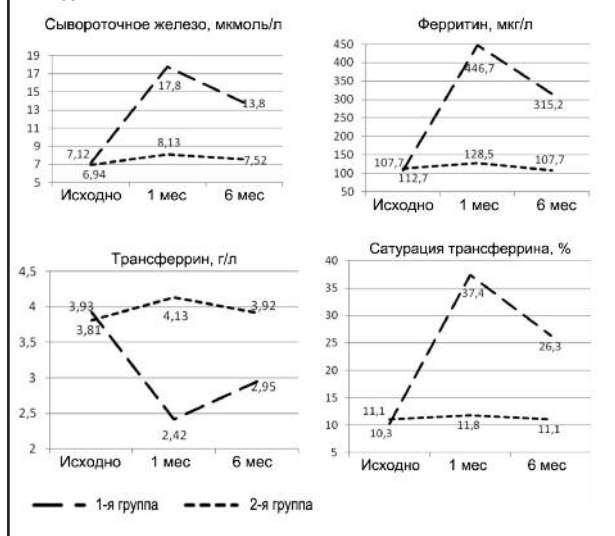


Рис. 4. Динамика цитокинов.

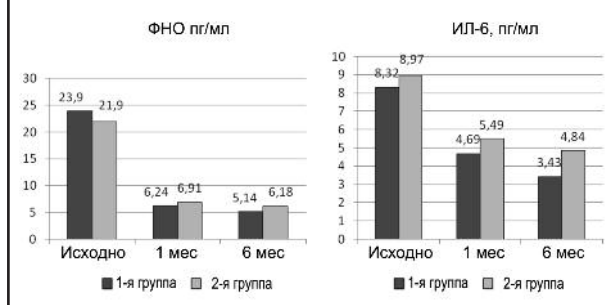
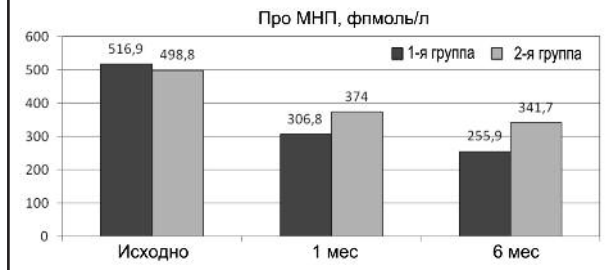


Рис. 5. Динамика про-МНП.



Однако несмотря на то что пациенты после выписки из стационара не получали внутрь препараты железа, после 6 мес наблюдения в 1-й группе вышеперечисленные показатели достоверно отличались от таковых во 2-й группе. Таким образом, эффект проводимой терапии сохранялся достаточно долго. Об этом свидетельствует и средний уровень Hb, который через 6 мес в 1-й группе составил $123,9 \pm 2,3$ г/л, а во 2-й – $103,0 \pm 3,1$ г/л ($p < 0,001$).

В течение исследования достоверных различий в показателях функции печени и почек в обеих группах не отмечено.

Была исследована динамика уровней С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (про-МНП). Исходно по этим показателям группы достоверно не отличались. В начале лечения уровень СРБ был повышен в обеих группах: $12,2 \pm 0,45$ мг/л в 1-й группе и $12,0 \pm 0,44$ мг/л во 2-й.

Через месяц наблюдалось снижение уровня СРБ в обеих группах до $6,03 \pm 0,24$ мг/л и $6,02 \pm 0,29$ мг/л соответственно. Через 6 мес уровень СРБ в 1-й группе оказался достоверно ниже, чем во 2-й ($6,03 \pm 0,24$ мг/л и $7,11 \pm 0,25$ мг/л, $p = 0,002$).

На фоне лечения ФНО и ИЛ-6 снизились в обеих группах (рис. 4). Через 1 мес ИЛ-6 в 1-й группе был достоверно ниже, чем во 2-й ($p = 0,021$). Через 6 мес наблюдалась достоверная разница между группами и в этих показателях ($p = 0,025$ для ФНО, $p = 0,01$ для ИЛ-6).

В динамике уровень про-МНП более выражено снижался в 1-й группе, после компенсации ХСН и по окончании исследования (рис. 5). Уровень про-МНП в 1-й группе был достоверно ниже, чем во 2-й и через месяц ($p = 0,009$), и после 6 мес наблюдения ($p = 0,004$).

При оценке КЖ по Миннесотскому опроснику для пациентов с ХСН средний балл в 1-й группе составил $78 \pm 6,5$ балла, во 2-й – $76 \pm 7,2$ балла. Через месяц в 1-й группе он составил $45,0 \pm 3,5$, во 2-й – $58,0 \pm 4,2$ ($p = 0,02$), через 6 мес – $43,0 \pm 4,7$ и $56,0 \pm 6,7$ соответственно ($p = 0,02$). Пробу с 6-минутной ходьбой проводили в начале исследования, через 1 и 6 мес. После выписки из стационара дистанция в 1-й группе увеличилась достоверно больше, чем во 2-й (с 206 ± 24 до 458 ± 35 м, и с 217 ± 38 до 356 ± 31 м, $p = 0,032$), через 6 мес достоверной разницы не было (416 ± 51 м – в 1-й группе, 342 ± 53 м – во 2-й, $p = 0,318$).

После выписки из стационара в течение 6 мес наблюдения скончались 3 пациента – 1 в 1-й группе и 2 – во 2-й. Таким образом, всего в исследовании, включая госпитальный период, умерли 2 пациента в 1-й группе и 4 – во 2-й. Летальность составила в 1-й группе 5,1%, во 2-й – 10,8%, отношение рисков – 2,24 (95% доверительный интервал – ДИ 1,87–2,6, $p = 0,358$).

В течение всего периода наблюдения в 1-й группе пациенты были повторно госпитализированы 6 раз, во 2-й – 10 раз. Отношение рисков составило 2,05 (95% ДИ 1,72–2,38, $p = 0,211$).

Обсуждение

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о важной роли снижения уровня Hb в патогенезе, прогнозе и осложнениях сердечно-сосудистых заболеваний. Развитие анемии является независимым фактором, повышающим смертность и частоту госпитализаций у пациентов с острой СН и ХСН [37–39]. В последнее десятилетие активно изучаются возможности лечения ЖДА у больных с ХСН [10]. В связи с этим лечение, направленное на повышение уровня Hb в крови, может иметь важное значение при лечении.

В проведенном нами исследовании внутривенное введение венофера в течение госпитализации позволило повысить уровень Hb до нормального и значительно снизить степень железодефицита. При этом основные лабораторные показатели и по прошествии 6 мес после курса лечения достоверно отличались от таковых в группе пациентов, получавших только стандартную терапию ХСН.

