

КРЕМЛЕВСКАЯ МЕДИЦИНА

К Л И Н И Ч Е С К И Й В Е С Т Н И К

Год 410-летия Кремлевской медицины

Ежеквартальный научно-практический журнал

Год издания 17-й

Ответственные за выпуск номера:

д.м.н. А.М. Мкртумян,
профессор Б.А. Сидоренко

ТЕМАТИЧЕСКИЙ ВЫПУСК:

КАРДИОЛОГИЯ

Главный редактор: д.м.н., профессор, академик РАН и РАМН,
заслуженный врач и заслуженный деятель науки РФ **С.П. Миронов**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

А. Т. АРУТЮНОВ – д.м.н., профессор,
заслуженный врач РФ

Е. Е. ГОГИН – д.м.н., профессор
член-корреспондент РАМН,
заслуженный деятель науки РФ

Е. Н. ЗАРУБИНА – д.м.н., профессор

А. В. ЗУБАРЕВ (отв. секретарь) – д.м.н.,
профессор

В. Ф. КАЗАКОВ – д.м.н., профессор,
заслуженный врач РФ

Н. Н. МАЛИНОВСКИЙ – д.м.н., профессор,
академик РАМН

О. Н. МИНУШКИН – д.м.н., профессор,
заслуженный врач РФ

А. М. МКРТУМЯН (зам. глав. редактора) –
д.м.н.

В. Е. НОНИКОВ – д.м.н., профессор,
заслуженный врач РФ

Г. З. ПИСКУНОВ – д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАМН,
заслуженный деятель науки РФ

Н. Б. ТРОИЦКАЯ – к.м.н.,
заслуженный врач РФ

П. С. ТУРЗИН – д.м.н., профессор,
заслуженный врач РФ

В. П. ФОМИНЫХ – к.м.н., заслуженный врач РФ

В. И. ШМЫРЕВ – д.м.н., профессор,
заслуженный врач РФ

**Издатель – ФГУ “Учебно-научный
медицинский центр”**

**Управления делами Президента
Российской Федерации**

2 апрель – июнь 2010 г.

CONTENTS
to the journal "Kremljovskaya
Medicina. Clinichesky Vestnik"
No 2, 2010

CARDIOLOGY

Ciliary Arrhythmia

Zateishnikov D.A., Zotova I.V., Dankovtzeva E.N.,
Sidorenko B.A.

**6 Clinical and genetic aspects of ciliary
arrhythmia: modern state-of-art**

Donetskaya O.P., Osmolovskaya V.S., Baklanova T.N.,
Reznichenko N.E., Yevdokimova M.A., Krasilnikova E.S.,
Dankovtzeva E.N., Glezer M.G., Tereschenko S.N.,
Sidorenko B.A., Zateishnikov D.A.

**11 Prognostic value of ciliary arrhythmia
in patients after an acute coronary
syndrome**

Minushkina L.O., Gorshkova E.S., Mankhajeva B.B.,
Saveljeva E.G., Kochkina M.S., Brovkin A.N., Nikishin A.G.,
Zateishnikova A.A., Nosikov V.V., Zateishnikov D.A.

**20 Genetic aspects of individual
sensitivity to Betaxolol in patients
with hypertensive disease and ciliary
arrhythmia**

Hypertensive disease

Minushkina L.O., Gorshkova E.S., Brovkin A.N.,
Brazhnik V.A., Nosikov V.A., Zateishnikov D.A.

**26 Association of Beta-adrenoreceptor,
Connexin-40 and potassium channel
KCNH2 genes with left ventricle
myocardium hypertrophy in patients
with hypertensive disease**

Luneva Yu.V., Kobzeva G.D., Shilina G.Yu., Chernishkov E.V.,
Povetkin S.V.

**31 Comparative characteristics of
pharmacodynamic effects of
Phozinopril and Lizinopril in patients
with arterial hypertension**

СОДЕРЖАНИЕ
журнала «Кремлевская медицина.
Клинический вестник»
№2, 2010

КАРДИОЛОГИЯ

Мерцательная аритмия

Затейщиков Д.А., Зотова И.В., Данковцева Е.Н.,
Сидоренко Б.А.

**6 Клинические и генетические аспекты
мерцательной аритмии:
современное состояние проблемы**

Донецкая О.П., Осмоловская В.С., Бакланова Т.Н.,
Резниченко Н.Е., Евдокимова М.А., Красильникова Е.С.,
Данковцева Е.Н., Глезер М.Г., Терещенко С.Н.,
Сидоренко Б.А., Затейщиков Д.А.

**11 Прогностическое значение
мерцательной аритмии у больных
после перенесенного острого
коронарного синдрома**

Минушкина Л.О., Горшкова Е.С., Манхаева Б.Б.,
Савельева Е.Г., Кочкина М.С., Бровкин А.Н., Никитин А.Г.,
Затейщикова А.А., Носиков В.В., Затейщиков Д.А.

**20 Генетические аспекты
индивидуальной чувствительности к
бетаксололу у больных
гипертонической болезнью
и мерцательной аритмией**

Гипертоническая болезнь

Минушкина Л.О., Горшкова Е.С., Бровкин А.Н.,
Бразжник В.А., Носиков В.А., Затейщиков Д.А.

**26 Ассоциация генов бета-
адренорецепторов, коннексина-40
и калиевого канала KCNH2 с
гипертрофией миокарда левого
желудочка у больных
гипертонической болезнью**

Лунева Ю.В., Кобзева Г.Д., Шилина Г.Ю., Чернышков Е.В.,
Поветкин С.В.

**31 Сравнительная характеристика
фармакодинамических эффектов
фозиноприла и лизиноприла
у больных с артериальной
гипертонией**

Сердечная недостаточность

Савина Н.М., Александрова А.Ю.

33 Эволюция подходов к лечению хронической сердечной недостаточности

Панфилова Е.Ю., Резниченко Н.Е., Данковцева Е.Н., Баринов В.Г., Затеищikov Д.А.

38 Биомаркер поражения почек цистатин «С» ассоциирован с тяжестью сердечной недостаточности у больных с нарушением систолической функции левого желудочка

Cardiac insufficiency

Savina N.M., Alexandrova A.Yu.

33 Evolution of approaches for treating chronic cardiac insufficiency

Panfilova E.Yu., Reznichenko N.E., Dankovtzeva E.N., Barinov V.G., Zateischikov D.A.

38 Renal injury biomarker cistatin "C" and its association with the severity of cardiac insufficiency in patients with impaired systolic function of the left ventricle

Ишемическая болезнь сердца

Королева О.С., Бровкин А.В., Никитин А.Г., Азизова О.А., Носиков В.В., Затеищikov Д.А.

42 Ассоциация генетических маркеров с липидными и нелипидными эффектами аторвастатина у больных с ранней ишемической болезнью сердца

Сильченко Н.С., Насникова И.Ю., Морозов С.П.

50 Низкодозовая МСКТ коронарных артерий с проспективной кардиосинхронизацией

Гришин А.М., Громов С.Г., Радова Н.Ф., Груздев А.К., Алехин М.Н., Сидоренко Б.А.

55 Ультразвуковое исследование легких для выявления внесосудистой жидкости у больного инфарктом миокарда с острой левожелудочковой недостаточности

Ischemic heart disease

Koroleva O.S., Brovkin A.V., Nikitin A.G., Azizova O.A., Nosikov V.V., Zateischikov D.A.

42 Association of genetic markers with Atorvastatin lipid and nonlipid effects in patients with early ischemic heart disease

Silchenko N.S., Nasnikova I.Yu., Morosov S.P.

50 Low-dosage multispiral computerized tomography of coronary arteries with perspective cardiosynchronisation

Grishin A.M., Gromov S.G., Radova N.F., Gruzdev A.K., Alekhin M.N., Sidorenko B.A.

55 Lung ultrasound examination for revealing extravascular fluid in patients with myocardial infarction and acute left ventricle insufficiency

Легочная гипертензия

Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Талызина И.В., Батыралиев Т.А., Арыстанова А., Ниязова-Карбен З.А.

57 Новая классификация и современные подходы к лечению легочной артериальной гипертензии

Алехин М.Н., Затеищikova А.А., Киселев Д.Г., Шаврин И.В., Привалов Д.В., Вторушин Д.В., Антонова Л.Н., Сидоренко Б.А., Затеищikov Д.А.

64 Значение эхокардиографической оценки нижней полой вены для

Pulmonary hypertension

Preobrazhensky D.V., Sidorenko B.A., Talizina I.V., Batiraliyev T.A., Aristanova A., Nijazova-Karben Z.A.

57 New classification and modern approaches to the treatment of pulmonary arterial hypertension

Alekhin M.N., Zateischikova A.A., Kiselev D.G., Shavrin I.V., Privalov D.V., Vtorushkin D.V., Antonova L.N., Sidorenko B.A., Zateischikov D.A.

64 Importance of echocardiographic postcava evaluation for calculations

of average pressure in the pulmonary artery in patients with chronic obstructive lung disease

Syncopal states

Stazhadze L.L., Maximov V.R., Bulanov N.A., Bazarova M.B., Berkovich N.M.

68 Diagnostics of syncopal states at pre-hospital stage

MISCELLANEA

Radial diagnostics

Filistejev P.A., Nasnikova I.Yu., Morozov S.P.

71 Possibilities of CT-artrography in knee joint trauma

Brekhov E.I., Vitko N.K., Korobov M.V., Ovchinnikov V.Yu.

77 Computerized tomography in the diagnostic algorithm of obturation ileus of tumoural genesis

Gorbunova V.A., Odintzova A.S., Matjakin G.G.

80 Radial diagnostics and target therapy in disseminated cancer of uterine cervix

Rheumatology

Kukushkina E.V., Mozgovaja Y.E., Romanov A.I.

84 To the research on the activity of enzymes in the guanylic branch of purine metabolism in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis

Romanov A.I., Shilova L.N., Yemeljanov N.N., Gontar I.P.

87 Clinico-immunological laws in different pathogenic variants of Raynaud's syndrome

расчета среднего давления в легочной артерии у больных хронической обструктивной болезнью легких

Синкопальные состояния

Стажадзе Л.Л., Максимов В.Р., Буланова Н.А., Базарова М.Б., Беркович Н.М.

68 Диагностика синкопальных состояний на догоспитальном этапе

РАЗНОЕ

Лучевая диагностика

Филистеев П.А., Насникова И.Ю., Морозов С.П.

71 Возможности КТ-артрографии при травме коленного сустава

Брехов Е.И., Витько Н.К., Коробов М.В., Овчинников В.Ю.

77 Роль компьютерной томографии в алгоритме диагностики обтурационной кишечной непроходимости опухолевого генеза

Горбунова В.А., Одинцова А.С., Матякин Г.Г.

80 Лучевая диагностика и таргетная терапия диссеминированного рака шейки матки

Ревматология

Кукушкина Е.В., Мозговая Е.Э., Романов А.И.

84 К исследованию активности энзимов гуаниловой ветви пуринового метаболизма в периферической крови больных ревматоидным артритом

Романов А.И., Шилова Л.Н., Емельянов Н.Н., Гонтарь И.П.

87 Клинико-иммунологические закономерности при разных патогенетических вариантах синдрома Рейно

Гастроэнтерология

Минушкин О.Н., Зверков И.В., Володин Д.В.,
Балыкина В.В., Шулешова А.Г.

90 Особенности комплексной терапии трудно рубцующихся гастродуоденальных язв

Эндокринология

Стажадзе Л.Л., Максимов В.Р., Буланова Н.А.,
Базарова М.Б., Беркович Н.М.

93 Неотложные состояния при сахарном диабете на догоспитальном этапе

Манушарова Р.А., Черкезова Э.И., Чочаева Е.М.

96 Консервативная терапия миомы матки

Неврология

Шмырев В.И., Васильев А.С., Рудас М.С., Евдокимов А.Г.

101 Ведение пациентов с когнитивными нарушениями сосудистого генеза

Медицинские технологии

Миронов С.П., Арутюнов А.Т., Егорова И.А.,
Коровкин В.П., Мкртумян А.М., Турзин П.С., Евтухов А.Н.

105 Новые медицинские технологии Кремлевской медицины, имеющие монопольное изобретательское право

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК)
Министерства образования и науки РФ журнал
“Кремлевская медицина. Клинический вестник”
включен в Перечень ведущих рецензируемых научных
журналов и изданий, выпускаемых в Российской
Федерации, в которых рекомендована публикация
основных результатов диссертационных исследований
на соискание ученых степеней доктора и кандидата
наук.

Сдано в набор 02.07.2010 г.

Подписано в печать 25.08.2010 г.

Формат 62х94 1/8. Бумага мелов. Печать офсетная.

Авт. листов 10,1. Усл. печ. листов 12. Тир. 1000. Зак. 0000

Лицензия ПД № 00987 от 6 марта 2001 года

Полиграфическое исполнение журнала —
Филиал ФГУП Издательство «Известия»
Управления делами Президента
Российской Федерации —
Спецпроизводство

Gastroenterology

Minushkin O.N., Zverkov I.V., Volodin D.V., Balikina V.V.,
Shuleshova A.G.

90 Peculiarities of complex therapy in gastroduodenal ulcers with difficult cicatrization

Endocrinology

Stazhadze L.L., Maximov V.R., Bulanov N.A.,
Bazarova M.B., Berkovich N.M.

93 Urgent states in patients with diabetes mellitus at the pre-hospital stage

Manusharova R.A., Cherkezova E.I., Chochajeva E.M.

96 Conservative therapy in uterine myoma

Neurology

Shmirjev V.I., Vasiljev A.S., Rudas M.S., Yevdokimov A.G.

101 Care for patients with cognitive disorders of vascular genesis

Medical technologies

Mironov S.P., Arutjunov A.T., Yegorova I.A., Korovkin V.P.,
Mkrumjan A.M., Turzin P.S., Yevtukhov A.N.

105 New Kremlin Medicine medical technologies having a monopolistic inventive right

Журнал зарегистрирован в Министерстве печати
и информации

Российской Федерации под названием «Кремлевская
медицина. Клинический вестник»

Свидетельство о регистрации № 0111042 от 19.03.1998 г.
перерегистрирован 18.11.2005 г.

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-22382

Подписной индекс в каталоге Роспечати 36300

Адрес редакции:

121359, Москва, улица Маршала Тимошенко, 21

Тел.: (499) 140-21-67

Факс: (499) 149-58-27

WWW:<http://www.pmc.ru/Vestnik/Vestnik.html>

Зав. редакцией А.П. Якушенкова

Клинические и генетические аспекты мерцательной аритмии: современное состояние проблемы

Д.А. Затейщиков, И.В. Зотова, Е.Н. Данковцева, Б.А. Сидоренко

ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Мерцательная аритмия (МА) — одно из наиболее распространенных и изученных нарушений ритма сердца, встречающееся в 10 раз чаще, чем все остальные варианты пароксизмальной наджелудочковой тахикардии. Огромное количество больных и отчетливое влияние на прогноз жизни делает МА не только медицинской, но и социальной проблемой. Выявление факторов, предрасполагающих к ее развитию, и факторов риска ее осложнений — одно из наиболее активно разрабатываемых направлений в кардиологии. Статья посвящена проблеме исследования факторов риска и диагностики внутрисердечного тромбоза у больных мерцательной аритмией. Рассмотрены основные генетические предикторы, ассоциированные с риском тромбоэмболических осложнений при мерцательной аритмии. Проведен анализ прогностической значимости мерцательной аритмии у больных с острым коронарным синдромом. Приведены основные подходы к проведению антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: мерцательная аритмия, тромбоэмболическая терапия, ген, антикоагулянты.

Ciliary arrhythmia (CA) is one of the most wide-spread and well-studied disorders in the cardiac rhythm which is met 10 times more frequent than other variations of paroxysmal supraventricular tachycardia. A huge number of patients and evident unfavourable impact at life prognosis makes CA not only a medical problem but also a social one. Revealing risk factors causing this pathology and its complications is one of the most active directions in modern cardiology. The present article analyzes researches on CA risk factors and diagnostics of intra-atrial thrombosis in patients with ciliary arrhythmia. Main genetic predictors associated with risks of CA thromboembolic complications are analyzed as well. CA prognostic importance in patients with acute coronary syndrome has been assessed. Main approaches to anticoagulant therapy are outlined.

Key words: Ciliary arrhythmia, thromboembolitic therapy, genes, anticoagulants.

Мерцательная аритмия (МА) — одно из наиболее распространенных и изученных нарушений ритма сердца, встречающееся в 10 раз чаще, чем все остальные варианты пароксизмальной наджелудочковой тахикардии. Огромное количество больных и отчетливое влияние на прогноз жизни делает МА не только медицинской, но и социальной проблемой. Выявление факторов, предрасполагающих к ее развитию, и факторов риска ее осложнений — одно из наиболее активно разрабатываемых направлений в кардиологии.

Роль МА у больных, перенесших острый коронарный синдром

Риск развития неблагоприятного исхода после обострения ишемической болезни сердца увеличивается существенно. Особенно это касается тех больных, у кого период обострения осложнился развитием МА. Нами было изучено прогностическое значение различных форм МА у больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС). Нами обследованы больные, проходившие лечение в нескольких стационарах г. Москвы в связи с ОКС [1]. Частота развития пароксизмальной формы МА в первые 10 суток от развития ОКС составила 4,0%, постоянная форма МА была диагностирована при поступлении у 3,5% больных. Нами проведен анализ прогностической значимости различных форм МА в отношении отдаленного прогноза у больных, перенесших ОКС. Данная проблема находила отражение в нескольких крупных международных регистрах больных с ОКС,

однако практически отсутствуют данные, полученные на российской популяции. Выявлено, что время до достижения конечной точки было минимальным у больных с пароксизмом МА, развившимся в течение первых 10 дней от развития ОКС, по сравнению с больными с синусовым ритмом — 514 дней. Относительный риск наступления любой конечной точки (фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, фатальный и нефатальный инсульт, нестабильная стенокардия, смерть от других причин) у этих больных по сравнению с синусовым ритмом был выше и составил 1,75 (95% CI 1,284–2,393 $p < 0,001$). После проведения многофакторного анализа пароксизм МА продолжал оставаться значимым фактором, связанным с неблагоприятным прогнозом, наряду с перенесенным ранее инфарктом миокарда и потребностью в применении тиазидных диуретиков. Ограничением настоящего исследования является тот факт, что мы не проводили непрерывного мониторирования ЭКГ в течение установленного протоколом исследования срока для регистрации пароксизмов МА (первые 10 дней от развития ОКС). Более того, часть больных поступала в стационар не с первого дня ОКС. Таким образом, из поля зрения исследователей, вероятнее всего, выпала определенная часть эпизодов МА, не сопровождавшихся развитием симптомов или имевших место в течение очень короткого времени. Тем не менее, результаты исследования могут расцениваться как достоверные именно в связи с тем, что все выявленные факты получены на группе больных, поступавших в обычные кардиологические отделения и

не отбирившихся для участия в исследовании по каким-либо специальным признакам, — то есть на тех больных с которыми кардиологам и приходится работать в рутинной клинической практике.

Внутрисердечный тромбоз у больных с МА

Образование тромба в левом предсердии (ЛП) у больных, имеющих МА, до сих пор составляет важную медицинскую проблему, имеющую как клиническое, так и социальное значение. Тромбообразование в ЛП является одной из основных причин развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у больных с МА. Частота развития ишемических инсультов у больных с МА, не получающих антитромботической терапии, составляет в среднем 4,5% в год и увеличивается с возрастом. В исследовании Framingham Heart Study риск инсультов, предположительно связанных с наличием МА, увеличился с 1,5% в группе больных 50–59 лет до 23,5% (!) в группе 80–89 лет [2].

Диагностика внутрисердечного тромбоза у больных с МА

По данным международных регистров частота обнаружения тромбов в ЛП при МА колеблется около 10% (8–16%) [3, 4]. Более 90% тромбов локализованы в ушке ЛП (УЛП) [5, 6].

В нашей работе было обследовано 114 больных, поступивших в Городскую клиническую больницу №51 г. Москвы по поводу МА, продолжавшейся к моменту поступления более 48 часов [7]. Критериями отбора больных служили возможность проведения чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) и планируемая кардиоверсия. Среди обследованных больных тромб в УЛП обнаружен у 25% больных, что существенно выше, чем частота обнаружения тромбов в УЛП в других исследованиях. Таким образом, реальная частота обнаружения тромба и, возможно, развития ТЭО у госпитализированных больных может быть значительно больше, чем принято считать на основании данных международных регистров.

Врачи часто ставят знак равенства между риском ТЭО и наличием тромба в ЛП. Во многих случаях это действительно так. Примерно у 75% больных, у которых ишемический инсульт развился на фоне МА, удается выявить внутрисердечный тромбоз. Необходимость выявления тромба особенно остро появляется тогда, когда надо восстанавливать синусовый ритм у больного с длительностью пароксизма МА более 48 часов. До настоящего времени имеются два подхода: 1) восстановление ритма после проведения 3-недельного курса антикоагулянтной терапии в эффективной дозе и 2) попытка обнаружения тромба, а в его отсутствии — восстановление ритма без предварительного применения непрямых антикоагулянтов.

В течение последних десятилетий создано несколько методов изучения структуры сердца, с помощью которых можно визуализировать внутрисердечный тромб. Считается, что ЧПЭхоКГ является методом выбора для изучения анатомии и функции полостей предсердий, особенно УЛП, и позволяет с достаточно высокой точностью выявлять тромбы и оценивать степень ФСК [8, 9]. Методика двухмерной ЧПЭхоКГ имеет ряд ограничений, связанных, прежде всего, со сложной структурой УЛП, что может приводить к неточности измерений объемов и структур УЛП и регистрации артефактов. Следует иметь

в виду, что ЧПЭхоКГ является полуинвазивной процедурой и не всегда позволяет получить удовлетворительные результаты исследования. У части больных это исследование не может быть выполнено (заболевания пищевода), некоторыми пациентами плохо переносится, что снижает качество изображения. Это накладывает определенные ограничения на его использование как метода мониторинга состояния тромба УЛП и затрудняет оценку тромба в динамике.

Альтернативным методом диагностики внутрисердечных тромбов является мультиспиральная (многослойная или мультисрезовая) компьютерная томография, МСКТ. МСКТ — модификация спиральной томографии, созданная в начале 90-х годов прошлого века. Главное отличие этого типа томографов от спиральных томографов предыдущих поколений в том, что по окружности расположены не один, а два и более ряда детекторов. Эволюция аппаратов идет по пути увеличения числа детекторов, и уже появились сообщения о создании томографа, снабженного 320 детекторами.

Нами проведено непосредственное сопоставление двух методик выявления тромба в ушке левого предсердия [7]. С первых шагов выполнения такой работы выявились определенные трудности. Как доказать, что выявленное образование именно тромб, а не структура самого предсердия? Было решено считать тромбом только те структуры, которые на фоне антикоагулянтной терапии подвергались обратному развитию. При обследовании 43 больных МА вначале наличие тромба заподозрили у 21 больного. При дальнейшем наблюдении у 7 человек после проведения повторного обследования исходное предположение было отвергнуто. Таким образом, всего у 14 из 43 больных выявлены достоверные признаки тромба в ушке левого предсердия.

Мы исходили из предположения, что одна из методик окажется более чувствительной и позволит выявить большее количество тромбов. Однако второй неожиданностью работы оказался тот факт, что результаты МСКТ и ЧПЭхоКГ совпали далеко не полностью. Часть тромбов, визуализированных при эхокардиографии, осталась невидима при МСКТ и наоборот. В том случае, когда тромбы были видны обоими методами, размеры, плотность и динамика размеров этих структур на фоне проведения антикоагулянтной терапии хорошо коррелировали. Таких больных было 6 из 43. У 2 из них при МСКТ удалось распознать признаки фрагментации тромба. Однако большая часть тромбов выявлялась только одним из двух методов. Так, только при ЧПЭхоКГ тромб подтвердился у 5 больных, а только при МСКТ — у 3 больных.

Из 14 больных с заключительным положительным суждением о тромбе УЛП по результатам хотя бы одного из методов, у 11 больных тромбы полностью лизировались после 8 недель адекватной варфаринотерапии. У 3 больных тромбы регистрировались при проведении повторного обследования (16 недель варфаринотерапии), а у одной из них и при третьем (24 недели терапии варфарином), что потребовало проведения 4-го обследования. В результате у всех наших больных на фоне антикоагулянтной терапии тромбы подверглись резорбции.

Таким образом, методы визуализации (ЧПЭхоКГ и МСКТ) дают возможность оценить динамику тромбоза в УЛП на фоне лечения антикоагулянтами и при необходимости дают основания для продления сроков подготовки

к восстановлению ритма. Необходимость проведения длительной антикоагулянтной терапии, с одной стороны, оттягивает время восстановления синусового ритма, увеличивая риск рецидива, а также сопровождается возрастанием риска кровотечений. С другой стороны, как показывают результаты нашей работы, восстановление синусового ритма под контролем ЧПЭхоКГ, как сейчас это принято во многих лечебных учреждениях, может быть опасным из-за риска нормализационной тромбоэмболии нераспознанным тромбом, если одновременно не учитывать факторы риска ТЭО.

Возможные механизмы образования внутрисердечного тромба у больных с МА

В настоящее время активно ведется поиск дополнительных факторов риска образования тромба в ЛП, которые бы позволили индивидуализировать оценку риска у каждого конкретного больного с МА. Выявлен ряд факторов риска внутрисердечного тромбообразования при МА, среди которых гемодинамические нарушения вследствие утраты активного сокращения предсердий, дисфункция эндотелия УЛП и нарушения в системе гемостаза играют ведущую роль [10, 11].

На сегодняшний день механизм тромбообразования при МА изучен недостаточно. Имеющиеся сведения нередко противоречат друг другу и не желают складываться в единую картину. Выявлен ряд гемостазиологических маркеров тромбоза УЛП при МА:

Фибриноген. В ряде работ продемонстрировано повышение уровня фибриногена у больных с МА, причем степень повышения уровня фибриногена коррелировала с длительностью МА и отмечалась нормализация уровня фибриногена после успешной кардиоверсии [12, 13].

Фибрин-мономер. Фибрин-мономер является чувствительным маркером гиперкоагуляции *in vivo*. Уровень фибрин-мономера был выше при синусовом ритме и тромбе ушка, чем при МА без тромба [14]. Следовательно, активация коагуляции может быть связана непосредственно с образованием тромба, а не с системными протромбогенными изменениями при МА.

Фрагмент F1+2 протромбина и комплекс тромбин – антитромбин III (ТАТ). Во многих исследованиях продемонстрировано повышение уровней фрагментов F1+2 протромбина и комплекса ТАТ у больных с МА. Степень повышения зависит от формы МА – уровни F1+2 и ТАТ были выше у больных с мерцанием, чем с трепетанием предсердий, и выше у больных с ФСК, выявленном при ЧПЭхоКГ [15].

D-димер. В ряде работ выявляется ассоциация между наличием тромба в УЛП и высоким уровнем D-димера. Эти наблюдения подтвердились и нами при обследовании 114 больных с персистирующей формой МА. Была выявлена независимая ассоциация уровня D-димера с наличием тромба в УЛП [16]. По данным Е.П. Панченко и соавт. [17] изменение уровня D-димера можно использовать для оценки эффективности терапии непрямых антикоагулянтами. У больных, у которых наступала резорбция тромба в УЛП, уровень D-димера существенно снижался.

Ингибитор активатора плазминогена 1 типа (ИАП-1). Постоянная форма МА, как правило, сопровождается повышением уровня ИАП-1. Повышенный уровень ИАП-1 связан с замедленной резорбцией тромба в УЛП

на фоне терапии варфарином, а связь уровня ИАП-1 с образованием тромба оказалась недостоверной [18]. Таким образом, повышенный уровень ИАП-1, возможно, является фактором, способствующим тромбообразованию в УЛП при МА. Однако каким образом меняется уровень ИАП-1 на фоне сформировавшегося тромба, в настоящее время не совсем ясно.

Изучая уровень этого фактора, мы получили довольно интересные результаты [16]. Оказалось, что низкий уровень ИАП-1 ассоциирован с наличием тромба в УЛП при МА. В исследование были включены 92 больных с длительностью эпизода МА более 48 часов. Факторами, независимо связанными с наличием тромба в УЛП, оказались уровни ИАП-1 (ОШ 0,51, 95% ДИ 0,276–0,936, $p=0,03$) и D-димера (ОШ 1,01, 95% ДИ 1,001–1,014, $p=0,026$). Выявленное в нашей работе снижение уровня ИАП-1 у больных с тромбом в УЛП, вероятно, указывает на то, что формирование тромба является следствием своеобразного истощения факторов фибринолиза и, соответственно, сопровождается повышенным потреблением ИАП-1. Это согласуется с результатами V. Roldan и соавт., установившими, что у больных с кардиоэмболическим инсультом по сравнению с атеротромботическим типом нарушения мозгового кровообращения уровень ИАП-1 снижен; возможно, это связано с формированием тромба в УЛП у этих больных [19].

Несмотря на длительную историю изучения, прямое измерение концентрации факторов свертывания при МА с целью изучения процессов тромбообразования в клинической практике не используется. Из лабораторных тестов лишь измерение D-димера может дать информацию о наличии активного процесса тромбообразования. Поскольку D-димер – продукт деградации организованного фибринового тромба, факт нахождения в крови больного этого маркера свидетельствует о том, что у больного где-то есть недавно образовавшийся тромб, который подвергается резорбции.

Генетические аспекты повышенного риска тромбообразования и тромбоэмболических осложнений при мерцательной аритмии

На современном этапе генетические исследования дают довольно много важной информации. Тот факт, что появление или неблагоприятное течение соответствующего заболевания ассоциировано с полиморфизмом какого-либо гена, свидетельствует, как минимум, что белок, кодируемый этим геном, участвует в развитии заболевания. Эта информация может использоваться как для поиска так называемых биомаркеров, так и для разработки новых вмешательств.

Полиморфизм гена фактора V и тромбоэмболические осложнения

Наиболее изученным генетическим предиктором венозного тромбоза является Лейденовская мутация. Эта мутация приводит к тому, что активированная форма фактора V становится относительно устойчивой к расщепляющему действию активированного протеина C. Энтузиазм, связанный с расшифровкой того, как Лейденовская мутация может предрасполагать к тромбообразованию, вылился в создание простых коагуляционных тестов для ее выявления. Вскоре, однако, оказалось, что распространение этой мутации в популяциях весьма неоднородно, а

частота тромбозов примерно одинакова. Так, в российской популяции эта мутация встречается в несколько раз реже, чем в Европе. Изучение Лейденовской мутации при МА дало достаточно противоречивые результаты.

В одном небольшом европейском исследовании, включившем 105 больных МА, роль этой мутации как фактора риска тромбоза не подтвердилась [20]. В России аналогичная работа проведена Е.П. Панченко и соавт. [21]. Была изучена частота полиморфных маркеров генов гемостаза на московской популяции больных с МА. Гетерозиготных носителей Лейденовской мутации в этом исследовании было 8,3%. У всех носителей Лейденовской мутации выявлялся тромб в УЛП. Отдельно была проанализирована группа из 23 больных до 65 лет с тромбом в УЛП, не имеющих в анамнезе инсультов/периферических эмболий. На этой группе больных было показано, что отсутствие изученных мутаций коррелирует с успешной резорбцией тромба на фоне терапии непрямых антикоагулянтами (аценокумарол). В то же время не получил пока адекватного объяснения тот факт, что частота Лейденовской мутации в этой группе существенно превысила среднестатистический уровень этого генетического дефекта в российской популяции.

Результаты нашей работы также подтверждают важную роль фактора V в развитии тромбоза левого предсердия [22]. Было обследовано 53 больных с персистирующей формой МА (длительность эпизода МА — от 48 часов до 90 дней). Изучены полиморфные маркеры гена фактора V C-426T и G1691A (Лейденовская мутация). Тромб в УЛП был выявлен у 11 больных. При проведении многофакторного анализа установлена независимая ассоциация между наличием тромба в УЛП и генотипом TT полиморфного маркера C-426T гена фактора V (ОШ 51, 20, 95% ДИ 1,88—1396,39, $p=0,02$). Независимая связь между гомозиготным носительством полиморфного маркера -426T гена фактора V с наличием тромба в УЛП обнаружена нами впервые, поскольку этот полиморфный маркер не изучался в связи с образованием тромба при МА. Ранее мы обнаружили связь гомозиготного носительства полиморфного маркера -426T гена фактора V с атеротромбозом [23]. Изученный маркер расположен в промотерной области и, следовательно, может влиять на уровень экспрессии гена. Возможно, изменение именно скорости синтеза кодируемого белка, а не его структуры может играть значимую роль в патогенезе образования тромба в УЛП у больных с МА. Редкая встречаемость аллеля Gln гена фактора V (Лейденовская мутация) в российской популяции не позволила выявить достоверных различий между группами [22]. По-видимому, сегодня уже достаточно данных для того, чтобы обсуждать воздействие на фактор V как одну из возможных целей антитромботической терапии.

Полиморфизм генов фибриногена и тромбоэмболические осложнения

Еще одним традиционным объектом изучения генетики гемостазиологических нарушений являются гены фибриногена. Нами изучена частота полиморфизма, расположенного в промотерной области гена — полиморфного маркера G(-455)A гена β -цепи фибриногена у больных с МА. Наличие остатка аденина в положении -455 определяет более высокий уровень транскрипции гена. Не было выявлено ассоциации этого маркера с развитием тромбоза при МА [22].

Итак, тромб в предсердии образуется в связи с изменением гемодинамики, которое приводит к постепенному преобладанию процессов свертывания крови над противоположными реакциями. Существенное значение имеет состояние эндокарда, при этом локальные воспалительные реакции могут существенно усугублять ситуацию. Генетический полиморфизм некоторых факторов системы гемостаза может оказать значимое влияние именно тогда, когда равновесие в этой системе подвергается значимому давлению внешних обстоятельств. Кроме того, генетические данные дают информацию в отношении поиска новых направлений для медикаментозного предотвращения риска тромбоэмболических осложнений.

Антикоагулянтная терапия при МА

Хорошо известно, что адекватная терапия непрямыми антикоагулянтами у больных с МА может реально улучшить результаты лечения. Проведено большое число исследований, доказавших эффективность приема варфарина у больных с МА. К сожалению, в реальной клинической практике антикоагулянтному лечению больных с МА уделяется крайне малое значение. В одной из наших работ мы обследовали больных с МА, поступающих для восстановления ритма в обычную городскую больницу г. Москвы. Из 144 больных, имевших показания для применения непрямых антикоагулянтов, ни один (!) до поступления не получал эти препараты. При этом больные не имели противопоказаний и в последующем были успешно лечены варфарином. Обследование выявило тромбоз левого предсердия у каждого четвертого больного из этой группы.

Ведение аритмологических больных очень хорошо демонстрирует тот факт, что для правильного лечения мало быть хорошим и грамотным специалистом. Необходимо, чтобы была организационная возможность применить эти знания на практике. Несмотря на то, что метод контроля варфаринотерапии (регистрация уровня протромбина, выраженного в виде МНО) очень прост, на практике организовать правильное измерение для подбора и контроля дозы лекарства сложно. Это связано с тем, что в большинстве амбулаторных учреждений для проведения какого-либо анализа требуется записать больного заранее, а результат анализа становится известным в лучшем случае на следующий день.

Сложность правильного ведения больных, которые нуждаются в проведении антикоагулянтной терапии, с одной стороны, и очень большое количество таких больных, с другой, делает целесообразным организацию специализированных кабинетов по лечению больных антикоагулянтами. Имеющийся у авторов опыт организации подобного подразделения на базе ГКБ №51 дает основание для рекомендаций к широкому внедрению подобного опыта.

В задачи такого кабинета входят все вопросы, связанные с подбором и контролем антикоагулянтной терапии, а также назначение и контроль проводимой антиаритмической терапией, а также своевременная госпитализация больного для восстановления ритма. Специализированный амбулаторный кабинет организован на базе стационара, имеющего кардиологический блок интенсивной терапии. Необходимым условием создания подобного кабинета является наличие клинической лаборатории, способной выполнить от 20 до

40 анализов (определение МНО) в день для больных, находящихся под наблюдением в кабинете. Используются нормативы приема больных кардиологами и документация, утвержденная директивными документами и действующими приказами.

Организация такого кабинета позволила резко сократить сроки госпитализации больных и существенно улучшить качество оказания медицинской помощи больным с МА.

Закключение

Таким образом, дальнейшее изучение механизмов тромбообразования при МА и способов диагностики тромба в предсердии является крайне актуальной задачей, решение которой позволит индивидуализировать подходы к назначению антитромботической терапии у каждого конкретного больного с МА. Кроме того, требуют дальнейшей разработки организационные проблемы, возникающие при проведении антикоагулянтной терапии у больных с МА. Не должно быть ситуации, когда технические трудности организации такого лечения являются препятствием для получения пациентами эффективной антикоагулянтной терапии. Ведь в настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что в аритмологической клинике продление жизни в основном зависит не от специфической антиаритмической терапии, а от того, удалось ли предотвратить тромбоэмболический инсульт.

Литература

1. Донецкая О.П., Евдокимова М.А., Осмоловская В.С. и соавт. Прогностическая значимость мерцательной аритмии у перенесших острый коронарный синдром больных. *Кардиология*. — 2009. № 1. — С. 19–24.
2. Lakshminarayan K., Solid C.A., Collins A.J. et al. Atrial fibrillation and stroke in the general Medicare population: a 10-year perspective (1992–2002). *Stroke*. — 2006. — Vol. 37. — P. 1969–1974.
3. Hart R., Halperin J.L. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med*. — 1999. — Vol. 131. — P. 688–695.
4. Hart R.G., Palacio S., Pearce L.A. Atrial fibrillation, Stroke, and acute Antithrombotic Therapy. Analysis of randomized clinical trials. *Stroke*. — 2002. — Vol. 33. — P. 2722–2727.
5. Рыкунов И.Е., Сандриков В.А., Буравихина Т.А. и соавт. Чреспищеводная эхокардиография в диагностике объемных образований сердца и паракардиального пространства. *Кардиология*. — 1996. № 12. — С. 95–101.
6. Сумин А.Н., Кинев Д.Н., Агаджанян В.В. и соавт. Феномен спонтанного эхоконтрастирования в полости левого предсердия при постоянной форме мерцательной аритмии: что влияет на его выраженность? *Кардиология*. — 1999. № 2. — С. 60–65.
7. Исаева М.Ю., Зотова И.В., Алехин М.Н. и соавт. Выявление тромбоза ушка левого предсердия у больных с мерцательной аритмией и факторами риска развития тромбоэмболических осложнений: роль чреспищеводной эхокардиографии и мультиспиральной компьютерной томографии. *Кардиология*. — 2007. № 47(5). — С. 40–45.
8. Manning W.J., Weintraub R.M., Wakmonski C.A. et al. Accuracy of transesophageal echocardiography for identifying left atrial thrombi: a prospective, intraoperative study. *Ann Intern Med*. — 1995. № 123. — С. 817–822.

9. Alizadeh A., Maleki M., Bassiri H. et al. Evaluation of atrial thrombus formation and atrial appendage function in patients with pacemaker by transesophageal echocardiography. *Pacing Clin Electrophysiol*. — 2006. — Vol. 29, № 11. — 1251–1254.
10. Horstkotte D., Butchart E.G., Bodnar E. et al. Abnormal cardiac anatomy and physiology. *Thrombosis, Embolism and Bleeding*. London: ICR Publishers. — 1992. — P. 31–69.
11. Horstkotte D., Hering D., Faber L. et al. Cardiac morphology and physiology predisposing to thrombus formation. *Eur Heart J* — 2001. — Vol. 3(Suppl. Q). — P. 8–11.
12. Lip G.Y.H., Lip P.L., Zarifis J. et al. Fibrin D-dimer and b-thromboglobulin as markers of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation. *Circulation*. — 1996. — Vol. 94. — P. 425–431.
13. Li-Saw-Hee F.L., Blann A.D., Gurney D. et al. Plasma von Willebrand factor, fibrinogen and soluble P-selectin levels in paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation. Effects of cardioversion and return of left atrial function. *European Heart Journal*. — 2001. — Vol. 22(18). — P. 1741–1747.
14. Okuyama H., Hirono O., Liu L. et al. Higher Levels of Serum Fibrin-Monomer Reflect Hypercoagulable State and Thrombus Formation in the Left Atrial Appendage in Patients With Acute Ischemic. *Circ J*. — 2006. — Vol. 70. — P. 971–976.
15. O'Donnell M.J., Berge E., Sandset P.M. et al. Are There Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation That Benefit From Low Molecular Weight Heparin? *Stroke*. — 2006. — Vol. 37. — P. 452–455.
16. Зотова И.В., Исаева М.Ю., Ваниева О.С. и соавт. Система гемостаза у больных с мерцательной аритмией: маркеры тромбоза ушка левого предсердия. *Кардиология*. — 2008. № 2. — С. 36–40.
17. Крощачева Е.С., Панченко Е.П., Добровольский А.Б. и соавт. Длительная терапия непрямыми антикоагулянтами у больных с мерцательной аритмией без поражения клапанов сердца (проспективное наблюдение). Часть I. Влияние 12-месячной терапии аценокумаролом на содержание D-димера, частоту тромбоза и показатели гемодинамики. *Кардиология*. — 2004. № 6. — С. 19–24.
18. Sakai M., Hamamatsu A., Kuboki K. et al. Examinations to detect left atrial thrombus and blood coagulation test analyses in aged patients with atrial fibrillation. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*. — 1994. — Vol. 31(6). — P. 447–455.
19. Roldan V., Marin F., Marco P. et al. Hypofibrinolysis in atrial fibrillation. *Amer. Heart J*. — 1998. — Vol. 136. — P. 956–960.
20. Gökcçe M., Uçar F., Kuşçukosmanoglu M. et al. Factor V Leiden Mutation and Its Relation to Left Atrial Thrombus in Chronic Nonrheumatic Atrial Fibrillation. *Jpn Heart J*. — 2003. — Vol. 44. — P. 481–491.
21. Kropacheva E., Panchenko E., Dobrovolsky A. et al. Efficacy of one — year acenocumarol therapy and it's relation with gene polymorphism related to thrombophilia in patients with non-valvular atrial fibrillation. XIX Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis, Birmingham, UK, July 12–18, — 2003. — P. 42.
22. Zotova I., Brovkin A., Isaeva M. et al. Factor V polymorphism associated with left atrial thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Atherosclerosis thrombosis and vascular biology annual conference*. — 2008. Atlanta, April 16–18. — P. 125.
23. Данковцева Е.Н., Затеищиков Д.А., Чудакова Д.А. и соавт. Полиморфизм генов факторов гемостаза у пациентов с ранним развитием ишемической болезни сердца. *Кардиология*. — 2005. — № 45(12). — С. 17–24.

Прогностическое значение мерцательной аритмии у больных после перенесенного острого коронарного синдрома

О.П. Донецкая¹, В.С. Осмоловская², Т.Н. Бакланова³, Н.Е. Резниченко³,
М.А. Евдокимова⁴, Е.С. Красильникова⁵, Е.Н. Данковцева⁶, М.Г. Глезер⁴,
С.Н. Терещенко⁵, Б.А. Сидоренко⁶, Д.А. Затейщиков⁶

¹ФГУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ, ²ГКБ № 51, ³ГБ №17,
⁴ГКБ №59, ⁵ГКБ №68, ⁶ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Для изучения вклада мерцательной аритмии (МА) при остром коронарном синдроме (ОКС) в долгосрочный прогноз после стабилизации состояния обследовали 453 больных, проходивших лечение в стационарах Москвы с декабря 2004 г. по июнь 2007 г. Учитывали развитие в течение периода наблюдения любого из следующих событий: фатальный и нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), нестабильная стенокардия, фатальный и нефатальный инсульт, смерть от других причин. Синусовый ритм зарегистрирован при поступлении и сохранился в течение первых 10 дней у 419 (92,5%) больных, постоянная или персистирующая МА имела место на момент развития ОКС — у 16 (3,5%). У 18 (4,0%) больных был зарегистрирован пароксизм МА. Средняя продолжительность жизни до конечной точки у больных с синусовым ритмом составила 876,5 ($\pm 23,25$) дня, у больных с постоянной или персистирующей формой МА — 817,3 ($\pm 123,30$) дня, у больных с пароксизмом МА, развившимся в первые 10 дней ОКС — 549,9 ($\pm 113,81$) дня ($p=0,007$). Относительный риск наступления любой конечной точки у больного, перенесшего пароксизм МА, по сравнению с таковым у больного с синусовым ритмом составил 1,897 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 1,214 до 2,963 ($p=0,005$). При многофакторном анализе независимыми предикторами неблагоприятного исхода (наступление фатального и нефатального ИМ, фатального и нефатального инсульта, ИС и смерти от других причин) после ОКС оказались только ИМ в анамнезе (OR=1,969, 95% CI 1,227–3,160, $p=0,005$), пароксизм МА, развившийся в 10 дней ОКС (OR=1,897, 95% CI 1,214–2,963, $p=0,005$) и потребность в применении тиазидных диуретиков в период госпитализации (OR=1,936, 95% CI 1,153–3,249, $p=0,012$). Было выявлено, что при наличии 1 фактора риска развития неблагоприятного клинического события по сравнению с их отсутствием риск составил 2,582 (95% CI 1,629–4,091, $p<0,001$), при наличии 2 факторов — 2,037 (95% CI 1,567–2,648, $p<0,001$). Таким образом, пароксизм МА, выявленный в течение первых 10 дней от развития ОКС, ассоциируется с большей вероятностью развития неблагоприятных событий в течение ближайших 1–2 лет.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, мерцательная аритмия, прогноз.

453 patients who were admitted in Moscow hospitals from December 2004 till June 2007 were examined so as to study the importance of ciliary arrhythmia (CA) at acute coronary syndrome (ACS) for long-term prognosis after patients' stabilization. The following events which occurred during the follow-up period were taken into consideration: fatal and non-fatal myocardial infarction (MI), non-stable angina pectoris, fatal and non-fatal stroke, death due to other causes. 419 (92,5%) patients had sinus rhythm on admission and during the first 10 days; 16 (3,5%) patients had stable or persisting CA at ACS onset. 18 (4,0%) patients had CA paroxysm. Average survival period till the final point in patients with sinus rhythm was 876.5 (± 23.25) days; in patients with stable or persisting CA — 817.3 (± 123.30) days; in patients with MA paroxysm which occurred during the first 10 ACS days it was 549.9 (± 113.81) days ($p=0.007$). A relative risk of approaching any final point in patients who had CA paroxysm comparing to patients with sinus rhythm was 1.897 at 95% confidence interval (CI) from 1.214 till 2.963 ($p=0.005$). While making a multifactor analysis it has been found out that independent predictors of unfavorable outcome (fatal or nonfatal MI, fatal or non-fatal stroke, non-stable angina pectoris and death due to other causes) after ACS were MI in anamnesis (OR=1.969; 95% CI 1.227–3.160; $p=0.005$), CA paroxysm which occurred during the first 10 ACS days (OR=1.897; 95% CI 1.214–2.963; $p=0.005$) and the amount of thiazide diuretics prescribed in the hospital (OR=1.936; 95% CI 1.153–3.249; $p=0.012$). It has been found out that if even one risk factor of unfavorable clinical event is present, the risk is 2.582 (95% CI 1.629–4.091; $p<0.001$) comparing to the absence of any risk factor; if two risk factors are present — the risk was 2.037 (95% CI 1.567–2.648; $p<0.001$). Thus, CA paroxysm revealed during the first 10 ACS days is associated with higher risk of developing unfavorable events for the nearest 1–2 years.

Key word: acute coronary syndrome, ciliary arrhythmia, prognosis.

Мерцательная аритмия (МА) — частое осложнение острого коронарного синдрома (ОКС), которое регистрируется у 10–15% больных, госпитализированных в стационар по поводу ОКС. Наиболее часто МА развивается в сроки более 24 ч от развития ОКС и обычно считается маркером плохого прогноза [1–4]. Есть, однако, некоторое количество исследований, не выявивших значимого влияния МА на прогноз в этой группе больных [5–7].

Причины возникновения МА у больных с ОКС многообразны. Имеются данные о том, что МА, развивающаяся во время острого инфаркта миокарда (ИМ), чаще всего связана с коронарной окклюзией проксимальнее

артерии синусового узла. Важную роль в развитии МА играют такие факторы, как растяжение ЛП из-за перегрузки объемом, наличие жидкости в полости перикарда, а также сочетанное поражение левого и правого желудочков [8].

МА у больных с ИМ обычно ассоциируется с плохим прогнозом [9–10]. Однако вопрос, является ли МА маркером плохого клинического состояния вообще или независимо влияет на исход заболевания, остается открытым.

Что касается российской популяции, имеются лишь единичные работы, касающиеся изучения вклада как хронической, так и развившейся в ходе ОКС МА на бли-

жайший и отдаленный прогноз. Данные о частоте встречаемости МА у больных с ОИМ и НС крайне немногочисленны, и, что немаловажно, не изучена взаимосвязь частоты развития МА с другими предрасполагающими факторами, в частности с сопутствующей терапией.

Целью данной работы было изучение прогностического значения различных форм МА у больных, перенесших ОКС.

Материалы и методы

Были обследованы больные, проходившие лечение в Клинической больнице №1 УД Президента РФ, Городской клинической больнице № 51 г. Москвы, Городской больнице №17 г. Москвы, Городской клинической больнице №59 г. Москвы и Городской клинической больнице №68 г. Москвы в период с декабря 2004 г. по июнь 2007 г.

Включение больного в исследование состояло из двух этапов. На первом этапе принимали предварительное решение по включению больного в исследование на основании следующих критериев.

Больные с НС и ИМ без подъема сегмента ST включались в исследование при наличии симптомов, обусловленных ОКС (давность симптомов к моменту госпитализации не более 72 часов) в сочетании, по крайней мере, с одним из следующих дополнительных критериев, выявленных при поступлении в стационар: депрессия ST не менее 1 мм в двух смежных отведениях, инверсия зубца T не менее 3 мм, транзиторный подъем ST или тропонин T, тропонин I или КФК-МВ выше верхней границы нормы для данного учреждения.

Больные с ИМ с подъемом сегмента ST включались в исследование при наличии симптомов, обусловленных острым коронарным синдромом (давность инфаркта не более 10 дней, к моменту госпитализации) в сочетании с одним из следующих дополнительных критериев, выявленных при поступлении в стационар: элевация ST: стойкое повышение ST не менее 1 мм в двух смежных отведениях от конечностей, или повышение ST не менее 2 мм в двух смежных грудных отведениях; появление новой блокады левой ножки пучка Гиса; динамика острого инфаркта миокарда на ЭКГ, тропонин T или I или КФК-МВ выше верхней границы нормы для данного учреждения.

Вторым этапом была повторная оценка состояния больного на 10-й день заболевания, когда больного относили к категории нестабильной стенокардии (НС), инфаркта миокарда без зубца Q или инфаркта миокарда с зубцом Q.

До 10-го дня всем больным проводилось стандартное обследование, в т.ч. регистрация ЭКГ. На 10-й день заполнялись индивидуальные регистрационные карты, в которых фиксировались данные анамнеза, сведения о проводимой терапии, течении заболевания. Развитие рецидива ИМ или повторных ишемических эпизодов длительностью более 10 минут служило основанием для отсрочки включения больного в исследование еще на 10 дней.

Критериями исключения были отсутствие согласия больного на участие в исследовании или невозможность контакта с больным после выписки.

В ходе исследования фиксировались следующие клинические события: 1. Основное клиническое событие — любое сердечно-сосудистое событие (сердечно-со-

судистая смертность + нефатальный ИМ + нефатальный инсульт + НС). 2. Вторичные клинические события: нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный ишемический инсульт, НС, общая смертность.

Мерцательной аритмией, согласно совместным рекомендациям 2006 г. Американского колледжа кардиологии, Американской ассоциации сердца и Европейского кардиологического общества [11], считалась замена постоянного зубца P на частые осцилляции или волны фибрилляции, которые отличаются по амплитуде, форме и длительности в сочетании с нерегулярным желудочковым ответом. Если у больного было 2 и более эпизодов МА в анамнезе, аритмия считалась рецидивирующей. Если рецидивирующая аритмия купировалась спонтанно, она обозначалась как пароксизмальная, при длительности эпизода более 7 дней МА считалась персистирующей. Постоянной формой МА считалась персистирующая МА длительностью более 1 года.

Все пациенты получали стандартную терапию ОКС на основании действующих рекомендаций. Всем больным проводился биохимический анализ крови (определение уровня креатинина, общего белка, глюкозы, мочевины, липидного спектра), трансторакальная ЭХО-КГ, большинству — ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий.

Больных наблюдали в течение 2-х лет. Оценивалась частота развития фатального и нефатального ИМ, НС, фатального и нефатального инсульта, АКШ или коронарной ангиопластики, впервые диагностированного атеросклероза периферических артерий, смерти от других причин.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью стандартного статистического пакета программ SPSS 13.0. Для протяженных показателей был проведен анализ распределения и критериев его соответствия нормальному. Поскольку распределение всех изученных параметров не соответствовало нормальному, для анализа применяли непараметрические методы расчета. Для протяженных переменных рассчитывали средние величины и их ошибки ($M \pm m$). Для оценки достоверности их различия использовали непараметрические тесты Mann–Whitney и Kruskal–Wallis. Дискретные величины сравнивали по критерию χ^2 Пирсона. Анализ выживаемости больных проводился с помощью метода Kaplan–Meyer и регрессионной модели Кокса. Рассчитывали время до наступления конечной точки, достоверность отличий оценивали с помощью критерия LogRank. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика больных

Всего было обследовано 453 больных. Средний возраст составил $63,56 (\pm 12,48)$ года. В обследованной группе преобладали больные мужского пола — 58,7%. ИМ с зубцом Q был диагностирован у 264 больных (58,3%), ИМ без зубца Q — у 35 больных (7,7%), НС — у 154 больных (34,0%). В течение первых 10 дней у 50 больных повторялись ишемические эпизоды, из-за которых включение больных было отложено. Синусовый ритм при поступлении имели 419 больных (92,5%), любая форма МА (постоянная или пароксизмальная) — у 34 (7,5%). Из них

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованной группы больных

Показатель	Число больных	%
Пол (м/ж)	266 / 187	58,7% / 41,3%
Возраст, годы	63,6 ($\pm 12,48$)	—
ИМ с зубцом Q	264	58,3%
ИМ без зубца Q	35	7,7%
Нестабильная стенокардия	154	34,0%
ИБС в анамнезе	291	64,2%
ИМ в анамнезе	123	27,2%
Хирургические вмешательства на коронарных артериях	7	1,5%
Артериальная гипертензия	375	82,8%
Терапия гипотензивными препаратами в анамнезе	254	56,1%
Инсульт в анамнезе	38	8,4%
Сахарный диабет	84	18,5%
Сердечная недостаточность в анамнезе	184	40,6%
Гиперлипидемия в анамнезе	101	22,3%
Терапия гиполипидемическими препаратами в анамнезе	21	4,6%
Курение на момент включения	172	38,0%
Любая форма МА	34	7,5%
Постоянная или персистирующая форма МА на момент развития ОКС	16	3,5%
Пароксизм МА в течение первых 10 дней от развития острого ОКС. И них: — впервые зарегистрированный пароксизм — очередной пароксизм	18 14 4	4,0% 77,8% 22,2%

постоянную или персистирующую МА на момент развития ОКС имели 16 больных (3,5%). У 18 больных (4,0%) в течение первых 10 дней от развития ОКС был зарегистрирован пароксизм МА, при этом пароксизм МА был очередным у 4 больных (22,2%), впервые развившимся — у 14 (77,8%) — табл. 1.

При сравнении больных по варианту развития ОКС получены следующие данные. Среди больных с ИМ с зубцом Q по сравнению ИМ без зубца Q было достоверно меньше лиц, имевших в анамнезе ИМ (55,3% против 74,3%) и диагноз ИБС (20,1% против 45,7%). По остальным показателям группы не отличались друг от друга.

При сравнении больных с ИМ с зубцом Q и НС было выявлено, что больные с НС были старше, преимущественно женского пола, чаще имели в анамнезе стенокардию, ИМ, артериальную гипертензию (АГ) и сердечную недостаточность (СН).

В группах больных с НС и ИМ без зубца Q с одинаковой частотой в анамнезе отмечались ИБС, ИМ, АГ, СН и СД. Единственный показатель, по которому отличались группы — факт курения — среди больных с ИМ без зубца Q курящих было значимо больше, чем среди больных с НС (54,3% против 28,6%).

Клиническая характеристика больных в зависимости от наличия МА в первые 10 дней от развития ОКС

Больные любой формой МА по сравнению с синусовым ритмом были существенно старше, среди них преобладали женщины. У больных с МА в большем числе случаев ИБС была диагностирована до настоящего ОКС, у них чаще имелся в анамнезе инсульт, СД, СН.

Больные с постоянной формой МА были старше, чем больные с синусовым ритмом. Среди них также преобладали женщины, эти больные чаще имели в анамнезе диагноз ИБС, СН, реже курили. Не было выявлено различий по частоте выявления инфаркта миокарда с зубцом Q, инфаркта миокарда без зубца Q или НС, наличию ИМ в анамнезе, частоте выполнения хирургических вмешательств на коронарных артериях в анамнезе, наличию АГ, инсультов, СД и уровня глюкозы крови при поступлении.

Больные с пароксизмом МА, развившимся в первые 10 дней от развития ОКС, были старше, чем больные с синусовым ритмом, в анамнезе у них более отмечался инсульт. Они имели более высокий уровень глюкозы при поступлении в стационар, но не отличались от больных с синусовым ритмом по другим показателям.

Пароксизм МА чаще регистрировался у больных, перенесших ИМ с зубцом Q, чем у больных с постоянной МА, и реже диагностировалась НС. Инфаркт миокарда без зубца Q встречался у больных с синусовым ритмом и любой формой МА с одинаковой частотой (табл. 2).

тотой (табл. 2).

У больных с постоянной формой МА по сравнению с больными с синусовым ритмом также достоверно более часто использовались петлевые диуретики, сердечные гликозиды, варфарин и инсулин. У больных с пароксизмами МА в первые 10 дней ОКС по сравнению с синусовым ритмом реже применялись тиазидные диуретики, чаще — сердечные гликозиды, варфарин, инсулин. Не было различий в частоте использования в указанных группах больных тромболитиков, прямых антикоагулянтов, антиагрегантов, нитратов, бета-адреноблокаторов, иАПФ, статинов, антагонистов кальция, пероральных сахароснижающих препаратов (табл. 3).

У больных с постоянной и пароксизмальной МА по сравнению с больными, не имевшими МА, был несколько ниже уровень ОХ и ТГ, выше уровень креатинина. Не выявлены значимые различия по уровню ОХ и ТГ между больными с синусовым ритмом и пароксизмами МА.

У больных с постоянной формой МА по сравнению с синусовым ритмом были достоверно больше диаметр устья аорты ($33,9 \pm 1,32$ мм против $30,8 \pm 0,26$ мм, $p=0,046$), толщина МЖП и ЗСЛЖ в диастолу ($12,1 \pm 0,48$ мм против $10,7 \pm 0,11$ мм, $p=0,026$ и $12,3 \pm 0,42$ мм против $10,4 \pm 0,08$

Клиническая характеристика обследованных больных в зависимости от наличия синусового ритма или МА

Таблица 2

Показатель	Синусовый ритм (n=419)	Постоянная МА (n=16)	Пароксизм МА (n=18)	p (1–2)	p (1–3)	p (2–3)
	1	2	3			
Пол (м/ж)	254/165 (60,9%/39,1%)	4/12 (25%/75%)	7/11 (38,9%/61,1%)	0,005	нд	нд
Возраст, годы	62,9 (±0,61)	73,9 (±2,69)	69,5 (±2,02)	<0,001	0,027	нд
Индекс массы тела, кг/м ²	28,43 (±0,232)	29,65 (±1,019)	28,49 (±1,236)	нд	нд	нд
ИМ с зубцом Q	243 (58,0%)	7 (43,8%)	14 (77,8%)	нд	нд	0,046
ИМ без зубца Q	32 (7,6%)	1 (6,3%)	2 (11,1%)	нд	нд	нд
НС	144 (34,4%)	8 (50,0%)	2 (11,1%)	нд	нд	0,017
ИБС в анамнезе	261 (62,3%)	15 (93,8%)	15 (83,3%)	0,006	нд	нд
ИМ в анамнезе	113 (43,3%)	4 (26,7%)	6 (40,0%)	нд	нд	нд
АГ	346 (82,6%)	15 (93,8%)	14 (77,8%)	нд	нд	нд
Инсульт в анамнезе	31 (7,4%)	3 (18,8%)	4 (22,2%)	нд	0,047	нд
Сахарный диабет	73 (17,4%)	6 (37,5%)	5 (27,8%)	нд	нд	нд
Глюкоза крови при поступлении, ммоль/л	8,55(±0,358)	10,88(±2,394)	15,33(±2,824)	нд	<0,001	нд
СН в анамнезе	163 (38,9%)	11 (68,8%)	10 (55,6%)	0,017	нд	нд
Гиперлипидемия	96 (22,9%)	1 (6,3%)	4 (22,2%)	нд	нд	нд
Курение	167 (39,9%)	1 (6,3%)	4 (22,2%)	0,004	нд	нд

мм, $p<0,001$, соответственно), КСО ЛЖ ($87,9\pm14,73$ мл против $65,9\pm1,73$ мл, $p=0,045$), диаметр ЛП ($45,5\pm1,47$ мм против $40,4\pm0,29$ мм, $p=0,002$), конечный систолический объем ЛП ($87,4\pm3,39$ мл против $60,5\pm0,97$ мл, $p<0,001$), у них чаще выявлялись изменения клапанного аппарата ($81,8\%$ против $58,4\%$, $p=0,006$). Больные с пароксизмом МА по сравнению с синусовым ритмом также имели большие диаметр ЛП ($43,8\pm1,60$ мм против $40,4\pm0,29$ мм, $p=0,014$) и объемом ЛП ($70,7\pm5,59$ мл против $60,5\pm0,97$ мл, $p=0,032$), а ФВ ЛЖ у больных с пароксизмами МА была значимо ниже, чем при синусовом ритме ($41,3\pm2,24\%$ против $51,6\pm0,63\%$, $p=0,001$). Больные с постоянной

МА имели большее среднее значение диаметра устья аорты по сравнению с пароксизмальной МА ($33,9\pm1,32$ мм против $29,3\pm1,13$ мм, $p=0,015$) и не отличались по другим показателям.