В основе переносимости физической нагрузки у пациентов с ХСН лежат механизмы, не только связанные с нарушениями гемодинамики. Среди них несоответствие доставки кислорода и снижение его использования скелетной мускулатурой при выраженной клинической симптоматике ХСН [40, 41]. Железо играет ключевую роль в

транспорте кислорода и окислительном метаболизме в скелетной мускулатуре; оно также вовлечено в эритропоэз [29, 42]. Пациенты с ХСН могут быть склонны к развитию железодефицита вследствие истощения запасов железа, нарушения его абсорбции и снижения биодоступности в ретикулоэндотелиальной системе [33, 35]. Проведенные в последние годы небольшие исследования показали, что лечение ЖДА с использованием внутривенно вводимого железа у пациентов с ХСН приводит к клиническому улучшению [17–19, 28].

Коррекция дефицита железа в нашем наблюдении способствовала быстрому улучшению состояния пациентов в стационаре (средняя продолжительность госпитализации в 1-й группе была достоверно ниже, чем во 2-й) и более выраженному снижению ФК ХСН.

По полученным нами показателям КЖ и толерантности к физической нагрузке можно судить о значительном улучшении клинического течения ХСН при повышении уровня Hb у пациентов. Об этом же свидетельствует и сохранение достоверного повышения ФВ ЛЖ по сравнению с исходной ее величиной у пациентов 1-й группы в течение 6 мес. Подобные данные об улучшении КЖ, переносимости нагрузки, повышении ФВ ЛЖ и снижении частоты повторных госпитализаций при лечении внутривенно вводимым железом были получены и в других исследованиях у пациентов с ХСН и железодефицитом [17, 18, 32].

Было показано, что у пациентов с ХСН и ЖДА одним из показателей эффективности лечения служит динамика уровня про-МНП и СРБ в крови [43, 44], которые являются маркерами дисфункции ЛЖ и воспалительного статуса, соответственно. У пациентов с ХСН уровень провоспалительных цитокинов увеличивается по мере прогрессирования тяжести заболевания и является предиктором его неблагоприятного исхода. ФНО, ИЛ-1, и ИЛ-6 оказывают прямое влияние на функцию костного мозга и способствуют развитию ЖДА при хронических заболеваниях [45]. Повышение уровня ФНО также снижает чувствительность рецепторов к ЭПО, нарушает высвобождение и утилизацию железа [46–48].

В нашем исследовании у пациентов, получавших лечение внутривенно вводимым железом, отмечались достоверно более низкие уровни про-МНП, СРБ, ФНО и ИЛ-6 в крови, что свидетельствует о большей компенсации ХСН. Эти результаты согласуются с данными литературы. Так, в исследовании влияния лечения внутривенно вводимым железом на динамику уровней МНП и СРБ [39] после 6 мес наблюдения, в 1-й группе было отмечено снижение уровня про-МНП и СРБ.

Важным является то, что в нашем исследовании достигнутое улучшение клинических и лабораторных показателей после компенсации ХСН у пациентов, получавших железо, сохранялось длительное время после выписки из стационара. В амбулаторных условиях пациенты не получали препаратов железа и после 6 мес наблюдения уровень Hb снизился недостоверно. Прогрессирование тяжести ХСН за полгода у пациентов, получавших железо, достоверно не отмечалось от пациентов контрольной группы. Это может свидетельствовать как о пролонгированном эффекте венофера, так и о более эффективной терапии декомпенсированной ХСН на фоне лечения ЖДА.

Таким образом, данное исследование продемонстрировало, что внутривенное введение железа может служить простым, безопасным и сравнительно недорогим средством повышения уровня Hb, улучшения клинической симптоматики и увеличения толерантности к физической нагрузке у пациентов с ХСН и ЖДА.

Литература

1. Kalra PR, Bolger AP, Francis DP et al. Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2003; 91: 888–91.
2. Miller LW, Myssov ED. Epidemiology of heart failure. *Cardiol Clin* 2001; 19: 547–55.
3. Felker GM, Adams KF, Jr, Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 959–66.
4. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1933–9.
5. Schwengel R, Gottlieb S, Fisher M. Protein-energy malnutrition in patients with ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy and congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1994; 73: 908–10.
6. King D, Smith M, Chapman T et al. Fat malabsorption in elderly patients with cardiac cachexia. *Age and Ageing* 1996; 25: 144–9.
7. Weil J, Colin J, Langman M et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *Br Med J* 1995; 310: 827–30.
8. Silagy C, McNeil J, Donnan G et al. Adverse effects of low-dose aspirin in a healthy elderly population. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 84–9.
9. Silverberg DS, Wexler D, Blum M et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1737–44.
10. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1775–80.
11. Ponikowski P, Anker SD, Szachniewicz J et al. Effect of darbepoietin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 753–62.
12. Mancini DM, Katz SD, Lang CC et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 294–9.
13. Macdougall I, Tucker B, Thompson J et al. A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 1996; 50: 1694–9.
14. Maschino G. Erythropoietin and systemic hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (Suppl. 2): 74–9.
15. Silverberg DS, Iaina A, Peer G et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of the anemia of moderate to severe chronic renal failure patients not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 234–8.
16. Martini A, Ravelli A, Di Fuccia G et al. Intravenous iron therapy for severe anemia in systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Lancet* 1994; 344: 1052–4.
17. Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1225–7.
18. Toblli JE, Lombrana A, Duarte P, Di Gemmaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1657–65.
19. Usmanov RI, Zueva EB, Silverberg DS, Shaked M. Intravenous iron without erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic kidney insufficiency. *J Nephrol* 2008; 21: 236–42.