Не было выявлено значимых различий в максимальной толщине комплекса «интима-медиа» экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий между обследовавшимися группами больных. Больные также не различались по частоте выявления атеросклеротических бляшек в сонных артериях.

Сопоставление данных о терапии в период госпитализации у больных с синусовым ритмом и МА

Таблица 3

Показатель	Синусовый ритм (n=419)	Постоянная МА (n=16)	Пароксизм МА (n=18)	p (1–2)	p (1–3)	p (2–3)
	1	2	3			
Тромболитическая терапия	118(28,2%)	4 (25,0%)	7 (38,9%)	нд	нд	нд
НФГ	304 (72,6%)	12 (75,0%)	11 (61,1%)	нд	нд	нд
НМГ	91 (21,7%)	1 (6,3%)	1 (5,6%)	нд	нд	нд
Антиагреганты	408 (97,4%)	16 (100,0%)	16 (88,9%)	нд	нд	нд
Нитраты	380 (90,7%)	16 (100,0%)	16 (88,9%)	нд	нд	нд
Бета-адреноблокаторы	403 (96,2%)	15 (93,8%)	17 (94,4%)	нд	нд	нд
иАПФ	399 (95,2%)	16 (100%)	18 (100%)	нд	нд	нд
Статины	275 (65,6%)	7 (43,8%)	12 (66,7%)	нд	нд	нд
Антагонисты кальция	100 (23,9%)	5 (31,3%)	3 (16,7%)	нд	нд	нд
Петлевые диуретики	89 (21,2%)	8 (50,0%)	6 (33,3%)	0,012	нд	нд
Тиазидные диуретики	160 (38,2%)	7 (43,8%)	2 (11,1%)	нд	0,014	0,038
Спиронолактон	96 (22,9%)	7 (43,8%)	6 (33,3%)	нд	нд	нд
Сердечные гликозиды	2 (0,5%)	7 (43,8%)	2 (11,1%)	<0,001	0,009	0,038
Варфарин	5 (1,2%)	4 (25,0%)	3 (16,7%)	<0,001	0,003	нд
Инсулин	43 (10,3%)	5 (31,3%)	5 (27,8%)	0,023	0,037	нд
ПСП	43 (10,3%)	1 (6,3%)	3 (16,7%)	нд	нд	нд

Клинические исходы у больных в зависимости от наличия мерцательной аритмии в первые 10 дней ОКС

Все клинические события

Всего за период наблюдения было зарегистрировано 121 клиническое событие (фатальный и нефатальный ИМ, НС, фатальный и нефатальный инсульт, смерть от других причин). Среднее время дожития до любого клинического события у больных с синусовым ритмом составило 876,5 ($\pm 23,25$) дня, с постоянной или персистирующей формой МА — 817,3 ($\pm 123,30$) дня, с пароксизмом МА, развившимся в первые 10 дней ОКС, — 549,9 ($\pm 113,81$) дня ($p=0,007$) (рисунок).

Разница в сроках наступления любого клинического события между больными с синусовым ритмом и пароксизмом МА, произошедшим в течение первых 10 дней от развития ОКС, оказалась достоверной, $p=0,002$. Не было выявлено значимых различий между временем наступления любого клинического события при сравнении больных с синусовым ритмом и постоянной МА ($p=0,985$).

Фатальный и нефатальный инфаркт миокарда

Общее число фатальных и нефатальных ИМ за период наблюдения составило 69. Среднее время дожития до любого ИМ у больных с синусовым ритмом составило 984,2 ($\pm 20,71$) дня, у больных с постоянной МА — 949,7 ($\pm 106,21$) дня, с пароксизмом МА, развившимся в первые 10 дней ОКС, — 773,6 ($\pm 124,70$) дня, различия недостоверны ($p=0,112$). Раздельный анализ по времени наступления нефатального ИМ не проводился ввиду малого числа зарегистрированных нефатальных ИМ (таких больных не было в группе постоянной МА, среди больных с пароксизмальной МА — 1 больной из 18). Также не анализировалась как отдельное клиническое событие НС (0 из 16 у больных с постоянной МА и 4 из 18 у больных пароксизмами МА). Общее число зарегистрированных фатальных ИМ составило 45. Среднее время дожития до фатального ИМ у больных с синусовым ритмом — 1047,6 ($\pm 17,68$) дня, с постоянной формой МА — 949,7 ($\pm 106,21$) дня, у больных с пароксизмом МА, развившимся в первые 10 дней ОКС, — 826,5 ($\pm 121,87$) дня, различия недостоверны ($p=0,089$).

«Коронарные» клинические события

Всего было зарегистрировано 101 «коронарное» клиническое событие. Среднее время дожития до любого (фатального и нефатального ИМ), а также НС у больных с синусовым ритмом составило 915,5 ($\pm 22,61$) дня, у больных с постоянной МА — 949,7 ($\pm 106,21$) дня, у больных с пароксизмом МА — 586,0 ($\pm 115,23$) дня, ($p=0,004$) — рис. 2.

Фатальный и нефатальный инсульт

Общее число инсультов в нашем исследовании составило 15. Среднее время дожития до любого инсульта у больных с синусовым ритмом — 1126,0 ($\pm 10,74$) дня, у больных с постоянной МА — 954,9 ($\pm 101,15$) дня, у больных с пароксизмом МА — 1066,4 ($\pm 68,32$) дня. Раздельный анализ по времени наступления фатального или нефатального инсульта не проводился ввиду малого числа зарегистрированных фатальных инсультов.

Таким образом, суммируя сказанное выше, худший прогноз регистрировался у больных с пароксизмами МА, перенесенными в первые 10 дней ОКС, по сравнению с больными с синусовым ритмом, в отношении любых клинических событий и «коронарных» клинических событий.

Другие факторы, ассоциирующиеся с клиническими исходами у больных, перенесших обострение ИБС

Для изучения сравнительного вклада пароксизмальной мерцательной аритмии и других факторов в риск развития неблагоприятного исхода после перенесенного обострения ИБС нами был проведен однофакторный анализ с использованием метода Kaplan-Meier. Для корректного изучения сравнительного вклада пароксизмальной МА и других факторов в отдаленный прогноз после ОКС больные с постоянной формой МА из анализа были исключены.

Все клинические исходы

С риском развития любого неблагоприятного клинического события в отдаленном периоде наблюдения оказались связаны: наличие в анамнезе ИМ, документированных эпизодов НС, АГ, факт использования ранее

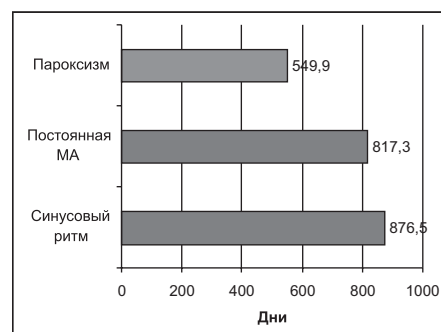
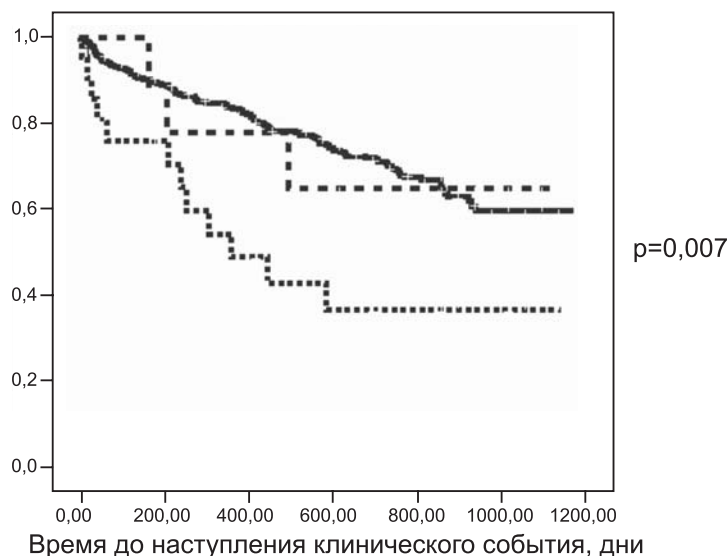


Рисунок. Разница в сроках наступления любого клинического события в зависимости от факта развития МА в первые 10 дней от развития ОКС (график Kaplan-Meier).

гипотензивных препаратов, СН в анамнезе, потребность в применении во время настоящей госпитализации нитратов и тиазидных диуретиков, снижение ФВ ЛЖ $\leq 44\%$, гипертрофия ЛЖ, аортальный стеноз с повышением уровня креатинина.

«Коронарные» клинические исходы

Было выявлено, что с развитием «коронарных» клинических исходов в отдаленном периоде наблюдения связаны: перенесенный ранее ИМ, наличие документированных эпизодов НС в анамнезе, использование гипотензивных препаратов в анамнезе, СН, потребность в применении тиазидных диуретиков во время госпитализации, ФВ ЛЖ $\leq 44\%$, аортальный стеноз или повышение уровня креатинина.

Сравнительная характеристика факторов, ассоциирующихся с неблагоприятными клиническими исходами у больных, перенесших обострение ИБС

Параметры, продемонстрировавшие статистическую значимость в ходе однофакторного анализа, были включены в многофакторный анализ.

Все клинические исходы

Независимыми предикторами неблагоприятного исхода (наступление фатального и нефатального ИМ, фатального и нефатального инсульта, НС и смерти от других причин) после ОКС оказались только ИМ в анамнезе (OR=1,969, 95% CI 1,227–3,160,

$p=0,005$), пароксизм МА, развившийся в 10 дней ОКС (OR=1,897, 95% CI 1,214–2,963, $p=0,005$) и потребность в применении тиазидных диуретиков в период госпитализации (OR=1,936, 95% CI 1,153–3,249, $p=0,012$) (табл. 4).

«Коронарные» клинические исходы

С риском развития неблагоприятных «коронарных» событий после обострения ИБС связаны только развитие пароксизма МА в первые 10 дней ОКС ($p=0,018$), ИМ в

Таблица 4

Факторы, ассоциирующиеся с риском развития любого клинического события у больных, перенесших обострение ИБС

Факторы	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ	
	Дни до клинического события		p	OR	p
	Нет	Да			
ИМ в анамнезе	934,5 ($\pm 25,26$)	673,8 ($\pm 42,04$)	$\leq 0,001$	1,969 [1,227–3,160]	0,005
Документированные эпизоды НС в анамнезе	875,2 ($\pm 23,45$)	618,3 ($\pm 92,70$)	0,015	1,146 [0,493–2,661]	0,752
Артериальная гипертония	968,6 ($\pm 46,42$)	833,1 ($\pm 25,69$)	0,036	0,886 [0,408–2,298]	0,759
Терапия гипотензивными препаратами в анамнезе	929,5 ($\pm 31,90$)	803,3 ($\pm 31,88$)	0,009	1,245 [0,674–1,922]	0,484
СН в анамнезе	918,0 ($\pm 28,21$)	779,2 ($\pm 37,56$)	0,004	1,349 [0,805–2,260]	0,255
Потребность в нитратах во время госпитализации	1003,6 ($\pm 55,04$)	844,0 ($\pm 24,64$)	0,022	2,625 [0,618–11,155]	0,191
Потребность в тиазидных диуретиках во время госпитализации	918,0 ($\pm 27,71$)	761,4 ($\pm 38,15$)	0,002	1,936 [1,153–3,249]	0,012
ФВ ЛЖ $\leq 44\%$	919,4 ($\pm 27,92$)	739,3 ($\pm 48,38$)	0,001	1,232 [0,733–2,070]	0,430
Гипертрофия левого желудочка	939,9 ($\pm 37,69$)	810,5 ($\pm 32,20$)	0,017	1,202 [0,705–2,050]	0,500
Аортальный стеноз	868,0 ($\pm 23,04$)	202,3 ($\pm 84,24$)	$\leq 0,001$	2,746 [0,621–12,152]	0,183
Повышение уровня креатинина	934,1 ($\pm 35,19$)	782,2 ($\pm 38,18$)	0,013	1,156 [0,698–1,915]	0,574
Пароксизм МА в первые 10 дней от развития ОКС	876,5 ($\pm 23,25$)	549,9 ($\pm 113,81$)	0,007	1,897 [1,214–2,963]	0,005

Таблица 5

Факторы, ассоциирующиеся с риском развития «коронарного» клинического события у больных, перенесших обострение ИБС, многофакторный анализ (Cox Regression)

Факторы	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ	
	Дни до клинического события		p	OR	p
	Нет	Да			
ИМ в анамнезе	960,7 ($\pm 24,38$)	731,3 ($\pm 42,85$)	$< 0,001$	1,757 [1,058–2,920]	0,029
Эпизоды нестабильной стенокардии в анамнезе	914,6 ($\pm 22,84$)	651,5 ($\pm 92,54$)	0,010	1,088 [0,436–2,714]	0,857
Терапия гипотензивными препаратами в анамнезе	960,5 ($\pm 30,60$)	847,9 ($\pm 31,51$)	0,020	1,210 [0,700–2,092]	0,496
СН в анамнезе	952,8 ($\pm 27,14$)	823,0 ($\pm 37,30$)	0,007	1,687 [0,975–2,920]	0,062
Потребность в тиазидных диуретиках во время госпитализации	954,8 ($\pm 26,58$)	801,6 ($\pm 38,06$)	0,002	1,871 [1,072–3,262]	0,027
ФВ ЛЖ 44%	956,1 ($\pm 26,78$)	776,9 ($\pm 48,84$)	0,001	1,491 [0,863–2,576]	0,152
Аортальный стеноз	905,3 ($\pm 22,50$)	284,9 ($\pm 74,83$)	0,014	1,581 [0,209–11,972]	0,658
Повышение уровня креатинина	959,3 ($\pm 34,00$)	824,9 ($\pm 37,74$)	0,029	1,176 [0,682–2,027]	0,560
Пароксизм МА в первые 10 дней от развития ОКС	915,5 ($\pm 22,61$)	586,0 ($\pm 115,23$)	0,004	1,854 [1,149–2,992]	0,011

анамнезе ($p=0,029$) и применение тиазидных диуретиков в период госпитализации ($p=0,049$). Из анализа было исключено течение СД, так как это существенно уменьшало число случаев, вошедших в анализ (табл. 5).

Комбинация факторов, связанных с развитием неблагоприятных клинических исходов в отдаленном периоде наблюдения

Все клинические исходы

Общее количество неблагоприятных исходов среди больных с синусовым ритмом и пароксизмами МА составило 117 (табл. 6). При наличии 1 фактора по сравнению с их отсутствием риск наступления клинического события составил 2,582 [95% CI 1,629–4,091], $p<0,001$. При наличии 2 факторов по сравнению с их отсутствием риск наступления клинического события составил 2,037 [95% CI 1,567–2,648], $p<0,001$.

Таблица 6

Время дожития до любого неблагоприятного клинического события в зависимости от наличия одного или нескольких факторов риска (из анализа исключена постоянная МА) — анализ Kaplan-Meier

Количество факторов риска	Среднее время дожития до клинического события, дни
Ни одного ($n=27$)	1003,7 ($\pm 28,67$)
1 фактор ($n=61$)	792,8 ($\pm 34,62$)
2 фактора ($n=28$)	607,4 ($\pm 61,70$)
3 фактора ($n=1$)	8,0 ($\pm 0,00$)

«Коронарные» клинические исходы

Всего за период наблюдения у больных с синусовым ритмом и пароксизмами МА было зарегистрировано 99 «коронарных» клинических событий (табл. 7).

Таблица 7

Время дожития до «коронарного» клинического события в зависимости от наличия одного или нескольких факторов риска (из анализа исключена постоянная МА) — анализ Kaplan-Meier

Количество факторов риска	Время дожития до клинического события, дни
Ни одного ($n=23$)	1067,4 ($\pm 23,63$)
1 фактор ($n=51$)	899,7 ($\pm 32,70$)
2 фактора ($n=23$)	706,9 ($\pm 64,07$)

Не было ни одного больного одновременным наличием 3 предикторов риска и «коронарным» клиническим исходом. При наличии 1 фактора по сравнению с их отсутствием риск наступления «коронарного» клинического события составил 2,541 [95% CI 1,539–4,196], $p<0,001$, при наличии 2 факторов по сравнению с их отсутствием риск наступления клинического события составил 2,179 [95% CI 1,635–2,903], $p<0,001$.

Обсуждение результатов

Нами обследованы больные, проходившие лечение в нескольких стационарах г. Москвы в связи с ОКС. Частота развития пароксизмальной формы МА в первые 10 суток от развития ОКС составила 4,0%, постоянная

форма МА была диагностирована при поступлении у 3,5% больных. Эти цифры несколько ниже полученных в крупных международных исследованиях. Возможным объяснением этому может служить тот факт, что в наше исследование включались больные, часть из которых в течение первых дней заболевания могли находиться вне стационара, т.е. реальная частота пароксизмальных форм МА могла быть выше. Нами проведен анализ прогностической значимости различных форм МА в отношении отдаленного прогноза у больных, перенесших острый коронарный синдром. Данная проблема находила отражение в нескольких крупных международных регистрах больных с ОКС, однако практически отсутствуют данные, полученные на российской популяции. Выявлено, что время до достижения конечной точки было минимальным у больных с пароксизмом МА, развившимся в течение первых 10 дней от развития ОКС, по сравнению с больными с синусовым ритмом — 514 дней. Относительный риск наступления любой конечной точки (фатальный и нефатальный ИМ, фатальный и нефатальный инсульт, НС, смерть от других причин) у этих больных по сравнению с синусовым ритмом был выше и составил 1,75 (95% CI 1,284–2,393 $p<0,001$). После проведения многофакторного анализа пароксизм МА продолжал оставаться значимым фактором, связанным с неблагоприятным прогнозом, наряду с перенесенным ранее ИМ и потребностью в применении тиазидных диуретиков. Ограничением настоящего исследования является тот факт, что мы не проводили непрерывного мониторингирования ЭКГ в течение установленного протоколом исследования срока для регистрации пароксизмов МА (первые 10 дней от развития ОКС). Более того, часть больных поступала в стационар не с первого дня ОКС. Таким образом, из поля зрения исследователей, вероятнее всего, выпала определенная часть эпизодов МА, не сопровождавшихся развитием симптомов или имевших место в течение очень короткого времени. Тем не менее, результаты исследования могут расцениваться как достоверные именно в связи с тем, что все выявленные факты получены на группе больных, поступавших в обычные кардиологические отделения и не отбравшихся для участия в исследовании по каким-либо специальным признакам — то есть на тех больных, с которым кардиологам и приходится работать в рутинной клинической практике.

Нами обследованы больные, проходившие лечение в нескольких стационарах г. Москвы в связи с ОКС. Частота развития пароксизмальной формы МА в первые 10 суток от развития ОКС составила 4,8%, постоянная форма МА была диагностирована при поступлении у 2,6% больных. Эти цифры несколько ниже тех, что были получены в крупных международных исследованиях.

Так, по данным регистра GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), проведенного между апрелем 1999 и сентябрем 2001, из 21785 больных с ОКС 1,700 (7,9%) имели постоянную форму МА и 1,221 (6,2%) — впервые выявленный пароксизм [12]. В другом крупном исследовании, GISSI-3, в которое было включено 17 944 больных в первые 24 ч от развития ОИМ, частота развития МА во время госпитализации составила 7,8% [2]. Возможным объяснением этому может служить тот факт, что нами оценивалась частота пароксизмов МА, развившихся в течение первых 10 дней ОКС, в то время

как указанные выше цифры отражают частоту развития МА в ходе госпитализации.

В нашем исследовании среди больных с постоянной формой МА по сравнению с больными с синусовым ритмом или пароксизмом МА достоверно чаще встречались женщины, эти больные чаще получали терапию гипотензивными препаратами до поступления в стационар, а также имели диагностированную ИБС и недостаточность кровообращения (НК) в анамнезе. У больных с постоянной формой МА чаще регистрировался ОКС без подъема ST, что, вероятно, могло быть связано с влиянием высокой ЧСС у этих больных на частоту возникновения приступов стенокардии. В то же время, пароксизм МА чаще осложнял течение ОИМ с подъемом ST, что во многом отражало тяжесть исходного состояния этих больных.

Подобные результаты получены и исследовании GISSI-3, где наличие у больного любой формы МА ассоциировалось с другими маркерами плохого прогноза (возраст >70 лет, женский пол, более высокий класс НК по Killip, ИМ в анамнезе, требовавшая ранее лечения АГ, высокий уровень САД при поступлении, инсулин-зависимый СД, симптомы НК) [2].

Вполне закономерно, что у больных с постоянной формой МА чаще выявлялись изменения клапанного аппарата сердца, гипертрофия миокарда ЛЖ, регистрировался больший КСО ЛЖ и размер ЛП, а также меньший размер ФВ ЛЖ ($p=0,002$), что, вероятно, связано с наличием сердечно-сосудистой патологии до развития данного острого коронарного синдрома и вместе с фактом развития МА является маркером более тяжелого исходного состояния больного.

В регистре GRACE больные с любой формой МА были старше, более часто это были женщины, они имели большее количество сопутствующих заболеваний и худший гемодинамический статус. Большая часть нежелательных явлений, возникавших в ходе госпитализации (рецидив ИМ, шок, отек легких, кровотечения, ОНМК и смертность), значительно чаще развивались у больных с любой формой МА. Однако, только пароксизм МА (а не постоянная форма МА) был независимым фактором всех НЯ в течение госпитализации [12].

В рамках исследования Cooperative Cardiovascular Project был проведен анализ подгруппы из 106 780 больных в возрасте ≥ 65 , проходивших лечение в связи с ОИМ в 1994–1996 гг., для определения прогностической значимости МА, осложнившей течение ИМ у пожилых больных. МА была зафиксирована у 23 565 patients (22,1%); у 11 510 МА была диагностирована при поступлении и у 12 055 развилась в течение госпитализации. Больные с МА были старше, имели более тяжелый класс НК, более часто имели ИМ и инвазивные вмешательства на коронарных артериях в анамнезе. Больные с МА имели более плохой прогноз, включая внутрибольничную (25,3% против 16,0%), 30-дневную (29,3% против 19,1%) смертность и смертность в течение 1 года после данного ОКС (48,3% против 32,7%). Больные, у которых МА развилась в течение госпитализации, имели более плохой прогноз, чем больные, имевшие МА при поступлении [13].

В еще одном исследовании, проведенном К. Sakata и соавт. [14], показано, что МА в первые 24 часа ОКС более часто (67%) развивалась у больных с поражением проксимального отдела правой коронарной артерии ($p<0,01$), у этих больных более часто регистрировалось

повышение давления в правом предсердии. У больных с МА, развившейся более чем через 24 ч от ОКС, чаще выявлялось расширение полости левого предсердия и увеличение давления заклинивания легочной артерии, а также снижение ФВ ЛП.

При проведении статистического анализа нами не обнаружено каких-либо значимых различий в частоте встречаемости той или иной формы МА в зависимости от варианта развития ОКС. Сходные данные получены и в исследовании RICO, которое было проведено в 2001–2003 гг. для оценки прогностической значимости МА, осложнившей течение ОИМ. Частота развития МА не зависела от варианта развития ОИМ (7,6% для ОИМ ST против 7,7% для ОИМБПST, $p=0,334$) [15].

Нами проведен анализ прогностической значимости различных форм МА в отношении отдаленного прогноза у больных, перенесших острый коронарный синдром. Данная проблема находила отражение в нескольких крупных международных регистрах больных с ОКС, а также некоторых исследованиях с меньшим объемом выборки.

При сравнении прогноза больных в зависимости от наличия МА выявлено, что наименьшее время до достижения конечной точки было минимальным у больных с пароксизмом МА, развившимся в течение первых 10 дней от развития ОКС, по сравнению с больными с синусовым ритмом – 565,65 дней. В этой группе больных значимо увеличивался относительный риск смерти от ИМ – 1,69 (95% CI 1,059–2,687, $p=0,028$), риск развития нестабильной стенокардии – 1,85 (95% CI 1,094–3,139, $p=0,022$), нефатального инсульта – 2,53 (95% CI 1,151–5,553, $p=0,021$).

После проведения многофакторного анализа только пароксизм МА наряду с перенесенным ранее ИМ оставались независимыми предикторами плохого прогноза у больных с ОКС.

По данным исследования GUSTO-3 (The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries-3) риск смерти в течение 30 дней и 1 года был выше среди больных с МА по сравнению с синусовым ритмом и составил 1,49, 95% CI 1,17–1,89 и OR 1,64, 95% CI 1,35–2,01, соответственно [3].

В исследовании, проведенном S. Behar и соавт. [16], внутрибольничная смертность была значимо чаще (25,5%) у больных с пароксизмальной МА по сравнению с синусовым ритмом (16,2%), однако после проведения многофакторного анализа влияние МА на прогноз не сохранялось. Однако наличие пароксизма МА оказывало влияние на 1- и 5-летний прогноз: в группе с МА смертность составила 18,6% и 43,3% по сравнению группой с синусовым ритмом – 82% и 25,4% ($p<0,001$), соответственно. Относительный риск смерти за период наблюдения 5,5 лет в случае, если пароксизм МА осложнил течение ОИМ, составил 1,28 (90% CI, 1,12–1,46).

В исследовании К. Sakata и соавт. [14] выживаемость также была ниже у больных с МА по сравнению с синусовым ритмом. МА была независимым предиктором СС смерти как в группе больных, у которых она развилась в течение первых суток (OR=2,5; 95% CI 1,2–5,0; $p=0,0012$), так и при появлении ее после 24 ч от развития ОКС (OR=3,7; 95% CI 1,8–7,5; $p=0,0005$).

В исследовании VALIANT, в которое было включено 14,703 больных с НК и нарушением систолической

функции ЛЖ, смертность в течение 3 лет составила 20% у больных с синусовым ритмом, 37% у больных с пароксизмом МА на момент госпитализации и 38% у больных с МА в анамнезе. Относительный риск смерти для больных с пароксизмом МА в анамнезе составил 1,25 (1,03–1,52; $p=0,03$) и 1,32 (1,20–1,45; $p<0,0001$) для больных с пароксизмом МА. Относительный риск больших СС событий составил 1,15 (0,98–1,35; $p=0,08$) и 1,21 (1,12–1,31; $p<0,0001$) [17].

Таким образом, проведенное нами исследование было одним из первых исследований, проведенных на российской популяции, по изучению прогностической значимости МА у больных, перенесших ОКС. Тот факт, что клинические особенности обследованных групп больных во многом схожи с таковыми, полученными в ходе крупных международных регистров, отражает его репрезентативность и дает основания считать, что данные о наличии влияния МА, развившейся в течение первых дней ОИМ или НС, на прогноз больных, перенесших обострение ИБС, являются высокодостоверными.

Литература

1. Crenshaw B.S., Ward S.R., Granger C.B. et al. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol.* – 1997. – Vol. 30. – P. 406–413.
2. Pizzetti F., Turazza F.M., Franzosi M.G. et al. Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data. *Heart* – 2001. – Vol. 86. – P. 527–532.
3. Wong C.K., White H.D., Wilcox R.G., Criger D.A., Califf R.M., Topol E.J., Ohman E.M. Significance of atrial fibrillation during acute myocardial infarction, and its current management: insights from the GUSTO-3 trial. *Card Electrophysiol Rev, September 1.* – 2003. – Vol. 7(3). – P. 201–207.
4. Lehto M., Snapinn S., Dickstein K. et al. Prognostic risk of atrial fibrillation in acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction: the OPTIMAAL experience. *Eur Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 350–356.
5. Goldberg R.J., Seeley D., Becker R.C., Brady P., Chen Z.Y., Osganian V., Gore J.M., Alpert J.S., Dalen J.E. Impact of atrial fibrillation on the in-hospital and long-term survival of patients with acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J, May 1.* – 1990. – Vol. 119(5). – P. 996–1001.
6. Madias J.E., Patel D.C., Singh D. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a prospective study based on data from a consecutive series of patients admitted to the coronary care unit. *Clin Cardiol, March 1.* – 1996. – Vol. 19(3). – P. 180–186.
7. Serrano C.V., Ramires J.A., Mansur A.P. Pileggi F. Importance of the time of onset of supraventricular tachyarrhythmias on prognosis of patients with acute myocardial infarction. *Clin Cardiol, February 1.* – 1995. – Vol. 18(2). – P. 84–90.
8. Шульман В.А., Шестерня П.А., Головенкин С.Е., Радионон В.В. Фибрилляция предсердий у больных инфарктом

миокарда: предикторы возникновения, влияние на ближайший и отдаленный прогноз. *Вестник аритмологии.* – 2005. № 39. – С. 5–9.

9. Chung-Wah S., Jim M., Ho H., Miu R., Lee S.W.L., Lau C., Tse H. Transient Atrial Fibrillation Complicating Acute Inferior Myocardial Infarction. Implications for Future Risk of Ischemic Stroke. *Chest.* – 2007. – Vol. 132. – P. 44–49.

10. Lopes R.D., Pieper K.S., Horton J.R., Al-Khatib S.M., Newby L.K., Mehta R.H., Van de Werf F., Armstrong P.W., Mahaffey K.W., Harrington R.A., Ohman E.M., White H.D., Wallentin L., Granger C.B. Short- and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Heart.* – 2008. – Vol. 94. – P. 867–873.

11. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation, Aug 2006; 114: e257–e354.*

12. Mehta R.H., Dabbous O.H., Granger C.B., Kuznetsova P., Kline-Rogers E.M., Anderson F.A., Fox K.A.A., Gore J.M., Goldberg R.J., Eagle K.A. Comparison of Outcomes of Patients With Acute Coronary Syndromes With and Without Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* – 2003. – Vol. 92. – P. 1031–1036.

13. Rathore S.S., Berger A.K., Weinfurt K.P., Schulman K.A., Oetgen W.J., Gersh B.J., Solomon A.J. Acute Myocardial Infarction Complicated by Atrial Fibrillation in the Elderly. *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 969.

14. Sakata K., Kurihara H., Iwamori K., Maki A., Yoshino H., Yanagisawa A., Ishikawa K. Clinical and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol, December 15.* – 1997. – Vol. 80(12). – P. 1522–1527.

15. Laurent G., Dentan G., Moreau D., Zeller M., Laurent Y., Vincent-Martin M., Lhuillier I., Makki H., Wolf J.E., Cottin Y. Atrial fibrillation during myocardial infarction with and without ST segment elevation. *Arch Mal Coeur Vaiss, June 1.* – 2005. – Vol. 98(6). – P. 608–614.

16. Behar S., Zahavi Z., Goldbourt U., Reicher-reiss H. Long-term prognosis of patients with paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. *European Heart Journal.* – 1992. – Vol. 13(1). – P. 45–50.

17. Kober L., Swedberg K., McMurray J.J., Pfeffer M.A., Velazquez E.J., Diaz R., Maggioni A.P., Mareev V., Opolski G., Van de Werf F., Zannad F., Eril G., Solomon S.D., Zelenkofske S., Rouleau J.L., Leimberger J.D., Califf R.M. Previously known and newly diagnosed atrial fibrillation: a major risk indicator after a myocardial infarction complicated by heart failure or left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail, October 1.* – 2006. – Vol. 8(6). – P. 591–598.

Генетические аспекты индивидуальной чувствительности к бетаксололу у больных гипертонической болезнью и мерцательной аритмией

Л.О.Минушкина, Е.С.Горшкова, Б.Б.Манхаева**, Е.Г.Савельева**,
М.С.Кочкина, А.Н. Бровкин*, А.Г. Никитин*, А.А.Затейщикова**,
В.В.Носиков*, Д.А.Затейщиков

ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ,
*ФГУП «ГосНИИ генетика», **Городская клиническая больница №51

Целью исследования было проанализировать взаимосвязь эффективности бетаксолола при лечении больных ГБ с полиморфизмом генов, кодирующих бета-адренорецепторы и ферменты системы цитохромов P450. Определение аллелей и генотипов полиморфных маркеров Ser49Gly в гене ADRB1, T(-47)C гена ADRB2, Trp64Arg гена ADRB3, Ile462Val гена CYP1A1, A(-163)C гена CYP1A2 и Pro34Ser гена CYP2D6 проводилось с помощью полимеразной цепной реакции. Обследован 81 больной ГБ (35 мужчин и 46 женщин), средний возраст составил $52,2 \pm 1,22$ года, 39 имели артериальную гипертонию 1 степени тяжести и 42 – 2 степени тяжести, средняя длительность заболевания на момент включения в исследование $6,8 \pm 1,21$ лет. Терапия бетаксололом в дозе 10 мг/сут проводилась в течение 28 дней. Исходно и на 28-й день терапии проводилось измерение артериального давления, суточное мониторирование АД и выполнялся нагрузочный тест.

При изучении эффективности бетаксолола у больных МА обследовано 55 пациентов, из них 31 мужчина и 24 женщины, средний возраст – $67,9 \pm 1,34$ лет. Бетаксолол назначался в дозе 10 мг в сутки в течение не менее 5 дней. Выявлено, что применение бетаксолола у больных мерцательной аритмией является эффективным в отношении контроля ЧСС, однако имеется выраженная вариабельность эффекта. При лечении ГБ антигипертензивная эффективность бетаксолола и его отрицательный хронотропный эффект также отличается значимой вариабельностью. Для этих двух заболеваний показана ассоциация эффективности бетаксолола с носительством генотипа CC полиморфного маркера A(-163)C гена CYP1A2. Высокая эффективность бетаксолола у этих больных может быть связана со снижением скорости метаболизма препарата. Выявленные ассоциации показаны на сравнительно небольшой группе больных, что требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: мерцательная аритмия, гипертоническая болезнь.

The purpose of the present study was to analyze correlation between Betaxolol effectiveness and polymorphisms of genes coding β -adrenoreceptors and enzymes in the cytochrome system P450 in patients with hypertensive disease. Alleles and genotypes of polymorphous markers Ser49Gly in gene ADRB1, T(-47)C of gene ADRB2, Trp64Arg of gene ADRB3, Ile462Val of gene CYP1A1, A(-163)C of gene CYP1A2 and Pro34Ser of gene CYP2D6 were determined using the polymerase chain reaction. 81 patient (35 men and 46 women) with hypertensive disease, aged 52.2 ± 1.22 , were examined. 39 of them had arterial hypertension of stage I; 42 – stage II; average course of the disease at the moment of recruitment into the study was 6.8 ± 1.21 years. Betaxolol was prescribed at the dosage 10 mg/day during 28 days. Arterial blood pressure (AP) measurements, day-round AP monitoring and load-tests were done initially and on the 28th day of treatment.

To study Betaxolol effectiveness in patients with ciliary arrhythmia 55 patients (31 men and 24 women with average age 67.9 ± 1.34) were recruited into the study. Betaxolol was prescribed for them at the dosage 10mg per day for not less than 5 days. It has been found out that Betaxolol prescribed for patients with ciliary arrhythmia was effective for controlling heart rate though this effectiveness was variable. In treating hypertensive disease with Betaxolol one can see that its antihypertensive effect and its negative chronotropic effect were also variable. Correlation between Betaxolol effectiveness and genotype CC of polymorphous marker A(-163)C of gene CYP1A2 for these two diseases has been shown as well. High effectiveness of Betaxolol in these patients may be explained by the decreased rate of preparation metabolism. These above mentioned correlations were revealed at a relatively small group of patients; thus, further researches should be made to confirm conclusions.

Key words: ciliary arrhythmia, hypertensive disease.

Исследование ассоциации генетического полиморфизма с эффективностью медикаментозной терапии – один из путей индивидуализации подхода к подбору терапии и профилактике осложнений и побочных эффектов [1].

Индивидуальная чувствительность к бета-адреноблокаторам может определяться как полиморфизмом генов, кодирующих основные типы адренорецепторов, так и полиморфизмом генов, обеспечивающих их метаболизм [2, 3].

Бетаксолол – один из селективных бета-адреноблокаторов, использующийся в лечении гипертонической болезни (ГБ), ишемической болезни сердца, при мерцательной аритмии (МА) для контроля ЧСС, а также в офтальмологической практике. В выполненном нами ранее

исследовании мы сопоставили эффективность бетаксолола в лечении гипертонической болезни с полиморфизмом гена CYP2D6 и гена ADRB1. Ассоциацию эффективности бетаксолола с генотипами полиморфного маркера Gly398Arg гена ADRB1 выявлено нами не получено. Было показано, что отрицательный хронотропный и гипотензивный эффекты бетаксолола более выражены у носителей аллеля *Pro* полиморфного маркера *Pro34Ser* гена *CYP2D6*. Настоящее исследование является продолжением выполненного нами ранее [4]. На этом этапе исследования мы продолжили анализ эффективности бетаксолола при ГБ и провели изучение эффективности бетаксолола у больных мерцательной аритмией как средства для контроля ЧСС. Целью этой части работы было проанализировать возможную ассоциацию эффек-

тивности бетаксолола у больных ГБ и МА с генотипами генов, кодирующих бета-адренорецепторы и ферменты системы цитохрома P450.

Характеристика больных и методы исследования

В исследование эффективности бетаксолола у больных ГБ был включен 81 больной (35 мужчин и 46 женщин), средний возраст составил $52,2 \pm 1,22$ года, 39 имели артериальную гипертонию 1 степени тяжести и 42 — 2 степени тяжести, средняя длительность заболевания на момент включения в исследование $6,8 \pm 1,21$ лет. 71,9% больных имели избыточную массу тела ($ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$), средний ИМТ составил $28,5 \pm 0,64 \text{ кг/м}^2$. 35 больных получали гипотензивную терапию до включения в исследование: 19 больных получали ингибиторы АПФ и 12 больных — другие бета-адреноблокаторы, 6 — антагонисты кальция, 1 — блокатор ангиотензиновых рецепторов. В исследование не включали больных, имевших ишемическую болезнь сердца, мозга или атеросклероз периферических сосудов, а также и сахарный диабет.

Включению в исследование предшествовал период «отмывки», составлявший не менее 5 периодов полувыведения принимавшихся ранее гипотензивных препаратов. Все больные получали бетаксолол в начальной дозе 10 мг/сут, при неэффективности (сохранении АД выше 140/90 мм.рт.ст.) через 2 недели доза препарата удваивалась. Общая продолжительность лечения составила 28 дней.

Исходно и на 28-й день терапии проводилось измерение артериального давления и суточное мониторирование ЭКГ.

В исследование эффективности бетаксолола при МА включали больных с постоянной и персистирующей формой МА и трепетанием предсердий. Длительность МА на момент включения в исследование была не менее трех недель.

Всего обследовано 55 пациентов, из них 31 мужчина и 24 женщины, средний возраст — $67,9 \pm 1,34$ лет. ГБ выявлена у 94,5% больных: АГ 3 степени — у 63,4%, 2 степени — у 30,8% и 1 степени — у 5,8%. Ишемическая болезнь сердца — у 43,6% больных, сахарный диабет II типа у 12,7%, сердечная недостаточность — у 52,7%. У 27 больных (60%) у 48 обследованных (7,3%) диагностирована фибрилляция предсердий, а у 7 (12,7%) — трепетание предсердий. Курили 14 больных (25,5%) больных. Большинство пациентов имели избыточную массу тела (51 больной (92,7%)), средний индекс массы тела составил $30,7 \pm 0,84$.

В период исследования все пациенты принимали сопутствующую терапию, 75,6% больных лечились аспирином, 6,7% — блокаторами кальциевых каналов, 100,0% — ингибиторами АПФ, 57,8% — варфарином и 68,9% — диуретиками. Во время исследования сопутствующая терапия не менялась.

Бетаксолол назначался в дозе 10 мг в сутки в течение не менее 5 дней. Если ранее больной принимал бета-адреноблокаторы, они отменялись. При этом исследование начиналось не ранее чем через 36 часов после последнего приема бета-адреноблокаторов, что во всех случаях превышало пять периодов их полувыведения.

Холтеровское мониторирование ЭКГ проводилось с помощью монитора «Cardioclip24» (Венгрия).

Исследование выполнялось дважды: первое — до начала лечения бетаксололом (по истечении пяти периодов полувыведения) и второе — не менее чем через пять дней после начала приема препарата. Продолжительность записи ЭКГ составляла 24 часа у всех больных. Перед постановкой холтеровского монитора проводилась регистрация обычной ЭКГ в 12 отведениях. При мониторинге рассчитывались средние величины ЧСС за сутки, утренний период, день, ночь из усреднения 30-секундных интервалов. Оценивались минимальные и максимальные значения ЧСС за сутки.

Определение аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов кандидатов

Определение аллелей и генотипов полиморфных маркеров *Ser49Gly* в гене *ADRB1*, *T(-47)C* гена *ADRB2*, *Trp64Arg* гена *ADRB3*, *Ile462Val* гена *CYP1A1*, *A(-163)C* гена *CYP1A2* и *Pro34Ser* гена *CYP2D6* проводилось с помощью полимеразной цепной реакции. Для выделения геномной ДНК из венозной крови обследуемых использовался метод фенол-хлороформной экстракции. Амплификацию полиморфных участков генов проводили на амплификаторе «Терцик» («ДНК — Технология», Москва). Полиакриламидные гели окрашивали нитратом серебра, агарозные — бромистым этидием. При определении генотипов этих полиморфных маркеров использовались праймеры и рестриктазы, представленные в таблице 1.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением статистического пакета программ SPSS 16.0. Дискретные величины сравнивали по критерию χ^2 Pearson, коррекцию Yates применяли для таблиц сопряженности с 1 степенью свободы (2х2). Когда ожидаемое число наблюдений в любой из клеток таблицы сопряженности было менее 5, использовали точный критерий Fisher, указывали величину p для двухстороннего его варианта. Оценка влияния клинических и генетических показателей на степень отрицательного хронотропного эффекта при лечении бетаксололом проводилась методом логистической регрессии. Клинические показатели, связь которых с эффективностью бетаксолола носила достоверный характер в однофакторном регрессионном анализе ($p < 0,05$), включали в многофакторный регрессионный анализ. В качестве многофакторного анализа

Таблица 1

Последовательность праймеров и рестриктазы полиморфных участков генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP2D6*, *ADRB1*, *ADRB2* и *ADRB3*

Полиморфный маркер	Прямой и обратный праймеры (5' — 3')	Рестриктаза
Pro34Ser в гене CYP2D6	5' — tgc agc agg ttg ccc agc cc —3' 5' — ggg ctc ctc tgg aca cac ctg g —3'	HphI
Ile462Val в гене CYP1A1	5' — tcc acc ttc acg ccc agt gg —3' 5' — ttc tga gcc ctg aac tgc ca —3'	Bse3DI
A(-163)C в гене CYP1A2	5' — tga gat gat gtg tgg agg aga g —3' 5' — gtt ctg tgc ttg gct ccc ag —3'	HaeIII
Trp64Arg в гене ADRB3	5' — cag ggg ttc cgt ggg agg cg —3' 5' — cgg cca gcg aag tca cga ac —3'	Bst2UI
Ser49Gly в гене ADRB1	5' — ctc gtt gct gcc tcc cgc ca —3' 5' — agc aca ttg ccc gcc acg at —3'	HaeIII
T(-47)C в гене ADRB2	5' — aat gag gct tcc agg cgt cc —3' 5' — cca ttg ggt gcc agc aag aa —3'	MspII

Частота аллелей и генотипов полиморфных маркеров у больных ГБ с разной чувствительностью к терапии бетаксололом

	Уменьшение ЧСС меньше, чем на 19 уд/мин (n=40)	Уменьшение ЧСС больше, чем на 19 уд/мин (n=41)	p	OR
Полиморфный маркер C(-47)T в гене ADRB2				
Генотипы: CC CT TT	7(13.2%) 31 (81.6%) 2 (5.2%)	8(19.5%) 25(61.0%) 8(19.5%)	Нд 0,085 0,047	1.57[0.48–5.15] 0.47[0.18–1.18] 3.56[1.08–14.01]
Аллели C T	45(53.9%) 35(46.1%)	41(50%) 41(50%)	Нд нд	0,85[0.45–1.59] 1,17[0.62–2.18]
Полиморфный маркер A(-163)C в гене CYP1A2				
Генотипы: AA AC CC	28(68.4%) 9(23.7%) 3(7.9%)	18(43.9%) 12(29.2%) 11(26.9%)	0.015 Нд 0.021	0.37[0.15–0.90] 1.32[0.49–3.57] 3.60[1.14–11.36]
Аллели A C	61(80.3%) 15(19.7%)	48(58.5%) 34(41.5%)	0.0025 0.0025	0.36[0.18–0.71] 2.74[1.40–5.37]
Полиморфный маркер Pro34Ser в гене CYP2D6				
Генотипы: Ser/Ser Ser/Pro	39(97,5%) 1(2,5%)	34(82.9%) 7(17.2%)	0.003 0.003	0.19[0.04–0,84] 5,03[1,18–21.49]
Аллели Ser Pro	79(98,8%) 1(1,2%)	75(91,4%) 7(8,6%)	0.034 0.034	0.21[0.05–0,88] 4.76[1,17–19.29]
Полиморфный маркер Arg398Gly в гене ADRB1				
Генотипы: Arg/Arg Arg/Gly Gly/Gly	27(65,7%) 11 (27,5%) 2 (5,0%)	30(73,2%) 8(19,5%) 3(7,3%)	Нд нд нд	1.31[0.51–3,37] 0.64[0.27–1.74] 1,48[0,24–8,96]
Аллели Arg Gly	65(81,3%) 15(18,7%)	68(82,9%) 14(17,1%)	Нд нд	1,12[0.50–2,49] 0,89[0.40–1,98]

использовали бинарную логистическую регрессию, которая проводилась с использованием метода Wilks.

Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p < 0,05$

Результаты исследования

Фармакогенетические аспекты эффективности бетаксолола у больных ГБ

Бетаксолол в виде монотерапии был эффективен (т.е. позволил снизить АД ниже 140/90 мм рт.ст.) у 68 больных. В конце лечения 56 больных продолжали принимать препарат в дозе 10 мг/сут., 25 больных принимали бетаксолол в дозе 20 мг/сут.

Обращает на себя внимание большая дисперсия индивидуального ответа на прием бетаксолола. При среднем снижении САД на $11,8 \pm 2,47$ мм рт.ст., у 19 больных не отмечено снижения САД на фоне терапии, у 5 больных, наоборот, отмечено очень выраженное снижение САД — на 30 и более мм рт.ст. Снижение ДАД в покое варьировало от +15 мм.рт.ст. до -50 мм.рт.ст. Среднее снижение ЧСС $19,8 \pm 1,96$ уд/мин. В то же время у 5 больных ЧСС на фоне приема бетаксолола не уменьшалась, а у 11 больных отмечалось выраженное уменьшение ЧСС на фоне лечения (на 30 и более уд/мин).

Все обследованные больные были разделены на две группы в зависимости от степени уменьшения ЧСС на фоне терапии бетаксололом (больше и меньше 19 уд/мин). Частоты генотипов двух исследованных генов-кандидатов, а также полиморфных маркеров Pro34Ser гена CYP2D6 и Gly398Arg гена ADRB1, изучавшиеся нами ранее [4] в группах больных с различной эффективностью бетаксолола представлены в таблице 2.

Для полиморфного маркера C(-47)T в гене ADRB2 выявлены только достоверные различия в частоте генотипа TT — у больных с хорошей реакцией на препарат доля носителей этого генотипа оказалась достоверно большей. Для полиморфного маркера A(-163)C в гене CYP1A2 достоверно отличались частоты и аллелей и генотипов. Носительство генотипа CC и аллеля C оказалось ассоциировано с хорошей реакцией на препарат.

Ранее нами было показано, что эффективность бетаксолола ассоциирована с полиморфизмом гена, кодирующего цитохром 2D6. У больных, имеющих в генотипе аллель Pro полиморфного маркера Pro34Ser гена CYP2D6, терапия бетаксололом была более эффективна, особенно по влиянию на ЧСС. Для оценки независимости влияния носительства генотипов Pro/Ser полиморфного маркера Pro34Ser гена CYP2D6, генотипа TT полиморфного маркера C(-47)T и генотипа CC полиморфного маркера A(-163)C в гене CYP1A2 был проведен регрессионный анализ. При проведении однофакторной бинарной регрессии было

выявлено, что более выраженный отрицательный хронотропный эффект бетаксолола может быть связан с возрастом больных, тяжестью АГ, исходной ЧСС, мужским полом и носительством генотипа Ser/Pro полиморфного маркера Pro34Ser гена CYP2D6 и генотипа CC полиморфного маркера A(-163)C в гене CYP1A2. Все факторы, достоверно связанные со снижением ЧСС на фоне лечения бетаксололом, были включены в многофакторный анализ (таблица 3). Достоверно связанными с влиянием бетаксолола на ЧСС оказались исходная ЧСС и генотип CC полиморфного маркера A(-163)C в гене CYP1A2.

Фармакогенетические аспекты эффективности бетаксолола у больных МА

У больных мерцательной аритмией на фоне приема бетаксолола частота сердечных сокращений (ЧСС) уменьшилась в среднем на $19,4 \pm 2,67$ ударов в минуту, $p < 0,0001$, демонстрируя значительную вариабельность эффекта препарата (максимально на 69, минимально на 13 ударов в минуту).

При анализе данных холтеровского мониторирования ЭКГ было выявлено, что на фоне лечения бетаксололом уменьшилась средняя ЧСС: среднесуточная на $16,8 \pm 1,80$ уд/мин, за день на $17,8 \pm 2,12$ уд/мин, за ночь на $10,7 \pm 2,85$ уд/мин и утренняя на $17,0 \pm 2,24$ уд/мин. При этом отмечалась высокая вариабельность отрицательно-хронотропного эффекта бетаксолола (рис. 1).

Все больные были разделены в 2 группы в зависимости от уменьшения среднесуточной ЧСС на фоне лечения

Таблица 3

Влияние клинических и генетических факторов на отрицательный хронотропный эффект бетаксолола у больных ГБ

Параметры	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	OR[95%CI]	p	OR[95%CI]	p
Возраст	1,086 [1,018–1,159]	0,013	0,97 [0,94–1,06]	нд
Тяжесть АГ	3,072 [1,11–8,48]	0,030	2,802 [0,565–13,90]	НД
Исходная ЧСС	1,20 [1,085–1,328]	0,001	1,14 [1,05–1,43]	0,001
Индекс Кетле	1,075 [0,941–1,229]	НД		
Женский пол	3,455 [1,119–10,66]	0,031	4,394 [0,566–34,11]	НД
Длительность АГ	1,022 [0,964–1,084]	НД		
Генотип Ser/ Pro гена полиморфного маркера CYP2D6	1,990 [1,234–3,209]	0,037	2,64 [0,89–6,76]	НД (p=0,079)
Генотип CC полиморфного маркера A(-163)C гена Cyp1A2	3,12 [1,12–5,24]	0,033	4,64 [1,83–15,86]	0,047
Генотип TT полиморфного маркера C(-47)T гена ADRB2	1,45 [0,76–3,98]	НД		

бетаксололом по данным суточного мониторингирования ЭКГ (разделение по медиане показателя — 15,5 уд/мин). Проведено сравнение частот аллелей и генотипов исследованных генов-кандидатов в этих группах (таблица 4).

Достоверные различия показаны только для полиморфного маркера A(-163)C в гене CYP1A2 — в группе больных с хорошей реакцией на лечение бетаксололом была достоверно выше частота генотипа CC этого полиморфного маркера.

С использованием бинарного регрессионного анализа были проанализированы ассоциации эффективности бетаксолола не только с генетическими, но и с основными клиническими характеристиками больных. При анализе клинических факторов на эффективность бетаксолола влияли исходная ЧСС и курение (табли-

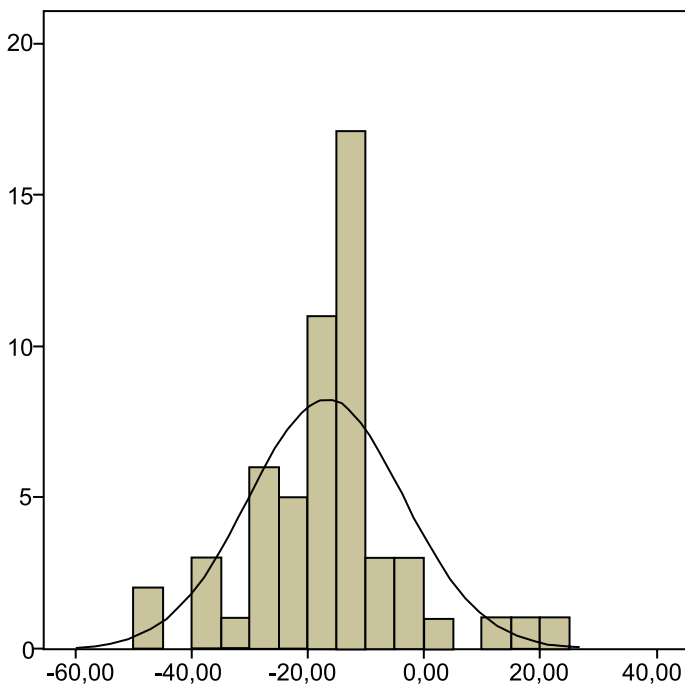


Рисунок. Гистограмма уменьшения ЧСС у больных мерцательной аритмией под влиянием терапии бетаксололом.

ца 5). При этом в группе больных с плохой реакцией на прием бетаксолола доля курильщиков была больше (32,0%), чем у больных с хорошей реакцией на прием бетаксолола (16,7%). Для оценки независимости ассоциации клинических и генетических факторов с выраженностью отрицательного хронотропного эффекта бетаксолола был проведен многофакторный регрессионный анализ. Независимая ассоциация с эффективностью бетаксолола была выявлена для исходной ЧСС (OR[95%CI] 1,04 [1,01–1,08], p=0,001) и генотипа CC полиморфного маркера A(-163)C гена CYP1A2 (OR[95%CI] 4,08 [1,29–7,62], p=0,02).

Обсуждение результатов

Фармакогенетические взаимодействия препаратов из группы бета-адреноблокаторов активно изучаются. В качестве основных генов-кандидатов рассматриваются гены ферментов системы цитохрома P450, из которых наиболее существенную роль играет цитохром 2D6, и гены бета-адренорецепторов. Накоплено достаточно много сведений о фармакогенетических свойствах метопролола, карведилола, пропранолола. В настоящее время работ, посвященных фармакогенетике бетаксолола, всего две. На 48 добровольцах было показано, что глазные капли бетаксолола более эффективно снижают внутриглазное давление у носителей генотипа 389Arg/Arg полиморфного маркера Glu389Arg гена ADRB1 [4]. Нами не было выявлено ассоциации эффективности бетаксолола у больных гипертонической болезнью с генотипами этого полиморфного маркера, но удалось показать, что отрицательных хронотропный и антигипертензивный эффекты бетаксолола ассоциированы с полиморфизмом гена цитохрома 2D6. У носителей аллеля Pro полиморфного маркера Pro34Ser гена CYP2D6 уменьшение ЧСС и АД при лечении бетаксололом было более выраженным, по сравнению с носителями генотипа Ser/Ser. Однако, цитохром 2D6 не единственный изофермент системы цитохромов, участвующий в метаболизме бетаксолола. Бетаксолол является субстратом цитохрома 1A2. Показано, что применение бетаксолола совместно с ингибитором цитохрома 1A2 тиобендазолом повышает его концентрацию в плазме и может привести к усилению токсичности препарата [5]. Таким образом, ген цитохрома 1A2 может рассматриваться как один из генов-кандидатов для бетаксолола.

Изофермент CYP1A2

Изофермент Cyp1A2 относится к числу самых распространенных и составляет около 15% от всех цитохромов печени. К субстратам изофермента относятся варфарин, верапамил, препараты из группы антиаритмиков (амодарон, пропафенон), бета-адреноблокаторы

Таблица 4

Частота аллелей и генотипов полиморфных маркеров у больных МА с разной чувствительностью к терапии бетаксололом

	Уменьшение ЧСС меньше, чем на 15,5 уд/мин (n=27)	Уменьшение ЧСС больше, чем на 15,5 уд/мин (n=28)	p	OR
Полиморфный маркер C(-47)T в гене ADRB2				
Генотипы: CC CT TT	6(25,0%) 12 (50,0%) 6 (25,0%)	8(30,8%) 15(57,7%) 3(11,5%)	Нд нд нд	1,32[0,38–4,42] 1,35[0,44–4,07] 0,41[0,09–1,07]
Аллели C T	24(50,0%) 24(50,0%)	31(59,6%) 21(40,4%)	Нд нд	1,65[0,76–359] 0,68[0,33–1,49]
Полиморфный маркер A(-163)C в гене CYP1A2				
Генотипы: AA AC CC	11(52,4%) 10(47,6%) 0(0%)	10(45,5%) 7(31,8%) 5(22,7%)	нд нд 0,027	0,76[0,23–2,48] 0,52[0,15–1,78] 8,67[1,37–54,81]
Аллели A C	32(80,3%) 10(19,7%)	27(58,5%) 17(41,5%)	нд нд	0,51[0,20–1,25] 1,97[0,79–4,88]
Полиморфный маркер Pro34Ser в гене CYP2D6				
Генотипы: Ser/Ser Ser/Pro	19(90,5%) 2(9,5%)	22(100%) 0(0%)	нд нд	8,14[0,49–134,78] 0,12[0,007–2,03]
Аллели Ser Pro	40(95,2%) 2(4,8%)	44(100%) 0(0%)	нд нд	7,94[0,48–129,2] 0,12[0,007–2,04]
Полиморфный маркер Trp64Arg в гене ADRB3				
Генотипы: Trp/Trp Trp/Arg Arg/Arg	22 (81,5%) 4 (14,8%) 1 (3,7%)	19 (67,9%) 9(32,1%) 0 (0%)	Нд Нд нд	0,64[0,19–1,64] 2,56[0,74–8,81] 0,13[0,002–6,57]
Аллели Trp Arg	48 (88,8%) 6 (11,2%)	47 (83,9%) 9 (16,1%)	нд нд	2,20[1,11–4,74] 0,43[0,23–0,89]
Полиморфный маркер Ser49Gly в гене ADRB1				
Генотипы: Ser/Ser Ser/Gly Gly/Gly	23 (95,8%) 1(4,2%)	22 (84,6%) 4 (15,4%)	Нд Нд	0,29[0,04–1,83] 3,39[0,54–21,16]
Аллели Ser Gly	47 (97,9%) 1 (2,1%)	48 (92,3%) 4 (7,7%)	Нд нд	0,31[0,05–1,86] 3,21[0,53–19,29]

(пропранолол, бетаксолол). «Маркерным» субстратом, по скорости метаболизма которого судят об активности фермента, является фенацетин.

В популяции активность изофермента вариабельна. Повышение его активности связано в основном с приемом индукторов, самым распространенным из которых является никотин. У курильщиков фиксируется увеличение активности CYP1A2 до 15% [6; 7]. К ингибиторам цитохрома относятся некоторые лекарственные препараты — антофлоксацин, карбамазепин, дигидралазин, изониазид, рофекоксиб и тиабендазол [8]. Кроме того, активность цитохрома в популяции в целом ниже у женщин, что связывают с применением оральных контрацептивов, которые также являются ингибиторами CYP1A2. В целом, считается, что 35–70% вариаций активности цитохрома 1A2 связано с его генетическим полиморфизмом.

Ген изофермента CYP1A2 картирован в 15 хромосоме, локус 15q22-q. Описан полиморфный маркер G(-2964)A гена CYP1A2. Показано, что носители аллеля А имеют более низкую скорость метаболизма теофиллина, чем больные гомозиготные носители аллеля G [9]. За-

мена C1545T CYP1A2 ассоциирована с эффективностью терапии антипсихотическими препаратами у больных шизофренией [10]. Полиморфный маркер C(-146)A ассоциирован с увеличением активности фермента. Носители аллеля А имеют более высокую активность фермента, а также более значимое возрастание его активности у курильщиков [11].