20. Мельник МВ, Шилов АМ, Ким ИР. и др. Хроническая сердечная недостаточность и железодефицитная анемия. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2007; 1: 9–14.
21. Davies KJ, Maguire JJ, Brooks GA et al. Musclemitochondrial bioenergetics, oxygen supply, and work capacity during dietary iron deficiency and repletion. *Am J Physiol* 1982; 242: E418–27.
22. Maguire JJ, Davies KJ, Dallman PR, Packer L. Effects of dietary iron deficiency of iron-sulfur proteins and bioenergetic functions of skeletal muscle mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 1982; 679: 210–20.
23. Obira Y, Edgerton VR, Gardner GW et al. Work capacity, heart rate and blood lactate responses to iron treatment. *Br J Haematol* 1979; 41: 365–72.
24. Davies CT, Chukweumeka AC, Van Haaren JP. Iron-deficiency anaemia: its effect on maximum aerobic power and responses to exercise in African males aged 17–40 years. *Clin Sci* 1973; 44: 555–62.
25. Zhu YI, Haas JD. Altered metabolic response of iron-depleted nonanemic women during a 15-km time trial. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1768–75.
26. Brownlie T, Utermohlen V, Hinton PS, Haas JD. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 437–43.
27. Verdon F, Burnand B, Stubi CL et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in nonanaemic women: double blind randomized placebo controlled trial. *Br Med J* 2003; 326: 1124. [abstract].
28. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 103–12.
29. Fairbanks V, Beutler E. Iron deficiency. In: Beutler E, ed. *Williams hematology*. 6th ed. New York: McGraw-Hill 2001: 295–304, 447–70.
30. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr* 2001; 131: (Suppl. 2): 568S–79S.
31. Haas JD, Brownlie T. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr* 2001; 131 (Suppl. 2): 676S–88S.
32. Anker SD, Colet JC, Filippatos G et al. Ferric Carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361: 2436–48.
33. Opasich C, Cazzola M, Scelsi L et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 2 232–7.
34. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2485–9.
35. Blanc B, Finch CA, Hallberg L et al. Nutritional anaemias. Report of a WHO Scientific Group. WHO Tech Rep Ser 1968; 405: 1–40.
36. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011–23.
37. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004; 110: 149–54.
38. Go AS, Yang J, Ackerson LM et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) study. *Circulation* 2006; 113: 2713–23.
39. Tang WHW, Tong W, Jain A et al. Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 569–76.
40. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1092–102.
41. Massie BM, Conway M, Rajagopalan B et al. Skeletal muscle metabolism during exercise under ischemic conditions in congestive heart failure: evidence for abnormalities unrelated to blood flow. *Circulation* 1988; 78: 320–6.
42. Dunn LL, Rabmanio YS, Richardson DR. Iron uptake and metabolism in the new millennium. *Trends Cell Biol* 2007; 17: 93–100.
43. Brucke S, Little WC, Chao T et al. Relation of anemia to diastolic heart failure and the effect on outcome. *Am J Cardiol* 2004; 15: 1055–7.
44. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation* 2005; 23: 1121–7.
45. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation* 2006; 113: 2454–61.
46. Iversen PO, Woldbaek PR, Tønnessen T et al. Decreased hematopoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282: R166–72.
47. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 208–25.
48. Chatterjee B, Nydegger UE, Mobacs P. Serum erythropoietin in heart failure patients treated with ACE-inhibitors or AT-1 antagonists. *Eur J Heart Fail* 2000; 2 (4): 393–8.

* —————

И.Е.Чазова, Л.Г.Ратова

Фиксированная комбинация блокатора рецепторов ангиотензина II и антагониста кальция при лечении больных артериальной гипертензией: дизайн открытой наблюдательной программы «ЭСКУЛАП»

Российский кардиологический научно-производственный комплекс,
Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова

Аннотация

В настоящее время в Российской Федерации проводится открытая наблюдательная программа ЭСКУЛАП – Эксфорж – Клиническая безопасность и эффективность у пациентов с неконтролируемым артериальным давлением при применении двойной комбинации антигипертензивных препаратов. Настоящая программа представляет собой проспективное неконтролируемое неинтервенционное наблюдательное многоцентровое постмаркетинговое исследование по изучению антигипертензивной эффективности и переносимости терапии фиксированной комбинацией амлодипин/валсартан (5/160 и 10/160 мг/сут) у пациентов с артериальной гипертензией, не достигших контроля артериального давления (АД) при применении комбинации ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II с тиазидным/тиазидоподобным диуретиком. Срок наблюдения за пациентами в программе составляет 12 нед. В программе будут оценены следующие показатели: среднее изменение систолического и диастолического АД и частоты сердечных сокращений на фоне лечения по сравнению с исходными уровнями, достижение целевого уровня АД согласно международным и российским рекомендациям, нежелательные и серьезные нежелательные явления, оценка приверженности терапии пациентом и врачом. На 1 ноября 2011 г. набор в программу закончен и собраны данные о 8589 пациентах. Результаты и выводы программы будут опубликованы по завершению статистической обработки данных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, амлодипин, валсартан, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, блокатор рецепторов ангиотензина II, диуретик.

Single pill combination of angiotensin receptors blocker and calcium antagonist in treatment of patients with arterial hypertension: design of the open-label observational program «AESULAPIUS»

I.E.Chazova, L.G.Ratova

Russian Cardiology Scientific-Industrial Complex, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology

Annotation

At the present moment an Applicable Exforge Safety and efficacy in patients Uncontrolled on previous dual Antihypertensive Unsuccessful therapy, AESULAPIUS, study is conducted in Russia. The current non-interventional uncontrolled prospective observational multi-centre post marketing surveillance study is conducted to establish antihypertensive efficacy and safety of amlodipine/valsartan single pill combination (5/160 and 10/160 mg OD) in hypertension patients, who did not achieve BP control on previous therapy with dual combination of ACEi or ARB with thiazide or thiazide-like diuretic. The observational period of the study covers approximately 12 weeks of treatment. The main efficacy and safety criteria to be evaluated are: mean change in systolic and diastolic BP and heart rate compared to baseline, achievement of BP control rate according to international and Russian national guidelines, adverse and serious adverse events, physician's and patient's evaluation of compliance to therapy. At the moment of publication patients enrollment is completed and data on the 8589 patients is collected. Results will be published separately after the completion of statistical evaluation.

Key words: arterial hypertension, amlodipine, valsartan, angiotensin converting enzyme inhibitor, angiotensin receptors blocker, diuretic.

Сведения об авторах

Чазова Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., дир. Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК
Ратова Людмила Геннадьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК

Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием и наиболее частой причиной смерти во всем мире. Повышенное артериальное давление (АД) имеет около 40% взрослого населения России, что трансформирует проблему своевременной диагностики и адекватного

лечения АГ из медицинской в медико-социальную. Для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них у пациентов с АГ прежде всего необходимо достижение целевого уровня АД – 130–139/80–89 мм рт. ст. [1]. В настоящее время в России целевого уровня АД достигают не более 24% пациентов.

Для снижения АД до целевого уровня большинству пациентов необходимо назначение двух и более антигипертензивных препаратов (АГП). Монаoterapiю на старте лечения можно проводить у пациентов с низким и средним риском ССО, а пациентам с высоким и очень высоким риском ССО необходимо назначить двухкомпонентную комбинированную терапию в виде свободной или фиксированной комбинации АГП. В настоящее время самая часто применяемая комбинация АГП в России – это сочетание ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и тиазидного (тиазидоподобного) диуретика; их фиксированную комбинацию предпочитают назначать больным 82% опрошенных врачей [2]. Второе место по частоте назначения занимает комбинация блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) и тиазидного (тиазидоподобного) диуретика; их фиксированную комбинацию назначают 49% опрошенных врачей [2]. Однако для пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС), атеросклерозом сонных и коронарных артерий предпочтительна комбинация антагониста кальция (АК) и БРА или ИАПФ [1]. Проведенные исследования показали, что 2 взаимодополняющих механизма действия – блокада кальциевых каналов и рецепторов ангиотензина II, помогли большинству пациентов достичь рекомендуемых уровней АД при уменьшении частоты возникновения отеков конечностей (побочный эффект амлодипина), по сравнению с частотой ее возникновения при монотерапии амлодипином.