Полиморфный маркер A(-163)C гена CYP1A2 ассоциирован с развитием ревматоидного артрита. При этом оказалось, что аллель С мало индуцибилен, у носителей этого аллеля ниже активность цитохрома и выше риск развития заболевания [12].

В нашем исследовании носительство аллеля С оказалось ассоциировано с более выраженным отрицательным хронотропным эффектом бетаксолола, что подтверждено данными холтеровского мониторирования ЭКГ. Возможно, это связано с меньшей степенью экспрессии гена, с более низкой активностью изофермента у этих больных и большей плазменной концентрацией препарата. В группе больных с хорошей реакцией на прием бетаксолола достоверно большей оказалась частота аллеля С и генотипа СС полиморфного маркера A(-163)C гена CYP1A2.

У больных с мерцательной аритмией также была показана ассоциация генотипа СС с более выраженным отрицательным хронотропным эффектом бетаксолола.

При этом курение оказалось ассоциировано со снижением активности бетаксолола, что может быть связано с увеличением у этих больных экспрессии цитохрома 1A2. При многофакторном анализе носительство генотипа СС оказалось более сильным предиктором эффективности бетаксолола, чем факт курения.

В настоящем исследовании мы расширили набор генов-кандидатов. Были изучены полиморфные маркеры в генах бета1, бета2, и бета3-адренорецепторов (*ADRB1*, *ADRB2* и *ADRB3*).

Все основные сердечно-сосудистые эффекты симпатно-адреналовой системы опосредуются бета-адренорецепторами 1 типа. Они экспрессируются в миокарде, проводящей системе сердца, сосудах. С их стимуляцией связано влияние медиаторов симпатно-адреналовой системы на ЧСС, сократимость миокарда, сосудистый тонус. Это делает ген *ADRB1* одним из основных генов-кандидатов фармакогенетических исследований бета-адреноблокаторов [13]. В нашем исследовании ассоциации генотипов полиморфного маркера *Ser49Gly* гена *ADRB1* с эффективностью бетаксолола ни у больных ГБ, ни у больных МА получено не было.

Влияние клинических и генетических факторов генотипа СС полиморфного маркера А(-163)С в гене CYP1A2 на отрицательный хронотропный эффект бетаксолола у больных МА

Таблица 5

Параметры	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	OR[95%CI]	p	OR[95%CI]	p
Возраст	0,98 [0,94–1,03]	нд		
Тяжесть АГ	0,91 [0,42–2,07]	нд		
Исходная ЧСС	1,06 [1,01–1,11]	0,001	1,04 [1,01–1,08]	0,01
Индекс Кетле	0,96 [0,12–1,75]	НД		
Женский пол	1,22 [0,25–10,15]	нд		
Курение	0,37[0,09–0,86]	0,040		нд
Генотип СС полиморфного маркера А(-163)С гена Cyp1A2	5,98[1,76–20,47.]	0,024	4,08[1,29–7,62]	0,02

Известно, что бета2-адренорецепторы, как и бета1-адренорецепторы, локализируются в клетках синоатриального и атриовентрикулярного узла, миокарде желудочков. Эффект их стимуляции совпадает с эффектами стимуляции рецепторов 1-го типа. Они участвуют в регуляции ЧСС, функции автоматизма сердца, а также проводимости и сократимости. Большинство бета-адреноблокаторов обладают селективностью в отношении бета2-адренорецепторов, однако при применении препаратов в высоких дозах селективность как правило снижается. Это позволяет рассматривать бета2-адренорецепторы как гены-кандидаты, ассоциированные с эффективностью бета-адреноблокаторов.

Ген ADRB2 локализуется в регионе 5q31–q32 5 хромосомы. Для гена ADRB2 описано 12 замен в кодирующей части. 5 из этих полиморфных маркеров приводят к аминокислотным заменам: Gly16Arg, Gln27Glu, Val134Met, Thr164Ile и Ser220Cys. У кардиологических больных полиморфный маркер T(-47)C гена ADRB2 практически не изучен. Этот маркер локализуется в промотере гена и может влиять на его экспрессию. При исследовании уровня экспрессии рецептора оказалось, что у носительство аллеля С ассоциируется со снижением экспрессии в 3 раза [14]. При этом аллель Т ассоциирован с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе [15]. Ассоциации этого полиморфного маркера с развитием артериальной гипертензии в китайской популяции выявлено не было [16]. В нашем исследовании показано, что на фоне терапии бетаксололом у носителей аллеля Т полиморфного маркера T(-47)C гена ADRB2 выявлено более существенное уменьшение ЧСС, однако при многофакторном регрессионном анализе эта ассоциация не подтверждена.

Бета-адренорецепторы типа 3 мало изучены, в основном показана связь полиморфных маркеров гена ADRB3 с развитием ожирения у людей различной этнической принадлежности [17,18], а также с развитием инсулинорезистентности у этих больных [19, 20]. Бета3-адренорецептор участвует и в регуляции сократимости сердца. Показано, что стимуляция бета3-адренорецепторов уменьшает сократимость миокарда. В экспериментах на собаках было показано, что инфузия селективного агониста бета3-адренорецепторов приводит к укорочению интервала QT и уменьшению риска развития желудочковых аритмий [21]. Есть данные о функциональном взаи-

модействии бета3-адренорецептора и калиевого канала *KvLQT1/MinK*. Стимуляция адренорецептора приводит к увеличению экспрессии калиевого канала, что может сказываться на риске развития нарушений ритма сердца [22].

По результатам проведенного нами ранее исследования полиморфизм *Trp64Arg* гена *ADRB3* ассоциирован с риском развития МА у больных ГБ. В настоящем исследовании мы рассматривали ген бета3-адренорецептора в качестве гена-кандидата, возможно ассоциированного с эффективностью бетаксолола у больных МА, однако такой ассоциации выявить не удалось.

Таким образом, применение бетаксолола у больных мерцательной аритмией является эффективным в отношении контроля ЧСС, однако имеется выраженная вариабельность эффекта. При лечении ГБ антигипертензивная эффективность бетаксолола и его отрицательный хронотропный эффект также отличается значимой вариабельностью. Для этих двух заболеваний показана ассоциация эффективности бетаксолола с носительством генотипа СС полиморфного маркера А(-163)С гена CYP1A2. Высокая эффективность бетаксолола у этих больных может быть связана со снижением скорости метаболизма препарата. Выявленные ассоциации показаны на сравнительно небольшой группе больных, что требует дальнейших исследований.

Литература

1. Schwartz G.L., Turner S.T. Pharmacogenetics of Antihypertensive Drug Responses Pharmacogenomics. — 2004. Vol. 4. — P. 151–160.
2. Ingelman-Sundberg M., Oscarson M., McLellan R.A. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. Trends Pharmacol Sci. — 1999. — Vol. 20. — P. 342–349.
3. Sciarra M. T., Stella P., Barlassina C. ACE and α -Adducin Polymorphism as Markers of Individual Response to Diuretic Therapy Hypertension. — 2003. — Vol. 41. — P. 398.
4. D.A. Zateyshchikov, L.O. Minushkina, A.N. Brovkin, E.G. Savel'eva, A.A. Zateyshchikova, B.B. Manchaeva, A.G. Nikitin, B.A. Sidorenko, and V.V. Nosikov. Association of CYP2D6 and ADRB1 genes with hypotensive and antichronotropic action of betaxolol in patients with arterial hypertension. Fundam Clin Pharmacol, Aug. — 2007. — Vol. 21(4). — P. 437–443.
5. Bapiro T.E., Sayi J., Hasler et al. Artemisinin and thiabendazole are potent inhibitors of cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) activity in humans. Eur J Clin Pharmacol. — 2005. Nov; 61(10). — P. 755–761.
6. Sesardic D., Boobis A.R., Edwards R.J., Davies D.S. A form of cytochrome P450 in man, orthologous to form d in the rat, catalyses the O-deethylation of phenacetin and is inducible by cigarette smoking. Brit. J. Clin. Pharm. — 1988. — Vol. 26. — P. 363–372.

И др. авторы.

Ассоциация генов бета-адренорецепторов, коннексина-40 и калиевого канала *kcnh2c* гипертрофией миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью

Л.О.Минушкина, Е.С.Горшкова, А.Н.Бровкин*, В.А.Бражник**, В.В.Носиков*, Д.А.Затейщиков

ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ,

*ГНЦ РФ «ГосНИИ генетика», **ГУЗ ГКБ №51, г.Москва

Целью нашего исследования было изучить ассоциацию полиморфных маркеров генов коннексина 40 (CX40) потенциал-зависимого калиевого канала (KCNH2), бета-адренорецепторов 1, 2 и 3 типа (ADRB1, ADRB2, ADRB3) со структурными и функциональными особенностями миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью.

Обследовано 177 больных гипертонической болезнью (83 (46,9%) мужчины и 94 (53,1%) женщины). Средний возраст – 60,6±0,76 лет. В обследованной группе было 19 (10,9%) больных с АГ I степени, 57 (32,8%) больных с АГ II степени и 101 (56,3%) – с АГ III степени. Структурные особенности миокарда левого желудочка исследовались с помощью эхокардиографии.

В обследованной группе оказалось 55 больных без признаков ГЛЖ и 122 больных с увеличением ИММЛЖ. Больные с гипертрофией миокарда ЛЖ были старше (62,8±0,88 лет и 52,9±1,49 лет соотв., $p = 0,001$), имели большую длительность ГБ (16,0±1,07 лет и 10,7±1,44 лет, $p = 0,018$), более высокий уровень систолического АД (202,7±2,51 мм.рт.ст. и 181,6±3,79 мм.рт.ст., $p = 0,008$) и больший индекс массы тела (29,4±0,41 кг/м² и 26,6±0,57 кг/м², $p = 0,001$). Среди больных с ГЛЖ было больше женщин (57,7% и 37,5%, $p = 0,025$) и больше больных с сахарным диабетом типа 2 (17,5% и 5,0%, $p = 0,040$).

Достоверные различия в частотах генотипов изученных генов-кандидатов были выявлены для полиморфного маркера Gly389Arg гена ADRB1 – в группе больных с ГЛЖ частота генотипа Arg/Arg была достоверно выше, чем среди больных без ГЛЖ (OR 2,32 [1,34–4,11]). В группе больных с ГЛЖ частота генотипа Thrk/Thr полиморфного маркера Lys897Thr в гене KCNH2 была достоверно выше (OR 5.35 [1.50–19.12]), чем среди больных без ГЛЖ.

Ключевые слова: гипертрофия миокарда, гипертоническая болезнь.

The purpose of our trial was to study association of polymorphous markers of genes Connexin-40 (CX40) potential-dependent potassium channel (KCNH2), b-adrenoreceptors of types 1, 2 and 3 (ADRB1, ADRB2, ADRB3) with structural and functional peculiarities of left myocardial ventricle in patients with hypertensive disease.

177 patients with hypertensive disease (83 (46.9%) men and 94 (53.1%) women) were examined. Average age was 60.6±0.76. In the study group there were 19 (10.9%) patients with arterial hypertension (AH) of stage I, 57 (32.8%) patients with AH stage II and 101 (56.3%) patients with AH stage III. Structural peculiarities of the left myocardial ventricle were studied with echocardiography.

In the study group there were 55 patients without hypertrophy of the left ventricle (HLV) and 122 patients with the increased mass index of the left ventricle. Patients with hypertrophy of left myocardial ventricle were older (62.8±0.88 years old and 52.9±1.49 years old, correspondingly, $p = 0.001$); they had longer history of hypertensive disease (16.0±1.07 years and 10.7±1.44 years, $p = 0.018$), higher level of systolic AP (202.7±2.51 mm Hg and 181.6±3.79 mm Hg, $p = 0.008$) and larger body weight index (29.4±0.41 kg/m² and 26.6±0.57 kg/m², $p = 0.001$). Women were more numerous among patients with HVL (57.7% and 37.5%, $p = 0.025$ and among patients with diabetes mellitus 2 (17.5% and 5.0%, $p = 0.040$).

Reliable differences in occurrence of gene types of the studied gene-candidates were found out for polymorphous marker Gly389Arg of gene ADRB1 – in patients with HVL occurrence of genotype Arg/Arg was reliably higher than among patients without HVL (OR 2.32 [1.34–4.11]). In the group of patients with HVL occurrence of genotype Thrk/Thr of polymorphous markers Lys897Thr in gene KCNH2 was reliably higher (OR 5.35 [1.50–19.12]) than among patients without HVL.

Key words: myocardial hypertrophy, hypertensive disease.

Развитие гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) у больных с гипертонической болезнью (ГБ) – это более сильный фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений, чем «случайные» данные АД [1, 2]. Вместе с тем, развитие ГЛЖ не всегда определяется только повышением артериального давления (АД). Патфизиологические механизмы развития ГЛЖ до конца не ясны. Показана существенная роль активации ренин-ангиотензиновой и симпатико-адреналовой системы. В близнецовых и семейных исследованиях показана роль наследственных факторов в развитии ГЛЖ.

Описано несколько основных групп генов, ассоциированных с развитием ГЛЖ. Это гены, кодирующие компоненты ренин-ангиотензиновой системы, NO-синтазы, эндотелина, структурных белков миокарда. Мы предположили, что в качестве кандидатных генов, ассоциированных с развитием поражения миокарда при ГБ, могут быть гены, кодирующие бета-адренорецепторы, коннексины и ионные каналы миокарда, участвующие в регуляции сердечного ритма и синхронности сердечных сокращений.

Целью нашего исследования было изучить ассоциацию полиморфных маркеров в генах коннексина 40

(CX40) потенциал-зависимого калиевого канала (KCNH2), бета-адренорецепторов 1, 2 и 3 типа (ADRB1, ADRB2, ADRB3) со структурными и функциональными особенностями миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью.

Материал и методы исследования

Обследовано 177 больных гипертонической болезнью. Среди них было 83 (46,9%) мужчины и 94 (53,1%) женщины. Средний возраст больных составил $60,6 \pm 0,76$ лет, 19 (10,9%) больных имели АГ 1-ой степени, 57 (32,8%) – АГ 2-ой степени и 101 (56,3%) – АГ 3-ей степени. У 97 (54,8%) имелась ИБС, у 26 (14,7%) сахарный диабет типа 2, 138 (78,0%) имели избыточную массу тела, 9 (5,1%) имели в анамнезе инсульт.

Эхокардиографическое обследование

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводилось на ультразвуковом аппарате ACUSON-128XP (Acuson, США). Определение конечного диастолического (КДР), конечного систолического размеров (КСР), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщины задней стенки левого желудочка (ТЗАСЛЖ) проводились в М-режиме на уровне хорд митрального клапана из парастернального доступа по длинной оси сердца. Масса миокарда левого желудочка рассчитывались по формуле Деверо и Рейчека [3]:

$$1,04 \times [(ТМЖП + ТЗАСЛЖ + КДР)^3 - КДР^3] - 13,6.$$

Индекс массы миокарда левого желудочка рассчитывали как отношение массы миокарда левого желудочка к площади поверхности тела (Корнельский критерий: верхней границей нормы считали 125 г/м^2 – для мужчин и 110 г/м^2 – для женщин).

Для определения аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов-кандидатов проводили выделение геномной ДНК из венозной крови обследуемых методом фенол-хлороформной экстракции. Амплификацию полиморфных участков генов проводили на амплификаторе Терцик (“ДНК-Технология”, Россия). Агарозные гели окрашивали бромистым этидием, полиакриламидные – нитратом серебра. В таблице 1 представлены гены и их полиморфные маркеры, выбранные в качестве возможных генов-кандидатов.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью стандартного статистического пакета программ SPSS 13.0. Для количественных переменных рассчитывали средние величины и их ошибки. Дискретные величины сравнивали по критерию χ^2 Пирсона. Когда ожидаемое число наблюдений в любой из клеток таблицы сопряженности было менее 5, использовали точный критерий Фишера, указывали величину p для двухстороннего его варианта.

Правильность распределения частот генотипов определялась соответствием равновесию Харди-Вайнберга ($p_i^2 + 2p_i p_j + p_j^2 = 1$) и рассчитывалась при помощи программного калькулятора Кнуда Кристенсена.

Оценка влияния клинических и генетических показателей на степень ГЛЖ проводилась методом логистической регрессии. Клинические показатели, связь кото-

Таблица 1
Последовательности праймеров и рестриктазы полиморфных участков генов -кандидатов

Полиморфный маркер	Прямой и обратный праймеры (5' – 3')	Рестриктаза
G(-44)A в гене CX40	5' – ccc tct ttt taa tgc tat ctg tgg c –3' 5' – ggt gga ggg aag aag act ttt ag –3'	HaeIII
A71G в гене CX40	5' – cttcttttctctcctcctggaatt –3' 5' – aggggaaggcgacagatacga –3'	EcoRI
Lys897Thr в гене KCNH2	5' – ctggaggaaggatgggaaggtctgag –3' 5' – ccttcgcagggcgacggacc –3'	MspI
ADRB1, Ser49Gly	ctcgttgctgcctcccgcca agcacattgcccgccacgat	HaeIII
ADRB1, Gly389Arg	accccatcatctactgccgc acatcgctgctgctgctgc	Bst2UI
ADRB2, Gly16Arg	gcagcgcttcttctgctggcaccctct cgacagcacatcaatggaagtcc	XbaI
ADRB2, Glu27Gln		Fsp4HI
ADRB3, Trp64Arg	5' – cag ggg ttc cgt ggg agg cg –3' 5' – cgg cca gcg aag tca cga ac –3'.	Bst2UI

рых с гипертрофией левого желудочка носила достоверный характер в однофакторном регрессионном анализе ($p < 0,05$), включали в многофакторный регрессионный анализ. В качестве многофакторного анализа использовали бинарную логистическую регрессию, которая проводилась с использованием метода Уилкса.

Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

В обследованной группе оказалось 55 больных без признаков ГЛЖ и 122 больных с увеличением ИММЛЖ. Больные с гипертрофией миокарда ЛЖ были старше ($62,8 \pm 0,88$ лет и $52,9 \pm 1,49$ лет соотв., $p = 0,001$), имели большую длительность ГБ ($16,0 \pm 1,07$ лет и $10,7 \pm 1,44$ лет, $p = 0,018$), более высокий уровень систолического АД ($202,7 \pm 2,51$ мм.рт.ст. и $181,6 \pm 3,79$ мм.рт.ст., $p = 0,008$) и больший индекс массы тела ($29,4 \pm 0,41 \text{ кг/м}^2$ и $26,6 \pm 0,57 \text{ кг/м}^2$, $p = 0,001$). Среди больных с ГЛЖ было больше женщин (57,7% и 37,5%, $p = 0,025$) и больше больных с сахарным диабетом типа 2 (17,5% и 5,0%, $p = 0,040$).

Распределение частот генотипов в обследованной группе для всех изученных генов-кандидатов соответствовало уравнению Харди-Вайнберга. Частоты генотипов изученных генов-кандидатов среди больных с и без ГЛЖ представлены в таблице 2. Достоверные различия в частотах генотипов изученных генов-кандидатов были выявлены для полиморфного маркера Gly389Arg гена ADRB1 – в группе больных с ГЛЖ частота генотипа Arg/Arg была достоверно выше, чем среди больных без ГЛЖ (OR 2,32 [1,34–4,11]). В группе больных с ГЛЖ частота генотипа Thrk/Thr полиморфного маркера Lys897Thr в гене KCNH2 была достоверно выше (OR 5,35 [1,50–19,12]), чем среди больных без ГЛЖ. Следует отметить, что маркеры гена CX40 находились в полном неравновесии по сцеплению, частота распределения генотипов оказалась одинаковой.

Для оценки независимости влияния клинических и генетических факторов на выраженность ГЛЖ был проведен многофакторный регрессионный анализ. При однофакторном анализе увеличение ММЛЖ оказалось ассоциировано с уровнем САД, длительностью ГБ, из-

Таблица 2

Частота аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов-кандидатов у больных ГБ в зависимости от наличия ГЛЖ

	Нет ГЛЖ	Есть ГЛЖ	p
Полиморфный маркер Ser49Gly гена ADRB1			
Генотипы			
Ser/Ser	34 (85,0%)	118 (86,1%)	Нд
Ser/Gly	6 (15,0%)	18 (13,1%)	Нд
Gly/Gly	0 (0,0%)	1 (0,7%)	нд
Полиморфный маркер Gly389Arg гена ADRB1			
Генотипы			
Arg/Arg	19 (47,5%)	93 (67,9%)	0,016
Arg/Gly	18 (45,0%)	37 (27,0%)	нд
Gly/Gly	3 (7,5%)	7 (5,1%)	нд
Полиморфный маркер Gly16Arg гена ADRB2			
Генотипы			
Gly/Gly	15 (37,5%)	71 (51,8%)	Нд
Gly/Arg	19 (47,5%)	56 (40,9%)	Нд
Arg/Arg	6 (15,0%)	10 (7,3%)	нд
Полиморфный маркер Glu27Gln гена ADRB2			
Генотипы			
Glu/Glu	18 (45,0%)	49 (35,8%)	Нд
Glu/Gln	10 (25,0%)	54 (39,4%)	Нд
Gln/Gln	12 (30,0%)	34 (24,8%)	нд
Полиморфный маркер Trp64Arg гена ADRB3			
Генотипы			
Trp/Trp	33 (82,5%)	95 (69,3%)	Нд
Trp/Arg	4 (10,0%)	24 (17,5%)	нд
Arg/Arg	3 (7,5%)	18 (13,1%)	нд
Полиморфный маркер G(-44)A в гене CX40			
Генотипы:			
GG	35 (63,8%)	58 (59,8%)	Нд
GA	14 (25,5%)	34 (35,1%)	Нд
AA	6 (10,9%)	5 (5,2%)	нд
Аллели			
G	84 (73,4%)	150 (77,3%)	Нд
A	26 (76,6%)	44 (22,7%)	нд
Полиморфный маркер A71G в гене CX40			
Генотипы:			
AA	35 (63,8%)	58 (59,8%)	Нд
GA	14 (25,5%)	34 (35,1%)	Нд
GG	6 (10,9%)	5 (5,2%)	Нд
Аллели			
A	84 (73,4%)	150 (77,3%)	Нд
G	26 (76,6%)	44 (22,7%)	нд
Полиморфный маркер Lys897Thr в гене KCNH2			
Генотипы:			
Lys/Lys	39 (70,9%)	69 (71,1%)	Нд
Lys/Thr	16 (29,1%)	17 (17,5%)	Нд
Thr/Thr	0 (0%)	11 (11,3%)	0,005
Аллели			
Lys	94 (85,5%)	155 (79,9%)	Нд
Thr	16 (14,5%)	39 (20,1%)	нд

быточной массой тела и носительством генотипов Thr/Thr полиморфного маркера Lys389Thr гена KCNH2 и Arg/Arg полиморфного маркера Gly389Arg гена ADRB1. При проведении многофакторного анализа все эти факторы оказались независимо связанными с увеличением ММЛЖ: для длительности ГБ OR 2.15 [1.09–4.26] $p=0,026$, для уровня САД OR 2.88 [1.19–6,84] $p=0,004$,

для генотипа Thr/Thr OR 6.57[1.15–22.43], $p=0,009$, для генотипа Arg/Arg полиморфного маркера Gly389Arg гена ADRB1 OR 2.42 [1.05–5.58] $p=0.039$.

Обсуждение результатов

Все основные эффекты активации симпатической нервной системы опосредуются через специфические адренорецепторы. Адренорецепторы подразделяются на два основных подтипа – бета и альфа. Основные сердечно-сосудистые эффекты активации СНС, положительный хроно- и инотропный эффект опосредуется через активацию бета1-адренорецепторов, которые наиболее представлены в клетках сердечной мышцы. Рецепторы типа 2 в сердце представлены как в желудочках, так и в предсердиях, при этом эффект при их стимуляции совпадает с рецепторами типа 1. Соотношение рецепторов типа 1 и 2 в сердечной мышце примерно 2:1. В значительном количестве эти рецепторы экспрессируются на мембранах пейсмекерных клеток, что указывает на их важную роль в регуляции ритма сердца. Однако наиболее распространен этот тип рецепторов в бронхах, где их стимуляция приводит к расширению бронхиального дерева. Бета-рецепторы типа 3 изучены существенно меньше. Экспрессируются они в жировой ткани, в коронарных сосудах и в ткани предсердий, однако их роль в развитии сердечно-сосудистой патологии окончательно не ясна. Возможно их влияние на метаболизм углеводов и липолиз [4].

Впервые ассоциация полиморфного маркера Gly49Ser гена ADRB1 с ЧСС покоя была показана Ранадой в 2002 г. Гомозиготные носители аллеля Ser имели максимальную ЧСС [5].

Полиморфный маркер Gly398Arg гена ADRB1 оказался ассоциирован с реакцией ЧСС и АД на физическую нагрузку. Это было выявлено в рамках исследования в Финляндии на достаточно большой группе обследованных лиц – 890 человек. Все обследованные лица выполняли стандартный нагрузочный тест с измерением ЧСС, САД и ДАД до и на фоне физической нагрузки. Реакция этих параметров на нагрузку сопоставлялась с генотипами генов бета-адренорецепторов. Аллель Arg389 оказался ассоциирован с более выраженной реакцией САД на нагрузку. Полиморфный маркер Gly49Ser не был ассоциирован с реакцией ЧСС и АД [6].

Полиморфный маркер Gly389Arg гена ADRB1 оказался ассоциирован с неблагоприятным коронарным прогнозом. Исследование было проведено в рамках протокола WOSCOPS. При анализе частот аллелей и генотипов полиморфного маркера Gly389Arg гена ADRB1 оказалось, что генотипы Gly/Arg и Gly/Gly ассоциированы с более высоким риском неблагоприятных исходов [7].

Имеются всего несколько работ, в которых изучалась ассоциация полиморфизма гена ADRB1 с гипертрофией миокарда ЛЖ. При обследовании 2417 больных гипертонической болезнью в китайской популяции была выявлена ассоциация полиморфизма гена ADRB1 с развитием гипертрофии миокарда у этих больных. Гомозиготные носители аллеля Arg полиморфного маркера Gly389Arg гена ADRB1 имели достоверно большую массу миокарда ЛЖ толщину стенок ЛЖ и относительную толщину стенок ЛЖ по сравнению с носителями генотипов Gly/Arg и Gly/Gly [8].

В исследовании, проведенном на неграх США, в группе из 448 больных ГБ, обследованных до начала

лечения, была изучена ассоциация развития ГЛЖ с 395 полиморфными маркерами 80 генов-кандидатов. Только полиморфный маркер Arg389Gly гена ADRB1 показал достоверную ассоциацию с развитием ГЛЖ у этой группы больных [9].

Полиморфные маркеры Ser49Gly и Arg389Gly гена ADRB1 оказались ассоциированы с эффективностью действия атенолола как гипотензивного препарата у больных ГБ. Степень уменьшения массы миокарда ЛЖ при длительной терапии атенололом также оказалась ассоциирована с полиморфным маркером Arg389Gly гена ADRB1 [10].

Однако в исследовании на белой американской популяции не было обнаружено ассоциации между генотипом полиморфного маркера Gly389Arg массой миокарда левого желудочка, так же как и фракцией выброса у больных ГБ [11]. У негров США также не было выявлено ассоциации идиопатической дилатационной кардиомиопатии и полиморфных маркеров Gly389Arg гена ADRB1 и Del322–325 гена ADRA2C [12].

В нашем исследовании впервые была изучена ассоциация ГЛЖ у русских больных ГБ с полиморфным маркером Gly398Arg гена ADRB1 в российской популяции. Генотип Arg/Arg этого полиморфного маркера оказался ассоциирован с увеличением ИММЛЖ, а также с нарушением геометрии левого желудочка. В случае полиморфного маркера Ser49Gly ассоциации обнаружено не было.

Только в одном исследовании показана ассоциация полиморфного маркера Gln27Glu гена ADRB2 с развитием ГЛЖ. В исследовании на 775 больных ГБ в итальянской популяции была изучена взаимосвязь между выраженностью ГЛЖ и полиморфизмом гена ADRB2. Были определены генотипы трех полиморфных маркеров этого гена: Arg16Gly, Gln27Glu, и Ile164Thr. Ни один из исследованных полиморфных маркеров не был связан с уровнем артериального давления. При этом носительство аллеля Glu27 ассоциировалось с увеличением риска развития ГЛЖ в 1,4 раза [13].

В нашем исследовании генотипы полиморфных маркеров Arg16Gly и Gln27Glu гена ADRB2 не были ассоциированы с развитием ГЛЖ у больных ГБ.

Данных об ассоциации полиморфного маркера Trp64Arg гена ADRB3 с развитием ГЛЖ у человека нет. Показана его ассоциация с ожирением и сахарным диабетом типа 2, но не с развитием артериальной гипертензии [14]. Имеются данные об ассоциации этого полиморфного маркера и уровня экспрессии ADRB3 при физической нагрузке с ГЛЖ у мышей [15]. В нашем исследовании данных об ассоциации ГЛЖ с генотипом полиморфного маркера Trp64Arg гена ADRB3 с ГЛЖ не получено.

Коннексины — это семейство протеинов, участвующих в образовании межклеточных каналов. Эти протеины играют запирающую функцию и участвуют в регуляции межклеточных ионных токов. Коннексины 40, 43 и 45 экспрессируются в кардиомиоцитах и связаны с регуляцией проводящей системы сердца, сократительной способностью миокарда, регуляцией синхронности сокращения правого и левого желудочка. Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что коннексин 43 может быть вовлечен в процесс развития ГЛЖ при артериальной гипертензии, аортальном стенозе и гипертрофии правого желудочка при легочной

гипертензии [16]. На трансгенных мышах с дефицитом CX40 и избытком CX43 выраженная гипертрофия миокарда у всех особей. [17]. В экспериментах на животных было показано, что в условиях перегрузки в миокарде увеличивается экспрессия коннексина 40, а экспрессия коннексина 43 уменьшается [18]. Показано, что у гипертензионных крыс экспрессия коннексина 40 в 3,1 раз меньше, чем у нормотензивных особей, а экспрессия коннексина 43 в 3,3 раза меньше. Это позволяет предполагать вовлеченность коннексинов в регуляцию состояния сердечной мышцы как в норме, так и при ГБ [19]. Это позволяет рассматривать ген CX40 как один из генов-кандидатов для развития гипертрофии миокарда ЛЖ, сердечной недостаточности [20]. CX40 картирован в хромосоме 1q21. В гене CX40 чаще всего изучается замена А-44G в промоторе гена. При исследовании уровня экспрессии коннексина у носителей разных генотипов было показано, что замена G на А существенно снижает активность промотора и уровень экспрессии гена [21]. Лучше всего изучена ассоциация полиморфизма гена CX40 с развитием мерцательной аритмии [22, 23]. Мы впервые изучили возможность ассоциации полиморфизма гена CX40 с параметрами миокарда ЛЖ у больных ГБ. Ассоциации с ГЛЖ не было выявлено, однако минорный генотип AA полиморфного маркера G(-44)A гена CX40 и генотип GG сцепленного с ним маркера A71G оказались связанными с диастолической дисфункцией левого желудочка у больных ГБ. Генетический фактор оказался независимым, наряду с возрастом больных. Возможно, это отражает участие коннексина 40 в регуляции функции левого желудочка.

Калиевый потенциал-зависимый канал подсемейства H2 подтипа 2 (калиевый канал сердца) экспрессируется в нервной ткани и миокарде. Потенциал-зависимые калиевые каналы сердца контролируют потоки калия в проводящей системе сердца и обеспечивают центральный контроль скорости и ритма сердечных сокращений. С мутацией гена этого канала связано развитие некоторых форм синдрома удлиненного QT и увеличение риска развития желудочковых нарушений ритма. Это относится к мутации ALA561VAL, ASN470ASP, VAL822MET, GLY628SER и некоторым другим (всего более 20 мутаций). Эти изменения в структуре канала меняют его конформацию, и канал долгие остается открытым.

В экспериментах на культуре клеток показана ко-экспрессия гена KCNH2 и гена рецептора ангиотензина II типа 1, опосредующего основные сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина и, в частности, процессы гипертрофии миокарда [24]. Показано, что экспрессия гена KCNH2 регулируется и тиреоидными гормонами. Таким образом, этот канал может опосредовать кардиотоксические эффекты при заболеваниях щитовидной железы [25].

Мы предположили возможную ассоциацию полиморфизма гена KCNH2 с развитием гипертрофии миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью. Оказалось, что генотип Thr/Thr ассоциирован с увеличением ИММЛЖ.

Таким образом, в нашем исследовании подтверждена ассоциация генотипа Arg/Arg полиморфного маркера Gly398Arg гена ADRB1 с развитием ГЛЖ у больных гипертонической болезнью в российской популяции. Эта ассоциация при многофакторном анализе оказалась не-

зависимой от других клинических факторов. Кроме того, была выявлена ассоциация генотипа Arg/Arg полиморфного маркера Gly398Arg гена ADRB1 с геометрическим типом левого желудочка. Для других изученных нами полиморфных маркеров генов ADRB1, ADRB2, ADRB3 ассоциаций со структурными особенностями миокарда левого желудочка не выявлено.

Выявлена и ассоциация развития гипертрофии левого желудочка с полиморфизмом генов, кодирующих ионные каналы сердца. Генотип Thr/Thr полиморфного маркера Lys389Thr гена KCNH2 ассоциирован с увеличением ИММЛЖ. Полученные нами данные могут позволить уточнить патогенетические механизмы развития ГЛЖ и требуют проведения дальнейших исследований.

Литература

1. Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N., Savage D.D., Laragh J.H. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann. Intern. Med.* — 1991. — Vol. 114 (5). — P. 345–352.
2. Mosterd A., D'Agostino R.B., Silbershatz H. u др. Trends in the prevalence of hypertension, antihypertensive therapy, and left ventricular hypertrophy from 1950 to 1989. *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340 (16). — P. 1221–1227.
3. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation.* — 1977. — Vol. 55 (4). — P. 613–618.
4. Noori S., Friedlich P., Seri I. Developmentally Regulated Cardiovascular, Renal, and Neuroendocrine Effects of Dopamine *NeoReviews.* — 2003. — Vol. 4, No.10. — P. e28.
5. Ranade K., Jorgenson E., Sheu W.H. u др. A polymorphism in the beta1 adrenergic receptor is associated with resting heart rate. *Am. J. Hum. Genet.* — 2002. — Vol. 70 (4). — P. 935–942.
6. Nieminen T., Lehtimäki T., Laiho J., u др. Effects of polymorphisms in beta1-adrenoceptor and alpha-subunit of G protein on heart rate and blood pressure during exercise test. *The Finnish Cardiovascular Study. J. Appl. Physiol.* — 2006. — Vol. 100 (2). — P. 507–511.
7. White H.L., Maqbool A., McMahon A.D. u др. An evaluation of the beta-1 adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals at risk of coronary events. A WOSCOPS substudy. *Eur. Heart J.* — 2002. — Vol. 23 (14). — P. 1087–1092.
8. Fu C., Wang H., Wang S. u др. Association of beta 1-adrenergic receptor gene polymorphisms with left ventricular hypertrophy in human essential hypertension. *Clin. Biochem.* — 2008. — Vol. 41 (10–11). — P. 773–778.
9. Meyers K.J., Mosley T.H., Fox E. u др. Genetic variations associated with echocardiographic left ventricular traits in hypertensive blacks. *Hypertension.* — 2007. — Vol. 49 (5). — P. 992–999.
10. Karlsson J., Lind L., Hallberg P. u др. Beta1-adrenergic receptor gene polymorphisms and response to beta1-adrenergic receptor blockade in patients with essential hypertension. *Clin Cardiol.* — 2004. — Vol. 27 (6). — P. 347–350.
11. Canham R.M., Das S.R., Leonard D. u др. {alpha}2cDel322–325 and {beta}1Arg389Adrenergic Polymorphisms Are Not Associated With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction

or Increased Left Ventricular Volume. *J Am Coll Cardiol.* — 2007. — Vol. 49 (2). — P. 274–276.

12. Woodiwiss A.J., Badenhorst D., Sliwa K. u др. Beta1- and alpha2c-adrenoreceptor variants as predictors of clinical aspects of dilated cardiomyopathy in people of African ancestry. *Cardiovasc J Afr.* — 2008. — Vol. 19 (4). — P. 188–193.
13. Iaccarino G., Lanni F., Cipolletta E. u др. The Glu27 allele of the beta2 adrenergic receptor increases the risk of cardiac hypertrophy in hypertension. *J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 22 (11). — P. 2117–2122.
14. Elbein S.C., Hoffman M., Barrett K. u др. Role of the beta 3-adrenergic receptor locus in obesity and noninsulin-dependent diabetes among members of Caucasian families with a diabetic sibling pair. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81 (12). — P. 4422–4427.
15. Barbier J., Rannou-Bekono F., Marchais J., Tanguy S., Carr F. Alterations of beta3-adrenoceptors expression and their myocardial functional effects in physiological model of chronic exercise-induced cardiac hypertrophy. *Mol. Cell. Biochem.* — 2007. — Vol. 300 (1–2). — P. 69–75.
16. Teunissen B.E., Jongsma H.J., Bierhuizen M.F. Regulation of myocardial connexins during hypertrophic remodelling. *Eur Heart J.* — 2004. — Vol. 25 (22). — P. 1979–1989.
17. Kirchhoff S., Kim J.S., Hagendorff A., Thnnissen E. et al. Abnormal cardiac conduction and morphogenesis in connexin40 and connexin43 double-deficient mice. *Circ Res.* — 2000. — Vol. 1;87(5). — P. 399–405.
18. Bierhuizen M.F., Boulaksil M., van Stuijvenberg L. et al. In calcineurin-induced cardiac hypertrophy expression of Nav1.5, Cx40 and Cx43 is reduced by different mechanisms. *J Mol Cell Cardiol.* — 2008. — Vol. 45 (3). — P. 373–184.
19. Bastide B., Neyses L., Ganten D. et al. Gap junction protein connexin40 is preferentially expressed in vascular endothelium and conductive bundles of rat myocardium and is increased under hypertensive conditions. *Circ Res.* — 1993. — Vol. 73 (6). — P. 1138–1149.
20. Song Y.N., Zhang H., Zhao J.Y., Guo X.L. Connexin 43, a new therapeutic target for cardiovascular diseases. *Pharmazie.* — 2009. — Vol. 64 (5). — P. 291–295.
21. Firouzi M., Bierhuizen M.F., Kok B. et al. The human Cx40 promoter polymorphism -44G-->A differentially affects transcriptional regulation by Sp1 and GATA4. *Biochim Biophys Acta.* — 2006. — Vol. 1759 (10). — P. 491–496.
22. Juang J.M., Chern Y.R., Tsai C.T. et al. The association of human connexin 40 genetic polymorphisms with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* — 2007. — Vol. 2;116(1). — P. 107–112.
23. Hauer R.N., Groenewegen W.A., Firouzi M. et al. Cx40 polymorphism in human atrial fibrillation. *Adv Cardiol.* — 2006. — Vol. 42. — P. 284–291.
24. Wang Y.H., Shi C.X., Dong F. et al. Inhibition of the rapid component of the delayed rectifier potassium current in ventricular myocytes by angiotensin II via the AT1 receptor. *Br J Pharmacol.* — 2008. — Vol. 154 (2). — P. 429–439.
25. Sauviat M.P., Pages N. Cardiotoxicity of lindane, a gamma isomer of hexachlorocyclohexane *J Soc Biol.* — 2002. — Vol. 196 (4). — P. 339–348.

Сравнительная характеристика фармакодинамических эффектов фозиноприла и лизиноприла у больных с артериальной гипертонией

Ю.В. Лунева, Г.Д. Кобзева, Г.Ю. Шилина, Е.В. Чернышков, С.В. Поветкин

ФГУ Санаторий «Марьино» УД Президента РФ,
Курский государственный медицинский университет

Целью работы являлась сравнительная оценка гипотензивной активности фозиноприла и лизиноприла, их влияния на морфофункциональные параметры сердца, показатели качества жизни больных с артериальной гипертонией 1–2 степени. Проведено открытое рандомизированное сравнительное исследование фармакодинамических эффектов фозиноприла и лизиноприла в параллельных группах больных с оценкой динамики уровня артериального давления, структурно-функциональных параметров сердца, показателей качества жизни пациентов. Результаты исследования показали, что проведение курсовой терапии фозикардом и лизинотон у больных с артериальной гипертонией приводило к сопоставимому достоверному снижению артериального давления. При этом частота достижения целевого уровня артериального давления была выше ($p < 0,05$) у больных, получавших фозикард. Динамика показателей систолической, диастолической функции левого желудочка, его структурных параметров, ряда шкал, отражающих качество жизни пациентов, носила благоприятный характер и была сопоставима при сравнительном анализе исследуемых групп больных. Использование как фозикарда, так и лизинотона характеризовалось хорошей переносимостью и безопасностью.

Ключевые слова: морфофункциональные параметры сердца, фозиноприл, лизиноприл.

The aim of the present work was to compare hypotensive activity of Phozinopril and Lyzinopril, their effects at morphofunctional heart parameters, at indexes of life quality in patients with arterial hypertension of the 1st and -2nd degrees. An open randomized comparative study of Phozinopril and Lyzinopril pharmacodynamic effects has been performed. For this study two parallel groups of patients were recruited. In these groups researchers compared and evaluated dynamics of arterial pressure, structural-functional cardiac parameters, indexes of life quality. The results obtained have shown that the course therapy with Phozicard and Lizinoton in patients with arterial hypertension has led to reliable decrease in arterial pressure. Target levels of arterial pressure were higher ($p < 0,05$) in patients who took Phozicard. Dynamics in indexes of systolic and diastolic functions of the left ventricle, its structural parameters as well as some indexes of life quality had positive character and were comparable for both studied groups. Phozicard and Lizinoton were well-tolerated by patients and were safe.

Key words: morphofunctional heart parameters, Phozinopril, Lyzinopril.

Артериальная гипертония (АГ) является одной из ведущих проблем современной медицины в силу ее распространенности и высокой медико-социальной значимости [7]. В Российской Федерации около 40% взрослого населения имеют АГ [6]. На фоне старения популяции распространенность АГ и ее осложнений возрастает [2, 3, 4]. В этих условиях оптимизация гипотензивной фармакотерапии является необходимым фактором улучшения состояния больных, снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Целью работы являлась сравнительная оценка гипотензивной активности фозиноприла и лизиноприла, их влияния на морфофункциональные параметры сердца, показатели качества жизни больных с АГ.

Материал и методы

В исследуемую группу вошло 60 больных с АГ 1–2 степени. Пациенты были рандомизированы в две группы (по 30 чел. в каждую) по следующим стратификационным признакам: степень АГ, пол, возраст (до 50 лет и старше). Средний возраст пациентов первой группы составил $49,1 \pm 7,87$ лет, средняя длительность заболевания $5,95 \pm 3,37$ лет, мужчин было 9 чел. (30%), женщин – 21 чел. (70%). Среди больных второй группы было 12 мужчин (40%) и 18 женщин (60%). Средний возраст пациентов второй группы составил $51,6 \pm 7,69$ лет, средняя длительность заболевания $6,37 \pm 3,56$ лет. Критериями

исключения из исследования являлось наличие хронических заболеваний бронхолегочной системы, стенокардии II–IV ФК, хронической сердечной недостаточности II–IV ФК, инфаркта миокарда, инсульта, инсулинзависимого сахарного диабета.

В качестве гипотензивной терапии больные первой группы получали фозиноприл (фозикард, «Актавис», Исландия), пациенты второй группы – лизиноприл (лизинотон, «Актавис», Исландия). Длительность курсовой терапии составляла 4 недели. Дозы препаратов титровали до достижения критерия эффективности лечения, которым считали целевой уровень офисного артериального давления (АД) менее 140/90 мм.рт.ст.

Показатели морфофункциональной структуры миокарда левого желудочка (ЛЖ) определяли с помощью ультразвукового сканирования по общепринятым формулам [1, 8]. Рассчитывали следующие показатели: конечно-диастолический индекс левого желудочка, конечно-систолический индекс левого желудочка (КСИ), фракция выброса левого желудочка, степень укорочения переднезаднего размера левого желудочка, скорость циркулярного сокращения волокон миокарда, удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПС), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ), максимальную скорость потока раннего и позднего наполнения ЛЖ, соотношение максимальных скоростей потоков раннего и позднего наполнения, время изометрического расслабления ЛЖ.

Качество жизни больных исследуемых групп оценивали с помощью опросника SF-36 [5]. Безопасность фармакотерапии контролировалась с помощью регистрации в процессе лечения нежелательных лекарственных реакций и оценки динамики биохимических показателей крови.

Все исследования проводили до начала и в конце курсовой терапии.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью t-критерия (критерий Стьюдента). При распределении переменных, отличных от нормального, достоверность различий оценивали с помощью непараметрических методов. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

У больных исследуемых групп 4-недельная терапия фозикардом (в средней дозе $13,3 \pm 4,7$ мг/сут) и лизинотоном (в средней дозе $15,8 \pm 5,1$ мг/сут) сопровождалась сопоставимым снижением АД, при несущественно изменявшемся числе сердечных сокращений. Систolicеское АД в первой группе уменьшилось ($\Delta\%$) на 21,2% ($p < 0,01$), во второй группе – на 19,8% ($p < 0,01$). Степень снижения диастолического АД составила соответственно 19,8% ($p < 0,01$) и 16,9% ($p < 0,01$). Количество пациентов, достигших целевого уровня АД, в группе фозикарда составляло 25 человек (83,3%), в группе лизинотона – 17 человек (53,3%), $p < 0,05$.

Гипотензивный эффект исследуемых препаратов реализовывался за счет вазодилатирующего действия, о чем свидетельствовало достоверное ($p < 0,05$) снижение УПС в обеих группах больных ($\Delta\%$ в первой группе – 23,5%, во второй – 18,6%). Наряду с этим отмечалось значимое ($p < 0,05$) уменьшение КСИ (в первой группе на 8,5%, во второй – на 11,0%), увеличение фракции выброса (на 9,2% и 11,8% соответственно). Изменение остальных объемных и функциональных показателей ЛЖ носило позитивный недостоверный характер. Различие между группами по динамике оцениваемых параметров было несущественным ($p > 0,05$). Снижение ИММ левого желудочка также было сопоставимым в первой ($\Delta\%$ 10,6%) и второй группах больных ($\Delta\%$ 7,1%).

Использование опросника SF-36 позволило установить благоприятное влияние терапии фозиноприлом и

лизиноприлом на качество жизни обследованных пациентов. Это выразалось в достоверном увеличении шкал жизнеспособности, социального функционирования, психического здоровья и самочувствия у больных как первой ($\Delta\%$ 9,5%, 21,5%, 6,1%, 35,4% соответственно), так и второй групп ($\Delta\%$ 8,7%, 18,8%, 7,2%, 29,9% соответственно). Динамика показателей была сопоставима в исследуемых группах.

Изменение лабораторных параметров, оцениваемых у обследованных больных, было статистически незначимым. Нежелательных реакций при приеме фозикарда и лизинотона не зарегистрировано.

Заключение

При проведении курсовой терапии фозикардом и лизинотоном больных с АГ 1-2 степени достигнуто сопоставимое достоверное снижение систолического и диастолического артериального давления. При этом частота достижения целевого уровня АД была выше ($p < 0,05$) у больных, получавших фозикард. Динамика показателей систолической, диастолической функции левого желудочка, его структурных параметров, ряда шкал, отражающих качество жизни пациентов, носила благоприятный характер и была сопоставима при сравнительном анализе исследуемых групп больных. Использование как фозикарда, так и лизинотона характеризовалось хорошей переносимостью и безопасностью.

Литература

1. Алехин М.Н., Седов В.Н. // *Терап. архив.* – 1996. – № 12. – С. 84–88.
2. Арутюнов Г.П. // *Сердце.* – 2002. – № 4. – С. 187–190.
3. Котовская Ю.В. // *Сердце.* – 2005. – № 3. – С. 142–150.
4. Лабезник Л. // *Врач* – 2000. – № 7. – С. 25–27.
5. Мясоедова, Н.В. // *Качество жизни: медицина.* – 2003. – № 2. – С. 48–52.
6. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* – 2002. – № 3. – С. 4–8.
7. Плавунев Н.Ф. // *Артериальная гипертензия.* – 2004. – Т. 10. – № 3. С. 155–158.
8. Schiller N.B. // *Circulation.* – 1991. – № 84. – P. 280–286.

Эволюция подходов к лечению хронической сердечной недостаточности

Н.М.Савина, А.Ю. Александрова

ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ,
ФГУ «Объединенная больница с поликлиникой» УД Президента РФ

Признание нейрогуморальной модели патогенеза хронической сердечной недостаточности способствовало изменению подходов к лечению и привело к созданию новых групп препаратов. Выбранный нами для анализа 1988 г. характеризуется старыми, основанными на многолетнем опыте подходами к лечению ХСН гемодинамически активными препаратами. К 2004 г. вошли в практику новые патогенетические подходы к терапии ХСН, основанные на принципах доказательной медицины.

Целью настоящей работы явилась оценка патогенетической терапии ХСН на госпитальном этапе и её изменения за 16-летний период.

Материал и методы: выполнен ретроспективный анализ историй болезни больных с ХСН, госпитализированных в Центральную клиническую больницу с поликлиникой УД Президента РФ. В исследование включались больные старше 18 лет с клинически выраженной ХСН различной этиологии. Всего в исследование были включены 842 пациента с ХСН, из них 426 больных, госпитализированных в 1988 г., составили 1 группу; 416 больных, госпитализированных в 2004 г., – 2 группу. В группах больных изучались и сравнивались клинико-функциональные особенности ХСН и подходы к фармакотерапии в динамике за 16-летний период.

Результаты: за 16-летний период уменьшилось число больных с тяжелой ХСН IIБ–III стадии по классификации Н.Д.Стражеско – В.Х.Василенко ($p=0,001$, $\chi^2=16,8$). Частота назначения ингибиторов АПФ увеличилась от 1% в 1988 г. до 86% в 2004 г. Рекомендованные для терапии больных с ХСН бета-адреноблокаторы (биспролол, карведилол и метопролол) назначались 58% больных. Частота назначения антагонистов альдостерона значимо не изменилась, однако увеличилась среди больных с тяжелой ХСН ($p=0,001$). Изменилась терапия диуретиками: значимо уменьшилась частота назначения триампура, увеличилась – гидрохлортиазида, частота назначения фуросемида и его среднесуточные дозы значимо не изменились. Сердечные гликозиды стали назначать практически в 3 раза реже. Основным показанием к назначению дигоксина в 2004 г. являлось наличие мерцательной аритмии у больных с ХСН. Заключение: изменение характера медикаментозной терапии ХСН отражает смену представлений о патогенезе. На госпитальном этапе выявлены положительные тенденции в терапии основными группами лекарственных средств в соответствии с международными и национальными рекомендациями по лечению ХСН. Усовершенствование лекарственной терапии привело к улучшению клинического течения ХСН, значительному снижению тяжести застойной сердечной недостаточности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, патогенетическая лекарственная терапия.

Acknowledgment of neurohumoral model of pathogenesis of chronic cardiac insufficiency (CCI) has promoted changes in treatment modelities and has led to the development of new groups of preparations. The year of 1988 which was chosen by us for the analysis is characterized with old, based on multi-year experience modalities for treating CCI with hemodynamically active preparations. By the year of 2004 new pathogenic modelities for treating CCI based on principle of evidence medicine had come into practice.

The purpose of the present work was to evaluate pathogenetic therapy for CCI treatment at the hospital stage and to assess its changes for the last 16 years.

Materials and methods: a retrospective analysis of case-histories of patients with CCI who had been hospitalized to the Central Clinical Hospital. 842 patients older than 18 with clinically marked CCI of various etiology were included into the study. 426 out of them who were hospitalized in 1988 were taken into Group 1; 416 patients who were hospitalized in 2004 were taken into Group 2. Clinical and functional peculiarities of chronic cardiac insufficiency and various approaches to pharmacotherapy were compared dynamically in these groups for the 16-year period.

Results: this period has shown that the decrease of patients with severe CCI of stages IIB–III by Strazhezko-Vasilenko classification ($p=0.001$, $\chi^2=16.8$) occurred. ATP inhibitors were prescribed more frequently: from 1% in 1988 till 86% in 2004. -adrenoblockators (Bisoprolol, Carvediolol and Metoprolol) which had been recommended for treating patients with CCI were prescribed in 58% of patients. Aldosteron antagonists were prescribed practically as often as before, though patients with severe CCI ($p=0.001$) took them more frequently. Changes were seen in diuretics therapy: the rate of Triampur prescription had considerably decreased, Hydrochlorthiazide prescriptions had increased while prescriptions of Furosemid and its daily dosage remained practically the same. Cardiac glycosides were prescribed 3 times less. In 2004 the main indication for Digoxin was ciliary arrhythmia in patients with CCI. Conclusion: changes in the character of CCI pharmacotherapy reflect changes in understanding of CCI pathogenesis. Positive tendencies at hospital stage have been revealed in treating CCI with basic groups of pharmacopreparations according to the international and national recommendations on CCI therapy. Improved medicamentous therapy has led to the improvement of CCI clinical course, to considerable decrease in the severity of congestive heart failure.

Key words: chronic cardiac insufficiency, pathogenetic drug therapy.

За последние десятилетия лекарственная терапия хронической сердечной недостаточности (ХСН) претерпела значительные изменения. Современная патогенетическая

терапия направлена на устранение клинической симптоматики, замедление прогрессирования сердечной недостаточности, снижение числа госпитализаций и увеличение

продолжительности жизни больного с ХСН. Несмотря на значительные достижения в изучении патогенетических подходов в лечении, разработку и внедрение современных рекомендаций по диагностике и лечению, ХСН продолжает оставаться важной клинической проблемой и является ведущей причиной заболеваемости и смертности [7]. Признание нейрогуморальной модели патогенеза ХСН способствовало изменению подходов к лечению и привело к созданию новых групп препаратов. На первое место среди лекарственных средств вышли препараты, влияющие на нейрогормональные системы, активация которых играет важную роль в патогенезе ХСН [19].

В 1987 г. после завершения исследования CONSENSUS впервые появились доказательства эффективности применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) эналаприла у больных с тяжелой ХСН [24]. К 1995 г. были определены ингибиторы АПФ, показавшие наибольшую эффективность и способность улучшать выживаемость больных с ХСН — каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл, трандолаприл [16,20,23,24,26].

Другим важным событием на рубеже веков явилось новое представление о роли бета-адреноблокаторов (БАБ) в лечении ХСН. Так, в 1999 г. после окончания исследований MERIT-HF и CIBIS II были получены доказательства эффективности метопролола сукцината и бисопролола и началось внедрение их в клиническую практику как препаратов одной из основных групп для лечения ХСН [14,21]. В 2001 г. после окончания исследования COPENHAGEN рекомендованные БАБ дополнились еще одним препаратом с доказанной способностью улучшать выживаемость больных с ХСН — карведилолом [22].

Следующее важное событие — получение новых доказательств для группы препаратов с давней историей применения в терапии больных с ХСН в качестве калийсберегающих средств. В 1999 г. в исследовании RALES антагонист альдостерона спиронолактон доказал свою способность снижать смертность у больных с тяжелой ХСН и стал рассматриваться с позиции нейрогуморального модулятора [8,9,10,11].

Таким образом, к началу XXI века новые подходы к лечению ХСН имели доказательную основу, были отражены в международных и национальных рекомендациях по лечению ХСН и находили все более широкое применение в клинической практике [2,8,18].

Годы с 1988 по 2004 отражают путь совершенствования лекарственной терапии ХСН. Выбранный нами для анализа 1988 г. характеризуется старыми, основанными на многолетнем опыте подходами к лечению ХСН гемодинамически активными группами лекарственных средств. К 2004 г. вошли в практику новые патогенетические подходы к терапии ХСН, основанные на принципах доказательной медицины. Как нам представляется, развитие терапевтических стратегий может быть показано на таком временном отрезке.

Появление и применение в клинической практике новых патогенетических средств лечения ХСН способствовало новым тенденциям в отношении других традиционно назначаемых лекарственных препаратов (сердечные гликозиды, диуретики).

Целью настоящей работы явилась оценка патогенетической терапии ХСН на госпитальном этапе и её изменения за 16-летний период.

Материал и методы

Нами был выполнен ретроспективный клинико-статистический анализ историй болезни больных с ХСН, госпитализированных в кардиологические и терапевтические отделения Центральной клинической больницы с поликлиникой УД Президента РФ. В исследование включались мужчины и женщины старше 18 лет с клинически выраженной ХСН различной этиологии. У всех включенных в исследование больных были клинические симптомы ХСН и объективные признаки дисфункции сердца в покое — ключевые критерии, предложенные в национальных рекомендациях ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН [8]. Стадия ХСН определялась по классификации Н.Д. Стражеско — В.Х. Василенко в 1988 г., а также данная классификация, традиционная для России, использовалась для сравнительной оценки в 2004 г. Больные с I стадией ХСН по классификации Н.Д. Стражеско — В.Х. Василенко в исследование не включались. В исследование также не включали больных с острыми и хроническими сопутствующими заболеваниями, сопровождающимися выраженными нарушениями функций внутренних органов, лиц с алкогольной и наркотической зависимостью, беременных женщин.

Всего в исследование были включены 842 пациента с ХСН, из них 426 больных, госпитализированных в 1988 г., составили 1 группу; 416 больных, госпитализированных в 2004 г., — 2 группу. В группах больных изучались и сравнивались клинико-функциональные особенности ХСН и подходы к фармакотерапии в динамике за 16-летний период.

В работе изучались клинико-anamnestические и инструментальные данные (ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенологическое исследование грудной клетки, клинические и биохимические исследования крови, исходы заболевания).

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программного обеспечения Statistica 6.0. Для представления итоговых данных применялись методы описательной статистики. Качественные признаки представлены в виде относительных (%) и абсолютных частот (n). Количественные параметры представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения — $M \pm SD$ (минимальное значение; максимальное значение). Использовался анализ таблиц сопряженности с применением критерия χ^2 и непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Статистически значимым считался уровень $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сравнительная характеристика групп больных (1988 г., 2004 г.) представлена в таблице 1. В 1-й группе мужчины составили 51%, средний возраст больных — 73,9±6,9 лет. Во 2-й группе мужчины составили 53%, средний возраст больных — 75,1±8,0 лет. За 16-летний период отмечено увеличение среднего возраста больных на 1,2 года ($p=0,02$). В структуре этиологических факторов ХСН нами выявлены существенные изменения: уменьшилось число больных с постинфарктным кардиосклерозом и сахарным диабетом 2 типа, увеличилась частота встречаемости гипертонической болезни и кардиомиопатий.

По нашим данным, с 1988 г. уменьшилось число больных с признаками застойной ХСН. Число больных с тяжелой ХСН (IIБ–III стадии по классификации

Таблица 1

Характеристика больных с ХСН, включенных в исследование

Показатель	1 группа n=426	2 группа n=416	p
Ишемическая болезнь сердца	402 (94%)	383 (92%)	нд
Постинфарктный кардиосклероз	225 (53%)	171 (41%)	0,001
Хроническая аневризма ЛЖ	63 (15%)	58 (14%)	нд
Гипертоническая болезнь	258 (61%)	335 (81%)	0,001
Сахарный диабет 2 типа	120 (28%)	87 (21%)	0,02
Ревматические пороки сердца	41 (10%)	33 (8%)	нд
Кардиомиопатии	3 (1%)	16 (5%)	0,002
Мерцательная аритмия	113 (26%)	140 (34%)	0,02
Блокады ножек пучка Гиса	174 (41%)	198 (48%)	0,049
Одышка в покое	114 (27%)	89 (21%)	0,06
Влажные хрипы в легких	203 (48%)	87 (21%)	0,001
Периферические отеки	268 (63%)	226 (54%)	0,01
ЧСС >90 уд/мин	55 (13%)	80 (19%)	0,01
САД >140 мм рт.ст.	135 (32%)	169 (41%)	0,001
ДАД >90 мм рт.ст.	38 (9%)	83 (20%)	0,001
КДР ЛЖ >5,6 см	n=333 137 (41%)	n=300 92 (31%)	0,001

Примечание. ЛЖ — левый желудочек; ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; КДР — конечный диастолический размер ЛЖ.

Таблица 2

Основные группы лекарственных средств и динамика назначения за 16-летний период

Группы препаратов	1 группа n=426	2 группа n=416	p
Ингибиторы АПФ	3 (1%)	356 (86%)	0,001
Антагонисты АТ-1 рецепторов	0	9 (2%)	нд
Бета-адреноблокаторы	247 (58%)	337 (81%)	0,001
Антагонисты альдостерона	142 (33%)	154 (37%)	нд
Диуретики	389 (91%)	306 (74%)	0,001
Сердечные гликозиды	278 (65%)	97 (23%)	0,001

Н.Д.Стражеско — В.Х.Василенко) уменьшилось в 1,2 раза ($p=0,001$, $\chi^2=16,8$).

Характер медикаментозной терапии госпитализированных больных с ХСН за изучаемый период изменился существенно (табл. 2).

Появление и применение ингибиторов АПФ среди лекарственных средств — одно из наиболее значимых изменений в медикаментозной терапии ХСН за 16-летний период.