В целом ряде международных и российских исследований было проведено изучение антигипертензивной эффективности и переносимости комбинации БРА валсартана и АК амлодипина. Так, в исследовании, в котором изучали переносимость и антигипертензивную эффективность терапии комбинацией ИАПФ лизиноприла и диуретика гидрохлоротиазида (10–20/12,5 мг соответственно) в сравнении с комбинацией БРА валсартана и АК амлодипина (160/5–10 мг соответственно) были показаны эффективность и хорошая переносимость данных режимов терапии у пациентов с АГ и диастолическим АД (ДАД) ≥ 110 и ≤ 120 мм рт. ст. [3]. При этом в подгруппе пациентов с уровнем систолического АД (САД) ≥ 180 мм рт. ст. при применении комбинации валсартан/амлодипин было получено численно большее снижение уровня САД и ДАД по сравнению с комбинацией ИАПФ и диуретика (-43,0/26,1 мм рт. ст. и -31,2/-21,7 мм рт. ст. соответственно). В целом в исследовании 67,2% пациентов достигли контроля уровня АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) в группе БРА/АК и 56,1% – в группе ИАПФ/диуретик. В исследовании EXPRESS-C (Exforge in patients not controlled by other antihypertensives – Combination therapy with ACE inhibitor plus CCB) изучали эффективность комбинации амлодипина/валсартана при недостижении целевого уровня АД при лечении комбинацией рамиприл/фелодипин 5/5 мг. В этом исследовании была воспроизведена очень частая клиническая ситуация, когда низкодозовая комбинация оказывается малоэффективной (целевой уровень был достигнут только у 13% пациентов). Перевод этих пациентов на лечение комбинацией амлодипин/валсартан (10/160 мг) привел к достижению целевого уровня САД у 69,5% пациентов [4]. Отдельно следует отметить результаты первого российского исследования фиксирован-

ной комбинации БРА и АК, проведенного С.В.Недогодой и соавт. [5]. В этом прямом сравнительном исследовании комбинаций амлодипин/валсартан (5/80 мг) и лозартан/гидрохлоротиазид (50/12,5 мг) у 40 пациентов с уровнем САД 140–170 мм рт. ст. было отмечено достоверное превосходство комбинации БРА/АК над комбинацией БРА/ТХТЗ (в течение 12 нед терапии) по гипотензивному эффекту, уменьшению гипертрофии левого желудочка и скорости распространения пульсовой волны, а также метаболическим эффектам.

В настоящее время у пациентов с АГ предпочтительно назначение фиксированных комбинаций АГП [1]. В исследовании ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events in Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) применение фиксированных комбинаций позволило повысить частоту достижения целевого уровня АД практически в 2 раза по сравнению с исходной частотой ее достижения [6]. Главным результатом данного исследования стало снижение риска сердечно-сосудистой смерти и развития ССО на 20% в группе сочетания блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и амлодипина по сравнению с таковым в группе сочетания блокатора РААС и гидрохлоротиазида после 36 мес лечения. Пока что это единственное исследование, в котором сравнивались исходы при применении двух фиксированных комбинаций АГП. После публикации результатов этого исследования создалось ложное мнение, что комбинация блокатора РААС с АК должна вытеснить комбинацию блокатора РААС с тиазидным диуретиком, поскольку она эффективнее снижает риск развития ССО. Однако необходимо учитывать особенности группы наблюдения, выбора конечной точки, доз амлодипина и гидрохлоротиазида. Группа наблюдения оказалась популяцией с показаниями для назначения АК и относительными противопоказаниями для назначения тиазидного диуретика: возраст пациентов составлял 68 лет, 60% из них имели сахарный диабет (СД), 50% ожирение, 36% ранее проводились процедуры коронарной реваскуляризации, 23% перенесли инфаркт миокарда, у 11% в анамнезе была нестабильная стенокардия. При этом из исследования исключали пациентов, которым показано назначение комбинации блокатора РААС с тиазидным диуретиком, например пациентов с систолической дисфункцией. В состав первичной комбинированной конечной точки включали коронарную реваскуляризацию, обычно являющуюся компонентом вторичной конечной точки (на нее пришлось более 40% осложнений, зарегистрированных в качестве первичной конечной точки), и не входила госпитализация в связи с сердечной недостаточностью (АК заведомо уступают тиазидным диуретикам в способности предотвращать это осложнение). Кроме того, переносимость лечения комбинацией с гидрохлоротиазидом была лучше, чем комбинацией с амлодипином. Таким образом, особенности формирования популяции наблюдения и первичной конечной точки во многом объясняют полученные различия. Популяция исследования ACCOMPLISH была нерепрезентативной, и его результаты не могут быть экстраполированы на всех больных АГ. Исследование ACCOMPLISH только подтвердило, что при выборе комбинации АГП для пациента не-

обходимо учитывать все имеющиеся показания и противопоказания к назначению той или иной комбинации. Это позволит не только достигать целевого уровня АД, но и максимально снижать риск ССО и смерти от них.

Также представляют интерес результаты опубликованного в конце 2010 г. масштабного наблюдательного исследования фиксированной комбинации амлодипин/валсартан в условиях обычной практики у 2824 российских пациентов с АГ – исследование ЭКСТРА-2 [7]. Примечательно, что врачами-участниками исследования были включены в него 90% пациентов, ранее получавших какую-либо антигипертензивную терапию до момента назначения комбинации амлодипин/валсартан, но при этом врач посчитал необходимым ее заменить: в 30% случаев в связи с неэффективностью предшествующей монотерапии и в 59% случаев в связи с неэффективностью предшествующей комбинированной терапии. При этом наиболее часто назначаемыми классами препаратов до смены терапии были ИАПФ (69% пациентов) и диуретики (49%), а также β -адреноблокаторы (43%) и АК (33%). Таким образом, можно предположить, что наиболее частой ситуацией могла быть неэффективность именно комбинации ИАПФ и диуретика, что требовало интенсификации режима лечения. В целом в исследовании исходный уровень АД (167,5/100,1 мм рт. ст.) достоверно снизился на 38,9/19,6 мм рт. ст. ($p < 0,0001$) в течение 12 нед лечения. Целевого уровня АД менее 140/90 мм рт. ст. достигли 80% пациентов. При этом столь эффективный контроль АД в условиях обычной клинической практики оказался безопасным, так как всего было 80 случаев нежелательных явлений (НЯ) у 68 (2,37%) пациентов. Важно отметить, что в данной ситуации исследование не было специально спланировано для изучения эффективности терапии комбинацией БРА/АК у пациентов, не достигших контроля АД при предшествующей комбинированной терапии. Скорее эти данные можно рассматривать как генерирующие план для отдельного исследования по изучению данной ситуации в условиях обычной клинической практики.