Наше исследование фактически зафиксировало момент, когда препараты группы ингибиторов АПФ только начали использоваться в лечении сердечной недостаточности. В 1987 г. в исследовании CONSENSUS впервые была доказана способность ингибиторов АПФ снижать

смертность больных с тяжелой ХСН [24]. С середины 90-х годов XX века ингибиторы АПФ уже широко применялись в лечении больных с ХСН и эффективность их подтверждалась результатами ряда новых исследований. Появившиеся доказательства сделали необходимым и обязательным применение ингибиторов АПФ в лечении больных с ХСН [4,8,10,11,18].

При оценке динамики применения ингибиторов АПФ установлено, что частота назначения ингибиторов АПФ увеличилась от 1% в 1988 г. (каптоприл) до 86% в 2004 г. В России на госпитальном этапе исследования «Эпоха» (2005 г.) ингибиторы АПФ назначались с частотой 78,9% [12]. В те же годы в крупном исследовании EuroHeart Failure Survey частота назначения ингибиторов АПФ составила 61,8%, в другом европейском исследовании SPICE Registry — 80% [1,15]. Очевидно, что в 2004 г. мы приблизились к оптимальной частоте назначения ингибиторов АПФ.

Значимых различий между частотой назначения ингибиторов АПФ больным с ХСН различной клинической выраженности не обнаружено. Ингибиторы АПФ принимали 44% больных с ХСН средней тяжести и 56% больных с тяжелой ХСН IIБ– III стадии.

Ингибиторы АПФ, назначавшиеся больным 2-й группы, представлены следующими препаратами: периндоприл (28%) в средней суточной дозе 4,0 мг, квинаприл (28%) в средней суточной дозе 16,0 мг, эналаприл (26%) в средней суточной дозе 19,0 мг, фозиноприл (15%) в средней суточной дозе 16,0 мг, лизиноприл (1,7%) в средней суточной дозе 13,0 мг, каптоприл (1,4%) в средней суточной дозе 40 мг. Дозы используемых ингибиторов АПФ нельзя назвать эффективными, за исключением эналаприла, периндоприла [8,17,18]. При сравнении наших данных с результатами исследования «Эпоха» и EuroHeart Failure Survey оказалось, что средняя доза эналаприла в нашем исследовании существенно превышала суточные дозы в российском (10,8 мг) и европейском исследовании (14,3 мг). В низкой дозе назначался каптоприл — как в нашем, так и в исследовании «Эпоха» (34,2 мг) и в европейском исследовании (57,6 мг). Различия суточных доз лизиноприла с европейскими данными (12,3 мг) оказались незначительными по сравнению с российскими (10,9 мг) в исследовании «Эпоха». Доза фозиноприла не различалась в нашем и европейском исследовании (16,3 мг), превышая среднюю дозу в исследовании «Эпоха» (9,5 мг). Периндоприл в нашем исследовании назначался в адекватной дозе при сравнении с исследованием «Эпоха» (3,0 мг) и европейским исследованием (3,1 мг). Как следует из сравнительного анализа, в большинстве случаев дозы ингибиторов АПФ в нашем исследовании сопоставимы с дозами в исследовании EuroHeart Failure Survey [15].

Следует отметить, что к 2004 г. были известны и отражены в международных и национальных рекомендациях ингибиторы АПФ, способные улучшать прогноз больных с ХСН — каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл, трандолаприл [8,18]. Среди наших госпитализированных пациентов из числа рекомендованных препаратов эналаприл принимали 26%, лизиноприл — 1,7%, каптоприл — 1,4% больных. Назначений рамиприла, трандолаприла в 2004 г. не было. На госпитальном этапе исследования «Эпоха» с наибольшей частотой назначался эналаприл (74,1%), что приблизительно в 3 раза превышало наш

Таблица 3

Изменения частоты назначения и суточных доз
бета-адреноблокаторов

Препарат	1 группа n=247	2 группа n=337
Карведилол Среднесуточная доза карведилола, г	0 0	82 (24%) 0,018+0,01 (0,005;0,075)
Бисопролол Среднесуточная доза бисопролола, г	0 0	66 (20%) 0,005+0,016 (0,0025;0,075)
Метопролол Среднесуточная доза метопролола, г	0 0	47 (14%) 0,04+0,02 (0,0125;0,1)
Атенолол Среднесуточная доза атенолола, г	36 (15%) 0,1+0,05 (0,025; 0,25)	123 (37%)* 0,05+0,02* (0,0125;0,15)
Пропранолол Среднесуточная доза пропранолола, г	210 (85%) 0,06+0,03 (0,01; 0,24)	9 (3%)* 0,06+0,03 (0,03;0,1)

Примечание. Данные представлены в виде абс. числа – n (%), а также среднего значения и стандартного отклонения – $M \pm SD$ (минимальное значение; максимальное значение).

* – $p < 0,01$

показатель, чаще назначался лизиноприл (11,1%) и каптоприл (3,2%) [12]. На наш взгляд, низкая частота назначения рекомендуемых ингибиторов АПФ обусловлена не столько неосведомленностью врачей, сколько наличием препаратов на фармацевтическом российском рынке, финансовыми причинами, а также предпочтениями и личным опытом врачей.

В случае непереносимости ингибиторов АПФ больным с ХСН назначались блокаторы рецепторов ангиотензина II [8,18]. Лозартан и валсартан принимали 9 больных (2%).

Таким образом, появление ингибиторов АПФ среди лекарственных средств первого ряда, применяемых для терапии больных с ХСН, – самое существенное изменение в медикаментозной терапии за 16-летний период. С появлением новой группы лекарственных препаратов связаны изменения частоты назначения и доз других лекарственных средств, используемых в лечении больных с ХСН.

Значимые изменения отмечены и в отношении терапии бета-адреноблокаторами (табл. 3). В нашем исследовании БАБ принимали соответственно 58% и 81% пациентов 1-й и 2-й групп. В 1988 г. больным с ХСН БАБ назначались с целью лечения сочетанной патологии – ИБС, гипертонической болезни, нарушений ритма в качестве гипотензивных, антиангинальных и антиаритмических препаратов. Частота применения БАБ у больных с ХСН за 16-летний период увеличилась в 1,4 раза ($p=0,001$, $\chi^2=52,5$). Объяснением этому является то, что в 1999 г. БАБ были рекомендованы к использованию в качестве основных средств лечения ХСН [8,14,18].

Больным 1-й группы назначались только 2 препарата: пропранолол (85%) в среднесуточной дозе 0,06 г. и атенолол (15%) в среднесуточной дозе 0,1 г. Больные 2-й группы кроме пропранолола (3%) в среднесуточной дозе 0,06 г. и атенолола (37%) в среднесуточной дозе 0,05 г, принимали карведилол (24%) в среднесуточной дозе 0,018 г, бисопролол (20%) в среднесуточной дозе 0,005

г, метопролол (14%) в среднесуточной дозе 0,04 г, бета-ксолон (1%) в среднесуточной дозе 0,03 г, небиволол (1%) в среднесуточной дозе 0,005 г. и лабетолол (0,6%) в среднесуточной дозе 0,005 г. Как оказалось, в 2004 г. атенолол по-прежнему назначали больным с ХСН в 2 раза меньшей дозе. Было установлено, что атенолол назначался больным старческого возраста без систолической дисфункции миокарда с сопутствующей артериальной гипертонией и стенокардией. Однако такие подходы к терапии БАБ не оправданы у больных с ХСН [8,18]. На долю рекомендованных для терапии больных с ХСН бисопролола, карведилола и метопролола приходилось 58% назначений БАБ (карведилол – 24%, бисопролол – 20%, метопролол – 14%, в подавляющем большинстве случаев назначался метопролол тартрат, а не сукцинат). В исследовании EuroHeart Failure Survey частота рекомендованных БАБ оказалась ниже и составила 36,9% [15]. На госпитальном этапе исследования «Эпоха» больные с ХСН принимали БАБ с такой же частотой (58,7%), как в нашем исследовании [12]. При сравнении суточных доз рекомендованных БАБ оказалось, что доза карведилола в нашем исследовании несколько выше, чем в российском (15,6 мг) и в европейском (17,6 мг) исследовании. Средняя доза бисопролола также выше данных российского (3,4 мг) и европейского (4,7 мг) исследований. Метопролол в нашем исследовании назначался в низкой дозе по сравнению с российским (56,3 мг) и европейским (74,9 мг) исследованиями [12,15].

При анализе назначений БАБ внутри групп оказалось, что в 1-й группе больные с тяжелой ХСН (IIБ–III стадии) получали БАБ в 1,3 раза чаще, чем больные с ХСН средней тяжести ($p=0,001$), тогда как во 2-й группе значимые различия в назначении БАБ больным с ХСН различной тяжести не выявлены.

При оценке терапии БАБ больных с ХСН различной тяжести за 16-летний период нами отмечено, что частота назначения БАБ больным с тяжелой ХСН увеличилась с 53% до 83% ($p=0,001$, $\chi^2=51,9$). Также отмечена тенденция к увеличению частоты назначения БАБ больным с ХСН средней тяжести ($p=0,059$, $\chi^2=3,6$).

Таким образом, БАБ больным с ХСН стали назначать значительно чаще, 58% больных принимали бисопролол, карведилол и метопролол, рекомендованные для терапии больных с ХСН как основные патогенетические средства с доказанной эффективностью.

Антагонист альдостерона спиронолактон в настоящее время является одним из основных патогенетических средств для лечения ХСН. В 1988 г. этот препарат назначался больным с ХСН исключительно как калийсберегающий диуретик [5,13]. В последнее десятилетие спиронолактон стал назначаться как нейрогормональный модулятор больным с тяжелой ХСН [8,9,18]. Частота назначений спиронолактона значимо не увеличилась (с 33% до 37%, $p=0,26$). При сравнении с данными литературы наш показатель в 2004 г. оказался выше. В исследованиях «Эпоха» и EuroHeart Failure Survey спиронолактон назначался в 11,4% и 20,5% случаев соответственно [12, 15]. Проведенное сравнение доз спиронолактона за изучаемый период выявило уменьшение средней суточной дозы с 61,0 мг до 51,0 мг. Средняя доза спиронолактона в нашем исследовании оказалась существенно выше дозы в российском исследовании «Эпоха» (29,2 мг) и незначительно выше дозы в европейском исследовании (48,3 мг) [12, 15].

Таблица 4

Динамика назначения диуретиков за 16-летний период

Препарат	1 группа n=389	2 группа n=307
Фуросемид	57%	63%
Средняя доза фуросемида, г/сут.†	0,05±0,04 (0,02;0,4)	0,04±0,02 (0,01;0,16)
Клопамид	15%	0
Гидрохлортиазид	0	26%
Триампур	72%	4,6%*
Индапамид	0	22%

Примечание. † – Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения – $M \pm SD$ (минимальное значение; максимальное значение);

* – $p < 0,001$.

Как в 1-й, так и во 2-й группе больных с тяжелой ХСН (IIБ–III стадии) спиронолактон назначался чаще ($p=0,001$).

Частота назначения спиронолактона за 16-летний период значимо увеличилась среди больных с тяжелой ХСН ($p=0,001$, $\chi^2=10,9$) и не изменилась среди больных с ХСН средней тяжести ($p=0,38$).

Таким образом, частота назначения спиронолактона больным сравниваемых групп в целом значимо не изменилась, однако больные с тяжелой ХСН стали получать спиронолактон чаще. Уменьшилась средняя доза спиронолактона ($p=0,06$). Изменения в терапии спиронолактоном, вероятнее всего, связаны со значительным увеличением использования других нейрогормональных модуляторов (ингибиторов АПФ, БАБ) и, в целом, соответствуют рекомендациям по применению антагонистов альдостерона у больных с ХСН [8,18].

Частота назначения диуретиков за 16-летний период уменьшилась с 91% до 74% ($p=0,001$). В обеих группах диуретики назначались чаще больным с тяжелой ХСН, чем больным с ХСН средней тяжести ($p=0,001$). Диуретики получали все без исключения больные обеих групп, имевшие влажные хрипы в легких, гидроторакс и асцит. Частота назначения диуретиков больным с ХСН средней тяжести уменьшилась с 83% до 48% ($p=0,001$, $\chi^2=12,7$).

Снижение частоты встречаемости признаков застоя жидкости в большом и малом кругах кровообращения (периферических отеков, влажных хрипов в легких и гепатомегалии) стало одной из причин снижения частоты назначения диуретиков. С другой стороны, применение современных патогенетических лекарственных средств снижает необходимость в использовании мочегонных препаратов. Уменьшение потребности в диуретиках могло быть обусловлено оптимизацией терапии ингибиторами АПФ за изучаемый нами период.

Нами был выполнен сравнительный анализ структуры диуретиков, назначаемых больным с ХСН (табл. 4).

Оценка частоты назначения диуретиков показала, что больные 1-й группы получали фуросемид (57%) в среднесуточной дозе 0,05 г, клопамид (15%), триампур (72%) (комбинированный препарат, содержащий 12,5 мг гидрохлортиазида и 25 мг триамтерена).

Больные 2-й группы получали фуросемид (63%) в среднесуточной дозе 0,04 г, гидрохлортиазид (26%) в среднесуточной дозе 0,03 г, триампур (4,6%), индапамид (22%).

По данным госпитального этапа исследования «Эпоха» фуросемид назначался в суточной дозе 35,4 мг, гидрохлортиазид – в дозе 23,4 мг [1,12].

Таким образом, в терапии диуретиками отмечен ряд изменений за 16-летний период. Статистически значимо уменьшилась частота назначения триампура, в то время как гидрохлортиазид стал назначаться примерно одной трети больных с ХСН. Среди тиазидоподобных препаратов исчез ранее используемый клопамид и появился индапамид, который назначался больным с сопутствующей артериальной гипертонией. Частота назначения фуросемида и его среднесуточные дозы значимо не изменились.

Значительные изменения выявлены при оценке терапии сердечными гликозидами (СГ). В 1988 г. СГ назначались 65% больных, в 2004 г. эта цифра уменьшилась до 23% ($p=0,001$). Выполненный анализ назначения СГ больным с ХСН различной тяжести показал, что в основе подходов к терапии СГ в 1988 г. лежала тяжесть ХСН, выраженность гемодинамических нарушений. СГ принимали 72% больных с тяжелой ХСН 1-й группы и 32% больных – 2-й. Частота назначения СГ больным как с тяжелой ХСН, так и с ХСН средней тяжести статистически значимо уменьшилась ($p=0,001$).

За исследуемый период подходы к назначению СГ изменились [2, 3,5,6,8,13,18,25]. По нашим данным, в 1988 г. среди больных с ХСН, получавших СГ, мерцательная аритмия имела у 37%, в 2004 г. – у 71 % больных. В большинстве случаев назначение СГ в 2004 г. определялось наличием мерцательной аритмии у больных с ХСН.

Кроме того, отмечены изменения в структуре группы препаратов: в 1988 г. кроме дигоксина (82%) в среднесуточной дозе 0,24 мг, применяли коргликон (5,5%) в среднесуточной дозе 0,06 мг, изоланид (10%) в среднесуточной дозе 0,37 мг и талусин (2,5%) среднесуточной дозе 0,5 мг. Через 16 лет дигоксин стал единственным используемым сердечным гликозидом (100%, $p=0,001$). Больным 2-й группы дигоксин назначался в среднесуточной дозе 0,23 мг. Сравнительный анализ среднесуточных доз дигоксина в группах больных различий не выявил.

Таким образом, за 16-летний период сердечные гликозиды стали назначать практически в 3 раза реже. Изменились показания к назначению СГ, основным из которых является наличие мерцательной аритмии у больных с ХСН.

Заключение

Изменение характера медикаментозной терапии ХСН в реальной клинической практике отражает смену представлений о патогенезе ХСН. На госпитальном этапе выявлены положительные тенденции в терапии основными группами лекарственных средств в соответствии с международными и национальными рекомендациями. Важное место в лечении ХСН заняли нейрогормональные модуляторы с доказанной эффективностью – ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона. Усовершенствование лекарственной терапии привело к улучшению клинического течения ХСН, значительному снижению случаев застойной сердечной недостаточности.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др.// М: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – С. 49–63.

И др. авторы.

Биомаркер поражения почек цистатин “С” ассоциирован с тяжестью сердечной недостаточности у больных с нарушением систолической функции левого желудочка

Е.Ю. Панфилова, Н.Е. Резниченко, *Е.Н. Данковцева, *В.Г. Баринов, *Д.А. Затейщиков

Городская больница №17, Москва

*ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Нарушение функции почек может существенно ухудшать течение сердечной недостаточности. В связи с этим изучение новых маркеров почечной дисфункции весьма актуально. Обследованы 82 больных, госпитализированных в связи с декомпенсацией хронической систолической сердечной недостаточности (СН) различной этиологии и имеющих фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 40\%$. После стабилизации СН производился сбор анамнеза, тест с 6-минутной ходьбой для определения класса СН и забор крови для определения уровней биомаркеров. Средний возраст составил 63,7 года. 59 (72%) мужского пола. Среднее значение креатинина в обследованной группе было $102,5 \pm 4,12$ мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации – $67,9 \pm 3,15$ мл/мин/1,73 м², цистатина С – $1743,3 \pm 51,13$ нг/мл. Уровень цистатина С был значимо выше у больных старше 55 лет ($1799,7 \pm 57,14$ и $1530,6 \pm 101,46$, соответственно), в также у больных с неоднократными госпитализациями по поводу декомпенсации СН в анамнезе ($1907,1 \pm 110,30$ и $1799,7 \pm 57,14$, $p = -0,037$). В отличие от креатинина и СКФ, уровень цистатина С был существенно выше у больных с СН IV ф.кл., чем у больных с СН I–III ф.кл. ($1936,2 \pm 95,88$ нг/мл против $1709,7 \pm 56,92$ нг/мл, соответственно, $p = 0,039$). Выявлена слабая статистически значимая положительная корреляция между уровнем цистатина С и классом СН по NYHA по методу Spearman (коэффициент корреляции 0,278, $p = 0,012$). Получены данные о более высоком среднем значении уровня цистатина С у больных с хронической систолической СН старше 55 лет, а также у больных с неоднократными госпитализациями по поводу декомпенсации СН в анамнезе, что, вероятно, может послужить основанием для использования этого показателя в качестве дополнительного маркера тяжести сердечной недостаточности.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, биомаркеры, цистатин.

Disorders in renal function may considerably worsen the course of cardiac insufficiency. So, to study new markers for renal dysfunction is quite an important and actual task. 82 patients with decompensation of chronic systolic cardiac insufficiency (CI) of various etiology and with the fraction of left ventricle eject $\leq 40\%$ were examined in the hospital. After CI stabilization we took anamnesis in these patients, made a test with 6-min walk for determining CI grade and took blood sampling for revealing a biomarker level. The average age of patients was 63.7 years. 59 (72%) of patients were males. The average creatinine value in the studied group was 102.5 ± 4.12 mkmol/L, rate of glomerular filtration – 67.9 ± 3.15 ml/min/1.73 m², cistatin C – 1743.3 ± 51.13 ngr/ml. Cistatin C level was considerably higher in patients older than 55 (1799.7 ± 57.14 and 1530.6 ± 101.46 , correspondingly), as well as in patients with multiple hospitalizations for CI decompensation in anamnesis. (1907.1 ± 110.30 and 1799.7 ± 57.14 , $p = -0.037$). Opposite to creatinine levels and rate of glomerular filtration cistatin C level was considerably higher in patients with CI of the IVth functional class than in patients with CI of the Ist-IIIrd functional classes (1936.2 ± 95.88 ngr/ml against 1709.7 ± 56.92 ngr/ml, correspondently, $p = 0.039$). A mild positive statistically little-important correlation has been revealed between cistatin C levels and CI class by NYHA, Spearman's technique (correlation coefficient 0.278, $p = 0.012$). Higher cistatin C levels were seen in patients with chronic systolic insufficiency older than 55 and in patients with multiple hospitalizations for CI decompensation in anamnesis, what could probably serve as an additional marker of CI severity.

Key words: cardiac insufficiency, biomarkers, cistatin.

Почечная недостаточность является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин [1]. У лиц с установленным диагнозом ИБС наличие хронического заболевания почек является таким же значимым предиктором сердечно-сосудистых событий, как и сахарный диабет (СД) или артериальная гипертензия (АГ) [2].

Как в клинической практике, так и в научных исследованиях в большинстве случаев для оценки функции почек используется определение уровня креатинина в сыворотке или плазме крови или оценка клиренса креатинина при помощи формул Cockcroft-Gault [3], Jelliffe [4] или MDRD (Modification of Diet in Renal Disease formula) [5].

Тем не менее, уровень креатинина не является надежным индикатором функции почек и подвержен влиянию таких факторов, как возраст, пол, вес, особенности питания, этническая принадлежность [6. 7. 8]. Это

создает необходимость для поиска других биохимических показателей, более точно отражающих функцию почек.

Цистатин С представляет собой эндогенный ингибитор цистеиновых протеаз, относящийся ко второму типу семейства цистатинов. Он представляет собой негликозилированный основной белок низкой молекулярной массой (13 кДа), состоящий из цепочки 120 аминокислот [9, 10, 11] и экспрессирующийся практически во всех клетках органов человека [12, 13].

Цистатин С обнаруживается во всех биологических жидкостях в достаточно высоких концентрациях. Он продуцируется в организме с постоянной скоростью, а низкая молекулярная масса позволяет ему свободно фильтроваться через клубочковую мембрану [14, 15]. Уровень цистатина С относительно стабилен в системной циркуляции и относительно легок для определения [16]. Многочисленные данные, полученные за последние годы, позволяют

позиционировать цистатин С как более точный и ранний маркер снижения скорости клубочковой фильтрации, чем креатинин.

В некоторых исследованиях было показано, что значительное повышение уровня цистатина С может быть информативно уже на ранних стадиях нарушения почечной функции [17, 18, 19, 20, 21]. Было также предложено несколько формул для оценки уровня СКФ с использованием цистатина С. Однако до настоящего времени не установлено международного стандарта для определения СКФ с использованием этого показателя [Tidman, 2008].

Кроме того, ряд работ посвящен возможности использования креатинина как прогностического маркера у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе не только с СН, но и ИБС, АГ.

Целью данной работы было сравнение показателей уровня традиционных и более новых биохимических маркеров поражения почек у больных с систолической сердечной недостаточностью.

Протокол исследования

Были обследованы 82 больных, проходивших лечение в ГБ №17 г. Москвы в связи с декомпенсацией хронической систолической сердечной недостаточности (СН). Главным критерием включения в исследование было наличие нарушения общей сократительной функции ЛЖ — ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, измеренной при трансторакальной эхокардиографии. В исследование включались больные, имевшие различную этиологию СН — постинфарктный кардиосклероз, мерцательная аритмия, артериальная гипертензия.

Включение больного в исследование производилось после стабилизации СН и принятия лечащим врачом решения о возможности выписки из стационара. У всех больных, после получения письменного согласия на сбор данных и дальнейшее наблюдение, производился сбор анамнеза и заполнение индивидуальных регистрационных карт.

В качестве нагрузочного теста с целью оценки функционального статуса сердечной недостаточности на момент включения в исследование использовался тест с шестиминутной ходьбой, который проводился в коридоре с точно измененной длиной. Темп ходьбы пациент выбирал самостоятельно так, чтобы пройденная им дистанция за 6 мин была максимальной. Пациенту разрешалось замедлять темп ходьбы и даже останавливаться для кратковременного отдыха, движение возобновлялось сразу после улучшения самочувствия. Время отдыха включалось в общее время теста. Проведение теста прекращалось при появлении дискомфорта (одышка, головокружение, слабость, ангинозный приступ). Во время проведения теста никакого одобрения со стороны врача, проводившего исследование, не использовалось. После окончания теста отмечалось пройденное расстояние в метрах, на основании чего оценивался функциональный класс сердечной недостаточности: I ФК — 426 — 550 метров; II ФК — 301 — 425 метров, III ФК — 151 — 300 метров; IV ФК — менее 150 метров [22].

Всем больным была проводилась трансторакальная ЭхоКГ по стандартному протоколу. Задачей исследования была оценка толщины стенок и размера камер сердца, структуры клапанов, наличия зон а- и

гипокинеза, общей сократимости ЛЖ, доплеровское исследование кровотока. Проводили видеозапись для повторного анализа. Фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) рассчитывали по формуле: $((\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО}) \times 100\%$.

Взятие образцов крови для исследования уровня биомаркеров производилось также после достижения компенсации СН — проводили определение уровня креатинина с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и цистатина С.

Исследование креатинина проводилось кинетическим методом с использованием коммерческих наборов «Biosystems» (Испания), цистатина С — иммуноферментным методом с использованием лабораторных наборов «BioVendor» (Чехия). Определение СКФ проводилось расчетным методом с использованием формулы MDRD: $\text{СКФ} (\text{мл/мин}/1,73 \text{ м}^2) = 186 \times (\text{креатинин, мкмоль/л} \times 0,0113)^{-1,154} \times (\text{возраст, годы})^{-0,203} \times (0,742 - \text{если пациент женщина})$.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью стандартного статистического пакета программ SPSS 13.0. Для протяженных показателей был проведен анализ распределения и критериев его соответствия нормальному. Поскольку распределение всех изученных параметров не соответствовало нормальному, для анализа применяли непараметрические методы расчета. Для протяженных переменных рассчитывали средние величины и их ошибки ($M \pm m$). Для оценки достоверности их различия использовали непараметрические тесты Mann–Whitney и Kruskal–Wallis. Дискретные величины сравнивали по критерию χ^2 Пирсона. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения при $p < 0,05$.

Результаты

Среди включенных в исследование 72% больных (59 человек) были мужского пола. Средний возраст больных во время включения в исследование составил 63,7 года. ИБС была диагностирована у 65 (79,3%) больных, инфаркт миокарда ранее перенесли 58 (70,7%), артериальную гипертензию имели 72 (87,8%) больных. Мерцательная аритмия (как постоянная, так и пароксизмальная) имела место у 47 (57,3%) больных. Из них постоянную форму мерцательной аритмии имели 42 больных (51,2% от общего числа больных). Инсульт ранее перенесли 11 (13,4%) больных, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) имели 36 (43,9%). 12 больным (14,6%) в прошлом были выполнены инвазивные вмешательства на коронарных артериях. У 78 больных (95,1%) СН была диагностирована до настоящей госпитализации, но только 29,3% больных попадали в стационар по поводу декомпенсации СН и ранее. Среднее значение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) у больных из нашей группы составило 30,1%. Подробная характеристика больных представлена в таблице 1.

64,6% больных до настоящей госпитализации получали терапию различными группами гипотензивных препаратов. Только 56,1% (46 человек), несмотря на существенно большее число больных с диагностированной ранее СН, получали в амбулаторных условиях терапию и АПФ. Спиронолактон принимали ранее 35,4%, фуросемид — 30,5%, тиазидные диуретики — 7,3%, сердечные

Таблица 1

Общая характеристика обследованных больных

	n	
Мужчины / женщины	59/23	72% / 28%
Средний возраст, годы	63,7±1,20	—
ИБС	65	79,3%
ИМ	58	70,7%
Артериальная гипертензия	72	87,8%
МА любая	47	57,3%
Постоянная или персистирующая форма МА	42	51,2%
СН диагностировано до настоящей госпитализации	78	95,1%
Госпитализации по поводу СН ранее	24	29,3%
Фракция выброса ЛЖ, %	30,1±0,73	—
Функциональный класс СН по NYHA		
I	8	9,8%
II	23	28%
III	39	47,6%
IV	12	14,6%
Этиология СН		
Постинфарктный кардиосклероз	48	60,8%
ИБС	2	2,5%
Артериальная гипертензия	6	7,6%
Мерцательная аритмия	17	21,5%
Клапанные пороки сердца	1	1,3%
ДКМП	5	6,3%
Инсульт в анамнезе	11	13,4%
ХОБЛ	36	43,9%
Курение на момент госпитализации	27	32,9%
Хирургические вмешательства на коронарных артериях	12	14,6%
Сахарный диабет	21	26,5%

гликозиды — 18,3%, антиагреганты — 46,3%, варфарин — 8,5% больных.

Среднее значение креатинина в обследованной группе больных составило 102,5±4,12 мкмоль/л (минимальное — 61,7 мкмоль/л, максимальное — 173,6 мкмоль/л), СКФ (MDRD) — 67,9±3,15 мл/мин/1,73 м² (минимальное — 37,7 мл/мин/1,73 м², максимальное — 115,6 мл/мин/1,73 м²), цистатина С — 1743,3±51,13 нг/мл (минимальное — 529,8 нг/мл, максимальное — 3211,7 нг/мл).

Уровень СКФ был значимо ниже в группе больных с АГ по сравнению с больными, имевшими нормальный уровень АД — 65,4±3,20 мл/мин/1,73 м² и 84,8±8,93 мл/мин/1,73 м², соответственно, p=0,041. У больных, принимавших до настоящей госпитализации спиронолакон, фуросемид и сердечные гликозиды, были выявлены более высокие средние показатели уровня креатинина, при этом не было обнаружено статистических различий по СКФ и уровню цистатина С.

Выявлено, что уровень цистатина С был значимо выше у больных старше 55 лет, в также у больных с неоднократными госпитализациями по поводу декомпенсации СН в анамнезе (таблица 2).

Не выявлено различий в уровне указанных показателей в зависимости от пола, наличия СД, любой формы мерцательной аритмии, приема иАПФ, тиазидных ди-

Таблица 2

Различия в уровне креатинина, СКФ и цистатина С между группами

	АГ	АГ нет	p
Креатинин, мкмоль/л	104,5±4,52	88,5±6,80	нд
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	65,4±3,20	84,8±8,93	0,041
Цистатин, нг/мл	1743,1±56,75	1744,5±101,95	нд
	Прием спиронолактона в анамнезе	Не принимали спиронолактона ранее	p
Креатинин, мкмоль/л	107,9±7,40	96,2±4,24	0,037
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	61,3±4,27	73,0±4,26	Нд
Цистатин, нг/мл	1842,3±86,96	1680,2±67,03	Нд
	Прием фуросемида в анамнезе	Не принимали фуросемид ранее	p
Креатинин, мкмоль/л	114,7±7,85	95,4±4,11	0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	59,1±5,37	72,2±3,76	Нд
Цистатин, нг/мл	1887,9±95,79	1670,7±62,78	Нд
	Прием сердечных гликозидов в анамнезе	Не принимали сердечные гликозиды ранее	p
Креатинин, мкмоль/л	118,9±12,03	98,9±4,01	0,040
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	58,1±7,00	69,9±3,42	Нд
Цистатин, нг/мл	1791,5±112,61	1729,1±60,93	Нд
	Возраст≥55 лет	Возраст<55 лет	p
Креатинин, мкмоль/л	99,3±3,90	109,9±10,27	нд
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	67,3±3,56	61,9±6,63	Нд
Цистатин, нг/мл	1799,7±57,14	1530,6±101,46	0,031
	Неоднократные госпитализации по поводу СН	Данная госпитализация первая	p
Креатинин, мкмоль/л	98,6±6,05	103,6±5,03	нд
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	67,6±3,78	68,7±5,43	Нд
Цистатин, нг/мл	1907,1±110,30	1799,7±57,14	0,037

уретиков, антиагрегантов и антикоагулянтов в анамнезе, индекса массы тела, значения ФВ ЛЖ.

Не выявлено отличий в уровне креатинина и СКФ между группами больных с различными классами СН по NYHA, однако уровень цистатина С был существенно

Таблица 3

Средние значения уровня биомаркеров у больных с различными функциональными классами СН по NYHA

	I ф.кл.	II ф.кл.	III ф.кл.	IV ф.кл.
Креатинин, мкмоль/л	88,5±5,11	102,5±7,18	101,0±6,52	119,4±6,36
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	82,5±7,50	69,2±5,06	67,7±4,18	52,6±5,54
Цистатин, нг/мл	1565,0±251,12	1678,6±88,45	1759,0±72,70	1936,2±95,88

выше у больных с СН IV ф.кл., чем у больных с СН I–III ф.кл. (1936,2±95,88 нг/мл против 1709,7±56,92 нг/мл, соответственно, $p=0,039$).

Выявлена слабая статистически значимая положительная корреляция между уровнем цистатина С и классом СН по NYHA по методу Spearman (коэффициент корреляции 0,278, $p=0,012$). Корреляция между уровнем креатинина и классом СН — слабая положительная, но статистически недостоверная (коэффициент корреляции 0,206), между СКФ и классом СН — слабая отрицательная, но также статистически недостоверная (коэффициент корреляции $-0,243$).

Получена средняя отрицательная корреляция между уровнем цистатина и СКФ (коэффициент корреляции $-0,648$, $p<0,001$), умеренная положительная корреляция между уровнем цистатина и креатинина (коэффициент корреляции 0,635, $p<0,001$).

Обсуждение

В настоящее время цистатин С определяется в биологическом материале тремя основными методами: иммуноферментным (ELISA), иммунотурбидиметрическим (PETIA) и иммунонефелометрический (PENIA) [23, 24]. По некоторым данным, не существует прямой зависимости между результатами, полученными методом ELISA и двумя другими.

Референсные значения для уровня цистатина С в сыворотке крови отличаются в зависимости от метода его определения. По данным Т.А. Короленко и соавт. [25], уровень цистатина С в сыворотке крови у практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 40 лет составил $1043,1\pm107,5$ нг/мл. У пациентов пожилого возраста (50–65 лет) без клинических проявлений ИБС и признаков нарушения клубочковой фильтрации концентрация цистатина С в сыворотке крови была достоверно выше и составляла $1704,5\pm238,1$ нг/мл (исследование проводилось методом наборов Biovendor). Полученные нами данные для пациентов старше 55 лет не противоречат описанным ранее, однако для больных более молодой возрастной группы полученные нами значения выше, чем описанные в литературе.

Нами получены данные о наличии значимых различий в уровне таких общепринятых маркеров нарушения функции почек у больных, как креатинин и определенная расчетным методом СКФ, между различными подгруппами у больных с хронической систолической СН. Выявлено значимое повышение уровня креатинина у больных, получавших ранее лечение такими группами лекарственных препаратов, как петлевые диуретики, спиронолактон и сердечные гликозиды, выявлено значимое снижение СКФ у больных с артериальной гипер-

тензией — то есть у больных, у которых поражение почек вследствие наиболее вероятно. Неясным остается вопрос, является ли повышение уровня креатинина у больных, принимавших ранее мочегонные препараты и сердечные гликозиды, признаком влияния этих препаратов на функцию почек или всего лишь отражением исходно сниженной их функции вследствие тяжелой и, возможно, с трудом поддающейся

медикаментозной компенсации СН. Тем не менее, вопреки ожиданиям, у этих больных не было выявлено значимых изменений уровня цистатина С.

Получены данные о более высоком среднем значении уровня цистатина С у больных с хронической систолической СН старше 55 лет, а также у больных с неоднократными госпитализациями по поводу декомпенсации СН в анамнезе, что, вероятно, может послужить основанием для использования этого показателя в качестве дополнительного маркера тяжести сердечной недостаточности.

Литература

1. Go A.S., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E., Hsu C.Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization *N Engl J Med.* — 2004. — Vol. 351. — P. 1296–1305.
 2. Shlipak M.G., Simon J.A., Grady D., Lin F., Wenger N.K., Furberg C.D. Renal insufficiency and cardiovascular events in postmenopausal women with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* — 2001. — Vol. 38. — P. 705–711.
 3. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine *Nephron.* — 1976. — Vol. 16. — P. 31–41.
 4. Jelliffe R.W. Letter: creatinine clearance: bedside estimate. *Ann Intern Med.* — 1973. — Vol. 79. — P. 604–605.
 5. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* — 1999. — Vol. 130. — P. 461–470.
 6. Hsu C.Y., Chertow G.M., Curhan G.C. Methodological issues in studying the epidemiology of mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int.* — 2002. — Vol. 61. — P. 1567–1576.
 7. Kassirer J.P. Clinical evaluation of kidney function—glomerular function. *N Engl J Med.* — 1971. — Vol. 285. — P. 385–389.
 8. Levey A.S. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int.* — 1990. — Vol. 38. — P. 167–184.
 9. Grubb A., Lofberg H. Human -trace, a basic microprotein: amino acid sequence and presence in the adenohypophysis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* — 1982. — Vol. 79. — P. 3024–3027.
 10. Barret A.J., Davies M.E., Grubb A. The place of human -trace (cystatin C) among the cysteine proteinase inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun.* — 1984. — Vol. 120. — P. 631–636.
 11. Barret A.J., Fritz H., Grubb A., Isemura S., Jarvinen M., Katunuma N. et al. Nomenclature and classification of the proteins homologous with chicken cystatin [Abstract]. *Biochem J.* — 1986. — Vol. 236. — P. 312.
- И др. авторы.

Ассоциация генетических маркеров с липидными и нелипидными эффектами аторвастатина у больных с ранней ишемической болезнью сердца

О.С. Королева, *А.В. Бровкин, *А.Г. Никитин, **О.А. Азизова, *В.В. Носиков, Д.А. Затейщиков

ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ,

* Государственный научный центр РФ «ГосНИИ генетика»,

**НИИ физико-химической медицины ФМБА, г. Москва

Действие статинов отличается выраженной вариабельностью, что требует поиска достоверных маркеров для определения их эффективности, которыми могут являться генетические особенности больных. Нами изучен ряд полиморфизмов генов: F5 (C(-426)T), F7 (G73A), ITGB3 (Leu33Pro (A1/A2)), FGB (G(-455)A), PAI-1 (4G(-675)5G), PROC (C(-1654)T), PROC (A(-1641)G), APOE (G(-186)T), APOB (I/D), LPL (Ser477Ter), HMGCR1 (C(-1947)A), CYP3A4 (Met445Thr), CYP3A4 (A(-290)G), CYP3A5 (G(6986)A), CYP2C8 (T(-370)G), PARP1 (C321G (Leu54Phe)), GNB3 (C825T), ADRB3 (Trp64Arg), SOD2 (Ala(-9)Val), CAT (T(-262)C), HTR2A (T102C (AG)), SLC6A4 (I/D), MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C). Изученные генетические полиморфизмы связаны с ранним развитием атеросклероза, ИБС и гиперлипидемии, а также участвуют в метаболизме липидов и статинов. Обследован 41 мужчина с ИБС, манифестировавшей в возрасте до 50 лет, когда генетические факторы наиболее выражены и имеют особое значение. У больных с ранней ИБС полиморфные маркеры F5 (C(-426)T), F7 (G73A), ITGB3 (Leu33Pro (A1/A2)), FGB (G(-455)A), PAI-1 (4G(-675)5G), PROC (C(-1654)T), PROC (A(-1641)G), APOB (I/D), LPL (Ser477Ter), CYP3A4 (Met445Thr), CYP3A5 (G(6986)A), CYP2C8 (T(-370)G), PARP1 (C321G (Leu54Phe)), GNB3 (C825T), ADRB3 (Trp64Arg), SOD2 (Ala(-9)Val), CAT (T(-262)C), HTR2A (T102C (AG)), SLC6A4 (I/D), MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C) не ассоциировались с вариабельностью липидных и нелипидных эффектов аторвастатина. Генотип CC полиморфного маркера APOE (C(-186)T) ассоциировался с более выраженным снижением ХС и ЛНП, генотип AA полиморфного маркера CYP 3A4 (A(-290)G) связан с более высоким повышением уровня апоА1 и генотип CC полиморфного маркера HMGCR1 (C(-1947)A) связан с более выраженным снижением уровня окисления липидов плазмы. Таким образом, впервые выявлен ряд полиморфизмов и генотипов, носительство которых определяет чувствительность к аторвастатину.

Ключевые слова: ранняя ишемическая болезнь сердца.

Statins can influence the organism within the wide range of variability. So, searches of new reliable markers to evaluate the effectiveness of treatment should be performed. Such markers can be found in genetic peculiarities of patients. We have studied a number of gene polymorphisms: F5 (C(-426)T), F7 (G73A), ITGB3 (Leu33Pro (A1/A2)), FGB (G(-455)A), PAI-1 (4G(-675)5G), PROC (C(-1654)T), PROC (A(-1641)G), APOE (G(-186)T), APOB (I/D), LPL (Ser477Ter), HMGCR1 (C(-1947)A), CYP3A4 (Met445Thr), CYP3A4 (A(-290)G), CYP3A5 (G(6986)A), CYP2C8 (T(-370)G), PARP1 (C321G (Leu54Phe)), GNB3 (C825T), ADRB3 (Trp64Arg), SOD2 (Ala(-9)Val), CAT (T(-262)C), HTR2A (T102C (AG)), SLC6A4 (I/D), MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C). The studied genetic polymorphisms are associated with early manifestations of atherosclerosis, ischemic heart disease (IHD) and hyperlipidemia. They also take part in lipid and statin metabolism. 41 male with IHD which had manifested at their age before 50 were taken into the study because at the above-mentioned age period genetic factors are mostly marked and play a specific role. In patients with early IHD, polymorphous markers F5 (C(-426)T), F7 (G73A), ITGB3 (Leu33Pro (A1/A2)), FGB (G(-455)A), PAI-1 (4G(-675)5G), PROC (C(-1654)T), PROC (A(-1641)G), APOB (I/D), LPL (Ser477Ter), CYP3A4 (Met445Thr), CYP3A5 (G(6986)A), CYP2C8 (T(-370)G), PARP1 (C321G (Leu54Phe)), GNB3 (C825T), ADRB3 (Trp64Arg), SOD2 (Ala(-9)Val), CAT (T(-262)C), HTR2A (T102C (AG)), SLC6A4 (I/D), MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C) did not associate with the variability of lipid and non-lipid Atorvastatin effects. Genotype CC of polymorphous marker APOE (C(-186)T) was associated with more marked decrease of lipoproteins of low density; genotype AA of polymorphous marker CYP 3A4 (A(-290)G) is associated with higher apoA1 increase, and genotype CC of polymorphous marker HMGCR1 (C(-1947)A) is associated with more marked decrease of plasma lipid oxidation. Thus, for the first time the authors have found a raw of polymorphisms and genotypes which determine sensitivity to Atorvastatin.

Key words: early ischemic heart disease.

Лечение статинами ассоциируется со статистически значимым снижением смертности, снижением количества пациентов с сердечными приступами и инсультами или подвергшихся реваскуляризирующим вмешательствам как при первичной, так и при вторичной профилактике. Выраженное действие статинов на заболеваемость и смертность у лиц с достаточно широкой вариабельностью уровня холестерина в крови нельзя полностью объяснить влиянием на липиды крови. Действие статинов на

нелипидные механизмы развития атеросклероза проявляется раньше, чем их свойства оптимизировать уровень липидов крови. Это связано с тем, что блокада синтеза мевалоновой кислоты из ацетила коэнзима А приводит к значительному числу нелипидных последствий, имеющих самостоятельное значение. Статины оказывают положительное влияние на ряд важных факторов риска неблагоприятного исхода и ускоренного развития атеросклероза, таких как уровень С-реактивного белка (СРБ),

окисляемость липидов плазмы и изменение уровня оксидативного стресса, оказывая при этом противовоспалительный, антиоксидантный, иммуномодулирующий и многие другие эффекты.

Однако известно, что влияние статинов и на липиды крови, и на другие факторы риска отличается существенной вариабельностью в популяции (4S, HPS) и зависит от ряда таких факторов, как пол, возраст, этническая принадлежность, образ жизни, общее состояние пациента, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, качество и взаимодействие принимаемых лекарственных препаратов, особенности метаболизма и приверженность к терапии [1,2]. Однако подавляющее влияние, по некоторым оценкам от 50 до 90%, на вариабельность ответа на лекарство оказывают генетические особенности индивидов, то есть разные наследуемые изменения (мутации) в генах.

В результате фармакогенетических исследований статинов выявлено, что вариабельность ответа может быть связана с генетически детерминированной модификацией метаболизма, всасывания, экскреции и изменения структуры и функции рецепторов, на которые воздействуют как сами статины, так и липиды, что приводит к изменению фармакологического ответа. Также в ряде таких исследований выявлена ассоциативная зависимость между ответом на статины и полиморфизмом генов-кандидатов, идентифицированных в качестве предикторов ИБС, атеросклероза и гиперхолестеринемии.

Целью настоящей работы было выявление и изучение связи генетических маркеров, отвечающих за разные этапы метаболизма липидов и статинов, а также генетических предикторов ИБС, атеросклероза и гиперлипидемии с липидными и нелипидными эффектами аторвастатина у больных с манифестацией ИБС в возрасте до 50 лет.

Характеристика больных и методы исследования

В исследование включен 41 мужчина с ИБС, поступивший в Городскую клиническую больницу № 51 г. Москвы. Наличие ИБС подтверждалось перенесенным инфарктом миокарда либо данными коронароангиографии (КАГ). Таким образом, критерием включения являлось наличие инфаркта миокарда в анамнезе, типичная стенокардия в сочетании с коронарным атеросклерозом по данным КАГ или коронарный атеросклероз без клинических симптомов ИБС. Больные включались в исследование не ранее чем через 3 месяца после последнего обострения ИБС. Если выявлялись другие причины развития инфаркта миокарда кроме ИБС, больного в исследование не включали.

Возраст больных составил $46,4 \pm 4,1$ лет. ИБС манифестировала в возрасте $43,8 \pm 4,4$ лет. Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе был у 39 больных (95,1%), средний возраст первого ИМ составил 43 года. У остальных 5% коронарный атеросклероз был доказан при помощи КАГ. У 6 человек (14,6%) развился повторный инфаркт миокарда. Большинство больных имели артериальную гипертензию (АГ) (93%), у 78% выявлена гиперлипидемия, сахарным диабетом 2 типа (СД) страдали 2 человека, у 80% отмечалось повышение массы тела, нарушение мозгового кровообращения (НМК) в анамнезе было у 2-х пациентов. Большинство включенных пациентов курили (87,8%). Данные о перенесенном ИМ, наличии АГ, СД, НМК,

отягощенном семейном анамнезе, данные о предшествующей терапии получали при опросе, осмотре, а также на основании записей в клинической истории болезни и имеющихся медицинских документах.

На момент включения и в течение всего периода наблюдения больные получали базовую стандартную терапию антиагрегантами, ИАПФ, диуретиками, β -блокаторами и антагонистами кальция. На момент первичного исследования больные не получали терапию, влияющую на уровень липидов крови. Случайным методом больные были разделены на две группы, каждая из которых получала по две дозы аторвастатина (Liprimar®, Pfizer): 10, затем 80 мг/сут или 80, затем 10 мг/сут, по 5 дней, с «отмывочным» периодом между ними более десяти периодов полувыведения препарата. Обе группы не отличались по клиническим характеристикам.

До и после 5 дней приема каждой дозы осуществлялось взятие крови для определения мочевой кислоты, общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛВП), липопротеинов низкой плотности (ЛНП), аполипопротеина А1 (апоА1), С-реактивного белка (СРБ) и окисляемости липидов плазмы.

С этой целью пробы крови забирались утром, строго натощак, в период с 8 до 11 часов после 12-ти часового голодания. У больных СД — через 8 часов после последнего приема пищи. Сыворотка получалась путем центрифугирования крови при скорости 3000 оборотов/мин в течение 15 минут после инкубации при комнатной температуре, затем замораживалась и хранилась при температуре -70°C до проведения анализа.

Определение уровня креатинина, мочевой кислоты, глюкозы, ХС, ЛВП, ТГ сыворотки крови проводилось в Лаборатории клинической биохимии ЦКБ МЦ УД Президента РФ. Уровень ХС, ЛВП и ТГ определяли с помощью наборов CHOL, HDL-C, TG (Boehringer Mannheim). Уровень ЛНП рассчитывали по формуле W.T. Friedewald: $\text{ЛНП (ммоль/л)} = \text{ОХС} - \text{ЛВП} - \text{ТГ} / 2,2$, при уровне $\text{ТГ} \leq 4,6$ ммоль/л.

Определение уровня аполипопротеина А1 (апоА1) и С-реактивного белка (СРБ) проводилось в коммерческой лаборатории «Юнимед лабораториз» иммуно-турбидиметрическим методом с антилипидным фактром с помощью реагентов «Human», Германия.

Исследование окислительной устойчивости плазмы проводилось в лаборатории Научно-исследовательского института физико-химической медицины МЗ РФ по уровню накопления вторичного продукта перекисного окисления липидов — малонового диальдегида (МДА) после 24 часов инкубации с 20 мкМ сульфата меди.

На первом визите осуществлялось взятие крови для генетического анализа. Венозная кровь забиралась в пробирки типа вакутейнер с ЭДТА, замораживалась ($-200 - 250^{\circ}\text{C}$) и хранилась до проведения исследования. Определение аллелей и генотипов генов-кандидатов проводилось в лаборатории молекулярной диагностики и геномной дактилоскопии Государственного научного центра «ГосНИИ генетика». Выделение геномной ДНК проводили методом фенол-хлороформной экстракции. Идентификацию аллелей и генотипов полиморфных маркеров проводили с помощью полимеразной цепной реакции, расщепления фрагментов ДНК-рестриктазами и электрофоретического разделения фрагментов ДНК в

Изученные гены-кандидаты

Гены-кандидаты	Полиморфные маркеры	Праймеры
Ген фактора свертывания крови V (F5)	C(-426)T	f5-1: 5' – gaagcagtcgtccgttacc – 3' и f5-2: 5' – gttgttccctgcttctca – 3'
Ген фактора свертывания крови VII (F7)	G73A	F7-73-1: 5' – cccatggggaatgtcaacag – 3' и F7-73-2: 5' – ccactgccctccaccaagtgtat – 3'
Полиморфный участок A1/A2 гена β3-субъединицы гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов (ITGB3)	Leu33Pro (A1/A2)	Gp3a-1: 5' - tgggacttctcttgggctcctgacttac - 3' и Gp3a-2: 5' - ccttcagcagattctcctcaggtcac - 3'
Ген фибриногена-β (FGB)	G(-455)A	FIBRa 5' - aag ggt ctt tct gat gtg tat ttt tca tag - 3' и FIBRb 5' - att tga cct act cac aag gca acc act a 3'
Ген ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1)	4G(-675)5G	PAI4G5G-F 5' – cac aca cac agt ctg gcc acg t - 3' и PAI4G5G-R 5' – cca aca gag gac tct tgg tct - 3'
Ген протеина C (PROC)	C(-1654)T A(-1641)G	PROC-F 5' - gggcaaaaatgtccccatctgaa - 3' и PROC-R2 5' - agccccacc ctgccaccaagaatg - 3' PROC-F 5' - ggg caa aaa tgt ccc cat ctg aa - 3' и PROC-R 5' - gcc cga agc cca cct ctg gc - 3'
Ген аполипопротеина E (APOE)	G(-186)T	APOE2-F 5' - agaatggaggagggtgtccg - 3' и APOE2-R 5' - agggaggaaggaggtgggg - 3'
Ген аполипопротеина B (APOB)	I/D	ApoB-L 5' - cagctggcgatggaccgcgca - 3' и ApoB-R 5' - accggccctggcgccgcgcagca - 3'.
Ген липопротеинлипазы (LPL)	Ser477Ter	LPL- F 5' - catccattttctccacaggg - 3' и LPL-R 5' - tagcccagaatgtctaccagact - 3'
Ген ГМГ-КоА-редуктазы (HMGCR1)	C(-1947)A	HMGCR-F: 5' - atctgaaatccgaaatgtccca - 3' и HMGCR-R: 5' - aggctgagtatctttatccaaa - 3'
Ген цитохрома CYP3A4	Met445Thr A(-290)G	CYP3A4-445-F, ggcccagagaacaaattagtaaaagatt - 3' и CYP3A4-445-R, gcaagaagaacaaggacaacataga - 3' CYP3A4-290-F, ggggagtccaagggttctgggttct - 3' и CYP3A4-290-R, tgaggacagccatagacagaaggcca - 3'
Ген цитохрома CYP3A5	G(6986)A	CYP3A5-6986-F, aataataataaatcataatgtgtccaaacaggaagagga - 3' CYP3A5-6986-R, aataataataaatcataaaccaccagcttaacgaatgc - 3'
Ген цитохрома CYP2C8	T(-370)G	CYP2C8-370-F, caatattctcagattaatgaccagttggga - 3' CYP2C8-370-R, ttgttatcaagggtcaagtctcattt - 3'
Ген поли (АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP1)	C321G (Leu54Phe)	PARPF+54 5' – aaagccccacactggtaccttt – 3' и PARPR+54 5' – atccacctcaacgtcagggt – 3'
Ген β-субъединицы 3 изоформы протеина G (GNB3)	C825T	GNB3F+5500 5' – gtctgatccctgacccactt – 3' и GNB3R+5500 5' – ccttaccacacgctcagac – 3'
Ген β3-адренорецептора (ADRB3)	Trp64Arg	ADRB3F+386 5' – cagggttccgtgggagcg – 3' и ADRB3R+386 5' – cggccagcgaaagtcacgaac – 3'.
Ген супероксиддисмутазы митохондрий (SOD2)	Ala(-9)Val	SOD2-16F2 5' - ccagcaggcagctggcaccg - 3' и SOD2-16R2 5' - tccaggcgccgtagtctaggt - 3'
Ген каталазы (CAT)	T(-262)C	CAT262F 5' - agagcctcgccccgcggaccg - 3' и CAT262R 5' - taagagctgagaaagcatagct - 3'
Ген рецептора серотонина типа 2A (HTR2A)	T102C (AG)	HT2AF 5' - tctgtacaagtcttggtt - 3' и HT2AR 5' - ctgcagcttttctctaggg - 3'
Ген переносчика серотонина (SLC6A4)	I/D	5-HTPPLPRF 5' – ggcgtgtccgctctgaatgc – 3' и 5-HTPPLPRR 5' – gaggggactgagctggacaaccac – 3'
Ген 5,10-метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR)	C677T A1298C	MTHFR - 1 5' – tgaaggagaagggtctgtcgcgga – 3' и MTHFR - 2 5' – aggacggtgcggtgagagtg - 3' MTHFR - 1 5' – agatgtggggggaggagctgaccagtgag - 3' и MTHFR - 2 5' - caggccaggggcaggggatgaaccag - 3'

8%-ном полиакриламидном геле. Амплификацию полиморфных участков генов проводили на амплификаторе РНС-2 (“Techne”, Великобритания). Термостабильную ДНК-полимеразу Taq получили от НПО «Биотех» (Москва), трифосфаты и рестриктазы MboI и PstI получали от фирмы “Ферментас” (г.Вильнюс, Литва), рестриктазу BstDEI – от НПО “Сибэнзим” (Новосибирск). Олиго-

нуклеотидные праймеры синтезированы в НПО “Синтол” (Москва).

Определяли полиморфизм генов, участвующих в регуляции процессов метаболизма липидов и статинов, а также генов-кандидатов ИБС, атеросклероза и гиперлипидемии, в том числе участвующих в нарушениях гемостаза, в эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса и

антиоксидантной защите. Используемые полиморфные маркеры и праймеры представлены в табл. 1. Агарозные гели окрашивали бромистым этидием, полиакриламидные — нитратом серебра.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием статистического пакета программ SPSS 13.0. Сравнение непрерывных величин проводилось методом Mann–Whitney и Kruskal–Wallis. Правильность распределения частот генотипов определялась соответствием равновесию Харди–Вайнберга ($p_i^2 + 2p_i p_j + p_j^2 = 1$) и рассчитывалась при помощи программного калькулятора Knud Christensen. Дискретные величины сравнивали методом χ^2 Pearson с использованием критерия Фишера. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения при $p < 0,05$.

Результаты

Липидное и нелипидное действие

Подтвержден липидснижающий и дозозависимый эффект аторвастатина. Уровень ХС снизился как на фоне приема 10 мг/сут, так и на фоне 80 мг/сут аторвастатина — на $1,16 \pm 1,4$ ммоль/л и $2,1 \pm 1,2$ ммоль/л, соответственно ($p < 0,001$), также как и уровень ЛНП снизился на $1,86 \pm 1,5$ ммоль/л и $1,7 \pm 1,1$ ммоль/л, соответственно ($p < 0,001$). Очевидно, что большая доза наиболее эффективна в отношении снижения уровня липидов. Уровень апо 1 и окисляемость плазмы не изменились при приеме 10 мг/сут аторвастатина. Однако при увеличении дозы аторвастатина до 80 мг/сут отмечается достоверное увеличение уровня апоА1 на $0,18 \pm 0,12$ г/л ($p = 0,024$) и достоверное снижение уровня МДА на 16,8% ($p = 0,031$). Уровни ТГ, ЛВП, мочевой кислоты и СРБ достоверно не изменялись при приеме обеих доз аторвастатина. Характер изменения лабораторных показателей представлен в таблице 2.

Характер действия

При дальнейшем анализе выяснилось, что достоверно изменившиеся уровни ХС, ЛНП, СРБ и МДА у разных больных изменились по-разному. Так, на примере ЛНП оказалось, что на фоне приема 10 мг/сут аторвастатина вариабельность степени снижения уровня ЛНП более выражена, чем при приеме 80 мг аторвастатина, что, вероятнее всего обусловлено дозозависимым эффектом (рис. 1).

Совсем другой характер распределения выявлен на примере изменения окисляемости плазмы (рис. 2). Улучшение показателей наблюдалось не у всех. Так, на фоне

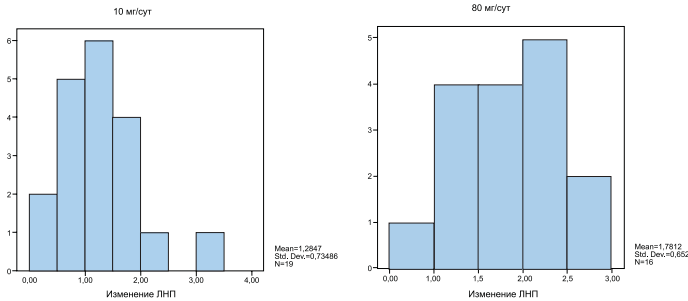


Рис. 1. Степень изменения ЛНП на фоне 5-дневного приема аторвастатина.

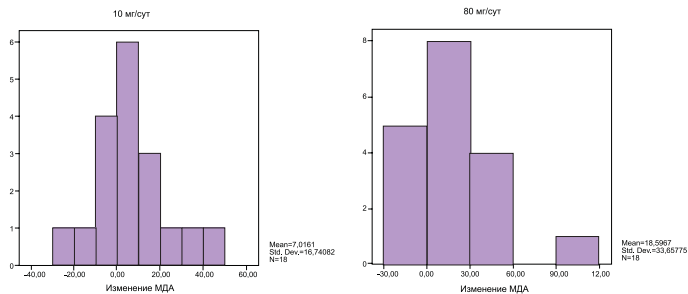


Рис. 2. Степень изменения МДА на фоне 5-дневного приема аторвастатина.

10 мг аторвастатина у половины больных отмечалось снижение, а у половины — повышение уровня МДА. В то время как на фоне приема 80 мг аторвастатина существенно увеличилось количество больных с положительным влиянием на МДА, однако у немалого числа больных окисляемость ухудшалась.

Генетические особенности проявленных эффектов

Такое различие ответов на терапию аторвастатином можно объяснить генетическими особенностями. Из изученных нами генетических полиморфизмов лишь 3 ассоциировались с различными эффектами аторвастатина. Распределение частот встречаемости генотипов этих маркеров в целом по группе представлено в таблице 3. Характер распределения частот генотипов соответствовал равновесию Харди–Вайнберга.

Так, у носителей генотипа СС полиморфного маркера С(-186)Т гена АРОЕ при приеме 10 мг/сут аторвастатина уровень ХС снизился на $1,07 \pm 1,9$ ммоль/л, а уровень ЛНП на $0,97 \pm 0,12$ ммоль/л, в то время как у носителей генотипов ТТ и ТС снижение данных показателей

Таблица 2

Изменение лабораторных параметров на фоне 5-дневного приема аторвастатина 10 мг/сут и 80 мг/сут

Параметры	До 10 мг/сут	После 10 мг/сут	р	До 80 мг/сут	После 80 мг/сут	р
ХС, ммоль/л	$6,2 \pm 1,6$	$5,04 \pm 1,1$	$<0,001$	$6,7 \pm 1,4$	$4,6 \pm 1,0$	$<0,001$
ЛНП, ммоль/л	$4,9 \pm 1,68$	$3,04 \pm 1,4$	$<0,001$	$5,1 \pm 1,3$	$3,3 \pm 0,9$	$<0,001$
ЛВП, ммоль/л	$0,9 \pm 0,3$	$0,95 \pm 0,3$	нд	$0,7 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,8$	нд
ТГ, ммоль/л	$1,2 \pm 0,6$	$1,2 \pm 0,6$	нд	$1,7 \pm 1,1$	$1,4 \pm 0,6$	нд
Мочевая кислота, моль/л	$388,3 \pm 87,6$	$388,1 \pm 103,0$	нд	$396,9 \pm 94,5$	$383,9 \pm 89,5$	нд
АпоА1 г/л	$1,27 \pm 0,17$	$1,28 \pm 0,15$	нд	$0,88 \pm 15$	$1,06 \pm 0,23$	0,024
СРБ, мг/дл	$0,9 \pm 1,8$	$0,62 \pm 1,1$	нд	$0,6 \pm 0,6$	$0,9 \pm 1,2$	нд
МДА 24ч нмоль/мл плазмы	$99,2 \pm 30,6$	$92,2 \pm 21,2$	нд	$110,0 \pm 31,2$	$91,5 \pm 39,7$	0,031

Распределение частот генотипов полиморфных маркеров, связанных с эффективностью аторвастатина

Гены-кандидаты	Полиморфные маркеры	Распределение генотипов, %		
Ген цитохрома CYP3A4 (CYP3A4)	A(–290)G	AA – 63,4	AG – 31,7	GG – 4,9
Ген ГМГ-КоА-редуктазы (HMGCR1)	C(–1947)A	AA – 24,4	CA – 31,7	CC – 43,9
Ген аполипопротеина E (APOE)	C(–186)T	CC – 30,6	CT – 61,1	TT – 8,3

Таблица 4

Изменение лабораторных показателей на фоне приема 10 и 80 мг/сут аторвастатина в зависимости от генотипов исследованных полиморфизмов

Лабораторные показатели	Полиморфный маркер C(–186)T гена APOE		
	Генотипы		
	ТТ и ТС	СС	р
Средний уровень снижения ХС (10 мг/сут)	0,44	1,07	0,007
Средний уровень снижения ЛНП (10 мг/сут)	0,31	0,97	0,007
Средний уровень снижения ХС (80 мг/сут)	2,08	1,74	нд
Средний уровень снижения ЛНП (80 мг/сут)	1,87	1,72	нд
	Полиморфный маркер A(–290)G гена CYP3A4		
	Генотипы		
	AA	AG и GG	р
Средний уровень повышения апоА1 (10 мг/сут)	0,46	0,25	нд
Средний уровень повышения апоА1 (80 мг/сут)	0,36	0,03	0,001
	Полиморфный маркер C(–1947)A гена HMGCR1		
	Генотипы		
	AA и AC	CC	р
Средний уровень снижения МДА (10 мг/сут)	10,79	8,18	нд
Средний уровень снижения МДА (80 мг/сут)	16,39	33,95	0,022

проявилось в меньшей степени и составило $0,44 \pm 0,13$ и $0,31 \pm 0,11$ ммоль/л соответственно. Таким образом, уровни ХС и ЛНП на фоне приема 10 мг/сут аторвастатина оказались достоверно ниже у носителей генотипа СС по сравнению с носителями генотипов ТТ и ТС, ($p = 0,007$). При повышении дозы аторвастатина до 80 мг/сут влияние генотипов на уровни ХС и ЛНП нивелировалось ($p = 0,721$).

Изменение уровня липидов крови и уровня окисления липидов плазмы не было связано ни с одним из генотипов полиморфного маркера A(–290)G гена CYP3A4, как при приеме 10 мг/сут, так и 80 мг/сут аторвастатина. А вот повышение уровня апоА1 на фоне приема и 10, и 80 мг аторвастатина было более выражено у больных с генотипом АА. Но достоверными различия между этими генотипами стали только на фоне приема максимальной

дозы аторвастатина (80 мг/сут): у больных с генотипом АА уровень апоА1 повысился на 0,36 г/л, а у носителей генотипов AG и GG только на 0,03 г/л ($p=0,001$).

У носителей генотипа СС полиморфного маркера C(–1947)A гена HMGCR1 также на фоне приема 80 мг/сут аторвастатина отмечено более выраженное снижение уровня окисления липидов плазмы по сравнению с носителями генотипов АА и АС ($33,95 \pm 5,90$ против $16,39 \pm 1,70$, соответственно, $p = 0,022$), в то время как на фоне приема 10 мг/сут аторвастатина различия в снижении уровня МДА между носителями различных генотипов оказались недостоверными ($8,18 \pm 7,62$ против $10,79 \pm 2,70$, $p = 0,940$). Изменение лабораторных показателей на фоне приема 10 и 80 мг/сут аторвастатина в зависимости от генотипов исследованных полиморфизмов представлены в таблице 4.

Обсуждение

Как и предполагалось, аторвастатин как в минимальной, так и в максимальной дозах вызывал снижение уровня ХС, ЛНП, СРБ, окисляемости плазмы и повышение уровня апоА1, однако его действие было достаточно переменным, что, вероятнее всего, связано с генетическими особенностями индивидуумов.

В нашей работе мы исходно считали, что у молодых больных генетические факторы наиболее выражены и имеют особое значение.

Нами изучены полиморфные маркеры генов-кандидатов, связанных с ранним развитием атеросклероза, ИБС и гиперлипидемии, а также участвующих в метаболизме липидов

и статинов, которые могли быть наиболее ассоциированы с эффективностью терапии статинами.

Из исследованных полиморфизмов в нашей работе только три оказались связаны с липидными и нелипидными эффектами аторвастатина. Это полиморфизм A(–290)G гена цитохрома CYP3A4 (CYP3A4), C(–1947)A гена ГМГ-КоА-редуктазы (HMGCR1) и C(–186)T гена аполипопротеина E (APOE).

Цитохром CYP3A4 играет центральную роль в I фазе метаболизма аторвастатина и является самой важной изоформой цитохрома P450 в печени человека, через которую метаболизируется более 50% всех лекарственных препаратов [3]. Ранее в достаточно крупном исследовании (340 больных с дислипидемией) выявлено, что аллель А полиморфного маркера A(–290)G гена цитохрома CYP3A4 ассоциировался с более высоким уровнем ЛНП

после лечения аторвастатином в дозе 10 мг/сут в течение 52 недель. В этом исследовании отмечено, что у пациентов с более высоким исходным уровнем ЛНП после лечения статинами происходит более выраженное снижение ЛНП по сравнению с теми пациентами, кто имел исходно более низкий уровень ЛНП [4]. Максимальная доза аторвастатина в этом исследовании не использовалась. В нашей работе изменение уровня липидов крови и уровня окисления липидов плазмы не было связано ни с одним из генотипов полиморфного маркера A(–290)G гена CYP3A4, при приеме как 10 мг, так и 80 мг аторвастатина в сутки. Однако выявлено, что данный маркер влиял на изменение уровня апоА1. Так, повышение уровня апоА1 было более выраженным у больных с генотипом АА, причем достовернее на фоне приема максимальной дозы аторвастатина. АпоА1 является основным структурным белком ЛВП. Он принимает участие в процессе обратного транспорта холестерина — удалении избытка холестерина из клеток и других циркулирующих липопротеиновых комплексов для возвращения в печень. Соответственно повышение уровня апоА1 должно ассоциироваться с повышением уровня ЛВП, однако в нашем исследовании такой корреляции не отмечено, что, вероятнее всего, не успело проявиться за короткий курс терапии. Следовательно, апоА1 можно рассматривать в качестве маркера «быстрого ответа» на терапию статинами.

Полиморфный маркер G(6986)A гена цитохрома CYP3A5 и полиморфный маркер T(–370)G гена цитохрома CYP2C8 не изучались ранее в качестве предикторов индивидуальной чувствительности к статинам у больных с ранним развитием ИБС, однако и в нашей работе данные полиморфизмы не оказали достоверного влияния на липидные и нелипидные эффекты аторвастатина у больных с ранней ИБС.

Носительство аллеля С полиморфного маркера G(–186)T гена одного из ключевых белков липид-транспортной системы — гена APOE связано с ранним развитием ИБС. Достаточно широко исследовано влияние другого полиморфного маркера E2/E3/E4 гена ApoE на эффективность терапии статинами [5–11]. Подобные исследования промоторного полиморфного маркера G(–186)T ранее не проводились. Нами впервые была выявлена ассоциация генотипа CC полиморфного маркера C(–186)T гена APOE с достоверно более выраженным снижением уровней ХС и ЛНП на фоне приема 10 мг/сут аторвастатина по сравнению с генотипами TT и TC, однако повышение дозы аторвастатина до 80 мг/сут привело к нивелированию влияния генотипов на уровни липидов, что можно объяснить отсутствием дозозависимого эффекта генотипа.

Полиморфный маркер I/D гена ApoB ассоциируется с повышенным риском развития атеросклероза, раннего развития ИБС и гиперлипидемии [12–15]. Изучение влияния данного полиморфизма на эффективность терапии статинами у больных с ранней ИБС проводилось впервые. Нами не выявлена взаимосвязь полиморфного маркера I/D гена ApoB с липидными и нелипидными эффектами аторвастатина.

ГМГ-КоА-редуктаза — основной фермент в метаболизме липидов. Ранее исследований в области влияния генотипов полиморфного маркера C(–1947)A гена HMGCR1 на эффекты статинов не проводилось. В нашей работе впервые установлена ассоциация генотипа CC с

более выраженным повышением уровня окислительной устойчивости плазмы на фоне приема максимальной дозы аторвастатина по сравнению с генотипами АА и АС, в то время как на фоне приема 10 мг/сут аторвастатина различия в снижении уровня МДА между носителями различных генотипов оказались недостоверными. Заслуживает внимания тот факт, что не у всех больных повышение окислительной устойчивости плазмы коррелировало со снижением уровня липидов, что подтверждает нелипидный характер этого показателя. Увеличение окислительной устойчивости ЛНП (при медь-индуцированном окислении) на фоне коротких курсов терапии статинами показано в единичных исследованиях у больных сахарным диабетом 2 типа и нормохолестеринемией [16]. Быстрый, независимый от липидной составляющей клинический эффект статинов связывают с их антиоксидантными свойствами и положительным влиянием на состояние оксидативного стресса, эндотелиальную дисфункцию, физико-химические свойства липопротеинов. Показатель окислительной устойчивости плазмы является информативным критерием соотношения окислительных и антиокислительных процессов в периферической крови больных ИБС. Как правило, одновременно с этим параметром у больных ИБС снижаются окислительная устойчивость ЛВП и их холестерин-акцепторные свойства. Эти биохимические показатели могут применяться у больных ИБС для оценки активности свободнорадикальных процессов и их коррекции препаратами с антиоксидантными свойствами, включая статины. Нами показано, что аторвастатин в краткосрочном исследовании оказывает дозозависимый антиоксидантный эффект с увеличением окислительной устойчивости плазмы лишь на фоне максимальной дозы (80 мг/сут).

Выработка свободных радикалов постоянно происходит во всех клетках организма. Однако нарушение баланса между скоростью их появления и нейтрализацией может иметь значение для развития атеросклероза и его осложнений. Супероксиддисмутазы являются основными ферментами, обеспечивающими инактивацию супероксидных радикалов в организме, что делает этот фермент интересным для изучения в связи с возможной ролью в развитии атеросклероза. Нами изучен полиморфный маркер Ala(–9)Val гена SOD2 в качестве предиктора ответа на терапию статинами у больных с ранним развитием ИБС. Подобных исследований ранее не проводилось, однако и в нашей работе данный полиморфизм не оказывал влияния на индивидуальную чувствительность к статинам.

Другой фермент системы антиоксидантной защиты — каталаза. Исследования связи полиморфизма T(–262)C гена CAT с эффектами статинов у больных с ИБС ранее не проводилось. Значимой ассоциации полиморфного маркера T(–262)C гена CAT с разными эффектами аторвастатина у больных с ранним развитием ИБС в нашей работе не обнаружено.

В нескольких исследованиях было показано, что аллель 447Ter полиморфного маркера Ser447Ter гена LPL оказывает протективное влияние в отношении ишемического инсульта и ИБС, в том числе в группе очень пожилых людей, а также достоверно связан с повышенным уровнем ЛВП и снижением уровня ТГ [17–19]. Однако изучения связи данного полиморфного маркера с влиянием на вариабельность эффектов статинов ранее не

проводилось. Нами также не выявлено достоверной связи полиморфного маркера Ser447Ter гена LPL с различными эффектами статинов.

Наиболее широко изучаемой мутацией в гене фактора V является так называемая Лейденовская мутация, которой соответствует аминокислотный полиморфизм Arg/Gln в положении 506 полипептидной цепи. У лиц, имеющих такую мутацию, развивается феномен «устойчивости к протеину С». Эта мутация часто является причиной наследственных тромбофилий. Несмотря на малую частоту встречаемости этой мутации, было установлено, что носители генотипа TT промоторного полиморфного маркера C(–426)T гена F5 имеют повышенный риск развития ИБС и ИМ в молодом возрасте. Исследование ассоциации с вариабельностью эффектов статинов данного полиморфного маркера проводилось впервые в нашей работе, однако достоверная взаимосвязь не была обнаружена.

Другие полиморфные маркеры генов факторов гемостаза, изученные в нашей работе, также не продемонстрировали своего влияния на вариабельность эффектов статинов. Это касается полиморфизма гена фактора VII (полиморфный маркер G73A). В литературе имеется сообщение только об одном исследовании по изучению полиморфного маркера G73A гена фактора VII, в котором носительство аллеля A73 ассоциировалось с низкими уровнями фактора VII, что вероятнее всего приводило к снижению риска ИМ в возрасте до 45 лет [20].

Нами также не получено данных об ассоциации полиморфного маркера G(–455)A гена фибриногена с вариабельностью эффектов статинов у больных с развитием ИБС в молодом возрасте. Генотип AA полиморфного маркера G(–455)A гена FGB ассоциирован с достоверно большим прогрессированием заболевания коронарных артерий, однако у пациентов, получавших правастатин, эффект генотипа нивелировался [21]. В литературе отсутствуют данные об исследовании влияния данного полиморфного маркера на действия статинов у больных с ранним развитием ИБС.

Встречаются сведения, что распространенность аллеля 4G полиморфного маркера 4G/5G гена PAI–1 значительно выше у пациентов с ИМ в возрасте до 45, чем у людей такого же возраста из общей популяции, а увеличение активности PAI–1 часто встречается у пациентов с ИБС и ассоциируются с ИМ в проспективных исследованиях. В то же время в более крупных исследованиях ECTIM (Enquete Cas-Temoins de L'Infarctus du Myocarde) и PHS (Physicians' Health Study) не подтверждена связь этого полиморфного маркера с развитием ИМ [22–25]. Изучение ассоциации полиморфного маркера 4G/5G гена PAI–1 с вариабельностью действия статинов у больных с ИБС ранее не проводилось. Нами также не обнаружена достоверность такой ассоциации.

Известно, что наличие аллеля PLA2 полиморфного маркера PLA1PLA2 гена гликопротеина IIIa тромбоцитов ассоциируется с увеличением способности тромбоцитов к агрегации, но данные об аллеле PLA2 полиморфного маркера PLA1PLA2 гена гликопротеина IIIa тромбоцитов как маркере риска ИБС в настоящее время противоречивы. В ряде работ продемонстрирована связь аллеля PLA2 с риском раннего развития ИБС, однако в большом количестве других исследований, проведенных с участием молодых пациентов, не выявлено значимых различий в

распределении аллелей и генотипов данного полиморфного маркера между группой с ранним развитием ИБС и группой контроля [26–30]. Изучение ассоциации данного полиморфизма с вариабельностью действия статинов у больных с ИБС ранее не проводилось. Нами также не получено данных о такой ассоциации.

Еще два полиморфных маркера C(–1654)T и A(–1641)G гена протеина С, изученных нами, ранее не исследовались в качестве маркеров индивидуальной чувствительности к статинам. Таким образом, исследование распределения аллелей и генотипов указанных полиморфных маркеров в нашей работе произведено впервые, но ни один из них не оказался ассоциирован с вариабельностью действия аторвастатина.

Аллель G полиморфного маркера C321G гена PARP1, по данным литературы, ассоциирован с ранним развитием ИБС. Фермент поли (АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) играет роль в большом числе биологических процессов [31]. Ранее не изучалась ассоциация этого полиморфизма с индивидуальной чувствительностью к терапии статинами, однако и в нашей работе такая ассоциация не была достоверной.

Носительство аллеля T полиморфного маркера C825T гена GNB3 ассоциируется с гипертензией, гипертрофией левого желудочка и ожирением, а также увеличением активации нейтрофилов и тромбоцитов, которые могут играть роль в разрыве бляшки и развитии ИМ, а также является предиктором склонности к повышенной вазоконстрикции и ишемии миокарда после интракоронарной активации α 2-адренорецепторов. В ряде работ обнаружена значимая ассоциация полиморфного маркера C825T гена GNB3 с развитием ИБС [32–39]. Однако исследований влияния этого полиморфизма на вариабельность действия статинов ранее не проводилось. В нашей работе не получено данных об ассоциации полиморфного маркера C825T гена протеина G с индивидуальным ответом на терапию аторвастатином.

Аллель G полиморфного маркера AG (T102C) гена HTR2A более часто встречается в группе с ранним развитием ИБС и ИМ [40–42]. Исследование возможной ассоциации полиморфного маркера AG (T102C) гена HTR2A с вариабельностью действия статинов у больных с ИБС ранее не проводилось. Нами также не подтверждена эта ассоциация, как не получено данных о влиянии полиморфного маркера I/D гена SLC6A4 на индивидуальную чувствительность к аторвастатину, что не изучалось ранее.

Повышение уровня гомоцистеина является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. В нескольких исследованиях проводилась оценка связи полиморфного маркера C677T гена MTHFR с риском развития ИМ в молодом возрасте, однако результаты противоречивы [43–45]. В нашей работе впервые исследовано распределение аллелей и генотипов полиморфных маркеров C677T и A1298C гена MTHFR и влияние данных полиморфизмов на эффекты статинов у больных с ранним развитием ИБС. При этом не получено данных об ассоциации обоих полиморфных маркеров гена MTHFR с вариабельностью действия аторвастатина.

Итак, в нашей работе подтвержден дозозависимый эффект аторвастатина на липиды крови. Впервые была выявлена ассоциация вариабельности эффектов аторвастатина у больных с ранним развитием ИБС таких генети-

ческих факторов, как полиморфизм промоторной области гена аполипопротеина Е и полиморфизм C(–1947)А гена ГМГ-КоА-редуктазы, а также подтверждено влияние генетического полиморфизма C(–186)Т гена цитохрома СYP3A4. То есть у больных с ранней ИБС выявлен ряд генотипов, носительство которых заведомо определяет эффективность терапии аторвастатином. Это генотип СС полиморфного маркера C(–186)Т гена АРОЕ, ассоциированный с более выраженным снижением ХС и ЛНП, генотип АА полиморфного маркера A(–290)G гена СYP 3A4 связан с более высоким повышением уровня апоА1 и генотип СС полиморфного маркера C(–1947)А гена HMGCR1 связан с более выраженным снижением уровня окисления липидов плазмы. Все эти гены играют ключевую роль в метаболизме липидов.

Ограничением нашего исследования является малочисленная группа, а также использование всего лишь одного статина (аторвастатина).

Результаты работы могут быть использованы для планирования многоцентровых исследований, касающихся вклада полиморфизма генов в развитие сердечно-сосудистых заболеваний и вариабельности ответа на лекарственную терапию статинами.

Литература

1. Sander S. *Genomic medicine and the future of health care. Science.* — 2000. — Vol. 287. — P. 1977–1978.
2. Vesell E.S. *Therapeutic lessons from pharmacogenetics. Ann Intern Med.* — 1997. — Vol. 126. — P. 653–656.
3. Nelson D.R., Kamataki T., Waxman D.J., Guengerich F.P., Estabrook R.W., Feyereisen T. et al. *The P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes, and nomenclature. DNA Cell Biol.* — 1993. — Vol. 12. — P. 1–51.
4. Kajinami K., Brousseau M., Ordovas J., Schaefer E. *Сyp 3A4 genotypes and plasma lipoprotein levels before and after treatment with atorvastatin in primary hypercholesterolemia. Am J Cardiol.* — 2004. — Vol. 93. — P. 104–107.
5. Resch K.L., Ernst E., Matrai A., Paulsen H.F. *Fibrinogen and viscosity as risk factors for subsequent cardiovascular events in stroke survivors. Ann Intern Med.* — 1988. — Vol. 19. — P. 634–636.
6. Nestel P., Simons L., Barter P., Clifton P., Colquhoun D., Hamilton-Craig I. et al. *A comparative study of the efficacy of simvastatin and gemfibrosil in combined hyperlipoproteinemia: Prediction of response by baseline lipids, apoE genotype, lipoprotein(a) and insulin. Atherosclerosis.* — 1997. — Vol. 129. — P. 231–239.
7. Carmena R., Roederer G., Matloux H., Lussier-Cacan S., Davignon J. *The response to lovastatin treatment in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia is modulated by apolipoprotein E polymorphism. Metabolism.* — 1993. — Vol. 42. — P. 895–901.
8. Ojala J.P., Helve E., Ehnholm C., Aalto-Setälä K., Kontula K.K., Tikkanen M.J. *Effect of apolipoprotein E polymorphism and XbaI polymorphism of apolipoprotein B on response to lovastatin treatment in familial and non-familial hypercholesterolaemia. J Intern Med.* — 1991. — Vol. 230. — P. 397–405.
9. Kniff de P., Stalenhoel A.F., Mol M.J., Gevers Leuven J.A., Smit J., Erkelens D.W. et al. *Influence of apo E polymorphism on the response to simvastatin treatment in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. Atherosclerosis.* — 1990. — Vol. 83. — P. 89–97.
10. Gerdes L.U., Gerdes C., Kervinen K., Savolainen M., Klausen I.C., Hansen P.S. et al. *The apolipoprotein epsilon4 allele determines prognosis and the effect on prognosis of simvastatin in survivors of myocardial infarction: a substudy of the Scandinavian Simvastatin Survival Study [In Process Citation]. Circulation.* — 2000. — Vol. 101. — P. 1366–1371.
11. Pedro-Botel J., Schaefer E.J., Bakker-Arkema R.G., Black D.M., Stein E.M., Corella D. et al. *Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner. Atherosclerosis.* — 2001. — Vol. 158. — P. 18–193.
12. Young S.G. *Recent progress in understanding apolipoprotein B. Circulation.* — 1990. — Vol. 82 (5). — P. 1574–1594.
13. Нечаев А.С. *Взаимоотношения между нарушениями в белково-липидных компонентах липопротеинов плазмы крови и выраженностью атеросклероза.* — 1989 г.
14. Genest J.J., Bard J.M., Fruchart J.C., Ordovas J.M., Wilson P.F., Schaefer E.J. *Plasma apolipoprotein A-I, A-II, B, E and C-III containing particles in men with premature coronary artery disease. J Atherosclerosis.* — 1991. — Vol. 90 (2–3). — P. 149–157.
15. Lamarche B., Després J.-P., Moorjani S., Cantin B., Dagenais G.R., Lupien P.-J. *Prevalence of Dyslipidemic Phenotypes in Ischemic Heart Disease (Prospective Results From the Quebec Cardiovascular Study). The American Journal of Cardiology.* — 1995. — P. 75.
16. Oranje W.A., Sels J.P., Rondas-Colbers G.J., Lemmens P.J., Wolffenbuttel B.H. *Effect of Atorvastatin on LDL oxidation and antioxidants in normocholesterolemic type 2 diabetic patients. Clin Chim Acta.* — 2001. — Sep 25; Vol. 311 (2). — P. 91–94.
17. Myllykangas L., Polvikoski T., Sulkava R., Notkola I.L., Rastas S., Verkkoniemi A., Tienari P.J., Niinistö L., Hardy J., Perez-Tur J., Kontula K., Haltia M. *Association of lipoprotein lipase Ser447Ter polymorphism with brain infarction: a population-based neuropathological study // Ann Med.* — 2001. — Vol. 33. — № 7. — P. 486–492.
18. Zhao S.P., Tong Q.G., Xiao Z.J., Cheng Y.C., Zhou H.N., Nie S. *The lipoprotein lipase Ser447Ter mutation and risk of stroke in the Chinese // Clin Chim Acta.* — 2003. — Vol. 330. — № 1–2. — P. 161–164.
19. Ассоциация аллеля 447Ter выявлена и с таким фактором риска ИБС, как гипертензия. Sass C., Cheng S., Siest G., Visvikis S. *Genetic influences on blood pressure within the Stanislas Cohort // J Hypertens.* — 2004. — Vol. 22. — № 2. — P. 297–304.
20. Peyvandi F., Mannucci P.M., Bucciarelli P., Zeinali S., Akhavan S., Sacchi E., Merlini P.A., Perry D.J. *A novel polymorphism in intron 1a of the human factor VII gene (G73A): study of a healthy Italian population and of 190 young survivors of myocardial infarction // Br J Haematol.* — 2000. — № 108 (2). — P. 247–253.
21. Maat de M.P., Kastelein J.J., Jukema J.W., Zwinderman A.H., Jansen H., Groenemeier B. et al. *—455G/A polymorphism of the beta-fibrinogen gene is associated with the progression of coronary atherosclerosis in symptomatic men: proposed role for acute-phase reaction pattern of fibrinogen. REGRESS group. Arterioscler Thromb Vasc Biol.* — 1998. — Vol. 18. — P. 265–271.
22. Eriksson P., Kallin B., van 't Hooft F.M., Bvenholm P., Hamsten A. *Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction // Proc Natl Acad Sci USA.* — 1995. № 92 (6). — P. 1851–1855.
23. Ye S., Green F.R., Scarabin P.Y., Nicaud V., Bara L., Dawson S.J., Humphries S.E., Evans A., Luc G., Cambou J.P. et al. *The 4G/5G genetic polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor (PAI-1) gene is associated with differences in plasma PAI-1 activity but not with risk of myocardial infarction in the ECTIM study // Thromb Haemost.* — 1995. — № 74. — P. 837–841.

И др. авторы.

Низкодозовая МСКТ коронарных артерий с проспективной кардиосинхронизацией

Н.С. Сильченко, И.Ю. Насникова, С.П. Морозов

ФГУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ

Прогресс многосрезовой компьютерной томографии (МСКТ), а именно появление 64-срезовых компьютерных томографов сделали МСКТ-коронарографию высокоточной методикой. Доказанная высокая диагностическая эффективность МСКТ-коронарографии на 64-срезовых МСКТ в выявлении атеросклеротического поражения коронарных артерий обеспечила успешное внедрение методики в клиническую практику. В настоящее время одним из актуальных вопросов является возможность снижения дозы лучевой нагрузки на пациента во время исследования. Данная статья описывает современное состояние проблемы и фокусируется на путях ее решения.

Ключевые слова: МСКТ-коронарография, проспективная синхронизация с ЭКГ, MDCT coronary.

Progress multidetector computed tomography (MDCT), namely the emergence of 64-slice CT have MDCT coronary, highly accurate technique. The demonstrated high diagnostic performance of MDCT coronary, a 64-slice CT in detecting atherosclerotic coronary artery ensured the successful introduction of methods in clinical practice. Currently, one of the most pressing issues is - the possibility of reducing the dose of radiation load on patients during the study. This article describes the current state of the problem and focuses on ways to address it.

Keywords: prospective ECG-gating.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)— самая частая причина смертности мужчин и женщин в Европе. Они обуславливают почти половину всей смертности на континенте, что составляет 4,35 млн. смертельных исходов ежегодно в 53 странах — членах ВОЗ Европейского региона и более 1,9 млн. смертей ежегодно в Европейском Союзе. ССЗ также являются основной причиной нетрудоспособности и ухудшения качества жизни. [1, 2] В России по официальным данным Госкомстата и МЗ РФ уровень смертности от болезней системы кровообращения (БСК) в 2—3 раза превышает уровень смертности от БСК в экономически развитых странах. [3,4]

Ишемическая болезнь сердца и ее осложнения являются причиной не менее, чем половины смертности, связанной с ССЗ. ИБС может дебютировать остро: инфарктом миокарда (ИМ) или даже внезапной смертью (ВС), но нередко она развивается постепенно, переходя в хроническую стадию. В таких случаях одним из основных ее проявлений является стенокардия напряжения. По данным Фремингемского исследования, стенокардия напряжения служит первым симптомом ИБС у мужчин в 40,7% случаев, у женщин — в 56,5 %. Важно помнить, что в популяции только 40—50% всех больных стенокардией знают о наличии у них болезни и получают соответствующее лечение, тогда как в 50—60% случаев заболевание остается не распознанным [5].

Патогенетическим субстратом ИБС практически всегда является атеросклеротическое сужение коронарных артерий. Раннее выявление атеросклеротических бляшек в коронарных артериях и оценка степени их стеноза являются главной задачей в диагностике ИБС. Традиционная коронарография в настоящее время остается «золотым стандартом» диагностики состояния коронарного русла. Но методика имеет ряд недостатков, к которым относят риск развития осложнений связанных с инвазивным внутриартериальным доступом, с аллергическими реакциями на йодсодержащее контрастное вещество, с высокой дозой облучения. К недостаткам КАГ можно также отнести отсутствие информации о морфологии атеросклеротической бляшки.

Количество КАГ постоянно увеличивается, ежегодно в Соединенных Штатах проводится более 1 млн. КАГ [6]. Приблизительно 40% из них проводится только с диагностической целью [7]. По результатам недавних работ Dr. Rosamond T., основанных на анализе данных исследований 133 пациентов, в 35% случаев результаты КАГ соответствовали норме [8].

Поэтому интерес врачей и общественности к новым методам (неинвазивной) диагностики (скрининга) заболеваний коронарных артерий очень высок.

Основные этапы развития МСКТ коронарных артерий

Разработка мультиспиральных компьютерных томографов совершила переворот в рентгенодиагностике. В 1992 году появились первые двухсрезовые (двухспиральные) МСКТ томографы с двумя рядами детекторов. Принципиальное отличие МСКТ томографов в том, что по окружности гентри расположен не один, а два и более ряда детекторов. Одновременно была разработана новая — объёмная геометрическая форма рентгеновского пучка. К концу 1998 года все основные производители начали выпускать четырехсрезовые (четырёхспиральные) компьютерные томографы.

Одним из основных преимуществ новой технологии являлось увеличение скорости вращения трубки (до 0,5сек), которая позволяла за меньшее время сканировать большие объёмы тканей, что особенно важно при исследованиях с задержкой дыхания. За счет уменьшения времени сканирования снижалось количество артефактов от непроизвольного движения внутренних органов и пульсации крупных сосудов, что приводило к улучшению временного разрешения.

Благодаря нескольким рядам детекторов толщина срезов уменьшалась и улучшалось пространственное разрешение. Появлялась возможность получения изотропного изображения при сканировании с субмиллиметровой толщиной среза (0,5 мм), воксел принял форму куба. Более высокое пространственное разрешение позволяло анализировать изображения с использованием специально разработанных алгоритмов реконструкций. Все вышеотмеченные нововведения открыли новые воз-

Таблица 1

Диагностическая эффективность МСКТ-коронарографии в выявлении стенозов более 50% по сравнению с КАГ

Авторы	Чувствительность, %	Специфичность, %
4-спиральные МСКТ		
Knez A., 2001 [12]	78	98
Nieman K., 2001 [13]	83	90
Achenbach S., 2001[11]	85	76
16-спиральные МСКТ		
Achenbach S., 2005 [16]	94	98
Kuettner A., 2005 [17]	82	98
Schuijf J.D., 2005 [18]	98	97
64-спиральные МСКТ		
Fine J.J., 2006 [20]	95	96
Mollet N.R., 2005 [21]	100	92
Leschka S., 2005 [19]	94	97

возможности для МСКТ-ангиографии, и в частности для визуализации коронарных артерий и сердца [9].

В одной из первых работ, выполненной на 4-спиральном компьютерном томографе, Achenbach S. и соавторы доказали, что МСКТ может быть использована для оценки состояния коронарных артерий [10]. В своем исследовании они сравнивали результаты МСКТ-коронарографии с результатами выполненной ранее стандартной коронарографии по следующим параметрам: длина каждой коронарной артерии, отношение контраст/шум, соотношение диаметра коронарных артерий. Средний диаметр коронарных артерий при МСКТ-коронарографии составлял $3,3 \pm 1,0$ мм, при КАГ — $3,2 \pm 0,9$ мм. Существенного различия между диаметрами коронарных артерий по данным МСКТ и КАГ не отмечалось. Длина коронарных артерий подлежащих оценке по данным МСКТ, составила: ствола ЛКА 9 ± 4 мм; передней нисходящей артерии 112 ± 34 мм; огибающей артерии 80 ± 29 мм; правой коронарной артерии 116 ± 33 мм.

Несмотря на уменьшение временного разрешения в 4-спиральных компьютерных томографах доля доступных для оценки сегментов составила 78%. Наиболее чаще артефакты отмечались в средних сегментах правой коронарной артерии, в дистальных сегментах передней нисходящей артерии (ПНА) и огибающей артерии (ОА) и значительно затрудняли интерпретацию полученных данных. Наименьшее количество артефактов было отмечено при оценке ствола левой коронарной артерии (ЛКА). Длительное время задержки дыхания (до 40 секунд) приводило к появлению в конце исследования артефактов, связанных с дыхательными движениями.

В последующих работах определялись значения чувствительности и специфичности МСКТ — коронарографии в выявлении стенозов коронарных артерий по сравнению с КАГ (табл. 1). Результаты исследований показали достаточно высокую чувствительность в определении стеноза коронарной артерии 85% — 89,5% [11, 12, 12].

Тем не менее артефакты, связанные с быстрым движением коронарных артерий, поддерживали высокий процент недоступных для оценки сегментов коронарных артерий (14,25% до 32%) [11, 12, 13].

Непосредственное сравнение МСКТ-коронарографии на 4- и 16-срезовых томографах с КАГ показали, что чувствительность, специфичность и отрицательное прогностическое значение МСКТ достигают 63—95%, 86—97%, 96—97%, соответственно [14, 18]. Высокие цифры чувствительности, специфичности в этих работах подтверждают, что технология 16 — спиральной МСКТ обеспечивает дальнейшее повышение качества изображения и точность диагностики поражений коронарных артерий при сравнении с 4 — спиральными МСКТ. Одновременно с увеличением чувствительности и специфичности, при использовании 16-спиральных МСКТ снизилась доля недоступных для оценки сегментов коронарных артерий до 17% [14].

Проведенное Dewey и соавт. в 2006 году прямое сравнение теста на толерантность к физической нагрузке и 16-срезовой МСКТ-коронарографии на 80 пациентах показало значительное преимущество последней методики в выявлении ишемической болезни сердца: чувствительность составила 73% против 91%, специфичность 31% против 83% ($p=0,039$) (КАГ использовалась в качестве референтного метода) [15]. Таким образом, даже 16-срезовая МСКТ имеет более высокую диагностическую ценность, чем нагрузочные пробы для выявления поражения коронарных артерий.

Авторы последующих исследований отметили повышение чувствительности до 82% — 98%, специфичности до 96% — 98% в выявлении стенозов коронарных артерий по сравнению с результатами, выполненными на 4-спиральных МСКТ [16, 17, 18] (табл. 1).

Современное поколение компьютерных томографов с большим количеством рядов детекторов производит до 64—320 одномоментных изображений последовательных полумиллиметровых срезов, которые охватывают около 4—16 см за один оборот рентгеновской трубки (около 330—420 м/сек) [19]. Продолжительность сканирования на 1 задержке дыхания снизилась до 5—7 секунд, что позволяет проводить исследования практически у любых пациентов. Уменьшение временного разрешения метода до 165—210 м/сек приводит к уменьшению артефактов от движений, связанных с аритмиями.

При сопоставлении возможностей 64-срезовой МСКТ-коронарографии и КАГ в выявлении более чем 50%-стенозов коронарных артерий значения чувствительности, специфичности, положительного и отрицательного прогностического значения составили: 94—100%, 95—97%, 87—97%, 99—100%, соответственно [19, 20]. Высокие показатели диагностической эффективности МСКТ — коронарографии в выявлении стенозов > 50% коронарных артерий по сравнению с КАГ, получили отражение в работах [19, 20, 21] (табл. 1).

Именно с появлением 64-срезовых компьютерных томографов МСКТ-коронарография перешла из области научных исследований в клиническую практику [19].

По данным маркетинговых исследований, в США в 2004 году только 2% клиник приобрели оборудование для коронарной МСКТ, в начале 2005 году — 13%, а в конце 2005 года — уже 77% клиник [22].

Методика проведения МСКТ коронарных артерий (подготовка пациента, оптимизация ЧСС)

Успех МСКТ-коронарографии во многом зависит от получения качественных исходных изображений, свободных от артефактов. Поэтому контроль качества дол-

жен осуществляться на всех этапах исследования, включая отбор пациентов, подготовку пациентов, параметры томографии и введения контрастного препарата, обработку томограмм, оценку результатов [20]. Подготовка пациента к исследованию отводится важная роль.

Главное условие выполнения МСКТ-коронарографии — это отсутствие аритмии и низкая частота сердечных сокращений (ЧСС) — не более 65–70 ударов в минуту. Высокая частота сердечных сокращений приводит к более короткому интервалу R–R из-за более короткой конечно-диастолической части сердечного цикла. Именно эта часть сердечного цикла имеет решающее значение для получения хорошего качества изображений.

Необходимость использования премедикации с β -блокаторами была отмечена в ряде работ, рекомендуемая ЧСС составляла 56 – 58– 62 уд / мин [14, 16, 18, 19, 21].

Kuettner A. и соавтор. (2004) исследовали 60 пациентов на 16-спиральном МСКТ [14]. Перед исследованием использовали премедикацию β -блокаторами (от 50 до 100 мг метопролола) за 45 минут до исследования. Средняя ЧСС составила $63,5 \pm 10,3$ уд / мин. В анализ были включены все артерии. При этом показатели чувствительности, специфичности, положительного и отрицательного прогностического значения составили соответственно 72%, 97%, 80% и 99,8%.

Синхронизация ЭКГ (проспективная, ретроспективная)

МСКТ-коронарография обычно выполняется с использованием ретроспективной ЭКГ синхронизации. К преимуществам этой техники относится способность получения объема данных во время всего сердечного цикла и возможности последующей реконструкции изображений в разные фазы сердечного цикла. Ретроспективная синхронизация может проводиться двумя способами: используя интервал R–R или указывая абсолютное время перед следующим зубцом R.

Наиболее широкое распространение получил первый способ ретроспективной синхронизации с ЭКГ, когда при реконструкции изображений коронарных артерий задается определенная задержка триггера (чаще всего 70–75% фаза) [14, 17, 18]. При неудовлетворительном изображении коронарных артерий (чаще всего, среднего сегмента правой коронарной артерии) требуются поиск оптимального интервала реконструкций в другие фазы сердечного цикла (от 10% до 90%).

В исследовании Giesler T. и соавтор. лучшие «окна» реконструкций у пациентов с ЧСС 70 уд / мин или менее были в середине-конце диастолы, а у пациентов с ЧСС более 70 уд / мин — в конце систолы и начале диастолы [23].

При ретроспективной синхронизации для реконструкций используется только малая часть исходных данных. В результате значительно увеличивается экспозиция пациента для получения изображений хорошего качества, увеличивается лучевая нагрузка. Расчет дозы осуществляется, используя методические рекомендации определения эффективной дозы облучения пациентов при проведении компьютерной томографии следующим образом:

$$E_i = eDLP \times DLP,$$

где $eDLP$ — значение дозового коэффициента (мЗв х мГр х см), нормированное для анатомической секции, на значение DLP в стандартном дозиметрическом фантоме [24].

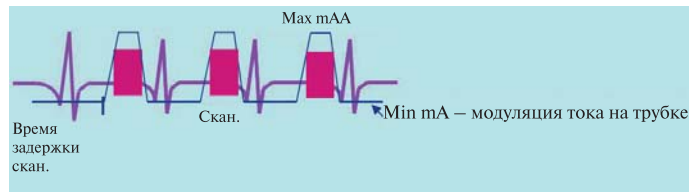


Рис. 1. Схема сканирования (при проспективной синхронизации с ЭКГ).

При проведении МСКТ-коронарографии на 64 — спиральном компьютерном томографе Light Speed VCT XT (General Electric, США), с включением в протокол исследования подсчета коронарного кальция, эффективная доза составляет $E_i = 1899,91 \times 0,0081 = 15$ мЗв., где 0,0081 — дозовый коэффициент, 1899,91 — DLP.

В последнее время производители разрабатывают различные методы снижения дозы излучения. Перспективным направлением является интеграция проспективной синхронизации с ЭКГ в компьютерную томографию. Так как основным достоинством проспективной синхронизации является возможность снижения дозы лучевой нагрузки на пациента во время исследования.

Основным отличием от ретроспективной синхронизации является осуществление сканирования в определенную фазу сердечного цикла (рис.1). Сканирование обычно совпадает с концом диастолы, когда коронарные артерии в наименьшей степени смещаются. Во время систолы сканирование не производится, за счет чего уменьшается доза.

Различные фирмы производителей томографов начали предлагать протоколы для проведения исследования с проспективной синхронизацией с ЭКГ на 64– 320 —спиральных, двухэнергетических томографах.

При использовании проспективной синхронизации с ЭКГ во время МСКТ-коронарографии, выполняемой на 64 —спиральном компьютерном томографе Light Speed VCT XT (General Electric, США), с включением в протокол исследования подсчета коронарного кальция, доза лучевой нагрузки на пациента уменьшается в 3 раза. Эффективная доза составляет: $E_i = 615,47 \times 0,0081 = 5$ мЗв., где 0,0081 — дозовый коэффициент, 615,47 — DLP.

К недостаткам проспективной синхронизации можно отнести отсутствие возможности получения реконструкций изображений в другие фазы сердечного цикла при их неудовлетворительном качестве.

В наших собственных исследованиях было обследовано 90 пациентов, им были выполнены МСКТ-коронарография и КАГ. Оценивались проксимальные и средние сегменты четырех коронарных артерий: ствол левой коронарной артерии, передняя нисходящая артерия (проксимальный и средний сегменты), огибающая артерия (проксимальный и средний сегменты), правая коронарная артерия (проксимальный и средний сегменты). Был выполнен анализ 7 сегментов у каждого пациента. Согласно номенклатуре американского колледжа кардиологии/Американской ассоциации сердца у каждого пациента были проанализированы: 11, 18,19, 12,13, 1 и 2 сегменты. Состояние каждого из 7 анализируемых сегментов было расценено по степени выраженности стеноза: нет стеноза — 0, стеноз от 10 до 30% — 1, стеноз от 30 до 50% — 2, стеноз от 50 до 70% — 3, стеноз более 70% — 4, окклюзия — 5. Степень стеноза расчи-

Таблица 2

Диагностическое значение МСКТ-коронарографии в выявлении значимых стенозов (>50%) по сравнению с КАГ

(n=90)	%
Чувствительность	97
Специфичность	93
Точность	96
Положительное прогностическое значение	95
Отрицательное прогностическое значение	93

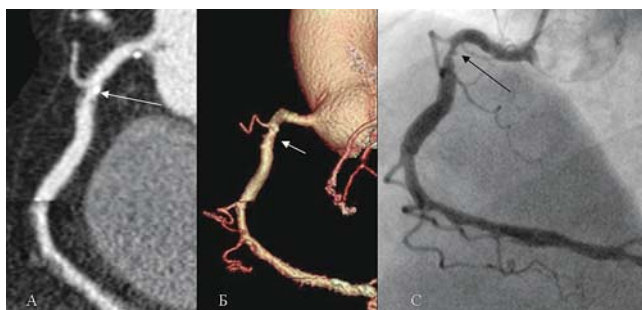


Рис. 2. Пациент 57 лет, поступил с жалобами появления боли за грудиной при физической нагрузке. При выполнении МСКТ-коронарографии с построением криволинейной мультипланарной (А), объемной реконструкций (Б), в проксимальном сегменте правой коронарной артерии определяется субтотальный стеноз за счет мягкой циркулярной бляшки (стрелки). При проведении коронарографии (С) пациенту была выполнена БАП и имплантация коронарного стента в стенозированный участок правой коронарной артерии.

тывалась в ручную с использованием формулы СС (совмещения методик NASCET и ACST) или автоматически с помощью специального программного обеспечения. В дальнейшем стенозы менее 50% были классифицированы как незначимые стенозы и стенозы более 50% — как значимые стенозы. Данные КАГ использовались как «золотой стандарт».

Из 90 человек у 15 человек МСКТ-коронарография была выполнена с использованием проспективной синхронизации с ЭКГ. Условия выполнения исследования с проспективной синхронизацией: низкая ЧСС 58–60–62 уд/мин, правильный ритм. Качество полученных изображений было высоким, все пациенты были включены в статистический анализ.

В выявлении наличия значимых стенозов коронарных артерий (более 50%) чувствительность МСКТ-коронарографии составила 97% (95% ДИ от 94 до 1,02), специфичность 93% (95% ДИ от 86 до 1,00), положительное прогностическое значение (ППЗ) 95%, отрицательное прогностическое значение 93%, точность 96%, $p < 0,001$ (табл. 2).

Среди обследованных пациентов была выделена группа пациентов с впервые возникшим приступом стенокардии, в которую вошло 27 человек. Диагностическая эффективность МСКТ-коронарографии в выявлении значимых стенозов (более 50%) в данной группе составила: чувствительность 100%, специфичность 89%, точность 96%, ППЗ 93%, ОПЗ 100%. Демонстрация клинических случаев данной группы представлена на рисунках 2 и 3. На рис. 4 пациент с ИБС в анамнезе.

Высокое значение чувствительности, узкий доверительный интервал говорят о том, что методика может ис-

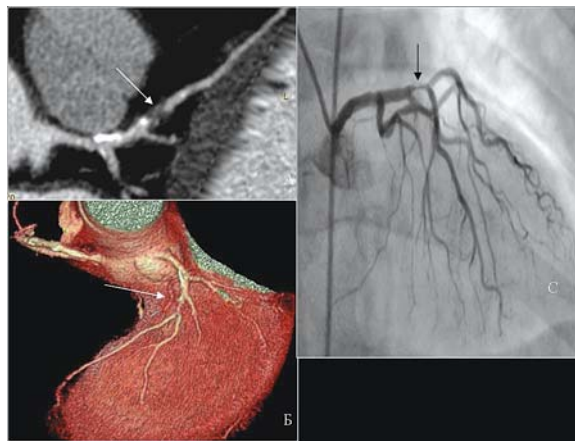


Рис. 3. Пациент 67 лет. Поступил с жалобами на подъемы артериального давления, появление давящих болей в левой половине грудной клетки с распространением за грудину при физической нагрузке и в покое. При МСКТ (А, Б) — в среднем сегменте ПНА — субтотальный стеноз за счет мягкой циркулярной бляшки (стрелки). При проведении коронарографии (С) пациенту была выполнена БАП и имплантация коронарного стента CYPHER в стенозированный участок ПНА (стрелка).

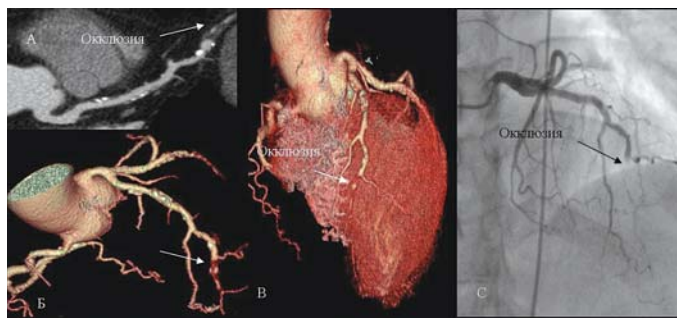


Рис. 4. Пациент 68 лет, с ИБС, стенокардией напряжения ФК-2, ГБ 2 ст. При выполнении МСКТ-коронарографии с построением криволинейной мультипланарной (А), объемной (Б, В), реконструкций отмечается окклюзия дистальных отделов передней нисходящей артерии, с наличием в ее просвете мягких тромботических масс (стрелки). При проведении коронарографии (С) полученные данные подтвердились, дистальные отделы ПНА не контрастировались (стрелка).

пользоваться в качестве скрининга на первом этапе диагностики. Благодаря высокому отрицательному прогностическому значению отрицательный результат МСКТ-коронарографии позволяет исключить наличие значимых изменений коронарных артерий.

Заключение

Роль МСКТ-коронарографии в диагностике поражения коронарных артерий все больше возрастает. Многие медицинские центры и больницы приобретают современные мультиспиральные компьютерные томографы с возможностью выполнять МСКТ-коронарографию. МСКТ-коронарография уже зарекомендовала себя как высокоинформативный, легко выполнимый, неинвазивный метод оценки состояния коронарных артерий, с возможностью построения 3-хмерных реконструкций, виртуальных проекций, который при наличии атеросклеротических бляшек помогает определить тактику лечения, а именно нуждается ли пациент в хирургических или эндоваскулярных методах лечения ИБС. Но существенная доза лучевой нагрузки на пациента во время исследования стала камнем преткновения. Ключом к

решению данной проблемы может стать использование проспективной синхронизации с ЭКГ. Эта методика чрезвычайно перспективна, позволяет снизить дозу лучевой нагрузки в три раза.

Залогом дальнейшего успешного развития МСКТ-коронарографии является усовершенствование протоколов исследования с использованием проспективной синхронизации с ЭКГ, поиск других путей снижения дозы лучевой нагрузки, без потери высокого качества получаемых изображений.

Литература

1. *Employment, Social Policy, Health and Consumer Affairs Council Meeting – Luxembourg – 1 and 2 June 2006* {Online} <http://www.heartcharter.eu/read-charter/default.aspx>
2. *World Health Report 2003: shaping the future*. World Health Organization. {Online} URL: <http://www.who.int/whr/2003/en>.
3. Социальное положение и уровень жизни населения России. 2007. Стат.сб. / Росстат. – М., 2007. – 505 с.
4. Смертность населения Российской Федерации. 2002год (Статистические материалы). Официальное издание. М. Минздрав РФ, 2003. – С 187.
5. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Комитет экспертов ВНОК. Кардиоваск. тер. и проф. (Прилож. 4) – 2008. – № 6. – Смп. 7–9.
6. Knez A., Becker C.R., Leber A., et al. // Usefulness of multislice spiral computed tomography angiography for determination of coronary artery stenoses // *Am J Cardiol.* – 2001. – Vol. 88. – P. 1191–1194.
7. Hoffmann M.H., Shi H., Schmid F.T., Gelman H., Brambs H.J., Aschoff A.J. // Noninvasive coronary imaging with MDCT in comparison to invasive conventional coronary angiography: a fast-developing technology // *AJR.* – 2004. – Vol. 182. – P. 601–608.
8. Brice James // Coronary MSCT cuts rate of negative cardiac cath // *DiagnosticImaging.com.* – 1.01.2007. {Online} <http://www.diagnosticimaging.com/display/article/113619/1183517>.
9. Lawler L.P., Fishman E.K. // Multi-detector row CT of thoracic disease with emphasis on 3D volume rendering and CT angiography // *RadioGraphics.* – 2001. – Vol. 21. – P. 1257–1273.
10. Achenbach S., Ulzheimer S., Baum U., Kachelrie M., Ropers D., Giesler T., Bautz W., Daniel W.G., Kalender W.A., Moshage W. // Noninvasive Coronary Angiography by Retrospectively ECG-Gated Multislice Spiral CT // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 2823–2828.
11. Achenbach S., Giesler T., Ropers D. et al. // Detection of Coronary Artery Stenoses by Contrast-Enhanced, Retrospectively Electrocardiographically-Gated, Multislice Spiral Computed Tomography // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 2535–2538.
12. Knez A., Becker C.R., Leber A., et al. // Usefulness of multislice spiral computed tomography angiography for determination of coronary artery stenoses // *Am J Cardiol.* – 2001. – Vol. 88. – P. 1191–1194.
13. Nieman K., Oudkerk M., Rensing B.J., van Ooijen P., Munne A., van Geuns R.J., de Feyter P.J. et al. // Coronary angiography with multi-slice computed tomography // *The Lancet.* – 2001. – Vol. 357. – P. 599–603.
14. Kuettner A., Trabold T., Schroeder S., Feyer A., Beck T., Brueckner A., et al. // Noninvasive detection of coronary lesions using 16-detector multislice spiral computed tomography technology: initial clinical results // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 1230–1237.
15. Dewey M., Dbel H.P., Schink T., Baumann G., Hamm B. // Head-to head comparison of multislice computed tomography angiography and exercise electrocardiography for diagnosis of coronary artery disease // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28 (20). – P. 2485–2490.
16. Achenbach S., Ropers D., Pohle F.K., Raaz D., von Erffa J., Yilmaz A., Muschiol G., Daniel W.G. // Detection of coronary artery stenoses using multi-detector CT with 16x0.75 collimation and 375 ms rotation // *Eur Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 1978–1986.
17. Kuettner A., Beck T., Drosch T. et al. // Diagnostic accuracy of noninvasive coronary imaging using 16-detector slice spiral computed tomography with 188 m.s temporal resolution // *J Am Coll Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 123–127.
18. Schuijff J.D., Bax J.J., Salm L.P., Jukema J.W., Lamb H.J., van der Wall E.E., de Roos A. // Noninvasive coronary imaging and assessment of left ventricular function using 16-slice computed tomography // *Am J Cardiol.* – 2005. – Vol. 95. – P. 571–574.
19. Leschka S., Alkadhi H., Plass A. et al. // Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience // *Eur Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 1482–1487.
20. Fine J.J., Hopkins C.B., Ruff N. et al. // Comparison of accuracy of 64-slice cardiovascular computed tomography with coronary angiography in patients with suspected coronary artery disease // *Am J Cardiol.* – 2006. – Vol. 97. – P. 173–174.
21. Mollet N.R., Cademartiri F., van Mieghem C.A., Runza G., McFadden E.P., Baks T., Serruys P.W., Krestin G.P., de Feyter P.J. // High-resolution spiral computed tomography coronary angiography in patients referred for diagnostic conventional coronary angiography // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112 (5). – P. 2318–2323.
22. Wann Samuel, MD, MACC // Cardiac CT for risk stratification // *Supplement to Applied Radiology.* – 2006. – Vol. 12. – P. 41–44.
23. Giesler T., Baum U., Ropers D., Ulzheimer S., Wenkel E., Mennicke M., Bautz W., Kalender W.A., Daniel W.G., Achenbach S. // Noninvasive visualization of coronary arteries using contrast-enhanced multidetector CT: influence of heart rate on image quality and stenosis detection // *AJR Am J Roentgenol.* – 2002. – Vol. 179 (4). – P. 911–916.
24. Контроль эффективных доз облучения пациентов при медицинский рентгенологических исследованиях. Методические указания. МУК 2.6.1.1797-03. (Утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 16.12.2003.).

Ультразвуковое исследование легких для выявления внесосудистой жидкости у больного инфарктом миокарда с острой левожелудочковой недостаточностью

А.М. Гришин, С.Г. Громов, Н.Ф. Радова, А.К. Груздев, М.Н. Алехин, Б.А. Сидоренко
ФГУ "Центральная клиническая больница с поликлиникой" УД Президента РФ

В работе показана динамика изменения числа регистрируемых ультразвуковых комет легких на фоне диуретической терапии. Данный метод может стать ценным дополнительным способом выявления задержки жидкости в легких, с возможностью динамического наблюдения больных с инфарктом миокарда.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование легких, легочные кометы, диагностика, эхокардиография.

The present work shows dynamics of changes in the number of registered ultrasound pulmonary comets during diuretic therapy. The described technique can become a valuable additional method to reveal fluid retaining in lungs. It also can help to follow up dynamics of patients with myocardial infarction.

Key words: ultrasound lung examination, pulmonary comets, diagnostics, echocardiography.

У больных инфарктом миокарда (ИМ) с острой левожелудочковой сердечной недостаточностью (ОЛЖСН) важна объективизация состояния легких и наличия внесосудистой жидкости в легких. Обычно с этой целью проводится рентгенологическое исследование легких. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) позволяет более детально изучить изменения в легких, однако эта методика остается малодоступной и дорогостоящей. Рентгенография легких и МСКТ сопряжены с использованием ионизирующего облучения, и их многократное использование нежелательно.

В 1997 г D. Lichtenstein впервые описал характерную ультразвуковую (УЗ) картину у пациентов с отеком легких [1]. У этих больных происходит утолщение междольковых перегородок за счет накопления в них жидкости. Увеличение количества внесосудистой жидкости в ткани легкого сопровождается появлением УЗ-картины артефактов по типу хвоста кометы, которые стали обозначать как ультразвуковые кометы легких (УКЛ) [2]. D. Lichtenstein et al. [1] предложили разделить УКЛ на единичные (менее 3 УКЛ между двумя ребрами в одном продольном изображении) и множественные (более 3 УКЛ). В 2004 г. появилось сообщение о корреляции количества УКЛ с наличием внесосудистой жидкости в легких, выявляемой при рентгенографии грудной клетки [3]. С этого момента выявление УКЛ начинает привлекать внимание кардиологов как простой и доступный способ выявления внесосудистой жидкости в ткани легких, а также для оценки эффективности лечения больных с сердечной недостаточностью. Отсутствие ионизирующего излучения и безопасность метода позволяют многократно повторять исследование, обеспечивая возможность динамического наблюдения таких пациентов и оценки эффективности проводимого лечения.

В настоящее время в литературе данные о возможности использования УЗИ легких для оценки степени патологической задержки жидкости у больных сердечной недостаточности весьма скудные, а клинические наблюдения в динамике практически отсутствуют. Представленный случай — демонстрация возможностей УЗИ легких в объективизации наличия жидкости в легких и оценка её выраженности в динамике.

В ноябре 2008 года в Центральную клиническую больницу с поликлиникой УД Президента РФ был госпитализирован мужчина 63 лет с диагнозом ИБС: острый повторный крупноочаговый переднераспространенный инфаркт миокарда, осложненный левожелудочковой сердечной недостаточностью. Гипертоническая болезнь 2 степени. Гиперурикемия. Язвенная болезнь 12-перстной кишки, ремиссия.

Из анамнеза: пациент страдает ИБС, в мае 2007 года перенес задний инфаркт миокарда. В последующем сохранялась стенокардия напряжения III ФК. Регулярно принимал тромбо-АСС 100мг, эгилек 50 мг, престариум 4 мг, индапамид 2,5 мг в сутки. За 2 недели до госпитализации пациент отмечал ухудшение состояния, когда усилилась одышка, снизилась толерантность к физической нагрузке, появилась одышка в покое. Принимал нитроглицерин с положительным эффектом. Накануне госпитализации пациент отметил дальнейшее усиление одышки, кашель, удушье. Бригадой скорой медицинской помощи был доставлен в ЦКБП УДП РФ с диагнозом: острый повторный инфаркт миокарда, осложненный левожелудочковой сердечной недостаточностью. На догоспитальном этапе использовался тремал и гепарин.

При поступлении общее состояние тяжелое. Кожные покровы бледные, отмечается цианоз губ, небольшая отечность голеней. В легких дыхание проводится во все отделы, в нижних отделах с обеих сторон вслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы. Частота дыханий 28 в минуту. Пульс 100–110 уд/мин, ритмичный. АД 140/90 мм рт.ст. Тоны сердца сниженной звучности, шумы не выслушиваются. На ЭКГ: синусовый ритм, признаки перегрузки обоих предсердий, повторный ИМ переднебоковой стенки и области верхушки (рис. 1). При эхокардиологическом исследовании (ЭхоКГ) отмечается дилатация левых камер сердца и правого предсердия с выраженной митральной регургитацией 3–4-й степени, со значительной систолической дисфункцией левого желудочка (ФВ — 26%, dp/dt — 914 мм рт.ст./с.) и распространенными нарушениями локальной сократимости в виде гипо- и акинезии базальных передних и средних сегментов, с дискинезией в области верхушки ЛЖ. При ультразвуковом исследовании обращает на себя внимание большое количество УКЛ над всей поверхностью легких (рис. 2). На рентгенограмме грудной клетки при поступлении легкие без очаговых и инфильтративных изменений, отмечаются признаки отека легких. При биохимическом исследовании крови отмечается повышение кардиоспецифических ферментов.

Больному выполнена экстренная коронарография: выявлено многососудистое поражение коронарного русла с проксимальными критическими стенозами передней нисходящей артерии (ПНА) и множественными последовательными стенозами от 50 до 95% огибающей артерии (ОА) с переходом на устьевые критические стенозы ветви тупого края (ВТК). Определялось ретроградное заполнение ПНА и ОА, в которых также определялись множественные стенозы от 50%



Рис. 1. ЭКГ у больного с повторным крупноочаговым ИМ. Ритм синусовый. Перегрузка обоих предсердий. Постинфарктный кардиофиброз задней стенки и переднеперегородочной области. Повторный ИМ переднебоковой стенки и области верхушки ЛЖ.

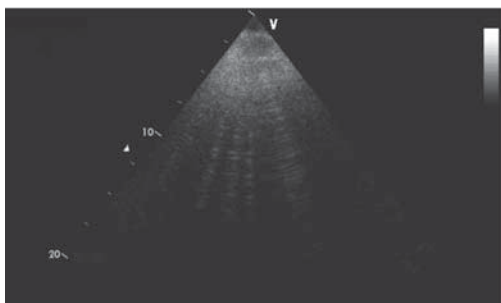


Рис. 2. Ультразвуковые кометы легких (УКЛ) при УЗИ легких.

до 95%. Выполнена баллонная ангиопластика (БАП) и стентирование ПНА и ОА.

Больной получал гепарин (с последующей заменой на клексан), тромбо-АСС, плавикс, дилатренд, аккупро, верошпирон, фуросемид, предуктал, палин. На 10 сутки госпитализации при контрольном ЭхоКГ регистрировалось улучшение локальной сократимости в базальном и среднем сегментах задней стенки ЛЖ, увеличение ФВ до 33%.