Таким образом, несмотря на наличие нескольких клинических и наблюдательных исследований в области сопоставления эффективности и переносимости двух типов рациональных и рекомендованных комбинаций АГП, данный вопрос в России остается недостаточно изученным и требует проведения дополнительных исследований, что и явилось предпосылками к проведению в Российской Федерации открытой наблюдательной программы ЭСКУЛАП – ЭкСфорж – Клиническая безопасность и эффективность У пациентов с неконтролируемым Артериальным давлением при применении двойной комбинации антигипертензивных Препаратов. Настоящая программа представляет собой проспективное неконтролируемое неинтервенционное наблюдательное многоцентровое постмаркетинговое исследование. Она проводится в соответствии с определением «наблюдательные исследования», опубликованным в Европейской директиве по клиническим исследованиям (Directive 2001/20/EC of the European parliament and of the

council of 4 April). Согласно требованиям, предъявляемым к наблюдательным исследованиям, назначение лекарственной терапии осуществляется по зарегистрированным показаниям к применению в соответствии с инструкцией по медицинскому применению и принятой клинической практикой. Решение о назначении лекарственной терапии должно основываться только на медицинских показаниях и решении врача и не должно быть поставлено в зависимость от решения включить пациента в программу. Наблюдательная программа не предполагает проведения дополнительных диагностических процедур, помимо используемых в обычной клинической практике. Интервалы визитов пациента к врачу не являются фиксированными, но должны быть выдержаны с учетом принятой клинической практики у данной категории пациентов*.

Целью программы ЭСКУЛАП является сбор информации об эффективности применения препарата эксфорж у пациентов, не достигших целевого уровня АД на фоне лечения комбинацией ИАПФ или БРА с тиазидным/тиазидоподобным диуретиком, а также сбор информации о НЯ и серьезных НЯ (СНЯ) у пациентов с АГ, принимавших средне- и полноразовую фиксированные комбинации валсартана и амлодипина (эксфорж 5/160 мг или эксфорж 10/160 мг).

В программе у всей популяции и в отдельных клинически значимых подгруппах (пациенты с СД, ИБС и др.) оцениваются следующие показатели:

- сравнение динамики показателей САД и ДАД, а также частоты сердечных сокращений (ЧСС) на фоне лечения препаратом эксфорж 5/160 мг или эксфорж 10/160 мг по сравнению с исходными уровнями;
- оценка достижения целевого уровня АД согласно международным и российским рекомендациям (ESH/ESC 2007, Российские рекомендации по диагностике и лечению АГ 2010 г.);
- регистрация и оценка НЯ и СНЯ, возникших на фоне лечения препаратом эксфорж 5/160 мг или эксфорж 10/160 мг; независимо от причинно-следственной связи с принимаемым препаратом;
- оценка приверженности лечению пациентом и врачом.

Программа является региональной многоцентровой. Предполагается, что общее число включенных пациентов составит около 10 тыс. Расчет числа пациентов для исследования произвели с учетом оценки переносимости лечения препаратом эксфорж 5/160 мг или эксфорж 10/160 мг. Для выявления НЯ, встречающихся с частотой 1% в общей популяции пациентов с АГ (ожидаемая частота возникновения НЯ в общей популяции) с $p=0,05$ и точностью $\pm 20\%$, нужно, чтобы ожидаемое количество НЯ составило около 100. Для того чтобы оценить НЯ с ожидаемой частотой около 1% и 20% точностью (80% мощность исследования) потребуется около 10 тыс. пациентов, что и принято в данном исследовании за необходимое количество наблюдений. Таким образом, планируется получить данные по 10 тыс. пациентов, получавших лечение препаратом эксфорж 5/160 мг или 10/160 мг в рамках данной наблюдательной программы. При изучении переносимости этого

* Исследование одобрено Комитетом по этике при Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития 7 октября 2009 г., протокол №46.

График и план визитов программы ЭСКУЛАП

	1	2	3	4
Номер визита	1	2	3	4
Неделя	0	4	8	12
Информирование пациента и получение информированного согласия	X			
Характеристики пациента/демографическая информация	X			
Сердечно-сосудистые факторы риска	X			
Данные врача	X			
Настоящий клинический статус	X	X	X	X
Значения АД/ЧСС	X	X	X	X
Приверженность (оценка врача)	X	X	X	X
НЯ		X	X	X

лечения препаратами будут проводиться регистрация и оценка всех НЯ и СНЯ, возникших при их применении, независимо от причинно-следственной связи с принимаемым препаратом.

В наблюдательную программу включили пациентов (мужчин и женщин) с АГ, которые не достигли целевого уровня АД при лечении комбинацией ИАПФ или БРА с тиазидным/тиазидоподобным диуретиком и которым эта неэффективная терапия была отменена лечащим врачом и назначено лечение средне- и полноразовой фиксированной комбинацией БРА валсартана и АК амлодипина – препарат эксфорж 5/160 мг или 10/160 мг. Критериями исключения из исследования были только противопоказания, упомянутые в инструкции по применению препарата. Компания «Новартис Фарма» не предоставляла препарат для этой программы, так как его назначали лечащие врачи пациентов, включенных в программу, в условиях обычной клинической практики по зарегистрированному показанию к применению препарата.

Продолжительность наблюдения пациентов составляла около 3 мес, ожидаемый интервал между визитами к врачу – 1 мес. Программа была начата в феврале 2010 г., последний пациент был включен в программу в июле 2011 г. От каждого пациента лечащий врач получал следующую исходную информацию: возраст, пол, вес, рост, имеющиеся факторы риска (данные должны быть взяты из медицинской карты), дата установления диагноза АГ, сопутствующие заболевания (гиперхолестеринемия, гиперурикемия, ИБС, СД, гипертриглицеридемия, сердечная недостаточность, заболевания легких), предшествующий прием АГП: исходная комбинация ИАПФ или БРА с тиазидным/тиазидоподобным диуретиком, при применении которой не был достигнут контроль АД, назначенная АГТ (все препараты, назначенные пациенту на старте программы).

Осмотр пациента и измерение всех необходимых показателей должны были осуществляться при каждом визите. Масса тела (в верхней одежде и без обуви) должна быть измерена на 1-м визите. Значения массы тела округляются с точностью до килограмма в большую (если $\geq 0,5$ кг) или в меньшую (если $< 0,5$ кг) сторону. На 1-м визите должен быть измерен и рост пациента. Также при каждом визите необходимо выяснить у пациента наличие любых неблагоприятных признаков или симптомов за время, прошедшее с предыдущего посещения врача. Вся полученная информация должна быть зафиксирована в первичной документации и индивидуальной регистрационной карте.

В соответствии с обычной клинической практикой ожидалось, что последующие визиты будут осуществляться с ориентировочной частотой 1 раз в месяц после начала лечения препаратом эксфорж 5/160 мг или 10/160 мг. На визитах осу-

ществлялось измерение АД и ЧСС, регистрация проводимой АГТ (изменение дозировки, добавление диуретика), регистрация сопутствующей терапии и НЯ, а также приверженность пациента лечению. На 2-м визите (ориентировочно после 4 нед лечения) или на 3-м визите (ориентировочно после 8 нед лечения), если исходно был назначен эксфорж в дозе 5/160 мг и не был достигнут целевой уровень АД, было возможно увеличение дозы препарата до 10/160 мг и/или на усмотрение лечащего врача добавление диуретика. Если исходно была назначена полноразовая комбинация эксфорж 10/160 мг и не достигнут целевой уровень АД, возможно добавление диуретика на 2-м или 3-м визите. При измерении АД фиксировалось среднее из трех его измерений в положении сидя. Все последующие измерения проводятся на той руке, на которой исходно были получены большие значения АД. Следовало использовать все возможности для того, чтобы измерения АД у каждого пациента на визитах производились одним и тем же сотрудником, в одно и то же время дня с использованием одного и того же тонометра. Расчет и оценка общего сердечно-сосудистого риска производятся с использованием Российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ [1].

При завершении наблюдения на последнем визите дополнительно проводится оценка исследователем эффективности, переносимости и приверженности лечению препаратом эксфорж 5/160 мг или 10/160 мг и изучение продолжения терапии эксфоржем по окончании участия в программе.

В таблице приведен перечень изучаемых показателей; значком «X» отмечены посещения, когда проводится их оценка.

Пациент может прекратить участие в программе в следующих случаях:

- требование пациента с объяснением причины;
- решение врача;
- повторные отклонения от протокола программы;
- СНЯ (продолжение участия в программе представляет риск для пациента);
- пациент не получает терапию в течение более 7 дней последовательно;
- пациент не получает терапию в течение 4–6 последовательных дней и, по мнению врача, должен быть исключен из программы.

Полученные данные будут введены в единую статистическую базу данных и представлены в необходимом для анализа виде. Будет выполнен анализ данных всех пациентов, завершивших участие в программе, а также анализ популяции ITT (Intention To Treat Analysis – принявшие хотя бы одну таблетку препаратов эксфорж 5/160 мг или 10/160 мг). Выбор статистических тестов будет определяться наличием и полнотой полученных данных. Изначально будет проведен унивариант-

ный анализ всех показателей с целью описания исходных характеристик данных, разброса, центральной тенденции и др. Затем все показатели будут сравниваться по подгруппам. Динамика АД и ЧСС представляет собой количественную переменную, что требует использования методов типа ANOVA. Номинальные переменные (например, показатели удовлетворенности врачом и пациентом) будут изучены методом χ^2 .

Все пациенты, получившие хотя бы одну дозу изучаемых препаратов, будут включены в оценку безопасности. Последнее наблюдение будет использовано для заполнения последующих в случае выпадения пациента из программы или пропущенных визитов для первичных переменных эффективности. Все пациенты, для которых получено по меньшей мере одно значение переменной эффективности на фоне лечения, будут включены в анализ ИТТ в зависимости от назначенного лечения. Для всех тех случаев, когда информация не представлена в свете отсутствующих данных, в качестве параметра оценки будут использованы данные, полученные в предшествующий день (Last observation carried forward method-LOCF). Все пациенты, которые завершили лечение по плану, будут включены в анализ по протоколу РР (per protocol analysis). Все эти случаи, в которых пациенты завершили период лечения, будут включены в этот анализ, даже если будет временное прекращение лечения в течение периода лечения.

Будут проанализированы следующие параметры:

- демографические показатели (раса, возраст, пол, рост, масса тела, индекс массы тела, статус курения);
- медицинский анамнез (ИБС, СД, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, гипертриглицеридемия в анамнезе, предшествующая АГТ, сопутствующая терапия и причина ее назначения);
- жизненно важные показатели (АД, ЧСС);
- первичная оценка эффективности (изменение САД и ДАД) для всех пациентов и по подгруппам;
- вторичная оценка эффективности (изменение АД и ЧСС от визита к визиту, оценка достижения целевого уровня АД) для всех пациентов и по подгруппам;

- оценка безопасности (НЯ, СНЯ);
- завершение лечения (завершение участия в программе).

На 1 ноября 2011 г. набор в программу закончен и собраны данные о 8589 пациентах. Результаты и выводы программы будут опубликованы по завершении статистической обработки данных.

Исследование проводится при поддержке компании Новартис Фарма, Россия.

Литература

1. *Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 3–25.*
2. *Леонова МВ, Белоусов ДЮ, аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР III. Системные гипертензии. 2010; 1: 8–15.*
3. *Poldermans D, Glazes R, Kargiannis S et al. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension. Clin Ther 2007; 29: 279–89.*
4. *Trenkwalder P, Schaetzel R, Borbas E et al. Combination of amlodipine 10 mg and valsartan 160 mg lowers blood pressure in patients with hypertension not controlled by an ACE inhibitor/CCB combination. Blood Press 2008; 2 (Suppl): 13–21.*
5. *Недогода С.В., Чаляби Т.А., Цома В.В. и др. Возможности препарата Эксфорж и его комбинации с флувастатином в улучшении сосудистой эластичности у пациентов с артериальной гипертензией и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Cons. Med. 2009; 11 (5): 37–42.*
6. *Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008; 359 (23): 2417–28.*
7. *Карпов Ю.А., Чазова И.Е., Вигдорчик А.В. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертонии в условиях реальной клинической практики: результаты Российского наблюдательного исследования ЭКСТРА-2. Системные гипертензии. 2010; 4: 14–21.*

— * —

Этой осенью юбилей Ирины Евгеньевны Чазовой – доктора медицинских наук, профессора, Лауреата премии Правительства РФ в области науки и техники, президента Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, вице-президента Всероссийского научного общества кардиологов, вице-президента Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, директора Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ Российского кардиологического научно-производственного комплекса министерства здравоохранения и социального развития РФ.

После окончания I Московского медицинского института им. И.М.Сеченова обучалась в клинической ординатуре по кардиологии во Всесоюзном кардиологическом научном центре Академии медицинских наук. С этого времени вся жизнь Ирины Евгеньевны неразрывно связана с кардиологией и родным институтом, где она прошла путь от лаборанта отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности до директора Института клинической кардиологии. До этого как соискатель успешно защитила сначала кандидатскую, а потом и докторскую диссертации, стала профессором. Ирина Евгеньевна впервые в СССР начала заниматься лечением пациентов с очень редким и тяжелым заболеванием – первичной легочной гипертензией. Ирина Евгеньевна разрабатывала алгоритмы диагностики и лечения легочной гипертензии еще в то время, когда помочь этим пациентам было практически невозможно. Несколько лет тому назад по ее инициативе был создан и успешно работает регистр больных первичной легочной гипертензией. Возглавив отдел системных гипертензий в 1999 году, Ирина Евгеньевна организовала проведение школ для врачей по диагностике и лечению артериальной гипертензии, была инициатором создания Национальных рекомендаций по ведению этих пациентов.