Для оценки динамики выраженности внесосудистой жидкости в легких больному в течение двух недель наряду с контролем диуреза проводилось ежедневное ультразвуковое исследование легких.

В первые сутки после БАП со стентированием и назначения фуросимида в дозе 80 мг и верошпилона 100мг наблюдалось значительное возрастание диуреза (2500/1500), что сопровождалось выраженным снижением УКЛ с 98 до 28 комет. На фоне улучшения клинической картины заболевания, снижения количества влажных хрипов и уменьшения выраженности одышки регистрировалось дальнейшее плавное снижение количества УКЛ. На 6-е сутки заболевания, учитывая положительную динамику течения болезни, отсутствие одышки при малых физических нагрузках, нормальную аускультативную и рентгенологическую картину была скорректирована диуретическая терапия, отменен верошпирон. Однако на 8 сутки самочувствие пациента ухудшилось, что проявлялось нарастанием одышки, появлением небольшого количества хрипов в нижних отделах легких, сопровождающееся отрицательным диурезом до 300мл и увеличением количества УКЛ при УЗИ легких (рис 3 и 4). В дальнейшем после возобновления приема верошпилона 100мг, вновь была отмечена положительная динамика течения заболевания по клинической и аускультативной картине, и вместе с этим регистрировалось дальнейшее снижение УКЛ.

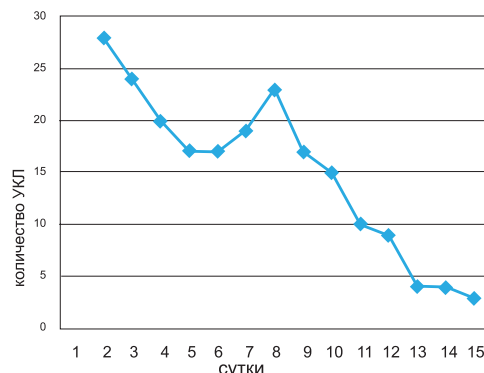


Рис. 3. Динамика УКЛ у больного ИМ с ОЛЖСН. У больного ИМ с ОЛЖСН после первичного снижения количества УКЛ при УЗ-исследовании и положительной динамики в клинической и аускультативной картине заболевания отмечался эпизод увеличения количества зарегистрированных УКЛ, сопровождавшихся нарастанием одышки и появлением хрипов в легких. В дальнейшем после коррекции терапии, с увеличением дозы диуретиков, была отмечена положительная динамика течения заболевания по клинической и аускультативной картине, и вместе с этим регистрировалось дальнейшее снижение УКЛ при УЗ-мониторинге легких.

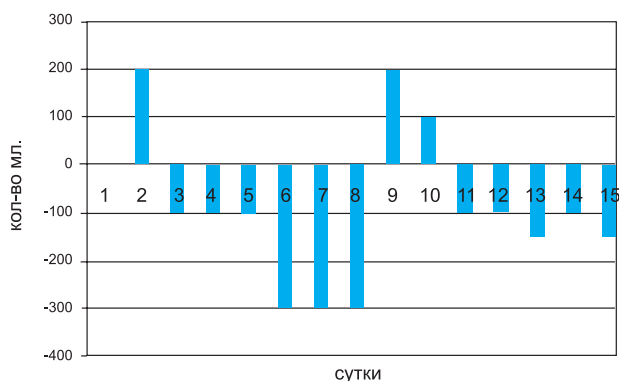


Рис. 4. Разница введенной и выделенной жидкости. У больного ИМ с ОЛЖСН, после значительной разницы диуреза в первые сутки в дальнейшем отмечалось уменьшение диуреза до нулевых и даже отрицательных значений, за счет потоотделения и др. На 8-е сутки регистрировался отрицательный диурез до 300 мл, с прямо пропорциональной инверсией в положительные значения, после коррекции диуретической терапии и последующим возобновлением нормальных значений.

На 15 сутки больной после стабилизации состояния был переведен в плановое отделение, где назначенная терапия была продолжена. После 25 дневного стационарного лечения больной был переведен в Реабилитационный Центр.

Таким образом, УЗИ легких с оценкой УКЛ позволяет объективизировать наличие внесосудистой жидкости в легких и динамику её количества. УЗИ легких может быть весьма полезным при динамическом наблюдении пациентов, особенно на фоне диуретической терапии.

Литература

1. Lichtenstein D., Meziere G., Biderman Ph. et al. The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am. J. Crit. Care Med.* — 1997. — Vol. 156 (5). — P. 1640–1646.
2. Picano E., Frassi F., Agricola E. et al. Ultrasound lung comets: a clinically useful sign of extravascular lung water. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2006. — Vol. 19 (3). — P. 356–363.
3. Jambirk Z., Monti S., Coppola V. et al. Usefulness of ultrasound lung comets as nonradiologic sign of extravascular lung water. *Am. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 93 (10). — P. 1265–1270.

Новая классификация и современные подходы к лечению легочной артериальной гипертензии

*Д.В. Преображенский, *Б.А. Сидоренко, *И.В.Талызина,
Т. А. Батыралиев, А. Арыстанова, З. А. Ниязова-Карбен
*ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ
Медицинский центр имени Сани Конукоглы (г. Газиантеп, Турция)

В статье представлен обзор современных медикаментозных методов лечения легочной артериальной гипертензии
Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия.

The present article is a review of modern medicamentous techniques for treating pulmonary arterial hypertension.
Key words: lung arterial hypertension.

По современным представлениям, легочную артериальную гипертензию (ЛАГ) диагностируют в том случае, если при катетеризации правых отделов сердца среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) превышает 25 мм рт. ст. в покое или 30 мм рт. ст. при нагрузке при условии, что давление заклинивания легочных капилляров или конечное диастолическое давление в левом желудочке составляет ≤ 15 мм рт. ст., а легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) — > 3 ед. Вуда (240 дин $\times$ см/с⁵) [1—4].

ЛАГ представляет собой неоднородную по этиологии и патогенезу группу клинических синдромов, которые характеризуются прогрессирующим повышением ЛСС, приводящим в конечном счете к развитию правожелудочковой недостаточности и преждевременной смерти. В настоящее время к ЛАГ относят как первичную (идиопатическую) ЛАГ, так и ЛАГ, ассоциированные с такими заболеваниями, как коллагенозы, врожденные пороки сердца со сбросом крови слева направо, портальная гипертензия, ВИЧ-инфекция, с применением анорексигенов и некоторых других препаратов.

Объединение различных по этиологии, патогенезу и клиническим проявлениям клинических синдромов в одну категорию ЛАГ в Венецианской «клинической» классификации (2003) обосновывается тем, что все эти формы ЛГ имеют сходные патофизиологические механизмы и во многих случаях одинаковую реакцию на медикаментозную терапию [1, 5]. В общем, это действительно так, за исключением вено-окклюзивной болезни легких и гемангиоматозом легочных капилляров, при которых первично поражаются не легочные артерии, но вены и капилляры соответственно. Более того, синтетический простагландин эпопростенол, который с успехом используется при лечении первичной (идиопатической) и ассоциированных форм ЛАГ, противопоказан при вено-окклюзивной болезни легких и гемангиоматозе легочных капилляров, у больных с которыми он может вызывать опасный для жизни отек легких. Таким образом, не совсем понятно, на каком основании вено-окклюзивная болезнь легких и гемангиоматоз легочных капилляров в Венецианской классификации отнесены к категории ЛАГ, к которой они почему-то не относились в Эвианской классификации (1998) [6].

Противоречивость отнесения вено-окклюзивной болезни легких и гемангиоматозом легочных капилляров к категории ЛАГ вполне осознавалась экспертами ВОЗ, которые в 2008 г. на 4-м Всемирном симпозиуме по легочной гипертензии в Дана Пойнте (Калифорния, США) приняли новую классификацию ЛГ [7]. В этой классификации вместо термина «семейная ЛАГ» рекомендовано использовать термин «наследственная ЛАГ» (табл. 1). К ассоциированным ЛАГ добавлены формы, связанные с шистозомозом и хронической гемолитической анемией. В самостоятельную категорию выделены хроническая тромбоэмболическая ЛГ. А главное — вено-окклюзивная болезнь легких и гемангиоматоз легочных капилляров выделены в особую подкатегорию ЛАГ — 1' (1 прим).

Таблица 1

Обновленная клиническая классификация легочной гипертензии (Дана Пойнт, 2008) [6а]

1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)
 - 1.1. Идиопатическая ЛАГ
 - 1.2. Наследственная ЛАГ
 - 1.2.1. связанная с мутацией гена рецептора 2 типа костного морфогенетического белка
 - 1.2.2. связанные с мутациями генов киназы 1 типа активированного рецептора, или эндоглина (с наследственной геморрагической телеангиэктазией или без нее)
 - 1.2.3. связанная с неизвестным дефектом
 - 1.3. Вызванные лекарствами и токсинами (фенфлюрамин, дексфенфлюрамин, токсического рапсового масла, кокаин, ингибиторы обратного захвата серотонина и др.)
 - 1.4. Ассоциированные с
 - 1.4.1. коллагенозами
 - 1.4.2. ВИЧ-инфекцией
 - 1.4.3. портальной гипертензией
 - 1.4.4. врожденными пороками сердца (с системно-легочными шунтами)
 - 1.4.5. шистозомозом
 - 1.4.5. хронической гемолитической анемией
 - 1.5. Персистирующая легочная гипертензия у новорожденных
 - 1'. Вено-окклюзивная болезнь легких и (или) гемангиоматоз легочных капилляров
2. Легочная гипертензия в результате поражения левых отделов сердца
 - 2.1. Систолическая дисфункция (левого желудочка)
 - 2.2. Диастолическая дисфункция (левого желудочка)

2.3. Клапанный порок (т.е. аортального или митрального клапанов)

3. Легочная гипертензия в результате заболеваний легких и (или) гипоксией

3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких

3.2. Интерстициальная болезнь легких

3.3. Другие заболевания легких с смешанным рестриктивно-обструктивным типом (нарушения вентиляции легких)

3.4. Расстройства дыхания, связанные со сном (синдром ночного апноэ)

3.5. Заболевания с альвеолярной гиповентиляцией

3.5. Длительное пребывание на большой высоте (высокогорная болезнь)

3.7. Аномалии развития [легких]

4. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

5. Легочная гипертензия с неизвестными многофакторными механизмами

5.1. Гематологические заболевания: миелопролиферативные заболевания, спленэктомия

ЛАГ является прогрессирующим заболеванием с плохим прогнозом, если больные не получают необходимой медикаментозной терапии. В 80-е годы прошлого века, до внедрения в клиническую практику простаноидов и блокаторов ЭТ-эндотелиновых рецепторов, выживаемость после постановки диагноза первичной (идиопатической) ЛАГ составляла в среднем 2,8 лет у взрослых и лишь 10 мес. у детей. Прогностическое значение при первичной (идиопатической) ЛАГ и ассоциированных формах ЛАГ имеют не только уровень СрДЛА, но и такие клинические показатели, как функциональный класс (по классификации NYHA или NYHA/WHO), результаты пробы с 6-минутной ходьбой, наличие правожелудочковой недостаточности или синдрома Рейно, гиперурикемия и концентрации мозгового натрийуретического пептида, норадреналина и эндотелина-1). Так, прогноз у больных с ЛАГ IV функционального класса (ФК) много хуже, чем у больных с II и III ФК. У больных с ЛАГ IV ФК, не получающих современной терапии, средняя выживаемость составляет 6 мес, у больных с ЛАГ III ФК — 2,5 лет и у больных с ЛАГ I или II ФК — 5 лет. Отдаленный прогноз жизни при первичной (идиопатической) ЛАГ значительно хуже, чем при ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца, однако лучше, чем при ЛАГ, ассоциированной с коллагенозами: 3-летняя выживаемость составляет 59% у первых, 77% у вторых и 37% у третьих [1, 8, 9].

Радикальных методов лечения первичной (идиопатической) и ассоциированных форм ЛАГ до сих пор не существует, если не считать таковой трансплантацию легких (или легкого, или комплекса сердце—легкие). Тем не менее благодаря ранней диагностике ЛГ и использованию более или менее селективных легочных вазодилаторов течение ЛАГ в последнее десятилетие значительно улучшилось.

По данным рандомизированных исследований, у больных с первичной (идиопатической) и ассоциированными формами ЛАГ значительного улучшения клинического статуса и гемодинамики можно достигнуть с помощью длительной медикаментозной терапии, включающей простаноиды, блокаторы ЭТ-эндотелиновых рецепторов и ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) 5-го типа силденафила или тадалафила. Кроме того, длительная терапия антикоагулянтами, высокими дозами антагонистов кальция (АК) и блокатором ЭТ-рецепторов бозентаном внутрь и в особенности непрерывная внутривенная инфузия простаглицина (эпопростенола),

по-видимому, улучшают выживаемость больных с первичной (идиопатической) ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией [1, 3, 4, 10, 11].

Современное лечение ЛАГ включает общие мероприятия, медикаментозную терапию и хирургические вмешательства. Медикаментозную терапию обычно подразделяют на традиционную (стандартную, обычную) и современную. К первой относят АК, дигоксин, диуретики и антикоагулянты (12–15), ко второй — простаноиды (эпопростенол и др.), блокаторы ЭТ-рецепторов (бозентан и др.) и ингибиторы ФДЭ 5-го типа (силденафил и др.).

До недавнего времени наиболее эффективными методами лечения ЛАГ считались АК, непрямые антикоагулянты, дигоксин и оксигенотерапия, хотя эффективность этих подходов не была подтверждена в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Современная терапия ЛАГ

В 90-е годы прошлого века продемонстрирована перспективность использования при лечении тяжелой ЛАГ двух других классов лекарственных препаратов — простаноидов и блокаторов ЭТ-рецепторов. В начале XXI века появились первые сообщения о благоприятном влиянии ингибитора ФДЭ 5-го типа силденафила, а затем и тадалафила на течение ЛАГ [1, 3, 10].

Основанием для использования простаноидов, блокаторов ЭТ-рецепторов и ингибиторов ФДЭ 5-го типа при ЛАГ послужили результаты исследований, в которых показана ключевая роль дисбаланса между простаглицлином и оксидом азота, с одной стороны, и эндотелином и тромбоксаном A₂, в патогенезе ЛАГ различного происхождения.

Простаноиды

Первым простаноидом, разрешенным для лечения ЛАГ, был эпопростенол (флолан), который представляет собой натриевую соль простаглицлина.

По данным контролируемых открытых исследований, у больных с первичной (идиопатической) ЛАГ преимущественно III–IV ФК (по классификации NYHA) непрерывная внутривенная инфузия эпопростенола ослабляет клинические симптомы, увеличивает толерантность к физической нагрузке и улучшает гемодинамику, что выражается в уменьшении СрДЛА и ЛСС и одновременном увеличении сердечного выброса. При ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией, гемодинамика улучшается после 3-месячной терапии эпопростенолом, однако клиническое течение практически не изменяется [1, 10, 16–20].

S. Shapiro и соавт. [21] сообщили о результатах длительного лечения эпопростенолом 69 больных с первичной (идиопатической) ЛАГ III–IV ФК. Больные наблюдались в течение от 330 до 770 дней. Эпопростенол не только улучшал легочную гемодинамику и ФК больного, но и увеличивал продолжительность жизни больных. По сравнению с историческим контролем (группой больных, не получавших простаноидов) выживаемость больных, получавших непрерывную внутривенную инфузию эпопростенола, значительно улучшилась. Выживаемость у леченых эпопростенолом через 1 год составила 80% и через 3 года — 49%. В контрольной группе выживаемость через 10 мес. составила 88% и через 30 мес. — 47%.

Недавно опубликованы два сообщения об опыте длительного применении эпипростенола для лечения больших групп больных с первичной (идиопатической) ЛАГ. Расчеты показали, что у больных с ЛАГ, получавших эпипростенон на фоне стандартной терапии, 3-летняя выживаемость составляет около 65% [22, 23].

Так, по данным V. McLaughlin и соавт. [22], у 162 больных с первичной (идиопатической) ЛАГ выживаемость при лечении эпипростенолом через 1 год составляет 87,8%, через 2 года — 76,3% и через 3 года — 62,8%. Это значительно больше, чем ожидаемая выживаемость, рассчитанная на данных исторического контроля (при стандартной терапии, включая АК) и через 1 год составлявшая 58,9%, через 2 года — 46,3% и через 3 года — 35,4%. Сходные результаты были получены O. Sitbon и соавт. [23], которые в течение длительного времени лечили эпипростенолом 178 больных с первичной (идиопатической) ЛАГ III—IV ФК. Историческим контролем служили 135 больных с ЛАГ III—IV ФК, которые никогда не получали простагличина. Расчеты показали, что у больных с ЛАГ, получавших эпипростенон на фоне стандартной терапии, выживаемость через 1 год составляет 85%, через 3 года — 63% и через 5 лет — 55%. Это значительно больше, чем ожидаемая выживаемость, рассчитанная на данных исторического контроля и через 1 год составлявшая 58%, через 3 года — 33% и через 5 лет — 28%. Улучшение ФК после 3 мес. непрерывной внутривенной инфузии эпипростенола сопровождается значительно лучшей выживаемостью по сравнению с больными, тяжесть состояния которых оставалась на исходном уровне (III—IV ФК); 3-летняя выживаемость — 88% и 33% соответственно.

Непрерывная внутривенная инфузия эпипростенола осуществляется с помощью автоматического портативного дозатора (инфузомата) и предполагает установку катетера в центральную вену. Необходимость непрерывной инфузии эпипростенола с помощью автоматического портативного дозатора объясняет высокую стоимость терапии, которая достигает 60—100 тыс. долларов США в год. Постоянный катетер в центральной вене служит источником инфекционных осложнений. Поэтому эпипростенон не получил широкого распространения и в последние годы вытесняется другими простаноидами, которые не требуют непрерывного внутривенного введения.

В последние годы синтезированы более стабильные аналоги простагличина, чем эпипростенон, которые можно вводить больным с ЛАГ менее травматичными способами, например, в виде непрерывной подкожной инфузии (трепростинил), ингаляции (илопрост) или даже внутрь (берапрост, илопрост).

Трепростинил (ремодулин) — бензиденовый аналог простагличина. Период полужизни трепростинила в плазме крови — около 3 часов, что значительно больше, чем у простагличина (эпипростенола). Поэтому при его внезапной отмене менее вероятно развитие рикошетной ЛГ. В отличие от простагличина (эпипростенола) он стабилен при комнатной температуре и может назначаться в виде подкожной инфузии, а потому не вызывает таких побочных эффектов непрерывной внутривенной терапии, как инфекция или тромбоз. К тому же терапия трепростинилом много дешевле терапии эпипростенолом. Для подкожного введения трепростинила используется миниатюрный инфузомат, подобный тому, какой

используется для инфузии инсулина больным сахарным диабетом 1-го типа.

Гемодинамические эффекты трепростинила и эпипростенола при внутривенном введении одинаковые. При подкожном введении трепростинил вызывает такое же уменьшение СрДЛА и ЛСС, как и при внутривенном введении [1, 10, 24]. По данным крупного 3-месячного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [25], включавшего 469 больных с III—IV ФК и первичной (идиопатической) ЛАГ (58%) и ЛАГ, ассоциированной с коллагенозами (19%) или врожденными пороками сердца со сбросом крови слева направо (23%), непрерывная подкожная инфузия трепростинила увеличивает толерантность к физической нагрузке, улучшает гемодинамику, а также ослабляет клиническую симптоматику.

Илопрост (иломедин, вентавис) — стабильный аналог простагличина. Период полужизни илопроста в плазме крови — 20—25 мин. В отличие от простагличина он стабилен при комнатной температуре и может назначаться не только внутривенно, но и в виде подкожной инфузии, а потому не вызывает таких побочных эффектов непрерывной внутривенной терапии, как инфекция или тромбоз. Кроме внутривенной и подкожной инфузии, илопрост можно назначать в виде аэрозоля.

Ингаляционная терапия ЛАГ привлекает возможностью более избирательного воздействия на легочное русло, а именно расширять внутриацинарные артерии, непосредственно связанные с легочными альвеолами. При этом не происходит расширения легочных артерий, которые кровоснабжают неинфицируемые участки легких, а значит, к минимуму сводится вероятность возникновения несоответствия между вентиляцией и перфузией, которая существует, если вазодилататор вводится внутривенно [1, 10, 24].

У больных с первичной (идиопатической) ЛАГ ингаляция илопроста вызывает более выраженное и более длительное расширение легочного русла, чем ингаляция оксида азота. После ингаляции илопроста СрДЛА снижается на 10—20% по сравнению с исходным уровнем, причем эффект сохраняется в течение 30—90 мин. Из-за кратковременного действия для получения стойкого эффекта требуются частые ингаляции (от 6 до 12 в день), что является большим неудобством для больных [27, 28].

По данным 3-месячного исследования, включавшего 203 больных с III—IV ФК и первичной (идиопатической) ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с коллагенозами, или неоперабельной тромбоэмболической ЛГ, ингаляционная терапия илопростом (6—9 ингаляций в день; в среднем 100—150 мкг в день) увеличивает толерантность к физической нагрузке, улучшает гемодинамику, а также ослабляет клиническую симптоматику. ФК улучшился у 25% больных, получавших илопрост, но лишь у 13% больных, получавших плацебо. За 3 мес наблюдения расстояние, проходимое за 6 минут, увеличилось при лечении илопростом и уменьшилось при назначении плацебо. В результате к концу 3-го месяца лечения илопростом абсолютный прирост расстояния, проходимого за 6 минут, составил 36 м ($p=0,004$ по сравнению с плацебо) [29].

В открытом неконтролируемом исследовании 24 больных с ЛАГ получали илопрост в ингаляциях (100—150 мкг/сут) в течение не менее 1 года [30]. Отмечено увеличе-

ние расстояния, проходимого за 6 мин, в среднем на 85 м, снижение СрДЛА — в среднем на 7 мм рт. ст. и увеличение индекса сердечного выброса — на 0,6 л/мин/м².

Берапрост (дорнер) — первый стабильный аналог простагличина, который можно принимать внутрь. В Японии берапрост используется для лечения ЛАГ с 1995 г. Японские исследователи Ф. Оно и соавт. [31] сообщили об успешном использовании берапроста при лечении 18 больных с II—III ФК и тяжелой вторичной прекапиллярной ЛГ. В неконтролируемых исследованиях показано, что он улучшает показатели легочной гемодинамики первичной (идиопатической) ЛАГ. По данным ретроспективного анализа, берапрост улучшает выживаемость по сравнению со стандартной терапией. Так, 3-летняя выживаемость при его применении составляет 76% по сравнению с 44% при назначении стандартной терапии [32].

Берапрост изучался у больных с ЛАГ и II и III ФК в двух рандомизированных исследованиях, одно из которых проводилось в Европе (3 мес), а другое — в США (12 мес). В исследования включали больных с первичной (идиопатической) ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с коллагенозами или врожденными пороками сердца или другими заболеваниями.

В 3-месячном плацебо-контролируемом Европейском исследовании ALPHABET (ArteriaL Pulmonary Hypertension And Beraprost European Trial) [33] наблюдалось значительное увеличение толерантности больных к физической нагрузке — достоверное увеличение расстояния, проходимого за 6 мин (в среднем на 25 сек). Под влиянием берапроста значительно уменьшилась одышка, однако ФК не улучшился. Значительного улучшения гемодинамики при лечении берапростом также не отмечено.

В 12-месячном плацебо-контролируемом Американском исследовании [34] толерантность больных к физической нагрузке (по пробе с 6-минутной ходьбой) значительно увеличилась в первые 3—6 мес. терапии, а в дальнейшем не изменялась. Через 12 месяцев разница в проходимом за 6 минут расстоянии между сравниваемыми группами составляла всего 23 м. Одышка уменьшилась в первые 6 мес терапии берапростом, однако ФК у большинства больных не изменился. Значительного улучшения гемодинамики при лечении берапростом также не наблюдалось.

На основании результатов рандомизированных исследований было сделано заключение, что в начале терапии берапрост при приеме внутрь оказывает благоприятные эффекты преимущественно при первичной (идиопатической) ЛАГ у больных с II—III ФК; однако со временем, через 6 мес., терапевтические эффекты значительно ослабевают.

Блокаторы ЭТ-эндотелиновых рецепторов

Учитывая важную роль эндотелина-1 в патогенезе ЛАГ, специфические блокаторы ЭТ-рецепторов стали использовать при лечении больных с первичной (идиопатической) ЛАГ или ЛАГ, ассоциированной с другими заболеваниями. Несомненным преимуществом блокаторов ЭТ-рецепторов перед простаноидами является возможность их перорального применения, которая значительно уменьшает общую стоимость лечения больных с ЛАГ.

С терапевтической целью и в частности при лечении ЛАГ могут использоваться либо неселективные блокаторы ЭТ-рецепторов (блокаторы ЭТА+В-рецепторов), либо селективных блокаторов ЭТА-рецепторов. К первым относятся бозентан, ко вторым — амбризентан и ситаксзентан.

При лечении ЛАГ наиболее широко используется неселективный блокатор ЭТ-рецептор бозентан, хотя результаты небольших исследований указывают на перспективность использования двух других препаратов — ситаксзентана и амбризентана.

Бозентан (траклир) отличается хорошей биодоступностью и назначается внутрь. В печени он метаболизируется при участии печеночных изоферментов CYP—2C9 и CYP—3A4. Поэтому требуется осторожность при совместном назначении бозентана с другими лекарственными препаратами, метаболизирующимися при участии этих изоферментов. Бозентан, помимо прочего, является индуктором печеночного изофермента CYP—2C9 и потому ослабляет антикоагулянтное действие варфарина.

Бозентан может вызывать повреждение печени (до 10—15%) и анемию (3—6%). Частота поражения печени при лечении бозентаном не зависит от дозы, если она не превышает 500 мг/сут. Учитывая высокий риск гепатотоксичности, в США требуется ежемесячное определение печеночных трансаминаз у больных с ЛАГ, получающих бозентан [1, 10, 35, 36].

Бозентан противопоказан при серьезных заболеваниях печени, и его не рекомендуется назначать больным со значительным повышением печеночных ферментов, если только оно не связано с декомпенсацией правожелудочковой СН, которая устраняется диуретиками. Бозентан оказывает тератогенное действие и потому противопоказан при беременности [10].

Эффективность и безопасность бозентана изучались двойным слепым методом в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. В одном было 32 больных с первичной (идиопатической) ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией, которые наблюдались в течение 12 недель, во втором — 213 больных с первичной (идиопатической) ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией или системной красной волчанкой, которые наблюдались в течение 16 нед.

В пилотном плацебо-контролируемом исследовании BREATHE [37, 38] показано, что бозентан в суточной дозе до 250 мг значительно увеличивает расстояние, проходимое за 6 мин., снижает ЛСС, увеличивает сердечный индекс и улучшает ФК.

Такие же результаты были получены в наиболее крупном исследовании BREATHE-1 (Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist THERapy) [39], в котором участвовали 213 больных с ЛАГ III—IV ФК. Больные основной группы получали бозентан в суточной дозе 250 мг и 500 мг. Обе дозы бозентана вызывали значительное увеличение расстояния, проходимого за 6 минут, причем более выраженное действие оказал препарат в дозе 500 мг/сут — в конце исследования +54 м и +35 м по сравнению с плацебо соответственно. Бозентан чаще улучшал ФК (42%) по сравнению с плацебо (30%) и значительно увеличивал время до клинического ухудшения.

Бозентан в дозе 250 мг/сут не увеличивал частоты побочных эффектов по сравнению с плацебо. Однако уве-

личение дозы препарата до 500 мг/сут сопровождалось значительным увеличением частоты повышения активности печеночных трансаминаз (с 4% до 14%). На основании полученных данных оптимальной дозой бозентана при ЛАГ была признана 250 мг в день в 2 приема.

Все больные, участвовавшие в обоих плацебо-контролируемых исследованиях BREATHE, в дальнейшем получали бозентан в течение более 1 года. Это позволило определить влияние препарата на выживаемость больных с ЛАГ III–IV ФК. Для сравнения использовались данные о выживаемости больных из Американского Регистра за 1987 г. Анализ показал, что 2-летняя выживаемость больных, леченных бозентаном в качестве препарата первого ряда, составляет 89%, что значительно больше, чем у больных из группы исторического контроля (57%) [40].

Другой анализ влияния бозентана на выживаемость ограничивался 139 больными с первичной (идиопатической) ЛАГ III ФК. Для сравнения использовались данные о выживаемости 346 больных, получавших непрерывную внутривенную инфузию эпипростенола [41]. Среди больных, получавших бозентан, выживаемость за 1 год составляла 97% и за 3 года — 87%. Среди больных, леченных эпипростенолом, выживаемость составляла 91% и 75% за 1 и 3 года соответственно.

Демографические, клинические и гемодинамические показатели больных, получавших бозентан и эпипростенол, значительно различались. Поэтому, чтобы исключить влияние на выживаемость других факторов, были сформированы две подгруппы, подобранные по демографическим и исходным гемодинамическим показателям. Кривые выживаемости Каплана-Мейера для бозентана и эпипростенола были почти идентичными. Это позволило заключить, что бозентан так же, как и простагландин (эпипростенол), значительно улучшает выживаемость больных с первичной (идиопатической) ЛАГ III ФК. Недавно бозентан (траклир) стал доступным и в России.

В рефрактерных случаях ЛАГ добавление бозентана позволяет значительно повысить эффективность внутривенной терапии эпипростенолом [42]. С другой стороны, добавление трепростенила в форме ингаляций усиливает эффективность терапии бозентаном [43].

Ситаксзентан (телин) является селективным блокатомр ЭТА-рецепторов. Его селективность в отношении ЭТА-рецепторов более чем в 6500 раз выше, чем в отношении ЭТВ-рецепторов. Ситаксзентан отличается высокой биодоступностью (>90%) и длительным действием (период полужизни — около 10 часов).

Как и бозентан, ситаксзентан метаболизируется печенью и может вызывать ее повреждение. Частота поражения печени при лечении ситаксзентаном зависит от дозы. Повышение печеночных трансаминаз обнаруживается у 10% больных, получавших ситаксзентан в суточной дозе 300 мг и ни у одного из больных, получавших препарат в дозе 100 мг/сут. Как ингибитор печеночных изоферментов CYP-2C9 ситаксзентан может оказывать существенное влияние на метаболизм варфарина, который часто используется при лечении больных с ЛАГ. В результате взаимодействия ситаксзентана и варфарина увеличивается МНО или протромбиновое время, что может потребовать уменьшения дозы антикоагулянта [1, 10, 35, 36, 44].

Ситаксзентан изучался в двух в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях. В 12-неде-

льном плацебо-контролируемом исследовании STRIDE-1 (STRIDE — Sitaxsentan To Relieve Impaired Exercise) [44] изучались эффективность и безопасность двух доз ситаксзентана (100 мг и 300 мг в день) у 178 больных с первичной (идиопатической) ЛАГ и ассоциированными формами ЛАГ.

Обе дозы ситаксзентана вызывали значительное увеличение расстояния, проходимого за 6 минут, причем терапевтический эффект не зависел от дозы препарата — в конце исследования +35 м и +33 м для 100 мг и 300 мг в день по сравнению с плацебо соответственно. Ситаксзентан чаще улучшал ФК (30%) по сравнению с плацебо (15%) и значительно уменьшал частоту клинического ухудшения (1% против 5% на плацебо). Обе дозы ситаксзентана в одинаковой мере уменьшали ЛСС и увеличивали сердечный выброс.

На основании результатов исследования STRIDE-1 оптимальной дозой ситаксзентана при ЛАГ была признана 100 мг в день в 1 прием.

В 18-недельном плацебо-контролируемом исследовании STRIDE-2 [45] двойным слепым методом изучались эффективность и безопасность двух доз ситаксзентана (50 мг и 100 мг в день) у 247 больных с ЛАГ II–IV ФК. Влияние ситаксзентана в дозе 50 мг/сут на результаты пробы с 6-минутной ходьбой и ФК больных не отличалось от влияния плацебо.

В суточной дозе 100 мг вызывал значительное увеличение расстояния, проходимого за 6 минут (+31 м к концу исследования по сравнению с плацебо), причем этот эффект был сравним с эффектом бозентана в дозе 125 мг 2 раза в день (+30 м). Ухудшение ФК больных при лечении ситаксзентаном (100 мг/сут) или бозентаном (250 мг/сут) наблюдалось реже, чем при назначении плацебо (2% и 9% соответственно против 13%).

За время наблюдения не было случаев смерти. Клиническое ухудшение, потребовавшее госпитализации больного в связи с ЛАГ, чаще отмечалось среди получавших плацебо (4 случая на 62 больных) и среди леченных бозентаном (3 случая на 60 больных). Повышение печеночных трансаминаз отмечалось у 6% получавших плацебо, 3% больных, леченных ситаксзентаном (100 мг/сут), и у 11% леченных бозентаном (250 мг/сут).

Таким образом, у больных с ЛАГ клинические эффекты ситаксзентана в дозе 100 мг/сут сравнимы с таковыми бозентана в дозе 125 мг 2 раза в день, однако селективный блокатор ЭТА-рецепторов значительно реже вызывает повреждение печени.

Амбризентан (летайрис) — селективный блокатор ЭТА-рецепторов, но его селективность в отношении ЭТА-рецепторов значительно меньше, чем у ситаксзентана (77 : 1). Высокая биодоступность амбризентана и длительный период полужизни в плазме крови (9—15 часов) позволяют назначать его внутрь 1 раз в день. Достоинством амбризентана является также то, что он реже вызывает поражение печени, чем бозентан и ситаксзентан (3,1%), причем частота поражения печени не зависит от дозы препарата. Амбризентан также не имеет клинически значимых взаимодействий с варфарином и другими антикоагулянтами непрямого действия [1, 10, 46].

Эффективность и безопасность различных доз амбризентана двойным слепым изучались в рамках двух плацебо-контролируемых рандомизированных исследований — ARIES (Ambrisentan in pulmonary hypertension,

Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, Efficacy Studies)-1 и ARIES-2.

Результаты этих исследований указывают на перспективность использования амбризентана при лечении различных форм ЛАГ. Так, ФК и показатели пробы с 6-минутной ходьбой в одинаковой мере улучшились при назначении амбризентана в суточной дозе от 2,5 до 10 мг. Степень снижения ЛСС зависела от дозы амбризентана и была наибольшей при назначении препарата в дозе 10 мг/сут. Степень снижения СрДЛА не различалась при назначении амбризентана в суточной дозе от 1 до 5 мг (в среднем на 4,3 мм рт. ст.) и составляла в среднем 13,3 мм рт. ст. при назначении препарата в дозе 10 мг/сут. ФК и показатели пробы с 6-минутной ходьбой в одинаковой мере улучшались при назначении амбризентана в суточной дозе от 2,5 до 10 мг.

Степень снижения ЛСС зависит от дозы амбризентана и наибольшая при назначении препарата в дозе 10 мг/сут. Степень снижения СрДЛА не различалась при назначении амбризентана в суточной дозе от 1 до 5 мг (в среднем на 4,3 мм рт. ст.) и составляет в среднем 13,3 мм рт. ст. при назначении препарата в дозе 10 мг/сут [46]. На основании проведенных исследований для лечения ЛАГ рекомендуется назначать амбризентан в дозе 5 или 10 мг в сутки.

В дальнейшем больные с ЛАГ наблюдались в течение 2 лет, причем больные, первоначально получавшие плацебо, были переведены на амбризентан [47]. Через 2 года расстояние, проходимое больным с ЛАГ за 6 мин, достоверно увеличилось у получавших амбризентан в дозе 5 и 10 мг/сут. Расчетная выживаемость за 1 год составляла 94% и за 2 года — 88%. Следовательно, амбризентан, как и бозентан, может увеличивать продолжительность жизни больных с ЛАГ.

Таким образом, в настоящее время о двух блокаторах ЭТ-рецепторов бозентане и амбризентане можно сказать, что они могут улучшать выживаемость больных с тяжелой ЛАГ.

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа

Учитывая данные о недостаточном образовании оксида азота эндотелием легочных артерий при ЛАГ, предпринимались попытки восполнить его дефицит, вводя его извне или назначая донаторы его. Но более перспективным оказалось назначение высокоселективных ингибиторов ФДЭ 5-го типа, которые тормозят инактивацию циклического гуанозинмонофосфата и тем самым усиливают расслабляющее действие эндогенного оксида азота на гладкомышечные клетки сосудистой стенки.

Силденафил (виагра) был первым селективным ингибитором ФДЭ 5-го типа и предназначался для лечения эректильной дисфункции. В дальнейшем область клинического применения силденафил расширилась, и в настоящее время он под названием ревацио разрешен в США также для лечения ЛАГ, поскольку еще в 90-е годы прошлого века было обнаружено, что силденафил способен значительно уменьшать ЛСС и СрДЛА у больных с ЛАГ. В дальнейшем стали предприниматься попытки использовать силденафил при лечении не только первичной (идиопатической) ЛАГ, но и вторичных форм заболевания [1, 9, 48].

Длительные эффекты силденафила изучались в единичных рандомизированных исследованиях. Так, В.

Sastry и соавт. [48] изучили клиническую эффективность силденафила двойным слепым методом в рандомизированном перекрестном исследовании в сравнении с плацебо. В исследование были включены 22 больных с первичной (идиопатической) ЛАГ II или III ФК. После рандомизации больные получали силденафил в дозе 25—100 мг 3 раза в день или плацебо. Через 6 нед. терапию меняли на альтернативную. Время выполнения физической нагрузки на тредмиле при лечении силденафилом увеличилось на 44% ($p<0,0001$). Одышка и слабость по данным опросника значительно уменьшались при лечении силденафилом. При лечении силденафилом значительно увеличился сердечный индекс (в среднем на 23%; $p<0,0001$), тогда как СрДЛА снизилось недостоверно.

В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании SUPER (Sildenafil Use in Pulmonary arterial hypERTension) двойным слепым методом оценивались эффекты различных доз силденафила у 278 больных с ЛАГ II или III ФК (средний возраст 49 ± 15 лет). В исследование включались больные как с первичной (идиопатической) ЛАГ, так и с ЛАГ, ассоциированной с коллагенозами или коррегированными врожденными пороками сердца со сбросом слева направо [49].

На первом этапе исследования больные в течение 12 нед. получали плацебо или одну из доз силденафила (20 мг, 40 мг или 80 мг 3 раза в день). После 12 недель терапии расстояние, проходимое больным за 6 мин., увеличилось по сравнению с исходным значением во всех трех группах больных, получавших силденафил, — в среднем на 45 м, 46 м и 50 м при назначении силденафила в суточной дозе 60 мг, 120 мг и 240 мг соответственно ($p<0,001$ для всех сравнений). При назначении силденафила во всех изучавшихся дозах достоверно снизилось СрДЛА, улучшился ФК. Например, при лечении силденафилом ФК улучшился у 41% больных и ухудшился у 3%. У получавших плацебо ФК улучшился у 10% и ухудшился у 13%. У 222 больных с ЛАГ, которые продолжали получать монотерапию силденафилом в течение 1 года, расстояние, проходимое больным за 6 мин., увеличилось по сравнению с исходным значением в среднем на 51 м. У больных, первоначально получавших плацебо, после его замены на силденафил расстояние, проходимое больным за 6 мин, увеличилось по сравнению с исходным значением в среднем 42 м. На втором этапе исследования 259 больных наблюдались в течение до 1 года. К концу года в живых оставались 94% больных, получавших силденафил.

Силденафил рекомендуется назначать в дозе 20 мг 3 раза в день, хотя в исследованиях иногда использовались дозы 40—80 мг 3 раза в день.

Недавно были опубликованы результаты 16-недельного исследования SERAPH (Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary hypertension), в котором сравнивались эффекты силденафила и бозентана у 26 больных с первичной (идиопатической) ЛАГ или ЛАГ, ассоциированной с коллагенозами. Силденафил назначали в дозе 50 мг 2 раза в день в течение 4 недель, а затем его дозу повышали до 50 мг 3 раза в день. Бозентан назначали в дозе 62,5—125 мг 2 раза в день [50].

После 16 недель терапии расстояние, проходимое больным за 6 мин., увеличилось в одинаковой мере у получавших силденафил и бозентан. Время выполнения нагрузки на тредмиле у получавших силденафил увели-

чилося в большей степени, чем у получавших бозентан. Качество жизни улучшалось на фоне терапии силденафилом и не изменялось на фоне терапии бозентаном. В отличие от бозентана, терапия силденафилом сопровождалась увеличением сердечного выброса и уменьшением массы миокарда ПЖ, а также содержания мозгового натрийуретического пептида.

Учитывая результаты исследования SERAPH, а также то, что силденафил не обладает гепатотоксичностью, он может считаться более полезным и безопасным, чем бозентан, препаратом для длительного лечения ЛАГ у больных II или III ФК. Хотя следует иметь в виду, что в исследовании SERAPH силденафил назначался в более высокой дозе (до 150 мг/сут), чем официально рекомендуемая (20 мг 3 раза в день) для лечения ЛАГ.

В настоящее время наряду с силденафилом доступны два селективных ингибитора ФДЭ 5-го типа — тадалафил и варденафил. **Тадалафил** оказывает значительно более продолжительное действие, чем силденафил и варденафил. Так, период полужизни тадалафила в плазме крови составляет 18—22 часов, а действие у большинства мужчин продолжается до 36 часов. Биодоступность тадалафила составляет более 80%, причем его всасывание (в отличие от силденафила) не зависит от приема пищи и алкоголя. **Варденафил** является более сильным и более селективным ингибитором ФДЭ 5-го типа, чем силденафил и тадалафил.

Таким образом, новые селективные ингибиторы ФДЭ 5-го типа тадалафил (сиалис) и варденафил (левитра) имеют определенные преимущества перед силденафилом.

Недавно завершено 16-недельное плацебо-контролируемое рандомизированное исследование PHIRST (Pulmonary arterial Hypertension and ReSponse to Tadalafil), в котором у 405 больных с идиопатической или ассоциированными формами ЛАГ сравнивались четыре дозы тадалафила [51]. Примерно половина больных находилась на терапии бозентаном. Лишь в дозе 40 мг/сут тадалафил достоверно увеличивал расстояние, проходимое больным за 6 минут, и удлинял время до клинического ухудшения и уменьшал частоту клинического ухудшения на 68%. Изменения ФК под влиянием тадалафила не были существенными. Следовательно, 40 мг, по-видимому, можно считать оптимальной дозой тадалафила для лечения больных с ЛАГ. Преимуществами тадалафила перед силденафилом являются способность уменьшать частоту клинического ухудшения, а также более длительное действие, которое позволяет принимать препарат 1 раз в день.

Таким образом, теперь уже два ингибитора ФДЭ 5-го типа силденафил и тадалафил доступны для лечения ЛАГ, в том числе и в России. Варденафил в рандомизированных исследованиях при ЛАГ, насколько известно, не изучался.

Выбор лекарственных препаратов новых классов для длительной терапии ЛАГ зависит от ФК больного. Так, на основании результатов рандомизированных исследований у больных с ЛАГ II ФК, которые не подходят для лечения АК, рекомендуется использовать амбризентан, бозентан, ситаксентан, силденафил и тадалафил.

У больных с ЛАГ III ФК следует использовать амбризентан, бозентан, ситаксентан, силденафил и тадалафил внутрь, а также илопрост в ингаляциях или трепростинил подкожно. У больных с ЛАГ IV ФК используют эпопростенол внутривенно или илопрост в ингаляциях [11].

Итак, в последние годы был достигнут значительный прогресс в лечении ЛАГ, который связан с тем, что в рандомизированных контролируемых исследованиях была установлена высокая эффективность новых классов лекарственных препаратов, таких, например, как простаноиды, блокаторы ЭТ-рецепторов и ингибиторы ФДЭ 5-го типа. Эти лекарственные препараты являются более селективными легочными вазодилататорами, чем АК, которые традиционно использовались при лечении ЛАГ. К тому же в отличие от АК простаноиды, блокаторы ЭТ-эндотелиновых рецепторов и ингибиторы ФДЭ 5-го типа не оказывают кардиодепрессивного действия, а потому значительно безопаснее при длительной терапии у больных с ЛАГ, у которых часто имеется дисфункция ПЖ и снижено системное артериальное давление.

Несмотря на появление более селективных легочных вазодилататоров, традиционная терапия сохраняет свое значение при ЛАГ. Значительная часть больных с тяжелой ЛАГ, принимавших участие в рандомизированных контролируемых исследованиях по изучению эффективности и безопасности простаноидов, блокаторов ЭТ-рецепторов или ингибиторов ФДЭ 5-го типа, в качестве базисной терапии получали АК, непрямые антикоагулянты, дигоксин и оксигенотерапию. Это обстоятельство следует учитывать особенно в России, где недоступны простаноиды, а из ЭТ-блокаторов относительно доступны лишь бозентан.

Литература

1. The Task Force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. — *Europ. Heart J.* — 2004. — Vol. 25 (24). — P. 2243—2278.
 2. Barst R.J., McGoon M., Torbicki A. et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. — *JACC.* — 2004. — Vol. 43. — P. 40S—47S.
 3. Stewart S. Pulmonary arterial hypertension. — London and New York, 2005.
 4. Gabbay E., Reed A., Williams T. J. Assessment and treatment of pulmonary arterial hypertension: an Australian perspective in 2006. — *Intern. Med. J.* — 2007. — Vol. 37. — P. 38—48.
 5. Simonneau G., Gali N., Rubin L. J. et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. — *JACC.* — 2004. — Vol. 43. — P. 5S—12S.
 6. Rich S. (ed.). Primary pulmonary hypertension. Executive summary from World symposium — Primary pulmonary hypertension 1998. Evian, France, WHO, 1998.
 7. Simonneau G., Robbins I.M., Beghetti M. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. — *JACC.* — 2009. — Vol. 54. — P. S43—S54.
 8. D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M. et al. Survival in patients with in primary pulmonary hypertension. Results from a National Prospective Registry. — *Ann. Intern. Med.* — 1991. — Vol. 115. — P. 343—349.
 9. McLaughlin V.V., Presberg K.W., Doyle R.L. et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. — *Chest.* — 2004. — Vol. 126. — P. 78S—92S.
- И др. авторы.

Значение эхокардиографической оценки нижней полой вены для расчета среднего давления в легочной артерии у больных хронической обструктивной болезнью легких

М.Н.Алехин, А.А.Затейщикова, Д.Г. Киселев, И.В.Шаврин,
Д.В.Привалов, Д.В.Вторушин, Л.Н.Антонова, Б.А.Сидоренко, Д.А.Затейщиков
ФГУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ
ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ
ГУЗ ГКБ №51 г.Москвы

Для сравнения точности эхокардиографических способов оценки нижней полой вены при расчете среднего давления в легочной артерии были выполнены доплер-эхокардиографический расчет среднего давления в легочной артерии (СрДЛА) по максимальной скорости потока легочной регургитации и катетеризация правых камер сердца с измерением СрДЛА у 20 мужчин, больных хронической обструктивной болезнью легких. У всех больных хронической обструктивной болезнью легких возможна оценка давления в правом предсердии по параметрам нижней полой вены. Градационная оценка давления в правом предсердии с шагом в 5 мм рт.ст., исходя из совокупного учета диаметра нижней полой вены и реакции диаметра на вдох, не увеличивала точность оценки среднего давления в легочной артерии у больных хронической обструктивной болезнью легких. Поэтому для расчета среднего давления в легочной артерии у больных хронической обструктивной болезнью легких можно ограничиться оценкой диаметра нижней полой вены и реакцией диаметра на резкий вдох.

Ключевые слова: легочная гипертензия, эхокардиография, давление в легочной артерии, хроническая обструктивная болезнь легких.

To compare precision of echocardiographic techniques in assessing postcava vein state for calculating average pressure in the pulmonary artery a doppler-echocardiographic calculation of average pressure in the pulmonary artery (APPA) at the maximal rate of lung regurgitation flow and at catheterization of right cardiac chambers with APPA measurements was done in 20 males having chronic obstructive lung disease. It is possible to assess pressure in the right atrium by parameters of postcava vein. Gradative evaluation of pressure in the right atrium with a gradation step equal to 5 mm Hg and joint parameters of postcava diameters and diameter reactions to inhaling did not increase precision of assessment of average pressure in the pulmonary artery in patients with obstructive lung disease. That is why one can calculate average pressure in the pulmonary artery in patients with chronic obstructive lung disease taking into account only postcava diameter and diameter reactions to a sharp inhale.

Key words: pulmonary hypertension, echocardiography, pulmonary artery pressure, chronic obstructive pulmonary disease.

Неинвазивная оценка давления в легочной артерии (ЛА) методом доплерэхокардиографии основана на суммировании давления в правом предсердии (ПП) и градиентов давления, рассчитанных по уравнению Бернулли для максимальных скоростей трехстворчатой или легочной регургитации. Точная оценка давления в ПП особенно важна при доплеровских измерениях среднего давления в легочной артерии (СрДЛА), так как давление в ПП составляет значительно больший процент от СрДЛА по сравнению с систолическим давлением в ЛА.

Обычно о давлении в ПП судят по диаметру нижней полой вены (НПВ) и по изменению диаметра НПВ в зависимости от дыхания [1]. При этом используются различные полуколичественные градации. У больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) при эхокардиографическом исследовании нередко имеет место сниженная акустическая доступность сердца из-за эмфиземы, что затрудняет адекватную оценку давления в легочной артерии.

Целью этого исследования было сравнение точности эхокардиографических способов оценки нижней полой вены для расчета среднего давления в легочной артерии у больных хронической обструктивной болезнью легких.

Материал и методы

В исследование были включены 20 мужчин (средний возраст 70 ± 11 лет), больных ХОБЛ, госпитализированных для лечения в 51 ГКБ, которым были выполнены доплер-эхокардиографический расчет СрДЛА и катетеризация правых камер сердца с измерением СрДЛА в пределах не более 72 часов между двумя этими исследованиями. Исследования были выполнены разными врачами, которые не знали о результатах измерений и расчетов давления в ЛА, полученных при другом исследовании. Клиническое состояние и лечение больных не менялось на протяжении периода их обследования.

Все обследованные подписали письменное соглашение на участие в исследовании (этический комитет Учебно-научного центра Управления делами Президента Российской Федерации).

Для оценки выраженности вентиляционных нарушений и переносимости физических нагрузок всем больным выполнялось исследование функции внешнего дыхания и тест 6-минутной ходьбы по стандартным методикам.

Измерение центральной гемодинамики выполнялось в условиях блока кардиореанимации ГКБ №51 с использованием мониторной системы HP Viridia 24C (Hewlett-Packard, USA) и аппарата для измерения сердечного вы-

броса методом непрерывной термодилуции (Continuous Cardiac Output) Vigilance II (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA). Катетер Swan-Ganz (777HF8 CCO/SvO₂/CEDV catheter 8FH) устанавливался через подключичный или яремный доступ, по стандартной методике. Проводилось измерения давления в правом предсердии, систолического, диастолического и среднего в правом желудочке, легочной артерии, давление заклинивания, и непрерывное измерение сердечного выброса методом непрерывной термодилуции [2].

Все эхокардиографические исследования были выполнены на ультразвуковом сканере GE Vivid7 Dimension (GE Medical Systems, Horten, Norway), используя M4S (1.5–4.3 МГц) матричный датчик. Двухмерная эхокардиография и доплер-эхокардиография выполнялись по стандартной методике [3, 4].

Всем больным проводили измерения СрДЛА. СрДЛА рассчитывали по методу, предложенному T.Masuyama с соавт. [5], как сумму максимального диастолического градиента легочной регургитации и давления в ПП. По спектрограмме кровотока легочной регургитации измеряли максимальную диастолическую скорость в раннюю диастолу, которая использовалась для расчета по упрощенному уравнению Бернулли максимального диастолического градиента давления в раннюю диастолу. Для этого в постоянно-волновом доплеровском режиме регистрировали спектрограмму кровотока легочной регургитации из парастернального доступа по короткой оси на уровне основания сердца. В случаях, когда не удавалось регистрировать кровоток легочной регургитации из парастернального доступа, использовали позицию по короткой оси из субкостального доступа.

Другим условием расчета СрДЛА методом T.Masuyama с соавт. является определение давления в ПП. Мы определяли давление в ПП исходя из оценки диаметра НПВ и реакции диаметра НПВ во время резкого вдоха пациента. Во всех случаях локация НПВ выполнялась в двухмерном режиме эхокардиографии из субкостального доступа в сечении по длинной оси НПВ. Измерение диаметра НПВ и реакцию его на вдох проводили на расстоянии от 0,5 до 3 см от места впадения в правое предсердие. Оценка давления в ПП проводилась тремя способами.

Первый способ оценки давления в ПП основывался на измерении максимального диаметра НПВ. Если диаметр НПВ превышал 2,0 см, давление в ПП принимали равным 15 мм рт.ст. Если диаметр НПВ составлял 2,0 см и меньше, давление в ПП считали равным 5 мм рт.ст.

Второй способ оценки давления в ПП основывался на изменении максимального диаметра НПВ во время резкого вдоха больного. Если диаметр НПВ на высоте вдоха спадался более чем на половину исходного диаметра, то давление в ПП считали нормальным и принимали за 5 мм рт.ст. Если НПВ на высоте вдоха спадался менее чем на 50% своего диаметра, то давление в ПП считали повышенным и принимали за 15 мм рт.ст.

Третий способ основан на степени дилатации НПВ и ее реакции на резкий вдох. Давление в правом предсердии принимали равным 5 мм рт.ст., если НПВ имеет нормальный диаметр и спадается на вдохе более чем на 50%. Если отсутствует дилатация НПВ и ее реакция на вдох сохранена (спадается более чем на 50%), давление в ПП принимали равным 10 мм рт.ст. В том случае, если имела место дилатация НПВ и она реагировала на вдох,

Таблица 1

ЭхоКГ оценка давления в правом предсердии с учетом диаметра НПВ и его уменьшения на вдохе

Диаметр НПВ (см)	Процент уменьшения диаметра НПВ на вдохе (%)	Среднее ДЛА (мм рт.ст.)
<1,5	100	<5
1,5–2,5	>50	5–10
1,5–2,5	<50	10–15
>2,5	>50	15–20
>2,5 + дилатация печеночной вены	0	>20

спадаясь менее чем на 50%, давление в правом предсердии считали равным 15 мм.рт.ст. Если имела место значительная дилатация НПВ и печеночных вен и отсутствовала реакция НПВ на акт дыхания, давление в ПП принимали за 20 мм рт.ст. (табл. 1.)[4,11].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 6.0 for Windows. Данные представляли в виде средних значений $\pm$ стандартное отклонение. Достоверность различий средних величин определяли по парному критерию t Стьюдента или по критерию Вилкоксона, в зависимости от того, подчинялся количественный признак нормальному распределению или нет. Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p составлял 0,05. Анализ согласия проводили методами, предложенными J.M.Bland и D.G.Altman [6]. Зависимость между абсолютными разностями измерений и размерами измеряемых значений проверяли по корреляции разности к средним измеренных значений. Корреляционный анализ выполняли с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона.

Результаты

Основные клинко-инструментальные данные обследованных больных представлены в табл. 2.

Оценка диаметра НПВ и уменьшения диаметра НПВ во время вдоха оказались возможными у всех 20 больных ХОБЛ. Легочная регургитация была зарегистрирована у 18 больных ХОБЛ, из которых только у 11 (55%) больных удалось адекватно зарегистрировать максимальную скорость легочной регургитации в раннюю диастолу, что является необходимым условием для расчета среднего ДЛА по методу, предложенному T.Masuyama с соавт. [5].

Таблица 2

Основные клинко-инструментальные данные больных хронической обструктивной болезнью легких (n=20)

Показатели	Значения
Возраст, лет	71 $\pm$ 12
Курильщики: да/бросили/нет	12/3/5
Отношение объема форсированного выдоха за 1 сек к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ1/ФЖЕЛ), %	47 $\pm$ 15
Фракция выброса левого желудочка, %	58 $\pm$ 10
Среднее давление в легочной артерии при катетеризации, мм рт.ст.	24 $\pm$ 11

Достоверная корреляция СрДЛА, рассчитанного при катетеризации, была выявлена как для максимального диастолического градиента давления легочной регургитации ($r=0,75$; $p<0,01$), так и для СрДЛА, рассчитанного всеми тремя способами оценки давления в ПП. Для расчета СрДЛА по максимальному диаметру НПВ (способ 1) коэффициент корреляции с инвазивно рассчитанным СрДЛА составил $0,71$ ($p<0,05$), для расчета по реакции на вдох диаметра НПВ (способ 2) $-r=0,75$ ($p<0,01$), и для расчета по диаметру НПВ и по реакции диаметра на вдох (способ 3) $-r=0,67$ ($p<0,05$).

При оценке согласованности измерений СрДЛА, выполненных инвазивно и эхокардиографически, средняя разность между измерениями составила $2,8\pm 8,6$ для СрДЛА, рассчитанного по максимальному диаметру НПВ, $2,8\pm 8,3$ для СрДЛА, рассчитанного реакции диаметра НПВ на вдохе и $7,8\pm 9,1$ для ДЛА, рассчитанного по диаметру НПВ и его реакции на вдох.

При корреляционном анализе выявлена достоверная зависимость разности измерений от величины СрДЛА только для СрДЛА, рассчитанного по диаметру НПВ и его реакции на вдох (способ 3, $r=0,60$; $p<0,05$), что указывает на увеличение степени переоценки результатов инвазивного исследования при увеличении СрДЛА этим способом.

Отклонения от значений СрДЛА, рассчитанных инвазивно, на 10 мм рт.ст. и более наблюдались у 5 больных при использовании для оценки давления в ПП диаметра НПВ и его реакции на вдох (способ 3), у 3 больных при использовании для оценки давления в ПП только максимального диаметра НПВ (способ 1) и у 2 больных при использовании для оценки давления в ПП реакции НПВ на вдох (способ 2).

Обсуждение

Эхокардиографическая оценка давления в ПП по НПВ позволяла определить давление в ПП у всех обследованных нами больных. Основным ограничением для расчета СрДЛА являлось измерение максимальной диастолической скорости легочной регургитации, которую удалось выполнить только у 55% обследованных. Это подтверждается результатами других исследований. Так, в исследовании B.Ristow с соавт. [7] из 741 обследованных конечный диастолический градиент легочной регургитации удалось зарегистрировать у 454 (65%). Следует отметить, что регистрация максимальной скорости регургитации, а именно такая задача стояла в нашем исследовании, всегда представляет наибольшие трудности. Видимо, поэтому доля больных с адекватной регистрацией максимальной диастолической скорости легочной регургитации составила только 55%.

В ряде исследований была продемонстрирована умеренная и сильная корреляция между давлением в ПП и разнообразными характеристиками НПВ [89, 10]. Нами была продемонстрирована достоверная корреляция СрДЛА, рассчитанного при катетеризации, со СрДЛА, рассчитанным всеми 3 использованными нами способами оценки давления в ПП по НПВ. Целью нашего исследования являлось изучение точности оценки параметров НПВ для расчета СрДЛА. Нам представляется оправданным такой подход, так как именно давление в ЛА является искомой величиной, а не давление в ПП, которое выступает только одним из слагаемых при расчете давления в ЛА.

В настоящее время в эхокардиографии при оценке давления в ПП на основе показателей НПВ используются два подхода: бинарный и градационный. При бинарном подходе по результатам оценки какого-либо показателя НПВ давление в ПП принимают нормальным (5 мм рт.ст.) или повышенным (15 мм рт.ст.). Именно такой подход использован для диаметра НПВ и реакции диаметра на вдох. Градационный подход позволяет определить несколько градаций давления в ПП с шагом в 5 мм рт.ст., исходя из совокупной оценки как диаметра НПВ, так и реакции диаметра на вдох (см. табл. 1). Хотя градационный подход используется в клинической практике и фигурирует в руководствах по эхокардиографии, данные, подтверждающие точность этого метода, минимальны, а точность выделения градаций давления в ПП оценивалась лишь однажды [11, 12, 4]. При этом точность оценки давления в ПП градационным способом по параметрам НПВ составила только 43% [12]. В нашем исследовании, как и в исследовании J.M.Brennan с соавт., точность оценки СрДЛА на основе градационного подхода оказалась наименьшей при сравнении с бинарным подходом. Это выражалось в большей средней разности между измерениями СрДЛА инвазивным и доплеровским способами и в большей частоте отклонений на 10 мм и более от инвазивно измеренного СрДЛА при использовании градационного подхода. Однако отсутствие достоверных различий в точности оценки СрДЛА градационным подходом по сравнению с бинарным не позволяет нам утверждать большую точность последнего подхода, хотя эта тенденция явно прослеживается. Причиной отсутствия достоверных различий является небольшое количество обследованных нами пациентов, что и является основным ограничением нашего исследования.

В нашем исследовании показана достоверная зависимость разности измерений от величины СрДЛА только в случае использования градационного подхода для расчета СрДЛА ($r=0,60$; $p<0,05$). Эти данные указывают на увеличение степени переоценки СрДЛА по мере его увеличения при использовании градационного подхода. Для бинарных подходов такой зависимости установлено не было, что позволяет предполагать оценку СрДЛА этими способами более точной, особенно у больных с легочной гипертензией.