Ее ученики – бывшие ординаторы и аспиранты, а ныне опытные клиницисты, кандидаты и доктора наук – работают во многих городах России и даже за ее рубежами. Вся жизнь этого неординарного человека связана с поиском наиболее эффективных методов профилактики, диагностики и лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Монографии, учебные пособия и сотни научных статей оказали значительную роль в становлении тысяч кардиологов, работающих сегодня в практическом здравоохранении.

Ирина Евгеньевна всегда открыта для общения с коллегами и даже незнакомыми людьми. Природное обаяние и интеллигентность, такт и доброжелательность, эрудиция и ответственность, открытость, душевность и глубокая порядочность по отношению к коллегам, зачастую проживающим в разных городах и странах, к пациентам как в нашей стране, так и за рубежом. Несмотря на административные обязанности, Ирина Евгеньевна прежде всего врач и судьба больного человека была и остается ее главной целью.

А дома Ирина Евгеньевна строгая мама и любящая бабушка, посвящающая немного свободное время общению с дочерью и внучкой. Человек, готовый прийти на помощь не только родным и близким, но и незнакомым людям в любое время дня и ночи, независимо от обстоятельств и собственных проблем. Человек, рядом с которым можно согреться и отдохнуть душой, который о тебе всегда помнит и беспокоится.

Глубокоуважаемая Ирина Евгеньевна, от всей души поздравляем Вас с юбилеем!

Доброго Вам здоровья и личного счастья! Благополучия и душевного комфорта! Новых творческих успехов и дальнейшей плодотворной работы на благо медицины и отечественного здравоохранения!

***Редколлегия и читатели журнала
«Кардиологический вестник»***



***К юбилею
директора института
клинической кардиологии
им. А.Л.Мясникова
Ирины Евгеньевны
Чазовой***

Инструкция для авторов журнала «Кардиологический вестник»

(составлена с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных международным комитетом редакторов медицинских журналов)

Журнал «Кардиологический вестник» публикует статьи по всем проблемам заболеваний внутренних органов, а также по смежным проблемам с другими медицинскими специальностями.

В журнале публикуются передовые и оригинальные статьи, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Общие правила

Рукопись статьи должна быть представлена в 2 экземплярах, напечатанных стандартным шрифтом 14 через 1,5 интервала на одной стороне белой бумаги формата А4 (210x295 мм) с полями 2,5 см по обе стороны текста. Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) резюме (на русском и английском языках); 3) ключевые слова (на русском и английском языках); 4) введение; 5) материалы и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) таблицы; 9) подписи к рисункам; 10) иллюстрации; 11) библиографию. Страницы должны быть пронумерованы. Все материалы следует представлять также на электронном носителе.

К рукописи необходимо приложить официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должны находиться виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Титульный лист должен содержать: 1) название статьи – информативное и достаточно краткое; 2) фамилии, полностью имена и отчества, места работы, должности и телефоны каждого автора; 3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнена работа; 4) фамилию, имя, отчество (на русском и английском языках), полный почтовый адрес и E-mail, номер телефона (факса) автора, ответственного за контакты с редакцией; 5) колонтитул (сокращенный заголовок) для помещения вверху страницы в журнале.

Резюме следует печатать на отдельной странице, оно должно быть структурированным: а) цель исследования; б) материалы и методы; в) результаты; г) заключение. Объем резюме – не более 200–250 слов. На этой же странице помещают «ключевые слова» (от 3 до 10), способствующие перекрестному индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Текст. Объем оригинальной статьи не должен превышать 8–10 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 3–4 страниц. Объем лекций и обзоров – не более 12–15 страниц, перед текстом должна быть аннотация.

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру.

Введение. В нем формулируются цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках просьба указывать производителя и страну, где он находится.

Результаты. Их необходимо представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, необходимо упоминать только наиболее важные. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией нужно представлять на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

Место, где в тексте будут находиться рисунок или таблица, нужно отметить на поле страницы квадратом с номером рисунка или таблицы.

Обсуждение. Необходимо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждении можно включить обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Таблицы. Каждую таблицу следует печатать на отдельной странице через 1,5 интервала; она должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, необходимо размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные

для представления вариабельности данных и достоверности различий.

Подписи к иллюстрациям. Печатаются на отдельной странице через 1,5 интервала с нумерацией арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения.

Иллюстраций (рисунки, диаграммы, фотографии) должны быть представлены в 2 экземплярах (фотографии на глянцевой бумаге). На оборотной стороне рисунков мягким карандашом следует указать фамилию автора (только первого, если авторов несколько), номер рисунка, обозначение верха рисунка. Рисунки не должны быть перегружены текстом.

Библиография (список литературы) печатается на отдельном(ых) листе(ах) через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылки на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов – в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки следует обозначать арабскими цифрами в квадратных скобках. В списке литературы не рекомендуются включать диссертационные работы, поскольку ознакомление с ними затруднительно.

Порядок составления списка следующий: а) автор(ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминают всех авторов (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах – трех первых авторов и добавляют «и соавт.» (в иностранной литературе – «et al.»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках – «ed.»).

В библиографическом описании книги (после ее названия) приводятся место издания, после двоеточия – название издательства, после точки с запятой – год издания. Если ссылка дана на главу из книги, сначала упоминают авторов и название главы, после точки с заглавной буквы ставят «В»: («1n») и фамилию(и) автора(ов) или редактора, затем название книги с выходными данными.

В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой – номер отечественного журнала (для иностранных журналов – № тома, в скобках – № журнала), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц.

Примеры

КНИГИ

1. Николс ЭД. Сердце и система циркуляции. В кн.: Даугирдас Д.Т. (ред.). Руководство по диализу: Пер. с англ. Тверь: Трида, 2003.
2. Ноздрачев АД. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. В кн.: Чазов Е.И. (ред.) Болезни органов кровообращения. М.: Медицина, 1997; с. 8–89.
3. Ringsven MR, Bond. Gerontology and leadership skills for nurses 2nd ed. Albany (N.Y.): Delmar Publishers, 1996.
4. Philips SY, Wisnant YP. Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM (eds.). Hypertension: pathophysiology 1995; 465–78.

ЖУРНАЛЫ

1. Галкин ВА. Усовершенствование поликлинической терапевтической помощи – актуальная задача здравоохранения. Тер. арх. 2005; 1: 6–8.
2. Thom T, Haase N, Rosamond W et al. Heart disease and stroke statistics: 2006 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2006; 113: 85–151.

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, присылать нельзя.

Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

Календарь проведения научных мероприятий

Calendar of Scientific Events

Российские научные мероприятия 2011–2012 гг.

Октябрь

27–28

Научно-практическая конференция
КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ-2011
<http://www.scardio.ru/congresses/russian0028E/default.asp>
Самара

Ноябрь

23–24

Всероссийская конференция
«Неотложная кардиология-2011»
<http://www.cardioweb.ru/>
Москва

Декабрь

6–7

XVII международная конференция
«Тромбозы, кровоточивость, ДВС-синдром:
современные подходы к диагностике и лечению»
<http://www.scardio.ru/congresses/russian002CD/default.asp>
Москва

Март 2012 г.

5–7

VIII Всероссийская научно-практическая конференция
Российского общества по артериальной гипертензии
www.gipertonik.ru
Москва

Международные научные мероприятия 2011–2012 гг.

Май

20–21

Европейский конгресс по неотложной
кардиологической помощи
<http://www.cardiosource.org/Certified-Education/Courses-and-Conferences/2011/May-2011/ERCV-Care.aspx>
Чикаго, США

27–28

Аритмии и сердечная недостаточность:
новый взгляд и технологические достижения
<http://www.rhythmcongress.com/>
Марсель, Франция

Июнь

17–20

21-й Европейский конгресс по гипертензии
www.eshonline.org
Милан, Италия

Октябрь–ноябрь

20–21

II Евразийский конгресс кардиологов
и Национальный конгресс кардиологов
<http://cardioweb.ru/news/page/99>
Минск, Беларусь

23–26

9-й Международный конгресс
по заболеваниям коронарных артерий
<http://www2.kenes.com/icad2011/pages/home.aspx>
Венеция, Италия

30–1

7-я Международная конференция
по интенсивной кардиологии
<http://www.isas.co.il/cardiac-care2011>
Тель-Авив, Израиль

Декабрь

7–10

EUROECHO 2011
<http://www.escardio.org/congresses/euroecho2011/>
Будапешт, Венгрия

Апрель 2012 г.

26–29

Ежегодный конгресс европейского общества
по артериальной гипертензии-2012
www.eshonline.org
Лондон, Великобритания

Май 2012 г.

3–5

EuroPrevent
<http://www.escardio.org/congresses/europrevent-2012/Pages/welcome.aspx>
Дублин, Ирландия

19–20

Ежегодная научная конференция американского
общества по артериальной гипертензии-2012
<http://www.ash-us.org/Scientific-Meetings.aspx>
Нью-Йорк, США

19–22

Ежегодный конгресс общества
по сердечной недостаточности
<http://www.escardio.org/congresses/hf2012/Pages/welcome.aspx>
Белград, Сербия

Внимание, опечатка!

Редакция приносит искренние извинения авторскому коллективу (КА.Зыков, Э.Ю.Нуралиев, Е.И.Казначеева, Т.В.Кузнецова, Е.Б.Ярлова, В.П.Масенко, В.В.Кухарчук от имени исследовательской группы «Атеросклероз и воспаление») статьи «Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией. Сообщение II. Биохимические, иммунологические и клинические аспекты», опубликованной в журнале «Кардиовестник» №1, 2011 г., за допущенные в таблицах 4 и 5 (с. 26) ошибки.

Таблица 4. Динамика уровней гуморальных медиаторов воспаления и цитокинов у больных с ОКС

Показатели	Исходно	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес	30 мес	36 мес
вЧСРБ (n=40)							
медиана	2,93	1,39	1,31	1,23	1,19	1,04	1,17
квартили	1,13–6,25	0,71–2,23	0,75–2,29	0,64–3,40	0,60–2,49	0,65–2,37	0,84–1,82
*Р значения		0,02	0,03	0,006	0,001	0,001	0,046
sVCAM-1 (n=44)							
медиана	1030,3	830,0	960,0	1150	674,6	680,1	615,2
квартили	786,5–1192,25	650,0–1309,0	665,2–1224,0	701,2–1425,0	558,1–926,7	610,0–790,0	488,3–767,3
*Р значения		0,98	1,0	0,69	0,000095	0,00004	0,00002
Неоптерин (n=40)							
медиана	5,64	6,90	5,20	5,31	4,79	5,57	3,45
квартили	4,81–7,79	5,32–8,38	3,93–7,25	4,66–6,80	2,78–7,34	4,97–6,97	2,74–2,55
*Р значения		0,14	0,99	0,97	0,27	0,99	0,000003
МСР-1 (n=40)							
медиана	242,65	279,70	251,10	319,60	310,25	290,40	361,00
квартили	96,58–392,0	191,75–320,15	208,35–324,70	243,10–414,00	269,15–379,50	217,25–264,25	287,45–445,45
*Р значения		1,0	0,99	0,006	0,078	0,59	0,0003

Примечание: вЧСРБ – мг/л, sVCAM-I – нг/мл, неоптерин – нмоль/л, ИI-6 – пг/мл, МСР-1 пг/мл. *Сравнения с исходным уровнем Р значения для критерия Даннета.

Таблица 5. Динамика уровней гуморальных медиаторов воспаления и цитокинов у больных со СС

Показатели	Исходно	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес	30 мес	36 мес
вЧСРБ (n=40)							
медиана	1,25	1,47	1,16	1,93	1,88	1,30	1,89
квартили	0,56–3,93	0,44–4,01	0,69–3,04	0,63–3,19	0,48–3,56	0,69–4,64	0,77–4,47
*Р значения		0,98	0,99	0,99	0,85	0,80	0,98
sVCAM-1 (n=41)							
медиана	753,5	790,0	830,1	777,6	660,9	729,0	630,9
квартили	468,0–1038,0	675,0–1010,5	545,1–1103,5	587,3–1215,0	546,8–955,2	636,0–839,0	527,4–682,7
*Р значения		0,43	0,47	0,38	0,99	0,99	0,17
Неоптерин (n=40)							
медиана	6,22	6,78	5,31	5,35	5,67	5,92	3,40
квартили	5,27–7,53	5,72–7,57	4,17–7,52	4,25–6,93	3,0–7,0	5,0–7,0	2,73–4,84
*Р значения		0,9	0,16	0,05	0,18	0,64	0,00002
МСР-1 (n=40)							
медиана	302,35	265,50	280,15	362,85	365,20	309,70	341,10
квартили	101,49–382,05	222,75–324,30	226,40–359,55	299,65–414,73	247,75–404,90	224,15–373,80	263,30–445,4
*Р значения		1,0	0,98	0,017	0,034	0,54	0,009

Примечание: вЧСРБ – мг/л, sVCAM-I – нг/мл, неоптерин – нмоль/л МСР-1 – пг/мл). *Сравнения с исходным уровнем Р значения для критерия Даннета.

* —————