Градационный подход позволяет оценить не всех пациентов. В традиционно используемой градационной шкале (см. табл. 1) отсутствуют градации для пациентов с маленьким диаметром НПВ и отсутствием адекватного уменьшения диаметра НПВ, а также для пациентов с широкой НПВ с уменьшением диаметра НПВ более чем на 50%. По данным J.M.Brennan с соавт., число таких пациентов составляло 15% [12].

Немаловажным является и то, что бинарный подход с практической точки зрения проще градационного. Все эти обстоятельства говорят в пользу простой бинарной оценки диаметра НПВ или реакции диаметра НПВ во время резкого вдоха по сравнению с градационным подходом для расчета СрДЛА у больных ХОБЛ.

Выводы

1. У всех больных хронической обструктивной болезнью легких возможна оценка давления в правом предсердии по параметрам нижней полой вены.

2. Для расчета среднего давления в легочной артерии у больных хронической обструктивной болезнью легких можно ограничиться оценкой диаметра нижней полой вены и реакцией диаметра на резкий вдох.

3. Градационная оценка давления в правом предсердии с шагом в 5 мм рт.ст., исходя из совокупного учета диаметра нижней полой вены, и реакции диаметра на вдох, не увеличивает точность оценки среднего давления в легочной артерии у больных хронической обструктивной болезнью легких.

Литература

1. Kircher B.J., Himelman R.B., Schiller N.B. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol*. — 1990. — Vol. 15. — P. 493–496.
2. Oudiz R.J., Langleben D. Cardiac catheterization in pulmonary arterial hypertension: an updated guide to proper use. *Advances in Pulmonary Hypertension*. — 2005. — Vol. 4. — P. 15–25.
3. Lung R., Biering M., Devereux R. et al. Recommendation of chamber quantification. *Eur J Echocardiography*. — 2006. — Vol. 7. — P. 79–108.
4. Otto C.M. *Textbook of clinical echocardiography*. 3-rd ed. Elsevier. — Philadelphia. — 2004. — 541 p.
5. Masuyama T., Kodama K., Kitakabe A., Sato H., Nanto H., Inoue M. Continuous-wave Doppler echocardiographic detection of pulmonary regurgitation and its application to noninvasive estimation of pulmonary artery pressure. *Circulation*. — 1986. — Vol. 74. — P. 484–492.
6. Bland J.M., Altman D.G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. — 1986. — Vol. 1 (8476). — P. 307–310.
7. Ristow B., Ahmed S., Wang L. et al. Pulmonary Regurgitation End-diastolic Gradient Is a Doppler Marker of Cardiac Status: Data from the Heart and Soul Study. *J Am Soc Echocardiogr*. — 2005. — Vol. 18. — P. 885–891.
8. Nagueh S.F., Kopelen H.A., Zoghbi W.A. Relation of mean right atrial pressure to echocardiographic and Doppler parameters

of right atrial and right ventricular function. *Circulation*. — 1996. — Vol. 93. — P. 1160–1169.

9. Goldberger J.J., Himelman R.B., Wolfe C.L., Schiller N.B. Right ventricular infarction: recognition and assessment of its hemodynamic significance by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. — 1991. — Vol. 4. — P. 140–146.

10. Kircher B.J., Himelman R.B., Schiller N.B. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol*. — 1990. — Vol. 66. — P. 493–496.

12. Mintz G.S., Kotler M.N., Parry W.R., Iskandrian A.S., Kane S.A. Real-time inferior vena caval ultrasonography: normal and abnormal findings and its use in assessing right-heart function. *Circulation*. — 1981. — Vol. 64. — P. 1018–1025.

13. Moreno F.L., Hagan A.D., Holmen J.R., Pryor T.A., Strickland R.D., Castle C.H. Evaluation of size and dynamics of the inferior vena cava as an index of right-sided cardiac function. *Am J Cardiol*. — 1984. — Vol. 53. — P. 579–585.

14. Nakao S., Come P.C., McKay R.G., Ransil B.J. Effects of positional changes on inferior vena caval size and dynamics and correlations with right-sided cardiac pressure. *Am J Cardiol*. — 1987. — Vol. 59. — P. 125–132.

15. Ommen S.R., Nishimura R.A., Hurrell D.G., Klarich K.W. Assessment of right atrial pressure with 2-dimensional and Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and echocardiographic study. *Mayo Clin Proc*. — 2000. — Vol. 75. — P. 24–29.

16. Pepi M., Tamborini G., Galli C. et al. A new formula for echo-Doppler estimation of right ventricular systolic pressure. *J Am Soc Echocardiogr*. — 1994. — Vol. 7. — P. 20–26.

17. Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. Издательский дом Видар. — М. — 2008. — 512 с.

18. Brennan J.M., Blair J.E., Goonewardena S. et al. Reappraisal of the Use of Inferior Vena Cava for Estimating Right Atrial Pressure, *J Am Soc Echocardiogr*. — 2007. — Vol. 20. — P. 857–861.

Диагностика синкопальных состояний на догоспитальном этапе

Л.Л. Стажадзе, В.Р. Максимов, Н.А. Буланова, М.Б. Базарова, Н.М. Беркович
ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

В статье освещается проблема диагностики синкопальных состояний на догоспитальном этапе. Описаны основные виды синкопальных состояний в соответствии с патогенетической классификацией, их клинические проявления, вопросы дифференциальной диагностики. Приведены данные по распространенности и прогностической значимости синкопальных состояний, а также основные направления лечения.

Ключевые слова: синкопе; синкопальное состояние; обморок.

The article discusses problems of diagnostics of syncopal states at the pre-hospital stage. Main types of syncopal states according to pathogenetic classification, their clinical manifestations, differential diagnostics are discussed as well. The article also presents data on how far syncopal states are spread and what is their prognostic value. It also describes main directions in their treatment.

Key words: syncope; syncopal states; loss of consciousness.

По данным Фремингемского исследования, встречаемость синкопальных состояний составляет 7,2 % на 1000 человеко-лет. У пожилых встречаемость за год может достигать 6%, с частотой рецидивирования до 30 %.

При определенных условиях синкопе может привести к дополнительным повреждениям (переломы при падении, автокатастрофы и т.д.) Кроме того, рецидивирующие синкопе значительно ухудшают качество жизни пациентов.

Синкопальное состояние определяется как синдром, характеризующийся следующим: является преходящим, сопровождается потерей сознания, как правило сопровождается падением, развивается быстро, возвращение сознания спонтанное, полное и обычно быстрое.

Основной механизм развития синкопального состояния — преходящая мозговая гипоперфузия. Перфузионное давление в головном мозге зависит от системного АД. Соответственно, факторы, снижающие сердечный выброс или общее периферическое сопротивление, приводят к снижению АД и, соответственно, перфузии головного мозга и могут быть причиной синкопального состояния.

Снижение сердечного выброса возможно при бради-, тахикардии, патологии клапанов сердца а также при снижении венозного возврата (преднагрузки) — за счет уменьшения объема циркулирующей крови (ОЦК), депонирования крови на периферии.

Периферическое сосудистое сопротивление снижается при следующих состояниях: выраженная вазодилатация, тепловой стресс, ортостатическая гипотензия — нарушение способности повышать сосудистый тонус в ортостазе, прием вазодилататоров, при вегетативной нейропатии.

Органические заболевания сердца — наиболее важный предиктор общей смертности и внезапной смерти у больных с синкопе. При органических заболеваниях сердца, независимо от причины синкопе, прогноз определяется как неблагоприятный. Благоприятным считается прогноз у молодых, здоровых пациентов с нормальной

ЭКГ, при нейрогенных синкопе (рефлекторных и при ортостатической гипотензии), а также при неизвестной причине синкопе.

Классификация

Синкопальное состояние должно дифференцироваться от других, «несинкопальных состояний», которые также ведут к преходящей потере сознания.

Патофизиологическая классификация основана на основных причинах преходящей потери сознания.

1. Синкопальные состояния.

1. Рефлекторные синкопе — следствие рефлекторных вегетативных реакций в виде активации парасимпатической и угнетения симпатической нервной системы с развитием вазодилатации и брадикардии на фоне резкого снижения общего периферического сосудистого сопротивления, снижением АД и сердечного выброса. Обычно возникают в положении стоя, редко — в положении сидя.

— Вазовагальный обморок — обычно провоцируется страхом, стрессом, болью, чаще встречается среди здоровых молодых людей.

— Синокаротидный

— Ситуационный — развивается при определенных ситуациях: острое кровотечение; кашель, чихание; глотание; дефекация; висцеральная боль; мочеиспускание; после нагрузки; после еды; игра на духовых инструментах; поднятие тяжестей;

— Глоссофарингеальная невралгия

2. Синкопе при ортостатической гипотензии (ОГ):

Может развиваться в результате расстройства функции вегетативной НС: первичная вегетативная недостаточность, вторичная вегетативная недостаточность (диабетическая нейропатия, нейропатия при амилоидозе); при лекарственной и алкогольной ОГ; при уменьшении ОЦК, кровотечении, диарее, болезни Аддисона.

3. Аритмические синкопе:

Причиной может быть брадикардия (при патологии синусового и атриовентрикулярного узлов), тахикардии

наджелудочковой и желудочковой, врожденных синдромах (удлиненного QT, Бругада), нарушении функции пейсмейкера, кардиовертера—дефибриллятора, в результате проаритмогенного эффекта лекарств.

4. Кардиальные синкопе:

Могут развиваться при заболеваниях клапанов сердца, остром инфаркте миокарда/ишемии, обструктивной кардиомиопатии, миксоте предсердия, расслаивающей аневризме аорты, заболеваниях перикарда/тампонаде, ТЭЛА/легочной гипертензии.

5. Цереброваскулярные

II: Несинкопальные состояния:

1. Сопровождающиеся полной или частичной потерей сознания: при метаболических нарушениях (гипоксия, гипервентиляция, гипогликемия), при эпилепсии, интоксикации, вертебро-базиллярных транзиторных ишемических атаках (ТИА).

2. Состояния без нарушения сознания: падения, без потери сознания; катаплексия; дроп-атаки; психогенные «псевдо-синкопе» (вымышленные расстройства, симуляция, конверсивная истерия); каротидные ТИА;

Диагностика синкопального состояния на основании данных первичного осмотра

При первичном осмотре больного с синкопальным или похожим на синкопальное состоянием, необходимо постараться ответить на три основных вопроса. Это синкопе или не синкопе? Есть у больного сердечно-сосудистое заболевание или нет? Были ли синкопе в анамнезе? Обязательны: регистрация ЭКГ, измерение АД в положении лежа на спине и в вертикальном положении.

При сборе анамнеза необходимо уточнить информацию:

1) Об обстоятельствах перед развитием синкопе: положение больного (лежал, сидел, стоял); занятие (лежал, во время или после нагрузки); ситуация (мочеиспускание, дефекация, кашель, глотание); предрасполагающие факторы: переполненное или душное помещение, длительное стояние, период после приема пищи; ускоряющие факторы: страх, выраженная боль, движения в шейном отделе позвоночника

2) Об обстоятельствах, сопровождавших начало синкопе: тошнота, рвота, чувство похолодания конечностей, пот, аура, боль в шее, плечах

3) Непосредственно о синкопе (если есть очевидцы, свидетели): цвет кожных покровов (цианоз, бледность), длительность потери сознания, движения (судороги), прикусывание языка

4) Об обстоятельствах окончания синкопе (возвращения сознания): тошнота, рвота, чувство холода, спутанность сознания, боли в мышцах, цвет кожных покровов, раны

При рецидивирующих синкопальных состояниях необходимо уточнить их количество и длительность. Для определения причины синкопе важно уточнить: сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, в том числе наследственные аритмии, неврологические заболевания (болезнь Паркинсона, эпилепсия, нарколепсия), другие заболевания

(диабет и пр.) а также принимаемые лекарства (гипотензивные, антидепрессанты и т.д.).

Нейрогенный синкопе (рефлекторный или связанный с ортостатической гипотензией) можно предполагать, если отсутствует сердечно-сосудистое заболевание и есть длительный анамнез синкопе. Часте нейрогенные синкопе развиваются после внезапного неожиданного неприятного звука, запаха или зрелища, при длительном стоянии или пребывании в переполненном людьми, душном помещении, во время или после еды, при поворотах головы, давлении на каротидный синус, могут развиваться после физической нагрузки. Характерны тошнота или рвота при синкопе.

Вазовагальный синкопе диагностируется, если есть предрасполагающие факторы: страх, выраженная боль, эмоциональный стресс, длительное вертикальное положение — и есть типичные предвестники.

Ситуационный синкопе диагностируется, если происходит в течение или сразу после мочеиспускания, дефекации, кашля, глотания.

Ортостатический синкопе диагностируется, если есть документированное подтверждение ортостатической гипотензии, связанной с синкопе или пресинкопе.

При кардиогенном генезе синкопе, в анамнезе есть сердечно-сосудистое заболевание. Характерно развитие синкопе во время физической нагрузки или в положении лежа на спине, ощущение сердцебиения перед потерей сознания.

При аритмогенном синкопе на ЭКГ могут регистрироваться: блокады ножек пучка Гиса, АВ блокада 2-й степени типа Мобитц I, синусовая брадикардия < 50 уд/мин., синдромы предвозбуждения, удлинение QT интервала. Возможны аритмическая дисплазия ПЖ или синдром Бругада в анамнезе, подозрение на желудочковую тахикардию (хроническая сердечная недостаточность или неустойчивая желудочковая тахикардия в анамнезе).

Синкопе, связанный с аритмией, диагностируется, если на ЭКГ есть: синусовая брадикардия < 40 уд/мин., или повторяющиеся эпизоды сино-атриальной блокады или синусовые паузы > 3 секунд; атриовентрикулярная блокада Мобитц II 2-й степени или АВ блокада 3-й степени; альтернирующая блокада левой или правой ножки пучка Гиса; пароксизмальная тахикардия (наджелудочковая или желудочковая); нарушение работы искусственного водителя ритма с паузами.

Синкопе вследствие ишемии миокарда диагностируется, если есть клиника и ЭКГ данные.

Основные признаки не синкопе:

Таблица 1

Дифференциальный диагноз эпилепсии и синкопальных состояний

	Похоже на эпилепсию	Похоже на синкопе
Находки во время потери сознания (со слов очевидцев)	Пролонгированные тонические и клонические судороги, начало которых совпадает с потерей сознания. Гемилатеральные клонические судороги Прикус языка	Тонические и клонические судороги, всегда недлительные (<15 сек.) и начинаются после потери сознания
Симптомы перед потерей сознания	Аура (например странный запах)	Тошнота, рвота, дискомфорт в животе, чувство холода или жара
Симптомы после потери сознания	Пролонгированная путаница в сознании Боль в мышцах	Обычно недлительные Тошнота, рвота, бледность

— Дезориентация более 5 мин после приступа (свойственна эпилепсии, табл. 1);

— Продолжительные (более 15 сек.) тонико-клонические судороги, развившиеся с начала приступа (свойственны эпилепсии);

— Частые приступы с обилием соматических жалоб без признаков органического поражения сердца (свойственны психическим заболеваниям);

— Связь с головокружением, дизартрией, диплопией (свойственны транзиторным ишемическим атакам).

Клиническая значимость синкопальных состояний и прогноз:

Рецидивирование синкопальных состояний составляет около 35% за 3 года, рецидивирующие синкопе значительно ухудшают качество жизни пациентов.

Органические заболевания сердца — наиболее важный предиктор общей смертности и внезапной смерти у больных с синкопе. При органических заболеваниях сердца, независимо от причины синкопе, прогноз определяется как неблагоприятный.

Для определения риска неблагоприятного прогноза имеют значение следующие факторы:

— Возраст более 45 лет

— Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе

— Желудочковые нарушения ритма сердца в анамнезе

— Изменения на ЭКГ

Нарушения ритма сердца или смерть в течение года развиваются у 4–7% больных без вышеприведенных факторов риска и у 58–80% больных с тремя и более факторами риска.

Литература

1. Сумин С.А. Неотложные состояния. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство». — 2002. — 656 с.

2. Руководство для врачей скорой медицинской помощи. Под ред. В.А. Михайловича, А.Г. Мирошниченко.—3-е изд., СПб.: Невский диалект. — 2005. — 704 с.

3. Brignole M., Alboni P., Benditt D.G. et al. Guidelines on Management (Diagnosis and Treatment) of Syncope — Update 2004. *Europace*. — 2004. — Vol. 6. — P. 467–537.

Возможности КТ-артрографии при травме коленного сустава

П.А. Филистеев, И.Ю. Насникова, С.П. Морозов

ФГУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ

Магнитно-резонансная томография (МРТ) в настоящее время занимает лидирующее положение в диагностике повреждения внутренних структур коленного сустава. Прогресс компьютерной томографии (КТ), а именно появление многосрезовых компьютерных томографов с субмиллиметровой толщиной среза сделали возможным использовать мультиспиральную КТ (МСКТ) после интраартикулярного введения йодсодержащего контрастного препарата для выявления повреждений связок и менисков. Целью данной статьи является определение места КТ-артрографии в диагностическом алгоритме пациентов с травмой коленного сустава.

Ключевые слова: КТ-артрография, виртуальная артроскопия.

Magnetic resonance (MR) imaging is the dominant imaging technique for evaluating internal derangements of the knee. Developments in spiral computed tomographic (CT) technology with multi-detector arrays that enable submillimeter spatial resolution raised the question of the potential use of multi-detector spiral CT scanning after intraarticular injection of iodinated contrast material for the assessment of meniscal and ligamentous lesions. The purpose of this article is to determine the role of CT arthrography in patients with knee joint trauma.

Keywords: CT arthrography, virtual arthroscopy.

Травмы опорно-двигательного аппарата занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости населения и имеют тенденцию к постоянному росту. В настоящее время в большинстве развитых стран мира частота этой патологии у взрослых составляет 10–11 случаев на 100 человек. Наиболее частой локализацией повреждений является коленный сустав, несущий основную физическую нагрузку в процессе жизнедеятельности человека. Так, в 2007 Национальная Университетская Спортивная Ассоциация (NCAA) представила данные о 182 000 повреждений (более чем 1 миллион спортивных отчетов за 16-летний период времени), при анализе которых больше чем 50 % всех повреждений приходились на нижние конечности, а одним из наиболее травмируемых суставов являлся коленный сустав. Важно отметить, что большая часть обращений в связи с травмой коленного сустава (более 80%) требует лечения в условиях стационара, причем более 60% госпитализированных — люди трудоспособного возраста (1). В качестве основного метода специализированной ортопедической хирургии используется артроскопическое вмешательство на коленном суставе (2), выполнение которого должно быть обосновано. Кроме того, нераспознанные и поздно диагностированные травмы коленного сустава плохо поддаются лечению и приводят к длительной потере трудоспособности. Соответственно, существенно возрастают требования к своевременной и точной диагностике повреждений коленного сустава.

В распознавании травматических повреждений костно-суставной системы, в том числе и коленного сустава, широко используется рентгенография, вследствие сложившейся традиции и доступности. С ее помощью можно выявить сужение суставной щели, переломы и костные опухоли. Однако чувствительность рентгеног-

рафии при визуализации таких анатомических структур, как связочный аппарат, фиброзный и гиалиновый хрящи, мышечная и жировая ткани, а также синовиальные оболочки, неудовлетворительна. КТ коленного сустава имеет ограниченные возможности в выявлении патологии внутрисуставных структур (3–4) и применяется в основном для уточнения характера переломов. Магнитно-резонансная томография (МРТ) занимает первое место среди методов неинвазивной диагностики при боли в области коленного сустава. Этому способствует высокая мягкотканая контрастность метода, возможность выполнения исследования в различных плоскостях, стандартизованные и воспроизводимые протоколы исследования (4–6). Однако и МРТ, помимо традиционных противопоказаний, связанных с физическими основами метода, имеет свои ограничения. Так, например, имеется существенная вариабельность диагностической эффективности МРТ в оценке внутрисуставных структур: по данным ряда исследователей точность, диагностики разрыва передней крестообразной связки (ПКС) на основании клинических симптомов достигает 100%, а на основании МРТ — не превышает 90% (7); при этом, по разным данным, чувствительность МРТ в диагностике разрыва ПКС варьирует от 55 до 90% (8). В случае гипер- и гиподиагностики патологии коленного сустава по данным МРТ возникает целый ряд проблем с выбором тактики лечения.

Быстрое развитие технологий с появлением спиральной и мультиспиральной КТ (МСКТ) с субмиллиметровой толщиной среза, временем сканирования в несколько секунд, возможностью мультипланарных 3d и 4d реконструкций позволяет по многим параметрам сопоставить МСКТ и МРТ (9). Интраартикулярное введение контрастного препарата делает возможным с помощью

компьютерной томографии визуализировать крестообразные связки, мениски, суставной хрящ. Диагностическая точность КТ-артрографии в определении повреждений внутрисуставных структур по некоторым данным практически не уступает МРТ (10–12). Другие исследования подтверждают высокую точность КТ-артрографии в диагностике повреждений менисков (особенно нестабильных разрывов) и суставного хряща, в то время как результаты повреждения ПКС остаются неудовлетворительными (13). Кроме того, имеется возможность построения 3d и даже 4d изображений, проведение виртуальной артрографии для предоперационного планирования или неинвазивного изучения внутрисуставной анатомии (14–15).

В лучевой диагностике происходит постепенная замена принципа обследования «от простого к сложному» на принцип «наибольшей информативности», что в свою очередь приводит к формированию новых алгоритмов обследования при травмах коленного сустава.

С учетом вышеизложенного, целью настоящей публикации является демонстрация возможностей и места КТ-артрографии в диагностическом алгоритме при травме коленного сустава.

Методика

КТ-артрография коленного сустава проводится в положении пациента лежа на спине после предварительной подготовки, включающей в себя внутрисуставное введение 30–40 мл раствора неионного йодсодержащего контрастного препарата. Для пункции чаще всего используются верхнелатеральные отделы коленного сустава. При наличии выпота в суставе необходимо осуществить его предварительную эвакуацию. Далее пациентам предлагается ходить в течение 15 минут или, при наличии противопоказаний, сгибать и разгибать ногу в коленном суставе. Для уменьшения объема сумок коленного сустава и соответственно более выраженного контрастирования его центральной части производится бинтование эластичным бинтом супрапателлярных отделов. Исследование проводится с наименьшей коллимацией среза, рекомендуется выполнять сканирование при согнутом до 15° коленном суставе для увеличения расстояния между менисками и суставным хрящом, а также лучшего распространения контрастного препарата по ходу ПКС. Для оценки используются алгоритмы реконструкции «высокого разрешения» и «мягкий».

Диагностические возможности

Постоянное усовершенствование технологии КТ, улучшение пространственного разрешения, увеличение времени сканирования и, главным образом, возможность мультипланарных реконструкций позволяет получать изображения, сопоставимые по качеству с высокопольной МР-томографией. Так, диагностическая эффективность КТ-артрографии в патологии менисков и суставного хряща сопоставима с МРТ в большинстве исследований. В то же время, из-за принципиально разной физической основы методов, полученные при КТ-артрографии изображения имеют несколько важных отличий по сравнению с МРТ. Одно из них состоит в особенностях визуализации ПКС и менисков на фоне окружающей синовиальной ткани. В МРТ существует естественный высокий контраст между гипоинтенсив-

ными менисками или связками и окружающей интраартикулярной синовиальной жировой клетчаткой, а в КТ-артрографии источником этого «контраста» является введенный в сустав йодсодержащий препарат. Таким образом, существует опасность пропустить разрыв связок и менисков или принять контрастный препарат по ходу синовиальных разрастаний за повреждение мениска.

Требуется определенный опыт в чтении КТ-артрографических изображений и тщательное соблюдение техники исследования для получения высоких результатов диагностики. В некоторых случаях бывает полезно получить раздельное по серошкальной шкале изображение связок, менисков и жира, меняя уровень и ширину окна.

Другой особенностью КТ-артрографии является высокая естественная контрастность костной ткани, что позволяет с легкостью выявлять переломы костей.

Одним из главных достоинств КТ-артрографии является превосходная визуализация суставного хряща между высококонтрастной костной тканью и введенным раствором. Также к преимуществам КТ-артрографии следует отнести возможность с высокой степенью вероятности дифференцировать внутрименисковую дегенерацию от разрыва мениска: дегенеративные изменения из-за отсутствия нарушения целостности мениска не будут сопровождаться внутрименисковым распространением контрастного препарата.

Виртуальная артроскопия представляет собой дополнительный способ визуализации и оценки структур коленного сустава при проведении КТ-артрографии. Изображения, полученные при виртуальной артроскопии, похожи на реальные изображения связок и менисков, выявляемых травматологами во время инвазивного артроскопического вмешательства.

В то же время при виртуальной артроскопии возникают объективные сложности с оценкой паракапсулярных отделов менисков, с навигацией ПКС в бедренном сегменте. Кроме того, учитывая неомогенное контрастирование синовиальной полости, четкое изображение внутрисуставных структур может быть получено не во всех случаях. Тем не менее, в нескольких исследованиях при проведении КТ-артрографии виртуальную артроскопию использовали как самостоятельную методику оценки повреждений менисков и ПКС (15,16). Результаты диагностики с помощью виртуальной артроскопии и традиционного анализа мультипланарных реконструкций практически не отличались.

Результаты

В целях определения диагностических возможностей КТ-артрографии было проведено проспективное исследование на базе 1 диагностического центра с января 2009 по март 2010 года. Всем пациентам с травмой коленного сустава выполнялась магнитно-резонансная и компьютерная томография. Исследования выполнялись в один день с интервалом в 2–4 часа. На первом этапе проводилось МРТ коленного сустава на высокопольном МР-томографе (GE Signa Hdxt 3 Тесла). Исследование выполнялось в трех плоскостях в режимах T1, T2 и протонно-взвешенных изображений с использованием программ жироподавления.

На втором этапе проводилась КТ-артрография на 64-срезовом компьютерном томографе (GE VCT Light

Чувствительность, специфичность, вероятность болезни при положительном диагнозе, вероятность болезни при отрицательном диагнозе в диагностике разрывов менисков и ПКС

	Медиальный мениск	Латеральный мениск	Передняя крестообразная связка
Параметры	значение, %	значение, %	значение, %
чувствительность	83	75	60
специфичность	100	87,5	100
вероятность болезни при положительном диагнозе	100	75	100
вероятность болезни при отрицательном диагнозе	88,9	87,5	75

Таблица 1

Таблица 2

«Диагностическое согласие» между врачами-рентгенологами в оценке разрывов ПКС и менисков, Каппа-статистика

Разрывы передней крестообразной связки			
разрыв ПКС	врач 1 и 2	врач 1 и 3	Врач 2 и 3
К	1	0,78	0,78
сила связи	очень высокая	высокая	высокая
Разрывы медиального мениска			
	врач 1 и 2	врач 1 и 3	врач 2 и 3
К	1	1	1
сила связи	очень высокая	очень высокая	очень высокая
Разрывы латерального мениска			
	врач 1 и 2	врач 1 и 3	врач 2 и 3
К	0,74	0,67	1
сила связи	высокая	высокая	очень высокая

Speed) с коллимацией среза 0,625мм после внутрисуставного введения 40 мл 50% раствора йодсодержащего контрастного препарата и соответствующей подготовки.

На третьем этапе был проведен анализ диагностической эффективности КТ-артрографии по сравнению с МРТ (со стратификацией по внутрисуставным структурам). Полученные результаты независимо друг от друга оценивали 3 врача-рентгенолога, прошедшие дополнительную подготовку по костно-суставной радиологии. Основные показатели, характеризующие точность метода КТ-артрографии в определении патологии ПКС и менисков, были проанализированы для 3 специалистов с последующим определением средних значений. Чувствительность, специфичность, вероятность болезни при положительном диагнозе, вероятность болезни при отрицательном диагнозе в оценке ПКС, медиального и латерального мениска представлены в таблице 1. Чувствительность КТ-артрографии в диагностике повреждений ПКС составила 60%, специфичность – 100%, для медиального мениска 83% и 100% соответственно, для латерального мениска – 75% и 87,5% соответственно.

В исследовании были также проанализированы случаи расхождения диагнозов у врачей-рентгенологов, результаты оценивались попарно с использованием Каппа-статистики. Диагностическое «согласие» между врачами-рентгенологами в оценке разрывов менисков и

ПКС резюмировано в таблице 2. Значения Каппа варьировали от 0,78 до 1 для разрывов ПКС, от 0,67 до 1 для диагностики разрывов латерального мениска, были равны 1 для диагностики разрывов медиального мениска. Сила связи была «высокой» для повреждений ПКС и латерального мениска и «очень высокой» для диагностики повреждений медиального мениска.

Нормальные мениски при КТ-артрографии характеризуются правильной формой, ровными контурами и однородно низкой плотностью. КТ-артрография позволяет устанавливать неровность и деформацию контура мениска, периферическое отделение от капсулы, конфигурацию и тип разрыва мениска.

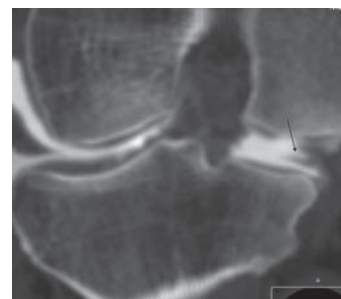
Деформация контура мениска сопровождается его уплощением, зазубренностью, укорочением и другими изменениями формы. Периферическое отделение от капсулы визуализируется при наличии затека контрастного препарата между капсулой сустава и периферическими отделами мениска (после исключения возможности нормального анатомического варианта прикрепления мениска для данного пациента). Подтверждением разрыва мениска является выявление зоны «затекания» контрастного препарата внутрь мениска (рис. 1), а также выявление смещенного фрагмента мениска (рис. 2). Нестабильные разрывы менисков при КТ-артрографии определяются легче, чем стабильные. Такой косвенный признак разрыва мениска при

МРТ, как параменисковая киста при КТ-артрографии, не имеет существенного диагностического значения, так как может быть выявлен не во всех случаях. В целом, КТ-артрография уже на основании полученного материала показала высокие возможности в выявлении патологии менисков, что совпадает с данными многих исследований (11–12, 17–18).

Передняя крестообразная связка в норме при КТ-артрографии визуализируется как линейная гиподенсная структура, которая начинается от заднего отдела



а



б

Рис. 1. КТ-артрография пациента 40 лет, характер травмы – неловкое движение. Сакральная и фронтальная реконструкция. Определяется деформация заднего рога медиального мениска с гиперденсной горизонтальной линией, уходящей внутрь мениска – сложный разрыв.

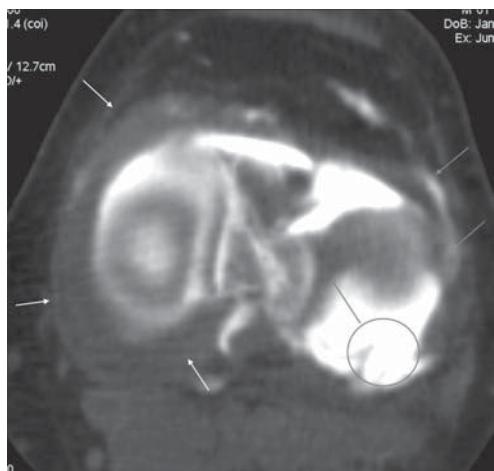


Рис. 2. КТ-артрография пациентки 50 лет. Парааксиальная реконструкция в плоскости менисков. Визуализируется интактный медиальный мениск (белые стрелки), разрыв латерального мениска по типу «ручки лейки» с отрывом и дислокацией заднего рога в центральные отделы сустава (красные стрелки).

латерального мыщелка бедра и прикрепляется кпереди и латерально от переднего межмыщелкового возвышения. Учитывая возможность реконструкции в любой плоскости, в том числе по ходу связки, при КТ-артрографии в отличие от МРТ всегда удастся получить изображение ПКС на всем протяжении. Тем не менее диагностика повреждений ПКС при КТ-артрографии является сложной задачей и требует тщательного соблюдения техники проведения исследования. Диагноз частичного разрыва ПКС может быть выставлен в случае утолщения, разволокненности связки при сохранении ее анатомической целостности (рис. 3).

Следует заметить, что именно с определением частичного повреждения ПКС возникло наибольшее количество расхождений и диагностических ошибок у врачей-рентгенологов, принимавших участие в исследовании. Этим объясняется полученная низкая чувствительность КТ-артрографии в определении повреждения ПКС по сравнению с МРТ. На наш взгляд, это связано с отсутствием такого важного признака повреждения связки при КТ-артрографии, как ее отек, выявляющийся на МРТ в виде зоны повышения сигнала на T2 и PD взвешенных



Рис. 3. КТ-артрография, реконструкция по ходу ПКС в парафронтальной плоскости. Обращает на себя внимание разволокнение ПКС в бедренном сегменте с «депо» контрастного препарата по ходу волокон связки, что соответствует ее частичному повреждению.



Рис. 4. КТ-артрография. В области межмыщелкового возвышения визуализируется разволокненная дислоцированная ПКС – полный разрыв.

изображениях. Учитывая огромную анатомическую вариабельность размеров и толщины ПКС, достоверно высказать о ее частичном повреждении при отсутствии затекания контрастного препарата в зоне поврежденных волокон по данным КТ-артрографии затруднительно.

Как и при МРТ, прямыми признаками полного разрыва связки по данным КТ-артрографии являлись ее полный перерыв, конфигурация по типу аморфной массы, визуализация смещенной культи (рис. 4).

При КТ-артрографии полные разрывы связок как правило сопровождалась четкой демаркационной линией в виде полоски контрастного препарата на границе разрыва, что и позволяло поставить диагноз в большинстве случаев.

Наиболее часто наблюдались разрывы связки в среднем и бедренном сегменте. В последнем случае удалось четко проследить наличие контрастного препарата между мыщелком бедренной кости в зоне прикрепления связки и проксимальными отделами ПКС, что подтверждало ее полный отрыв от бедра (рис. 5).

По результатам данного исследования нельзя дать однозначного ответа о возможностях КТ-артрографии в диагностике повреждений ПКС, учитывая небольшое количество обследованных, отработку методики исследования и интерпретации полученных данных.

Повреждения медиальной и латеральной коллатеральной связок могут быть распознаны по их утолщению

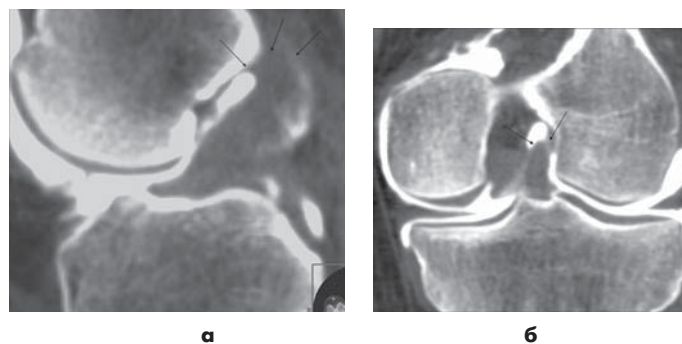


Рис. 5. КТ-артрография а) и б): реконструкции в плоскости передней крестообразной связки. Определяется нарушение целостности ПКС в бедренном сегменте. Контрастное вещество со всех сторон окружает верхние отделы связки, место ее прикрепления к бедренной кости не прослеживается, что соответствует ее полному разрыву.

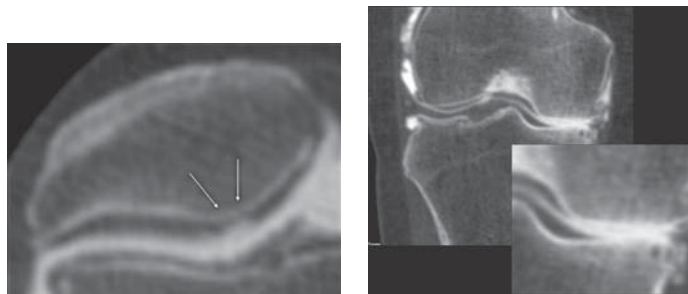


Рис. 6. КТ-артрография пациентки 45 лет. Аксиальное изображение надколенника (а) и фронтальная реконструкция центральных отделов сустава. Определяется выраженное истончение суставного хряща надколенника в центральных отделах на 80%, что соответствует его хондромалиции 3 ст. Хрящевой дефект медиальных мыщелков бедренной и большеберцовой кости с признаками субхондрального остеосклероза и кистами в мыщелке большеберцовой кости – хондромалиция 4 ст.

и разволокнению, а также в ряде случаев по распространению раствора контрастного препарата на область связки. Задняя крестообразная связка в большинстве случаев также поддается оценке, несмотря на фрагментарное контрастирование. Кроме того, разрывы ЗКС встречаются крайне редко и оперируются при наличии клинических проявлений.

КТ-артрография позволяет выявить диффузное и локальное истончение суставного хряща, охарактеризовать остеофиты, зоны субхондрального остеосклероза и кистозной перестройки у больных остеоартрозом (рис. 6). Кроме того, участки хондромалиции при КТ-артрографии легче поддаются количественной оценке, а суставной хрящ удастся выявить на всем протяжении и без артефактов. К недостаткам метода можно отнести невозможность определения 1-ой стадии хондромалиции и структурной оценки гиалинового хряща, что негативно сказывается на способности метода контролировать медикаментозное лечение.

В целом, КТ-артрография по данным литературы имеет более высокую точность в оценке истончения суставного хряща и стадировании остеоартроза.

Возможности КТ-артрографии после оперативного вмешательства

В настоящее время большинство материалов, используемых в ортопедии, являются немагнитными, в связи с чем существенно повысилась информативность МРТ исследования у оперированных пациентов. Кроме того, бесконтрастные рентгенологические методики не позволяют оценить состояние аутоотрансплантата, отличить постоперационные изменения мениска от его разрыва.

Все это привело к использованию магнитно-резонансной томографии в качестве основной диагностической методики после артроскопических вмешательств на коленном суставе.

Однако нередко МРТ исследование не может быть выполнено или оказывается неинформативным. Это связано с абсолютными и относительными противопоказаниями к МРТ (кардиостимуляторы, клипсы на сосудах головного мозга, кохлеарные импланты, клаустрофобия и т.д.), а также с выраженными артефактами от хирургических материалов, не позволяющими интерпретировать полученные изображения.

В этом случае альтернативной методикой может быть выполнение КТ-артрографии. КТ-артрография позволяет провести комплексную оценку состояния коленного сустава (выявить нарушение лигаментации аутоотрансплантата ПКС и повторные разрывы менисков, оценить расположение костных каналов и интерференц-шурпов, мест забора аутоотрансплантата, выявить остеолиз).

Показаны более высокие показатели чувствительности и специфичности КТ-артрографии по сравнению с МРТ в определении частичных и полных разрывов аутоотрансплантата ПКС, дифференциальной диагностике постоперационных изменений менисков и их разрывов. Так, чувствительность и специфичность КТ-артрографии в диагностике разрывов менисков составила 96% и 100% соответственно, в диагностике разрывов ПКС 86–91% и 100%. В то время при МРТ для менисков и ПКС чувствительность варьировала в пределах 50–68%, специфичность 27–53% (19).

В то же время следует помнить, что диагностика импинджмент-синдрома аутоотрансплантата, отека костной ткани вокруг костных каналов по данным КТ-артрографии невозможна.

На основании вышеизложенного, показаниями к КТ-артрографии оперированного коленного сустава могут быть повторная травма, клиническое подозрение на разрыв аутоотрансплантата, нестабильность в области коленного сустава.

Ограничения КТ-артрографии

КТ-артрография имеет низкую чувствительность и специфичность в диагностике повреждения структур, расположенных вне синовиальной полости в связи с отсутствием их контрастирования (в частности – коллатеральных связок, задних отделов задней крестообразной связки). По данным КТ-артрографии не поддается оценке костный мозг, его инфильтрация, контузионные изменения костной ткани, пропускаются рентгенологически скрытые переломы, что в ряде случаев не позволяет поставить правильный диагноз. Многие ошибки при КТ-артрографии связаны с неправильной интерпретацией томограмм. Интраартикулярное введение контрастного препарата при КТ-артрографии также связано с дополнительными ограничениями. Во-первых, исследование становится инвазивным и должно проводиться при участии или под контролем врачей травматологов-ортопедов. Во-вторых, существует потенциальная опасность осложнений, связанных с внутрисуставным введением йодсодержащего вещества. Наконец, в случае неудовлетворительного контрастирования синовиальной полости при КТ-артрографии оценка результатов исследования в полном объеме, как правило, невозможна.

Заключение

МРТ коленного сустава в настоящее время является «золотым стандартом» неинвазивной оценки коленного сустава и единственным методом, позволяющим провести оценку как внутри- и околоуставных соединительнотканых структур, так и костной ткани. С помощью КТ-артрографии можно выявить патологию наиболее важных интраартикулярных образований коленного сустава (ПКС, менисков, суставного хряща). КТ-артрография сопоставима с МРТ в диагностике истончения суставного хряща, практически не уступает МРТ в

диагностике повреждений менисков, поэтому данный метод обследования показан тем пациентам с травмой коленного сустава и симптомами повреждения внутренних структур, которым по различным причинам не может быть выполнено МРТ. Также показаны высокие диагностические возможности КТ-артрографии при обследовании оперированного коленного сустава.

Следует помнить, что для получения высоких результатов при КТ-артрографии требуется прецизионное соблюдение методики обследования и определенный навык интерпретации полученных томограмм.

Перспективы развития КТ-артрографии связаны главным образом с появлением кинематической или 4D КТ. С помощью данной методики станет возможным лучше выявлять патологию в пателлофemorальном суставе, более четко визуализировать повреждения крестообразных связок. Появится возможность дифференцировать частичные и полные разрывы не с анатомической (степень повреждения волокон), а с функциональной позиции (появление патологической подвижности в коленном суставе), что более рационально при определении необходимости операции.

Таким образом, несмотря на явное доминирование МРТ в костно-суставной радиологии, развитие КТ также продолжается. В отличие от бесконтрастной КТ, являющейся дополнительной к МРТ методикой при необходимости уточнить характер перелома, КТ-артрография во многих случаях может применяться на первом этапе диагностики. Дальнейшее совершенствование методов лучевой диагностики может привести к изменению существующих алгоритмов обследования пациентов с травмой коленного сустава, что в конечном счете будет способствовать улучшению результатов лечения.

Литература

1. *Hospital Episode Statistics, Department of Health, England, 2002–03*
2. Миронов С.П., Орлецкий А.К., Цыкунов М.Б., Повреждения связок коленного сустава, Москва. — 1999г — 207 с.
3. Ghelman B. *Meniscal tears of the knee: evaluation by highresolution CT combined with arthrography. Radiology.* — 1985. Vol. 157. P. 23–27.
4. Malghem J., Vande Berg B.C., Lebon C., Lecouvet F.E., Maldague B.E. *Ganglion cysts of the knee: articular communication revealed by delayed radiography and CT after arthrography. AJR Am J Roentgenol.* — 1998. — Vol. 170. — P. 1579–1583.
5. Tavernier T., Dejour D. *Knee imaging: what is the best modality. J Radiol.* — 2001. — Vol. 82. — P. 387–408.
6. Crues J.V. III, Mink J., Levy T.L., Lotysch M., Stoller D.W. *Meniscal tears of the knee: accuracy of MR imaging. Radiology Preparing the routine view for virtual arthroscopy is.* — 1987. — Vol. 164. — P. 445–448.
7. Mink J.H., Levy T., Crues J.V. III. *Tears of the anterior cruciate ligament and menisci of the knee: MR imaging evaluation. Radiology.* — 1988. — Vol. 167. — P. 769–774.
8. Kocabay Y., Tetik O., Isbell W.M., Atay O.A., Johnson D.L. *The value of clinical examination versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of meniscal tears and anterior cruciate ligament rupture. Arthroscopy.* — 2004. — Vol. Sep; 20 (7). — P. 696–700.
9. Vincken P.W., ter Braak B.P., van Erkel A.R., de Rooy T.P., Mallens W.M., Post W., Bloem J.L. *Effectiveness of MR imaging in selection of patients for arthroscopy of the knee. Radiology.* — 2002. — Jun; 223 (3). — P. 739–746.
10. Berland L.L., Smith J.K. *Multi detector-array CT: once again, technology creates new opportunities. Radiology.* — 1998. — Vol. 209. — P. 327–329.
11. Vande Berg B.C., Lecouvet F.E., Poilvache P. et al. *Dual-detector spiral CT arthrography of the knee: accuracy for detection of meniscal abnormalities and unstable meniscal tear. Radiology.* — 2000. — Vol. 216. — P. 851–857.
12. Vande Berg B.C., Lecouvet F.E., Poilvache P., Maldague B., Malghem J. *Spiral CT arthrography of the knee: technique and value in the assessment of internal derangement of the knee. Eur Radiol.* — 2002. — Vol. 12. — P. 1800–1810.
13. Hadj-Salah M., Mourali S., Abdelali M.A., Mliani K., Ben Mrad M., Cyrine D., Bouhaouala M.H. *Spiral computed tomographic arthrography versus arthroscopy in internal derangements of the knee Tunis Med.* — 2006. — Vol. Nov; 84 (11). — P. 734–737.
14. Irie K., Yamada T. *Three-dimensional virtual computed tomography imaging for injured anterior cruciate ligament. Arch Orthop Trauma Surg.* — 2002. — Vol. 122. — P. 93–95.
15. Whal Lee, Ho Sung Kim, Seok Jung Kim, et al. *CT Arthrography and Virtual Arthroscopy in the Diagnosis of the Anterior Cruciate Ligament and Meniscal Abnormalities of the Knee Joint. Korean J Radiol.* — 2004. — Vol. 5. — P. 47–54.
16. B. Coulier. *1 Direct 3D imaging of the knee menisci during 16-row multislice CT arthrography. JBR–BTR.* — 2006. — Vol. 89. — P. 291–297.
17. Rubin D.A. *MR imaging of the knee menisci. Radiol Clin NorthAm.* — 1997. — Vol. 35. — P. 21–44.
18. Heron C.W., Calvert P.T. *Three-dimensional gradient-echo MR imaging of the knee: comparison with arthroscopy in 100 patients. Radiology.* — 1992. — Vol. 183. — P. 839–844.
19. De Filippo em all. *Eur J. Radiol.* — 2009. — Vol. 70. — P. 342–351.

Роль компьютерной томографии в алгоритме диагностики обтурационной кишечной непроходимости опухолевого генеза

Е.И. Брехов, Н.К. Витько, М.В. Коробов, В.Ю. Овчинников
ФГУ “Учебно-научный медицинский центр” УД Президента РФ,
ФГУ “Клиническая больница №1” УД Президента РФ

За последние десятилетия происходит непрерывный рост заболеваемости раком толстой кишки. Наиболее частым осложнением рака ободочной кишки является обтурационная кишечная непроходимость.

Компьютерной томографии отводится роль уточняющего метода, с помощью которого можно получить точные сведения о характере первичного очага и распространенности опухолевого процесса, что в свою очередь способствует выработке адекватной тактики хирургического лечения.

Ключевые слова: обтурационная толстокишечная непроходимость, рак толстой кишки, компьютерная томография.

For the last ten years we can observe a constant increase in colon cancer incidence. The most frequent complication of colon cancer is obturation ileus.

Computerised tomography plays a role of more precise examination with the help of which one can get exact findings about the character of primary focus and tumour process spreading. And this additional information will help to choose better tactics of surgical treatment.

Key words: obturation colon ileus, colon cancer, computerized tomography.

Проблема ранней диагностики и лечения рака ободочной кишки является одной из значимых и сложных задач современной медицины. За последние десятилетия происходит непрерывный рост заболеваемости раком ободочной кишки. Наиболее частым осложнением опухолей ободочной кишки является обтурационная кишечная непроходимость. По данным многих авторов, послеоперационная летальность при данной патологии составляет в различных лечебных учреждениях 30–50%. По мнению Федорова В.Д., причинами неудовлетворительных исходов лечения вместе с тяжестью самого процесса и пожилым и старческим возрастом большинства больных является отсутствие единой хирургической тактики и поздняя диагностика.

Компьютерная томография является одним из современных методов для диагностики рака толстой кишки, осложненным толстокишечной непроходимостью. С помощью компьютерной томографии можно получить поперечный срез брюшной полости на всех уровнях. Патологическое образование выявляется по изменению поглощающей способности ткани при прохождении через нее узкого пучка рентгеновских лучей [3,6,7,13,14,17]. Общеизвестным считается, что КТ отводится уточняющая роль, а не первичной диагностики в алгоритме диагностических методов [1,2,15]. В оценке эффективности данного метода данные противоречивы. Некоторые авторы считают, что КТ необходимо использовать при подозрении на распространенность опухоли, другая часть авторов считает КТ высокоэффективным методом обследования при дооперационном стадировании [9,10,16]. В литературе упоминаются различные показатели эффективности КТ при оценке местного распространения рака ободочной кишки: чувствительность 55–82%, специфичность 52–97%, точность 57–84%.

По мнению многих авторов, наиболее часто, несмотря на все ее недостатки, используется обзорная рентгенография брюшной полости при подозрении на обтурационную кишечную непроходимость. Компью-

терной томографии отводится роль уточняющего метода дообследования в случаях, когда на обзорных рентгенограммах не было убедительных признаков обтурационной кишечной непроходимости. КТ с контрастным усилением имеет большую диагностическую ценность при расположении опухоли в дистальных отделах ободочной кишки, когда пациенту невозможно выполнить полноценную ирригоскопию вследствие невозможности выполнить адекватную бариевую клизму. С помощью компьютерной томографии с контрастным усилением можно проводить дифференциальную диагностику между частичной и полной кишечной непроходимостью, определить распространенность онкологического процесса. [4,5,8,11,12,18].

Нами была выполнена компьютерная томография 50 больным раком ободочной кишки, осложненным обтурационной толстокишечной непроходимостью. У 12 больных, что составило 24%, процесс соответствовал стадии Т3, в остальных 76% случаев (38 больных) была выявлена стадия Т4. Компьютерная томографическая характеристика анатомической формы рака ободочной кишки была определена у всех 50 больных, эти данные были подтверждены операционными и патологоанатомическими исследованиями.

Экзофитная форма роста опухоли была выявлена у 34 больных (68%) при первично-двойном контрастировании ободочной кишки и КТ-исследовании. При КТ данный вариант опухолевого роста проявляется неравномерным утолщением стенки кишки. Такое утолщение, в зависимости от степени протяженности поражения, было либо локальным, либо распространялось по стенкам кишки и, соответственно, вызывало деформацию ее просвета. Между опухолью и прилежащей интактной стенкой кишки определяется уступообразный переход. Коэффициент абсорбции опухоли в этой зоне составляет 40–50 ед. Н.

Эндофитная форма рака обнаружена у 7 больных основной группы (14%). Для этой анатомической формы

Таблица 2

Сравнение результатов глубины инвазии опухоли в основной группе (N=50)

Глубина инвазии опухоли	Послеоперационное гистологическое исследование	Компьютерная томография
T2	0	1
T3	12	13
T4	38	36
Всего	50	50

опухоли были следующие КТ-признаки: относительно равномерное утолщение стенки кишки, не превышающее 2 см, а также наличие довольно плавного перехода между опухолью и неизменной стенкой кишки. Структура опухоли сохраняла изоденсивность по отношению к непораженной стенке, как при нативном исследовании, так и при использовании контрастного усиления изображения.

Смешанная форма рака ободочной кишки была диагностирована у 9 больных основной группы (18%). В КТ-картине отмечены признаки, характерные как для экзофитного, так и для эндофитного роста опухоли. При исследовании с контрастным усилением изображения денситометрических различий в процессе накопления контрастного вещества опухолью любой анатомической формы и стенкой кишки не было выявлено ни в одном наблюдении. Циркулярность поражения кишечной стенки отмечена у 27 больных с эндофитной и смешанной формами опухоли. У этих пациентов была клиника различной степени выраженности кишечной непроходимости.

У 18 больных на компьютерно-томографических срезах, выполненных на уровне проксимального полюса опухоли, определялся так называемый симптом «кольца», который был обусловлен центральным раковым каналом и нависанием неизменных стенок кишки над опухолью. Аналогичные, но менее выраженные симптомы были выявлены и при двойном, ретроградном контрастировании ободочной кишки.

По данным КТ достаточно четко выявлялась форма роста опухоли и принадлежность патологического образования к соответствующему участку кишки. Кроме того, возможности метода позволяли определить размеры опухоли по длиннику и поперечнику кишки, измерить толщину пораженной стенки, а также определить протяженность опухоли по отношению к окружности кишки. Измерения проводили как по аксиальным срезам, выполненным на уровне опухоли, так и по реконструктивным изображениям необходимого сечения сегмента кишки, пораженного опухолью.

Анатомические формы рака ободочной кишки, определенные по данным КТ, представлены в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что у обследованных нами больных представлены все возможные анатомические формы рака ободочной кишки. Чаще всего встречались экзофитная форма роста опухоли у 68% больных, эндофитная форма роста у 14% больных, в остальных случаях была выявлена смешанная форма роста опухоли.

При компьютерной томографии проводили предоперационное стадирование заболевания по классификации TNM. Когда на серии компьютерных томограмм контур органа на уровне опухоли был четким, а окружающая

его клетчатка сохраняла структурность, можно было с большей степенью уверенности утверждать, что процесс ограничивается стенкой ободочной кишки. В тех случаях, когда контур становился нечетким и бахромчатым, можно было утверждать, что новообразование распространяется за пределы кишки. В таблице 2 приведены данные сравнения стадии T при КТ и гистологическом исследовании удаленного материала у больных основной группы.

Как видно из таблицы 2, результаты, полученные при КТ не всегда совпадают с результатами, полученными при послеоперационном гистологическом заключении, оценка этому факту будет дана позже. Причиной ложноположительных и ложноотрицательных заключений послужили фиксация опухоли к петле кишки и незначительно выраженная жировая клетчатка, окружающая опухоль.

Метастатически пораженные лимфатические узлы и л/узлы, подвергшиеся реактивной гиперплазии, по плотности, форме и структуре по данным компьютерной томографии практически идентичны. Отождествление процесса возможно лишь при увеличении их размеров (более 2 см), нечеткости контуров, слиянии лимфатических узлов в конгломераты. Только наличие всех этих признаков указывает на достоверность регионарного метастазирования. Хорошо известно, что по мере удаления лимфатических узлов от первичной опухоли в системе лимфооттока толстой кишки соотношение узлов, воспалительно-измененных и пораженных метастатически, изменяется в пользу метастазирования. Лимфатические узлы, близко расположенные к опухоли поражены метастатически в около 50% наблюдений, а отдаленные — в 88% наблюдений.

В таблице 3 представлены данные о метастатическом поражении лимфоузлов и отдаленных метастазах, полученные при помощи компьютерной томографии у больных основной группы.

Из таблицы 3 видно, что метастатическое поражение регионарных лимфоузлов было диагностировано у 47

Таблица 1

Анатомические формы рака ободочной кишки (N=50)

Анатомическая формы рака	N	%
	абс.	%
Экзофитн.	34	68
Эндофитн.	7	14
Смешанная	9	18
Итого	50	100

Таблица 3

Метастазирование в регионарные лимфоузлы (N=50)

Метастатическое поражение регионарных лимфоузлов	Компьютерная томография	%
N0	3	6
N1	42	84
N2	5	10
Итого	50	100

Таблица 4

Отдаленные метастазы (N=50)

Метастатическое поражение регионарных лимфоузлов	Компьютерная томография	%
M0	43	86
M1	7	14
Итого	50	100

больных основной группы (N1 у 42 больных — 84%, N2 у 5 больных — 10%).

В таблице 4 представлены данные об отдаленных метастазах, выявленных при помощи компьютерной томографии у больных основной группы.

Из таблицы 4 видно, что отдаленные метастазы при помощи компьютерной томографии выявлены у 86% больных основной группы (43 больных).

Таблица 5

Эффективность при оценке глубины инвазии опухоли по данным компьютерной томографии (N=50)

Глубина инвазии	Т	Ч	С
T3	0,99	0,85	0,99
T4	0,98	0,98	0,93

P<0,05

В таблице № 5 представлена эффективность при оценке глубины инвазии опухоли при компьютерной томографии.

В таблице № 6 представлена эффективность компьютерной томографии в выявлении изменений в лимфатических узлах. Учитывались все изменения лимфатических узлов вне зависимости от их характера (наличие метастатического поражения и реактивного воспаления).

Таблица 6

Сравнительная эффективность между компьютерной томографией и трансабдоминальной эхографией в выявлении изменений в лимфатических узлах

Метод	Т	Ч	С
УЗИ	0,75	0,78	0,65
КТ	0,91	0,93	0,84

P<0,05

В таблице № 7 представлена эффективность компьютерной томографии при выявлении отдаленных метастазов рака ободочной кишки.

Таблица 7

Сравнительная эффективность диагностических методов при выявлении отдаленных метастазов рака ободочной кишки

Пораженный орган	Т	Ч	С
	Компьютерная	томография	
Печень	0,99	0,98	1,00
Брюшина	0,99	0,81	0,98
Легкие	0,94	0,75	1,00

Таким образом, суммируя вышеизложенное можно подчеркнуть следующее: в подавляющем большинстве случаев при исследовании ободочной кишки с применением компьютерной томографии нам удалось получить подробные сведения о характере первичного очага у 94,8% больных, а также о поражении регионарных и отдаленных лимфатических узлов, что, безусловно, способствовало выработке адекватной тактики хирургического лечения.

Литература

1. Диагностика и лечение рака ободочной и прямой кишки под ред. Н.Н. Блохина. // М., Медицина. — 1981. 256 с.
2. Жакова И.И. Лучевые методы диагностики в онкологическом скрининге. // Вестник рентгенологии и радиологии. — 1992. — № 1. — С. 10–11.
3. Никифоров П.А. Клинико-эндоскопическая диагностика рака толстой кишки. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1997. — № 3. Том 7. — С. 19–20.
4. Azar T., Berger D.L. (1997) Adult intussusception. Ann Surg 226: — С. 134–138.
5. Bergstein J.M., Condon R.E. (1996) Obturator hernia: current diagnosis and treatment. Surgery 119. — С. 133–136.
6. Dux M. TNM-staging of gastrointestinal tumors by hydrososography: results of a histopathologically controlled study in 60 patients. // 8th European Congress of Radiology. Vienna. — 1993. — P. 94.
7. Frimann-Dahl I. The administration of barium orally in acute obstructive disease and risk. // Acta Radiologica. — 1954. — Vol. 4. № 4. — P. 285–295.
8. Iriji R., Kanamaru H., Yokoyama H., Shirakawa M., Hashimoto H., Yoshino G. (1996) Obturator hernia: the usefulness of computed tomography in diagnosis. Surgery 119: — P. 137–140.
9. Koves I., Besznyak I., Molnar L. Diagnosis and therapy of metastatic and recurrent colorectal tumors. // Acta chir. Hung. — 1990. — Vol. 31. № 2. — P. 133–143.
10. Lees W. Endoscopic ultrasonography. // 8th European Congress of Radiology. Vienna. — 1993. — P. 121.
11. Maglente D.D.T., Herlinger H., Nolan D.J. (1991) Radiologic features of closed loop obstruction: analysis of 25 confirmed cases. Radiology. — Vol. 179. — P. 383–387.
12. Miller P.A., Mezwa D.G., Feczko P.J., Jafri Z.H., Madrazo B.L. (1995) Imaging of abdominal hernias. Radiographics. — 15. — P. 333–347.
13. Passarello R., Pavone P., Catalano C. Abdominal: visceral organs // 8th European Congress of Radiology. — Vienna. — 1993. — P. 175.
14. Pollock A., Playforth M., Evans M. Peroperative lavage of the obstructed left colon to allow safe primary anastomosis. // Dis. Colon Rectum. — 1987. — Vol. 30. №3. — P. 171–173.
15. Reeders J. et al. Imaging and staging of ductal pancreatic cancer role of (Doppler) ultrasonography // Eur. Radiol. — 1999. — Vol. 9 № 4. — P. 786.
16. Robinson P., Parker D., Quirck P. Pre-operative staging of computed tomographic pathological findings. // Brit. J. Radiol. — 1988. — Vol. 61. № 728. — P. 754.
17. Stein S. It hurts most for the patient: a comparison of pain rating during double-contrast barium enema and colonoscopy. // 8th European Congress of Radiology. Vienna. — 1993. — P. 147.
18. Swift S.E., Spencer J.A. (1998) Gallstone ileus: CT findings. Clin Radiol. — Vol. 53. — P. 451–454.

Лучевая диагностика и таргетная терапия диссеминированного рака шейки матки

В.А. Горбунова, А.С. Одинцова, Г.Г. Матякин

ФГУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, РОНЦ РАМН

В статье представлены материалы по современным методам лучевой диагностики распространенного рака шейки матки. Представлены данные о эффективности токсичности таргетной терапии диссеминированного рака шейки матки.

Ключевые слова: лучевая диагностика рака шейки матки, таргетная терапия, эффективность, токсичность лекарственной терапии.

The article presents materials on modern techniques in radial diagnostics of extended cancer in the uterine cervix. The data obtained have shown that the investigated target therapy provides an effective toxicity for dissiminated cancer lesions in the uterine cervix.

Key words: radial diagnostics of cancer in the uterine cervix, target therapy, efficiency and toxicity of medicamentous therapy

Рак шейки матки (РШМ) остается одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей половых органов у женщин и занимает 7-е место среди всех злокачественных новообразований и 3-е место среди опухолей у женщин.

В Российской Федерации в 2003 г. диагностировано 12 229 новых случаев заболевания РШМ и более 6 тыс. случаев смертельного исхода [1]. Показатели 5-летней выживаемости по данным Американского общества онкологов колеблются от 70% (1975–1986 гг.) до 73% (1996–2002 гг.). На момент первичной диагностики у 40–46% заболевших обнаруживается III–IV стадии заболевания [2].

Диагностика диссеминированного рака шейки матки представляла определенные трудности. Это было связано, прежде всего, с тем, что поиск регионарных и отдаленных метастазов обычными методами визуализации не всегда оказывался эффективным. Поэтому в данном исследовании использовали дополнительные методы лучевой диагностики: мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), радиоизотопную диагностику (РИД), а также позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ). МСКТ в нашем исследовании мы использовали у 15 больных, магнитно-резонансную томографию — у 6 пациенток. Позитронно-эмиссионная томография, проведенная 4 больным, позволила выявить у них мелкие метастазы (до 0,7 см в диаметре), которые при обычных методах исследования не определялись.

Особую проблему представляют больные с первично-распространенной формой заболевания, а также пациенты с рецидивом и/или отдаленными метастазами после проведенного ранее радикального лечения. В настоящее время при лечении РШМ цисплатин является наиболее активным цитотоксическим агентом, с общей эффективностью 20–30% и медианой выживаемости при химиотерапии диссеминированного процесса до 7 мес. Монохимиотерапию при метастатическом РШМ и при рецидивах опухоли практически не применяют. В таблице 1 представлены данные об эффективности основных цитостатиков, применяемых для терапии РШМ.

Представленные данные показали относительно низкую эффективность препаратов в монотерапии — от 11 до 24%. В связи с этим поиск новых противоопухолевых агентов, способных повысить эффективность лече-

Таблица 1
Эффективность цитостатиков при РШМ (монотерапия)

Автор, год	Цитостатик	Эффективность %
L.Baker et al.(1985,1994)	Цисплатин	23
C. Lhomme et al.(2000)	Иринотекан	24
G.Sutton et al. (1989)	Ифосфамид	22
T. Wasserman et al.(1977)	5-фторурацил	20
S.Calvin, H.Geiser et al.(1979)	Метотрексат	18
W.McGuire(1997)	Паклитаксел	17
K.Bouزيد et al.(2003)	Доксорубин	17
W.McGuire, J.Arseneau (1997)	Карбоплатин	15
M.Muscato, M.Perry et al. (1982)	Циклофосфамид	15
L.Goedhals (1999)	Гемцитабин	11

ния данного заболевания, представляет важный научный и клинический интерес.

В условиях роста заболеваемости и увеличения лиц молодого возраста с уже распространенным РШМ возникает необходимость разработки новых методов лечения. Одним из направлений современного лечения диссеминированного РШМ является использование таргетной терапии.

В последние годы в онкологии появилось новое направление — таргетная (целевая) терапия, которая прочно вошла в стандарты лечения многих злокачественных новообразований, таких как рак толстой кишки, рак яичников, рак легкого, рак молочной железы.

Целью использования таргетной терапии является блокирование ряда рецепторов, которые имеются на поверхности опухолевой клетки, и их наличие коррелирует с плохим прогнозом заболевания. Наиболее изучено семейство ингибиторов эпидермального фактора роста. Одним из свойств опухолевой ткани является патологическая кровеносная система, питающая клетку. За рост сосудов отвечает сосудистый фактор роста — VEGFR. Высокий уровень этого фактора также часто встречается в опухоли и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

Таблица 3

Уровень маркеров в сыворотке крови больных раком шейки матки

пациенты	N	VEGF уровень	VEGF соотно- шение	P	VEGF-с уровень	VEGF-с соотно- шение	P
Здоровая группа	30	256			9594		
РШМ: Плоскоклеточный РШМ Аденокарцинома	78	434	1.7	0.0002	11885	1.2	0.0007
	57	492	1.9	Менее 0.0001	12589	1.3	0.0001
	21	306	1.2	0.2982	10139	1.1	0.7766

В последнее время стали появляться работы по определению маркеров при РШМ, предсказывающих течение заболевания, ответ на лечение и чувствительность опухоли к химиотерапии и лучевой терапии. Впервые в исследовании Gaffney DK et al (2003) анализирован опухолевый материал 55 больных РШМ и было показано, что высокая экспрессия VEGFR, EGFR, COX-II, CD34 коррелирует с плохим прогнозом и снижением общей и безрецидивной выживаемости [3]. Экспрессия EGFR не коррелирует с такими признаками, как возраст больной, статус ECOG, гистологический тип и размер опухоли, стадия процесса, наличие метастазов в регионарные лимфоузлы. Вместе с тем, показано, что EGFR-позитивные опухоли статистически достоверно ассоциируются с высокой частотой рецидивов в малом тазу и обладают резистентностью к лучевой терапии, а также низкой чувствительностью к цисплатину. Из 112 исследованных биопсий больных РШМ Ib–IV стадии у 32 (28%) выявлен отрицательный EGFR, у 80 (71%) – EGFR положительный [4].

На ASCO 2007 года представлены данные исследования GOG, где были изучены образцы опухолевой ткани у 176 больных РШМ. Обнаружено, что низкая концентрация белка тромбоспондина (TSP-1) и высокая экспрессия CD105 соответствует высокому риску метастазирования в лимфатические узлы. Высокий уровень VEGFR в сочетании с неплоскоклеточным типом РШМ определял степень распространенности и глубину инвазии опухоли, а высокий уровень экспрессии CD31 – метастазирование в параметральную клетчатку [5].

По данным D.R.Crotzer и соавт., (2005) при иммуногистохимическом исследовании образцов злокачественных смешанных мезодермальных опухолей шейки матки выявлен широкий спектр экспрессии целого ряда молекулярно-биологических маркеров (табл. 2) [6].

Как видно из представленных данных, экспрессия PDGFR –b выявлена среди всех изученных образцов – 21 (100%), рецепторов эстрогена и прогестерона встречались одинаково часто – 5 (24%), Her2/neu обнаруживался в каждом 5-ом образце ткани РШМ (19%). Насколько эти данные могут быть использованы при назначении таргетных препаратов, мишенями которых являются

указанные биологические маркеры, будет выявлено в процессе дальнейших исследований.

В 2005 г. представлены данные по изучению ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR и VEGFR-с), играющих важную роль в опухолевом росте и процессе метастазирования. Авторами изучена корреляция между уровнем маркеров в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа до начала лечения и через 2 недели после лечения. Показано влияние уровня экспрессии указанных маркеров на клинико-морфологические особенности опухоли, ответ на лечение и выживаемость больных РШМ [6].

При плоскоклеточном типе РШМ уровень VEGF, VEGF-С перед началом лечения значительно коррелирует со стадией процесса и большой массой опухоли. В то же время данная корреляция не прослеживается по отношению к метастазам в регионарные лимфатические узлы. Высокая экспрессия VEGF-С также ассоциируется с частотой рецидивирования опухоли низким ответом на химиолучевую терапию. Причем чем выше экспрессия указанных маркеров, тем ниже эффективность химиотерапии. Отмечено, что концентрация VEGF, VEGF-С существенно снижается в сыворотке крови после проведенного лечения [7].

В настоящее время изучению таргетных препаратов при РШМ посвящены немногочисленные литературные данные, которые, в основном, базируются на малом числе больных, в связи с чем их результаты являются недостоверными и делать какие-либо выводы преждевременно.

Ингибиторы эпидермального фактора роста (EGFR)

Наиболее изученным таргетным препаратом из группы ингибиторов эпидермального фактора роста для лечения РШМ является эрлотиниб (Тарцева, Ф.Хоффманн-Ля РОШ Лтд., Швейцария).

Эрлотиниб представляет собой молекулу, способную обратимо блокировать тирозинкиназный участок EGFR. В результате происходит подавление пролиферации клетки, ангиогенеза, опухолевой инвазии и метастазирования с одновременной стимуляцией апоптоза и повышением чувствительности клетки к лучевой терапии.

Ferreira CG et al. на ASCO 2006 представили результаты клинического исследования I фазы по определению максимально переносимой дозы эрлотиниба в комбинации с химиолучевой терапией при раке шейки матки. У 6 проанализированных больных с III стадией РШМ добавление эрлотиниба в дозе 50 мг или 100 мг/сут в комбинации с химиолучевой терапией (цисплатин

Таблица 2

Спектр молекулярно-биологических маркеров при раке шейки матки (n=21)

Маркеры	Позитивные опухоли
ER	5(24%)
PR	5(24%)
HER2/neu	4(19%)
C-kit	0(0%)
PDGFR -b	21(100%)

Примечание: ER-рецепторы эстрогена, PR-рецепторы прогестерона, PDGFR –b – фактор роста тромбоцитов, Her2/neu – рецептор фактора роста.

Таблица 4

Характеристика больных раком шейки матки (n=23)

Характеристика больных РШМ	Число больных(%)
Средний возраст	43 года
Стадия заболевания:	
IIВ	11(47,8%)
IIIA	1(4,3%)
IIIV	11(47,8%)

40 мг/м² внутривенно еженедельно на протяжении 5 недель + дистанционная лучевая терапия СОД 50,4 Гр за 28 фракций +4 фракции по 7 Гр в виде брахитерапии) не привело к усилению токсичности. При этом выявлена высокая эффективность указанной комбинации: у 5 из 6 пациенток достигнут полный эффект, еще у одной — частичная регрессия опухоли. Максимально переносимая доза эрлотиниба в комбинации с представленной химиолучевой терапией составила 150 мг/сут. [8].

В последующем, в исследовании II фазы Ferreira et al. на ASCO 2008 представлены данные по эффективности комбинации эрлотиниба в дозе 150 мг/сут. за неделю до начала лечения и далее в сочетании с химиолучевой терапией (Цисплатин 40 мг/м² еженедельно 5 циклов + наружное облучение таза 45 Гр + брахитерапия) [9]. Из 37 набранных больных РШМ IIВ–IIIV ст. у 23 пациенток оценена эффективность лечения, у 25 — токсичность. Из общего числа пациентов 12 больных РШМ получают лечение по настоящее время, 2 — не закончили курс в связи с развитием тяжелых осложнений (тяжелая периферическая нейротоксичность 4 ст., гепатотоксичность 4 ст.). Результаты данного исследования представлены в таблице 4.

Возраст больных, включенных в исследование, варьировал от 28 до 68 лет, в среднем 43 года. Превалировала IIВ и IIIV стадии процесса — по 47,8%, IIIA стадия была только у одной пациентки.

Эффективность лечения и токсичность эрлотиниба в комбинации с химиолучевой терапией представлена в таблице 5.

Длительность химио-лучевого лечения в комбинации с тарцевой составила 64–106 дней, в среднем 77 дня. Медиана времени до прогрессирования составила 9 месяцев и варьировала от 3-х до 5-ти месяцев. Полная регрессия опухоли была достигнута у 21 больной (91,3%), что статистически выше достоверно, чем

Таблица 5

Эффективность лечения и токсичность эрлотиниба в комбинации с химиолучевой терапией (n=23)

Средняя продолжительность хим-луч.леч+тарцева лечения	77 дней
Среднее время до прогрессирования	9мес
Полный ответ	21(91,3%)
Частичный ответ	2(8,7%)
Стабилизация	0%
Прогрессирование	0%
Диарея 3, 4 степени	3(12%)
Сыпь 3, 4 степени	5(20%)

при использовании только лучевой терапии (38–75% $p < 0,01$). Частичная регрессия отмечалась у остальных 2-х пациенток, причем не было отмечено ни прогрессирования, ни стабилизации заболевания в указанный период времени.

На основании полученных данных можно предположить перспективность использования комбинации эрлотиниба с химиолучевым лечением при местно-распространенном плоскоклеточном РШМ IIВ–IIIV стадии.

Не меньший интерес представляет ингибитор тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) гефитиниб (Иресса, ZD 1839 Астра Зенека, Великобритания). Механизм действия препарата основан на способности конкурентно связываться с активными точками тирозинкиназы С EGFR и, тем самым, препятствовать фосфорилированию белков-переносчиков сигналов. Таким образом, прерывается процесс транскрипции в клетке, происходит остановка клеточного деления и усиливается апоптоз. В открытом несравнительном мультицентровом исследовании 2 фазы Goncalves A et al. 2008 анализировано 30 больных с местно-распространенным/метастатическим РШМ из 6 лечебных центров Франции. Было оценено 28 пациенток с плоскоклеточным РШМ и аденокарциномой цервикального канала. Все больные получали гефитиниб 500 мг в сутки внутрь после отсутствия эффекта от предыдущих линий химиотерапии. Полной и частичной регрессии опухоли не отмечено. Лишь у 6 (21%) пациенток зарегистрирована стабилизация процесса, а медиана времени до прогрессирования составила 37 дней. Медиана общей выживаемости в этой группе составила 107 дней. Авторы делают вывод о том, что при неэффективности 3х линий химиотерапии гефитиниб может быть использован как альтернатива лечения, хотя и обладает минимальной противоопухолевой активностью [11].

Ярким представителем ингибиторов EGFR является цетуксимаб (Эрбитукс Мерк, Германия), который представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к рецептору ERB-1 эпидермального фактора роста. Препарат связывается с рецептором EGFR и, вследствие чего угнетается аутофосфорилирование и подавляются митогенные сигналы, вовлеченные в процессы роста и пролиферации клеток.

Исследовательской группой GINECO на ASCO 2007 (E.Kurtz et al. 2008) представлены данные по изучению цетуксимаба при распространенном РШМ в сочетании с топотеканом и цисплатином.

Включено 44 больных с аденокарциномой цервикального канала и плоскоклеточным РШМ. Лечение проводилось по схеме: цисплатин 50 мг/м² внутривенно капельно в 1 день + топотекан 0,75 мг/м² внутривенно капельно 1–3 дни + цетуксимаб (400 мг/м² в виде внутривенной инфузии (1 цикл) далее по 250 мг/м² 1 раз в неделю.

Возраст больных составлял 28–68 лет, в среднем 49. Преобладали больные с плоскоклеточным РШМ — 68%. Рецидив опухоли в малом тазу выявлен у 79%. Сочетанная химиолучевая терапия предшествовала изученной схеме у 56% пациенток. Преобладали больные с IIВ–IV стадиями — 11 больных (61%). Среднее число циклов лечения — 3. Частичная регрессия и стабилизация отмечены в 41% случаев (контроль роста опухоли). Время до прогрессирования составило 4,3 месяца.

Следует отметить высокую токсичность предложенной схемы лечения — нейтропения 4 ст. была зафиксирована у 53% пациенток, у 7 отмечалась фебрильная нейтропения, тромбоцитопения 4 ст. была в 53% случаев, и у 16% больных отмечена анемия 3–4 ст. Также отмечалась высокая степень нефротоксичности 3–4 ст., которая развилась у 33% больных, причем у 1 пациентки со смертельным исходом [12]. Результаты лечения цетуксимабом нельзя назвать столь же удовлетворительными, как при использовании Тарцевы и Ирессы. Вероятно, это связано с совместным использованием цетуксимаба и высокотоксичной схемы химиотерапии.

Ингибиторы сосудистого фактора роста (VEGFR)

Еще одним таргетным препаратом, изучение которого продолжается в нашей стране и за рубежом, является бевацизумаб (Авастин Ф.Хоффманн-Ля РОШ Лтд., Швейцария). Бевацизумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое ингибирует фактор роста эндотелия сосудов (EGFR), что, в свою очередь, блокирует образование ангиогенного сигнала.

В работе Wright JD et al. 2006 [10] представлен первый опыт использования Авастина в комбинации с химиотерапией у 6 больных плоскоклеточным рецидивирующим раком шейки матки. Все больные ранее получали не меньше 2–3-х линий комбинированной химиотерапии. В данном исследовании 5 больным РШМ проводилось лечение 5-фторурацилом 1000 мг/м² в виде внутривенной суточной инфузии с 1 по 4 дни — 5 циклов, 1 больная получала Кселоду 2000 мг/м² с 1 по 14 день в сочетании с Авестином 7,5 мг/кг 1 раз в 21 день. Полный эффект отмечался у одной больной (17%), частичный также у одной больной (17%), стабилизация наблюдалась в 33% случаев (у 2-х больных). Медиана времени до прогрессирования составила 4,3 месяца. Нейтропенией 4 ст. зафиксирована у 1 пациентки.

Одним из ингибиторов тирозинкиназ является сорафениб (Нексавар, Bayer Healthcare, Германия). Препарат ингибирует связанные с рецепторами участки тирозинкиназы, которая участвует в ангиогенезе, росте и метастазировании. Кроме того Сорафениб является мощным ингибитором внутриклеточных киназ, включая Raf-1 и B-Raf. Нексавар нарушает ангиогенез, действуя на рецепторы фактора роста эндотелия Kdr и Flt-1, а также на рецептор тромбоцитарного фактора роста.

Препарат был одобрен для лечения метастазирующего рака почки, гепатоцеллюлярном раке, однако его изучение известно и при других опухолях, например при распространенном РШМ.

Nimeiri и соавт. провели исследование по изучению эффективности и токсичности сорафениба у больных рецидивирующим\ распространенным РШМ после химиотерапии с использованием таксанов и цисплатина. Было набрано 39 больных, средний возраст составил 65 лет (44–83). Доза сорафениба равна 400 мг 2 р/день. Среднее число лечебных циклов составило 3 (1–30, 11 пациенток до сих пор получают лечение). Частичный ответ отмечен у 2 (5%) больных, у 19 (50%) больных зарегистрирована стабилизация опухолевого процесса, которая продолжалась у всех пациенток в течение 2-х месяцев с момента окончания лечения, а у 4-х больных в течение 4 месяцев. Средний период без прогрессиро-

вания составил 3,4 мес. (95%CI 2,8–4,5), средняя безрецидивная выживаемость равна 10,1 мес (95%CI 6,9 — не достигнута). Среди токсических проявлений в 13% случаев отмечена гипертензия и ладонно-подошвенный синдром, гипофосфатемия и анемия были в 8% и 6% случаев соответственно, реже наблюдалась кожная сыпь (4%), диарея (4%), слабость (2%), кровотечения (2%). Авторами сделано предположение о том, что сорафениб может быть эффективным при лечении распространенного РШМ, резистентного к платин-содержащей химиотерапии.

Заключение

Существующие в настоящее время стандарты химиотерапии диссеминированного РШМ нуждаются в дальнейшем совершенствовании путем более широкого изучения и внедрения новой группы таргетных препаратов, таких как эрлотиниб, бевацизумаб, gefитиниб, цетуксимаб. Учитывая высокий уровень экспрессии PDGFR, EGFR, VEGFR в опухоли РШМ, представляется перспективным изучение препаратов, которые блокируют одновременно несколько путей передачи сигнала, так называемые мультитаргетные препараты (Сунитиниб, Пазопаниб). Хотелось бы подчеркнуть, что будущее в лечении больных с распространенным раком шейки матки видится в дальнейшем использовании таргетных препаратов как в монорежиме, так и в комбинации с химиотерапией и лучевой терапией. Более широкое использование возможностей молекулярно-генетического анализа опухоли позволит не только определить прогноз заболевания, но и повысить эффективность лечения этой категории больных. Кроме того, перспективным может быть также применение таргетной терапии на этапе поддерживающего лечения больных РШМ [13].

Литература

1. Давыдов М., Аксель Е. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. М., 2006
2. Ременник Л.В. и др. Злокачественные новообразования женских половых органов. Рос. онкол. журн. 1997; 6: 4–8.
3. Gaffney D.K. et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Jul 15; 56(4): 922–8.
4. Perez-Regadera J. et al. *Impact of epidermal growth factor (EGFR) expression in disease free survival and rate of pelvic recurrences in advanced cervix cancer patients treated with chemoradiotherapy.* 2005 ECCO 13 abstr. 925.
5. Randall-Whitis et al. *Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 25, No.18S (June 20 Supplement), 2007: 5536.*
6. Ramondetta et al., *Gyn Onc* 2003, P. 259–536.
7. Mitsuhashi *Journal of Clinical Oncology, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005: 5075.*
8. Ferreira C.G., Salgado M., Lima R. et al. *A phase I trial of erlotinib (E), cisplatin (C) and radiotherapy (RT) for patients with locally advanced squamous cell cervical cancer. ASCO 2006, abstr. 13081.*
9. C.G.Ferreira et al. *Journal of Clinical Oncology* 26, 2008 ASCO (May 20 Supplement), abstr: 5511.
10. Wright J.D. et al. *Journal of Clinical Oncology* 2006 Nov; 103(2): 489–93. Epub 2006 May 2.
- И др. авторы.

К исследованию активности энзимов гуаниловой ветви пуринового метаболизма в периферической крови больных ревматоидным артритом

Е.В. Кукушкина, Е.Э. Мозговая, *А.И. Романов

Учреждение Российской академии медицинских наук «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии РАМН», Волгоград;
*ФГУ «Центр реабилитации» УД Президента РФ

В лизатах лимфоцитов и эритроцитов крови 80 больных ревматоидным артритом (РА) определялись активности гуаниндеаминазы (ГДА), гуанозиндеаминазы (ГЗДА), пуриннуклеозидфосфорилазы (ПНФ), гуанозинфосфорилазы (ГФ) при поступлении в стационар, через 8–10 дней и по окончании курса лечения. Показано, что у больных РА, по сравнению со здоровыми, в эритроцитах выше активность ГДА, ГФ, ПНФ, в лимфоцитах выше активность ГЗДА, ГФ, ниже активность ГДА и ПНФ. Исследования активности энзимов способствовали уточнению степени активности патологического процесса и объективизации оценки эффективности терапии больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, гуаниндеаминаза, гуанозиндеаминаза, гуанозинфосфорилаза, пуриннуклеозидфосфорилаза.

The activity of guanine deaminase (GDA), guanosine deaminase (GSDA), purine nucleoside phosphorilase (PNP), guanosine phosphorilase (GP) in lymphocyte and erythrocyte lysates of peripheral blood was studied in 80 patients with rheumatoid arthritis (RA) upon admission in hospital, after 8–10 days of treatment and on completion of inpatient care course. The GDA, GP, PNP activity was increased in erythrocyte lysates, the GSDA, GP, activity was increased in lymphocytes, the GDA, PNP activity was reduced in lymphocytes in patients with RA. The enzymatic studies made it possible to diagnose the activity of the pathological process and the efficiency of a complex treatment of the patients with RA.

Key words: rheumatoid arthritis, guanine deaminase, guanosine deaminase, guanosine phosphorilase, purine nucleoside phosphorilase.

Введение. Ревматоидный артрит (РА) занимает особое место среди ревматических заболеваний, и, хотя его распространенность относительно небольшая (от 0,5 до 1,5%), он считается одним из самых тяжелых заболеваний суставов. Медико-социальная значимость РА обусловлена его неуклонно прогрессирующим течением, быстро приводящим к нарушению функций суставов, их анкилозированию, значительному ухудшению качества жизни, длительной и стойкой потере трудоспособности, ранней инвалидизации, сокращению продолжительности жизни на 5–10 лет, выраженными экономическими затратами на лечение [3].

Цель работы. Повышение качества диагностики активности патологического процесса при РА, объективизации контроля эффективности проводимой терапии с использованием показателей активности гуаниндеаминазы (ГДА), гуанозиндеаминазы (ГЗДА), пуриннуклеозидфосфорилазы (ПНФ), гуанозинфосфорилазы (ГФ), выяснение роли этих энзимов в патогенезе РА.

Методика исследования

В условиях стационара наблюдали 80 больных РА: 57 (71,3%) женщин, 23 (28,7%) мужчин. Средний возраст больных ($M \pm \sigma$) — $42,5 \pm 8,1$ лет, длительность болезни — $8,53 \pm 2,96$ лет. Первая степень активности патологического процесса установлена у 16 (20%), II степень — у 50 (62,5%), III степень — у 14 (17,5%) больных. Серопозитивная форма РА отмечалась у 61 (76,3%), форма с системными поражениями — у 27 (33,8%), суставная форма — у 53 (66,2%), быстропрогрессирующее течение (БПТ) — у 28 (35%), прогрессирующее течение (ПТ) — у 52 (65%)

больных. Первая рентгенологическая стадия поражения суставов определялась у 8 (10%), II стадия — у 41 (51,3%), III стадия — у 24 (30%), IV стадия — у 7 (8,8%) больных. Функциональный класс (ФК) 2 степени (ФК-2) установлен у 35 (43,8%), ФК-3 — у 38 (47,5%), ФК-4 — у 7 (8,8%) больных. Контрольную группу составили 30 практически здоровых людей.

Лимфоциты и эритроциты выделяли из венозной крови с использованием Lymph separation medium фирмы «ICN Biomedical» [2]. Лизаты клеток готовили путем замораживания-оттаивания, центрифугирования. Активность ГДА, ГЗДА определяли фенолгипохлоритным методом по азоту, ГФ — по приросту содержания гуанина, ПНФ — кинетическим методом [1]. Активность энзимов рассчитывали для лимфоцитов на 1 мл, содержащий до лизиса $1 \cdot 10^7$ клеток, для эритроцитов — $1 \cdot 10^8$ клеток, выражали в нмоль/мин/мл.

У всех больных определяли общий белок, белковые фракции, общий анализ крови и мочи, сиаловые кислоты, фибриноген, С-реактивный белок (СРБ), циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), ревматоидный фактор (РФ), антинуклеарный фактор (АНФ), иммуноглобулины А, М, G.

Лечение больных РА проводилось в соответствии с действующими клиническими рекомендациями: базисные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды (преимущественно местно), физиотерапевтические воздействия, лечебная физкультура.

При обработке данных пользовались программным пакетом «Statistica 6,0». Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Активность энзимов в лимфатах лимфоцитов у больных РА

Контингент	Кол-во	Стат. показатели	ГДА	ГЗДА	ГФ	ПНФ
Здоровые	30	М σ m Me квартили	11,13 0,86 0,16 11,2 10,5–11,6	7,65 0,76 0,14 7,45 7,0–8,3	11,47 1,45 0,26 11,8 10,3–12,5	34,9 3,39 0,62 35,4 32,3–36,4
Больные РА (I степень активности) поступление	16	М σ m Me Квартили	14,6 1,43 0,36 15,1 13,6–15,6	6,91 1,07 0,27 6,80 6,2–7,9	19,0 1,88 0,47 18,9 17,8–20,6	44,8 2,15 0,54 45,7 44,1–46,4
Больные РА (I степень активности) выписка	16	М σ m Me Квартили	11,9 0,42 0,10 11,8 11,6–12,1	7,61 0,13 0,03 7,60 7,5–7,7	12,7 0,59 0,15 12,55 12,2–13,3	35,7 0,51 0,13 35,5 35,3–36,0
Больные РА (II степень активности) поступление	50	М σ m Me Квартили	8,21 1,31 0,19 8,20 7,0–9,0	9,96 0,99 0,14 9,95 9,2–10,7	13,0 1,16 0,16 12,9 12,0–13,7	29,7 1,86 0,26 29,8 28,4–31,3
Больные РА (II степень активности) выписка	50	М σ m Me Квартили	10,8 0,68 0,10 10,9 10,3–11,2	7,67 0,32 0,04 7,60 7,4–8,0	12,0 0,37 0,05 12,0 11,6–12,2	36,2 1,72 0,24 36,45 34,7–37,7
Больные РА (III степень активности) поступление	14	М σ m Me Квартили	5,54 0,51 0,14 5,55 5,2–5,9	12,9 0,77 0,20 12,85 12,3–13,6	9,4 0,98 0,26 9,35 8,8–10,1	21,0 1,46 0,39 21,0 19,6–22,4
Больные РА (III степень активности) выписка	14	М σ m Me Квартили	9,73 0,29 0,08 9,75 9,6–9,9	8,59 0,42 0,11 8,45 8,3–8,7	30,1 1,14 0,30 30,05 29,3–31,2	11,7 0,59 0,16 11,9 11,2–12,2
Больные РА с системными поражениями поступление	27	М σ m Me Квартили	7,39 2,36 0,45 6,80 6,3–7,1	10,9 1,76 0,34 11,0 10,1–11,8	11,9 2,41 0,46 11,8 11,4–12,2	29,0 8,12 1,56 27,5 26,6–28,6
Больные РА, суставная форма поступление	53	М σ m Me Квартили	9,85 3,31 0,45 8,80 8,0–11,3	9,32 2,04 0,28 9,20 8,6–10,3	14,4 3,40 0,47 13,6 12,8–15,9	32,3 7,46 1,03 31,2 29,3–32,6

У больных РА (всей группы) при поступлении на лечение, по сравнению со здоровыми, в лимфатах эритроцитов были выше активности ГДА, ГФ, ПНФ (все $p < 0,001$), в лимфатах лимфоцитов выше активность ГЗДА ($p < 0,001$), ГФ ($p = 0,004$), ниже ГДА ($p < 0,001$) и ПНФ ($p = 0,036$). Через 8–10 дней в эритроцитах снизилась активность ГФ (все $p < 0,001$), ПНФ ($p = 0,049$), в лимфоцитах снизилась активность ГЗДА ($p = 0,042$). После проведенного курса лечения наблюдалась положительная динамика всех энзимных показателей: в эритроцитах снизились активности ГДА, ПНФ, ГФ (все $p < 0,001$), в лимфоцитах повысилась активность ГДА, ПНФ, снизилась активность ГЗДА и ГФ (все $p < 0,001$) (табл. 1, 2).

Выявлены энзимные различия между степенями активности ревматоидного процесса. У больных РА с I степенью активности, по сравнению со II степенью, в эритроцитах ниже активность ГДА, ПНФ, ГФ и выше ГЗДА (все $p < 0,001$), в лимфоцитах выше активность ГДА, ПНФ, ГФ и ниже ГЗДА (все $p < 0,001$); по сравнению с III степенью, в эритроцитах выше активность ГДА, ПНФ, ниже ГФ и ГЗДА (все $p < 0,001$), в лимфоцитах выше активность ГДА, ПНФ, ГФ и ниже ГЗДА (все $p < 0,001$). При II степени, по сравнению с III степенью, в эритроцитах ниже активность ГЗДА, ГФ, выше ГДА и ПНФ (все $p < 0,001$), в лимфоцитах выше активность ГДА, ПНФ, ГФ и ниже ГЗДА (все $p < 0,001$).

У больных РА с системными поражениями, по сравнению с больными с суставной формой РА, в эритроцитах выше активность ГФ ($p < 0,001$), в лимфоцитах ниже активность ГДА ($p < 0,001$), ГФ ($p = 0,003$), выше ГЗДА ($p < 0,001$). У больных РА с БПТ, по сравнению с больными ПТ, в эритроцитах выше активность ГЗДА ($p = 0,036$), ГФ ($p < 0,001$), в лимфоцитах ниже активность ГДА, ПНФ, ГФ и выше ГЗДА (все $p < 0,001$). У больных с серопозитивной формой РА, по сравнению с серонегативной формой, в эритроцитах выше активность ГФ ($p = 0,005$), в лимфоцитах ниже активность ГФ ($p = 0,006$) и выше ГЗДА ($p = 0,004$).

У больных РА с I стадией, по сравнению со II стадией, в эритроцитах ниже активность ГФ ($p = 0,041$), в лимфоцитах выше активность ГДА ($p = 0,006$), ПНФ ($p = 0,005$) и ГФ ($p = 0,005$); по сравнению с III стадией, в эритроцитах ниже активность ГФ ($p < 0,001$), в лимфоцитах выше активность ГДА ($p < 0,001$), ПНФ ($p = 0,006$), ГФ ($p < 0,001$) и ниже ГЗДА ($p < 0,001$); по сравнению с IV стадией, в эритроцитах ниже активность ГДА ($p = 0,004$),

ПНФ ($p = 0,003$), ГФ ($p < 0,001$) и выше ГЗДА ($p < 0,001$), в лимфоцитах выше активность ГДА ($p = 0,043$), ПНФ ($p = 0,044$), ГФ ($p < 0,001$) и ниже ГЗДА ($p < 0,001$). При II стадии, по сравнению с III стадией, в эритроцитах ниже активность ГФ ($p = 0,043$), в лимфоцитах выше активность ГДА ($p = 0,041$), ГФ ($p = 0,042$) и ниже ГЗДА ($p = 0,006$); по сравнению с IV стадией, в эритроцитах ниже активность ГДА ($p = 0,038$), в лимфоцитах статистически значимых различий нет. При III стадии, по сравнению с IV стадией, в обеих средах статистически значимых энзимных различий не выявлено.

У больных РА с ФК-2, по сравнению с ФК-3, в эритроцитах ниже активность ГЗДА ($p = 0,044$) и ГФ ($p < 0,001$), в лимфоцитах выше активность ГДА, ПНФ, ГФ и ниже ГЗДА (все $p < 0,001$); по сравнению с ФК-4, в эритроцитах ниже активность ГФ ($p < 0,001$), в лимфоцитах ниже активность ГЗДА ($p < 0,001$), выше ПНФ

Таблица 2

Активность энзимов в лизатах эритроцитов у больных РА

Контингент	Кол-во	Стат. показатели	ГДА	ГЗДА	ГФ	ПНФ
Здоровые	30	М σ m Me квартили	17,0 1,92 0,35 16,95 15,6–19,2	11,2 0,89 0,16 10,95 10,5–11,8	4,82 0,50 0,09 4,85 4,4–5,3	179,6 18,12 3,31 179,5 166–195
Больные РА (I степень активности)	16	М σ m Me Квартили	21,1 3,33 0,83 21,15 18,5–21,5	10,1 0,39 0,10 10,15 9,9–10,4	5,44 0,38 0,10 5,45 5,2–5,7	221,2 7,36 1,84 219,5 218–225
Больные РА (I степень активности)	16	М σ m Me Квартили	17,4 0,86 0,22 17,25 16,7–18,0	11,2 0,14 0,04 11,15 11,05–11,3	4,79 0,17 0,04 4,80 4,7–4,9	185,4 5,98 1,49 185,5 182–190
Больные РА (II степень активности)	50	М σ m Me Квартили	27,5 2,57 0,36 27,2 25,4–29,4	8,28 0,77 0,11 8,25 7,6–9,0	6,22 0,52 0,07 6,20 5,8–6,6	232,4 7,49 1,06 232,5 226–238
Больные РА (II степень активности)	50	М σ m Me Квартили	24,74 2,14 0,30 24,75 23,1–26,5	8,79 0,69 0,10 8,75 8,2–9,5	5,87 0,44 0,06 5,80 5,5–6,3	218,0 5,58 0,79 217,5 214–222
Больные РА (III степень активности)	14	М σ m Me Квартили	12,9 0,78 0,21 12,9 12,6–13,3	19,9 1,88 0,50 20,3 18,6–21,4	7,23 0,39 0,10 7,25 6,9–7,5	145,2 11,88 3,17 140,0 137–158
Больные РА (III степень активности)	14	М σ m Me Квартили	19,5 1,89 0,50 19,95 18,6–20,8	12,99 0,76 0,20 13,1 12,7–13,6	5,25 0,20 0,05 5,30 5,1–5,3	175,7 6,5 1,74 174,7 170–180
Больные РА с системными поражениями	27	М σ m Me Квартили	25,3 7,20 1,39 27,9 21,5–30,3	10,6 5,35 1,05 8,05 7,7–9,7	6,56 0,58 0,11 6,60 6,0–7,0	219,2 40,4 7,78 238,0 230–242
Больные РА, суставная форма	53	М σ m Me Квартили	22,6 5,19 0,71 24,5 18,5–26,1	10,7 3,96 0,54 9,30 8,6–10,3	6,08 0,74 0,10 6,00 5,5–6,6	212,7 29,8 4,09 222,0 218–230

($p=0,045$) и ГФ ($p=0,039$). У больных РА с ФК-3, по сравнению с ФК-4, в обеих исследуемых средах статистически значимых энзимных различий не определялось.

Таким образом, проведенные исследования выявили существенные изменения активности энзимов пуринового метаболизма в клетках крови больных РА, зависящие от степени активности патологического процесса, характера течения болезни, клинико-анатомической формы, наличия РФ, ФК, стадии поражения суставов. Дефицит ПНФ в лимфоцитах, особенно выраженный при II–III степени активности процесса, влечет за собой

избыточное накопление гуанозина, который является мощным ингибитором рибонуклеотидредуктазы, что ведет к снижению синтеза ДНК, преимущественно в Т-лимфоцитах, нарушению процессов их созревания, дифференциации, частичной потере ими супрессорного воздействия на В-лимфоциты. Выявленные изменения энзимной активности в лимфоцитах могут быть причиной иммунных нарушений при РА и составить один из патогенетических механизмов этого заболевания.

Заключение

Наиболее информативными в отражении минимальной активности ревматоидного процесса оказались: в эритроцитах — показатели активности ПНФ, в лимфоцитах — ГДА, ПНФ и ГФ, которые выходили за референтные пределы здоровых лиц в 87,5–100% случаев. Выявлены энзимные различия крови между всеми степенями активности ревматоидного процесса, вариантами течения болезни, что способствует уточнению диагноза и назначению адекватной терапии. Исследования активности энзимов в процессе лечения больных РА способствуют объективизации оценки эффективности проводимой терапии. Выявленные изменения активности изученных энзимов в лимфоцитах могут вызвать существенные изменения функциональных свойств лимфоцитов и инициировать иммунные расстройства при РА.

Литература

1. Ермолаева Н.А. Клинико-диагностическое значение исследования активности гуаниндезаминазы, гуанозиндезаминазы, пуриноклеозидфосфорилазы и гуанозинфосфорилазы в лизатах лимфоцитов, эритроцитов и плазме крови больных системной склеродермией: дис.... канд. мед. наук. — Волгоград. — 2007. — 187 с.
2. Медицинские лабораторные технологии. Справочник / Под ред. А.И. Карпищенко. — Санкт-Петербург: Интермедика. — 2002. — Том 2. — 600 с.
3. Эрдес Ш.Ф., Фоломеева О.М. // Рус. мед. журн. — 2004. — Т. 12, № 20 (220). — С. 1121–1122.

Клинико-иммунологические закономерности при разных патогенетических вариантах синдрома Рейно

*А.И.Романов, Л.Н.Шилова, Н.Н. Емельянов, И.П.Гонтарь

*ФГУ "Центр Реабилитации" УД Президента РФ,

Волгоградский государственный медицинский университет, г.Волгоград
НИИ Клинической и Экспериментальной Ревматологии РАМН, г.Волгоград

Механизмы развития синдрома Рейно (СР) сложны и недостаточно изучены, доказана его многофакторная природа с участием нейрогенной, сосудистой, медиаторной и иммунной систем. Подчеркивается роль реперфузии и свободных кислородных радикалов в генезе ишемии при СР. Нами рассмотрены иммунологические, капилляроскопические особенности различных форм синдрома Рейно. В крови больных системной склеродермией нами выявлены антитела к ферментам антиоксидантной системы, которые могут быть что одним из механизмов нарушения работы ферментных систем.

Ключевые слова: системная склеродермия, синдром Рейно, вибрационная болезнь супероксиддисмутазы, антитела.

Mechanisms of developing Raynaud's syndrome (RS) are complex and not enough well studied. Its multifactor character with the involvement of neurogenic, vascular, mediator and immune systems has been proven. The role of reperfusion and free oxygen radicals in ischemia genesis in RS is underlined. We have studied immunological and capillaroscopic peculiarities in patients with RS. In the blood of patients with systemic scleroderma we have revealed antibodies to the enzymes of antioxidant system which can be one of the mechanisms of disorders in enzyme systems.

Key word: systemic scleroderma, Raynaud's syndrome, vibration disease, superoxidismutaza, antibodies.

Синдром Рейно (СР) — это эпизодическое нарушение периферической циркуляции, характеризующееся 3- или 2-фазным пароксизмальным вазоспазмом, проявляющимся побелением (ишемия), цианозом и реактивной гиперемией пальцев рук, реже ног в связи с воздействием холода и эмоциональных стрессов [2,3]. Различают первичный СР (или болезнь Рейно) и вторичный СР, при котором наблюдается сочетание синдрома Рейно с симптомами других заболеваний. Наиболее часто вторичный СР ассоциируется с системной склеродермией (в 70% случаев является первым признаком заболевания) [3]. Кроме того, синдром Рейно может развиваться в результате воздействия профессиональных факторов, наиболее частыми являются вибрация, охлаждение и контакт с поливинилхлоридом. Однако и другие факторы, например работа с тяжелыми металлами, кремниевой пылью, должны учитываться при сборе профессионального анамнеза у больных, страдающих СР [3]. Механизмы развития СР сложны и недостаточно изучены, доказана его многофакторная природа с участием нейрогенной, сосудистой, медиаторной и иммунной систем. Подчеркивается роль реперфузии и свободных кислородных радикалов в генезе ишемии при СР [3,5,7]. Антиоксидантная система организма представлена целым рядом ферментов, призванных нивелировать патогенный эффект активных форм кислорода (АФК). При патологических состояниях нарушается равновесие между агрессивными и защитными факторами, что ведет к еще более глубокому повреждению тканей [4,8]. Одним из важных звеньев системы антиоксидантной защиты является супероксиддисмутаза (СОД — ЕС 1.15.1.1). Учитывая важную роль иммунологических сдвигов в развитии системного склероза [6], можно предположить, что одним из механизмов нарушения работы ферментных систем могут быть аутоантитела к ферментам.

Особый интерес представляет выявление клинико-лабораторных и инструментальных особенностей различных патогенетических форм СР, в частности СР при системном склерозе и при вибрационной болезни. Наибольшие трудности представляет дифференциальный диагноз синдрома Рейно при дебюте вибрационной болезни.

Цель исследования: выявление клинико-иммунологических параллелей при разных формах синдрома Рейно.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 30 практически здоровых лиц — доноров станции переливания крови, в возрасте от 25 до 47 лет, среди которых 17 женщин и 13 мужчин, 40 больных с достоверным диагнозом ССД, 20 — с первичным синдромом Рейно, 25 с вибрационной болезнью. У 100% больных ССД диагностирован синдром Рейно.

Больные с системной склеродермией

Среди обследованных больных ССД было 38 (95%) женщин и 2 (5%) — мужчин. Средний возраст больных — 38 ± 3.3 г, продолжительность болезни — 14 ± 2.6 г. 27 (67,5%) из наблюдавшихся больных имели лимитированную форму болезни, 13 (32,5%) — диффузную. I степень активности установлена у 16 (40%), II — у 23 (57,5%), III — у 1 (2,5%) больных. Хроническое течение выявлено у 16 (40%) пациентов, подострое — у 23 (57,5%), острое — у 1 (2,5%). Больные с подострым и острым течением заболевания, II и III степенями активности в дальнейшем будут рассматриваться в одной группе, вследствие малого количества больных с острым течением и III ст. активности. I стадия заболевания (начальная) диагностирована у 10 (25%) больных, II (генерализованная) — у 26 (65%), III (терминальная) — у 4 (10%). У 80% больных ССД отмечалась выраженная форма синдрома Рейно (II, III, IV степени). Характеристика больных представлена в таблице №1.

Больные с первичным синдромом Рейно

В этой группе больных также преобладали женщины — 18 (90%), средний возраст больных — 27 ± 2.4 , продолжительность клинических проявлений синдрома Рейно, в основном, не превышала 3 лет, составив в среднем 3.5 ± 2.3 (лишь в двух случаях продолжительность превышала 5 лет). При первичном СР (на момент осмотра) — в более 50% случаев диагностирован синдром Рейно I и II степени.

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика больных ССД

Клинические и лабораторные признаки	ССД N (%)
Синдром Рейно	40 (100%)
I степени	8 (20%)
II степени	16 (40%)
III степени	10 (25%)
IV степени	6 (15%)
Гиперпигментация	12 (30%)
Телеангиоэктазии	21 (52,5%)
Суставной синдром	40 (100%)
Мышечный синдром	2 (5%)
Поражение ЖКТ	32 (80%)
Поражение сердца	20 (50%)
Поражение легких	36 (90%)
Hb< 115 г/л	5 (12,5%)
СОЭ>20 мм/час	14 (35%)
АНФ	28 (70%)
СРБ	7 (17,5%)
At Scl-70	16 (40%)

Больные с вибрационной болезнью

Под наблюдением находилось 25 больных с локальной вибрационной болезнью, из них мужчины — 100%. Средний возраст пациентов — $42 \pm 3,1$, продолжительность болезни — $3,5 \pm 1,2$ лет, длительность работы, связанной с вибрацией, составила в среднем $6,3 \pm 3,1$ лет. У 70% больных отмечалась выраженная форма синдрома Рейно (II, III, IV степени).

Всем больным проводились общеклинические лабораторные исследования: общий анализ крови, мочи, уровень мочевого кислоты, иммунологические тесты: АНФ, антитела к СОД.

Антитела к СОД определяли в сыворотке крови больных по разработанному нами варианту непрямого иммуноферментного анализа [1], с использованием иммобилизованных антигенных форм фермента и иммунопероксидазного конъюгата производства НИИ ЭМИ им. Гамалеи. Иммобилизацию проводили методом эмульсионной полимеризации в потоке газообразного азота с включением магнитного материала в структуру полиакриламидного геля. Положительными считались результаты, превышающие 2 стандартных отклонения показателей, полученных при обследовании здоровых лиц. Все исследования проводились при поступлении и при выписке из стационара после завершения лечения. В качестве антигена при определении антител к СОД использовали коммерческий препарат СОД из эритроцитов человека производства НПО «Биопрепарат» с активностью 30 Ед/мг. Активность СОД определяли по методу Чевари С.и соавт. (1993).

Всем больным ССД, вибрационной болезнью и с первичным синдромом Рейно проводилась капилляроскопия сосудов ногтевого ложа.

Изучение влияния антител к СОД на ее активность проводили в опытах *in vitro* с растворимой и иммобилизованной формами фермента. Источником специфических иммуноглобулинов служили сыворотки больных ССД с заранее высоким титром антител (экстинкция 0,2 — 0,6 е.о.п.). «Чистые» антитела к ферменту получали с помощью

соответствующего антигенного иммуносорбента. После диализа против забуференного физиологического раствора и последующего концентрирования через полупроницаемую мембрану системы «Sartorius» до первоначального объема сыворотки, антитела использовали в эксперименте по изучению их взаимодействия с ферментом. Количество фермента в иммобилизованной и растворимой формах было сопоставимо. В качестве контроля использовали физиологический раствор и сыворотки доноров.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программных пакетов «STATISTICA 6.0».

Результаты исследования и их обсуждение

Здоровые лица. При исследовании сывороток здоровых лиц уровень антител к СОД составил $0,07 \pm 0,004$. Показатели, превышающие эти значения на величину 2 стандартных отклонений, были приняты за верхнюю границу нормы: 0,114. Общая активность СОД в группе здоровых лиц составила $38,2 \pm 1,2$ МЕ, амплитуда колебаний величины активности составила 25,1 — 51,28 МЕ. Существенных различий уровня антител к ферменту в зависимости от пола, возраста — не выявлено.

Больные с первичным синдромом Рейно. При исследовании сывороток: у 1(5%) пациента выявлены антитела к СОД. Активность фермента имела тенденцию к снижению по сравнению со здоровыми лицами ($p > 0,02$) (см. табл. 2), что, вероятно, связано с большим напряжением антиоксидантной системы при наличии синдрома Рейно, приводящего к гипоксии тканей. Выраженность уменьшения активности фермента достоверно меньше, чем в группе больных ССД ($p < 0,005$).

Больные вибрационной болезнью. При исследовании сывороток больных антитела к изучаемому ферменту обнаружены у 2 пациентов (8%), что, вероятно, связано с выраженной прогрессией их заболевания (III стадия). Активность фермента в группе больных достоверно ниже по сравнению со здоровыми ($p < 0,005$) и имела тенденцию к большему снижению по сравнению с больными с первичным синдромом Рейно ($p > 0,02$) (см. табл.2).

Больные ССД

При поступлении на стационарное лечение у больных ССД наблюдалось достоверное снижение активности СОД ($22,6 \pm 2,4$, $p < 0,002$), причем отмечалась тенденция к более выраженному снижению активности по мере нарастания активности процесса (см. табл. 2). У больных ССД (группа в целом) антитела к СОД выявлены у 16 больных (40%).

При минимальной степени активности патологического процесса (16 человек) высокие уровни антител к СОД выявлены у 6 (37,5%) больных. При ССД со II и III ст. активности (24 больных) по сравнению со здоровыми выявлено снижение активности СОД ($p < 0,001$) и увеличение уровня антител ($p < 0,001$), отмечается увеличение количества больных, в сыворотке которых выявлены высокие уровни антител: к СОД — у 10 (41,6%) (см. табл. 2).

Всем больным ССД была проведена капилляроскопия сосудов ногтевого ложа, выявлены характерные изменения разной степени выраженности: у 22 пациентов (55%) — значительные нарушения (уменьшение количества капилляров, их деформация, наличие нескольких аваскулярных зон) — активный тип капилляроскопической картины, у 10 (25%) умеренные, у 8 (10%) — невыраженные — неактивный тип.

Таблица 2

Показатели активности СОД и содержание антител к ферменту в сыворотке крови здоровых лиц, больных ССД, вибрационной болезнью, с первичным СР

Контингент	N	Статист. показатели	Акт. СОД	АТ к СОД
Здоровые	30	M m	38,2 1,2	0,07 0,004
Больные Ист. акт.	16	M m	25,1* 3,2	0,15* 0,003
Больные со II—III ст.	24	M m	20,2* 2,7	0,21* 0,003
Больные с первичным СР	20	M m	35,1 1,4	0,08 0,003
Больные с вибрационной болезнью	25	M m	28,2* 1,1	0,084 0,002

*достоверные отличия с донорами

У 19 (90%) больных с первичным синдромом Рейно при капилляроскопии сосудов ногтевого ложа определялись явления умеренного вазоспазма без деформации сосудов и аваскулярных зон, у 1 (10%) пациента диагностированы изменения, типичные для ССД. Учитывая полученные результаты, необходимо наблюдение в динамике, т.к. высока вероятность развития системного процесса.

У 20 (80%) больных вибрационной болезнью определялись выраженные явления ангиоспазма, у 4 (16%) — спастико-атонические изменения, в отличие от больных ССД не наблюдались аваскулярные зоны и «кустовидные» деформации капилляров, определялся прерывистый кровоток. У 1 (4%) больного вибрационной болезнью I стадии капилляроскопическая картина представляла особый интерес, так как имела схожие признаки с больными ССД: количество капилляров — уменьшено, отмечалась 1 аваскулярная зона. Учитывая непродолжительный анамнез заболевания, наличие профессиональных факторов, этот больной требует динамического наблюдения с целью исключения дебюта системного заболевания соединительной ткани, возможно индуцированного.

Кроме того, нами выявлено, что все больные ССД с высоким содержанием антител к изучаемым ферментам имели высокую степень синдрома Рейно (II — IV). Известно, что СР приводит к ишемии и, следовательно, гипоксии тканей [3]. В результате этих процессов происходит усиление перекисидации мембранных структур, апоптоза клеток, что при снижении антиоксидантной защиты, в том числе, вероятно, вследствие образования антител к ферментам, наблюдающейся при системных

заболеваниях соединительной ткани, способствует развитию различной висцеральной патологии [4].

В опытах *in vitro*, проведенных для определения патогенетической роли антител к изучаемому ферменту, нами были выявлены следующие закономерности, представленные в таблице 3. При проведении исследования активности иммобилизированной формы фермента после взаимодействия с антителами *in vitro*, нами выявлено снижение активности энзима на 60–70% по сравнению с исходной, кроме того, получены статистически достоверные различия с контролем (физиологический раствор) и донорами ($p < 0,05$) (таблица 3). Эти изменения связаны, вероятно, с блокированием активного центра фермента, являющегося одновременно и антигенной детерминантой.

При исследовании взаимодействия растворимой формы энзима нами обнаружено снижение активности фермента на 30–40%, вероятно, это можно объяснить конформационными изменениями структуры молекулы, приводящими к неполному совпадению активного центра фермента и его антигенной детерминанты. Таким образом, можно предположить, что выявляемые нами антитела к ферменту антиоксидантной системы являются одной из вероятных причин снижения их энзиматической активности у больных с системным склерозом.

Заключение

Итак, в крови больных с системной склеродермией выявляются антитела к СОД, продукция которых увеличивается с возрастанием активности процесса, наличием более тяжелых форм течения заболевания и сопровождается снижением активности фермента. Следовательно, одной из причин угнетения антиоксидантной активности, вероятно, могут явиться аутоантитела к энзиму. В крови больных с первичным синдромом Рейно выявлены достоверно менее выраженные изменения антиоксидантной системы и несущественная продукция антител к энзиму. Обнаружение антител к ферментам в крови больных с первичным СР может, вероятно, служить прогностически неблагоприятным фактором возможного начала системного заболевания соединительной ткани, поэтому эти больные требуют тщательного наблюдения в динамике.

В группе больных с СР на фоне вибрационной болезни отмечается выраженное угнетение активности фермента и незначительная продукция антител к СОД, по сравнению с больными ССД. Это, вероятно, связано с другими механизмами развития синдрома Рейно, меньшим участием аутоантителогенеза. Угнетение активности фермента обусловлено, видимо, высоким напряжением антиоксидантной системы на фоне выраженной гипоксии и продукции АФК.

Таблица 3

Сравнительная характеристика активности иммобилизированной и растворимой форм фермента после взаимодействия с антителами

Фермент	Форма фермента (исходная активность)	Активность фермента после взаимодействия		
		с антителами (n=30)	с сывороткой доноров	контроль (физ. раствор)
СОД (ЕД/мг)	Иммобилизованная (34,3 ЕД/мг)	10,2±0,06*	33,4±0,14	37,3±0,05
	Растворимая (32,2 ЕД/мг)	19,3±0,07*	32,3±0,1	37,5±0,07

* — достоверные отличия с контролем и донорами

Литература

- Гонтарь И.П. Иммобилизованные гранулированные антигенные препараты с магнитными свойствами в диагностике и лечении ревматоидного артрита, системной красной волчанки и системной склеродермии. Автореферат дис.... докт. мед. наук. — Волгоград. — 2006. — С. 56.
 - Гусева Н.Г.// РМЖ. — 2000. № 9. том 8. — С. 383 — 388.
- И др. авторы.

Особенности комплексной терапии трудно рубцующихся гастродуоденальных язв

О.Н. Минушкин, И.В. Зверков, Д.В. Володин, В.В. Балыкина, А.Г. Шулешова

ФГУ "Учебно-научный медицинский центр" УД Президента РФ

Целью работы была оценка эффективности препарата "ПАНАВИР" в комплексной терапии больных язвенной болезнью с трудно рубцующимися гастродуоденальными язвами.

В исследование были включены 20 пациентов ЯБ (11 – мужчин и 9 женщин) с трудно рубцующимися язвами, в основном, желудка (18 человек) и двенадцатиперстной кишки (2 человека). Возраст пациентов колебался в пределах от 35 до 80 лет, в среднем – 39.40 ± 4.10 года. Длительность заболевания у больных составила в среднем 5.64 ± 0.51 года.

В динамике лечения боли в животе у основной массы больных купировались в срок от 3 до 6 дней; тяжесть в животе, тошнота и изжога – в срок от 3 до 5 дней, отрыжка воздухом – в срок от 7 до 10 дней.

Побочные реакции при терапии панавиром не фиксировались у больных.

The purpose of the present work was to evaluate effectiveness of preparation "PANAVIR" in the complex therapy of patients with ulcerative disease, namely, gastroduodenal ulcers with difficult cicatrization.

20 patients having ulcerative disease (11 men and 9 women) were included into the study. They had stomach ulcers (18 patients) and duodenal ulcers (2 patients). Patients' age ranged between 35 and 80 years, average age 39.40 ± 4.10 . Duration of the disease in average was 5.64 ± 0.51 years.

In treatment dynamics pains in the abdomen in the major part of patients disappeared during 3–6 days; heaviness in the abdomen, nausea and pyrosis - during 3–5 days, belching with air - 7 – 10 days.

Adverse reactions during Panavir therapy were not registered in the treated patients.

Актуальность темы

Язвенная болезнь (ЯБ) по-прежнему остается наиболее распространенным заболеванием желудочно-кишечного тракта. Патогенетическая роль *Helicobacter pylori* (НР) в развитии и хронизации язвы в настоящее время является общепризнанным. Исходя из этого язвенная болезнь рассматривается как ЯБ, ассоциированная и неассоциированная с НР. ЯБ, ассоциированная с НР, является показанием к эрадикационному лечению (1,2,4). Все три международных рекомендации (Маастрихт-1, 1996г., Маастрихт-II, 2000 г., Маастрихт-III, 2005 г.) посвящены совершенствованию эрадикации. Это привело к тому, что у части больных рецидивы язвы стали реже, у части больных изменился тип течения ЯБ на более благоприятный.

Кроме того, всегда существовала и продолжает существовать проблема трудно рубцующихся гастродуоденальных язв (ТГДЯ), причем преодолеть резистентность язвы к проводимому лечению не всегда просто. Группа лекарственных препаратов, которые раньше использовались как стимуляторы регенерации, ушла из лечебной практики, потому что казалось, что с появлением мощных блокаторов желудочной секреции эта проблема будет решена автоматически (3). Однако проблема ТГДЯ по-прежнему не исчезла с повестки дня (3), и поэтому вновь появляющиеся препараты, предлагаемые для лечения ЯБ, должны рассматриваться как средства, позволяющие помочь больному с ТГДЯ. ТГДЯ считаются язвы двенадцатиперстной кишки, не рубцующиеся в течение 6–8 недель, а для желудка – в течение 10–12 недель (3).

В настоящем исследовании целью работы была оценка эффективности препарата "ПАНАВИР" фирмы "Национальная исследовательская компания" (Россия) в комплексной терапии больных ЯБ с ТГДЯ.

Отбор больных производился с учетом критериев, включенных в протокол клинического исследования, по следующим критериям – мужчины и женщины в возрасте от 30 до 74 лет с трудно рубцующимися язвами (для желудка свыше 2.5 месяцев, для двенадцатиперстной кишки свыше 1.5 месяца). Критериями исключения являлись следующие:

- язвенная болезнь сочетанной локализации;
- наличие активных осложнений – кровотечения, риск перфорации/прободения, субкомпенсированного и декомпенсированного стеноза;
- декомпенсированные заболевания сердца, легких, печени, почек и злокачественные опухоли;
- беременность или лактация; наркоманы.

В исследование были включены 20 пациентов ЯБ (11 мужчин и 9 женщин) с трудно рубцующимися язвами, в основном желудка (18 человек) и двенадцатиперстной кишки (2 человека). Возраст пациентов колебался в пределах от 35 до 80 лет, в среднем – 39.40 ± 4.10 года. Длительность заболевания у больных составила в среднем 5.64 ± 0.51 года. Типы течения ЯБ были следующими: редко и умеренно рецидивирующий типы течения – 2 больных ($10 \pm 7\%$ случаев) и часто рецидивирующий тип течения – 10 пациентов ($50 \pm 12\%$ случаев), впервые обнаруженная язва – 8 пациентов ($40 \pm 11\%$ случаев). Наследственность по язвенной болезни прослежена у 3 больных (в $15 \pm 7\%$ случаев). Злоупотребление алкоголем и курением фиксировались у 8 пациентов ($40 \pm 11\%$ случаев). Осложнения течения ЯБ в виде кишечного кровотечения в анамнезе отмечено у 2 больных (в $10 \pm 7\%$ случаев).

Больные были рандомизированы на 3 группы: трудно рубцующиеся язвы в ТЖ (6 человек), в ПОЖ (12 человек), в двенадцатиперстной кишке (2 человека) среднего и пожилого возраста.

Характер лечения: с началом обострения больные получали лечение (омепразолом, вентером — 16 больных ЯБТЖ, ЯБПОЖ и ЯБДК; ранитидином или квамателом, вентером, альмагелем — 4 пациентов ЯБТЖ и ЯБПОЖ). По ходу лечения в средние сроки рубцевания больные не уложились. Это дало основание рассмотреть эти язвы как ТГДЯ и ввести в комплекс лечения «Панавир» внутривенно по 5 мл 0,004% раствора препарата через день в течение 10 дней. Всего 5 введений. С помощью ЭГДС рубцевания язвы оценивалось через 2 и при неполном рубцевании язвы через 3 недели от начала лечения.

Эффективность лечения оценена:

1) Сроками рубцевания язвы — исходно ЭГДС, контроль ЭГДС через 2 и 3 недели от начала лечения. У ряда больных производилась эндоскопическая рН-метрия исходно и после полного рубцевания язвы.

2) Оценкой эффективности эрадикации НР — при этом НР-инфекция изучалась исходно и спустя 3 недели после окончания курса терапии в биоптатах из ТЖ и ПОЖ (вне зоны язвы). Из биоптатов после протравки готовили срезы для морфологического исследования с окрасками гематоксилином и эозином, и по Гимза без дифференцировки. Степень обсемененности НР в СОЖ оценивалась по критериям, предложенным Аруином Л.И. в 1995 году, при этом выделяли: слабую степень обсемененности — 1 балл (+) — до 20 микробов в п/з, умеренную степень — 2 балла (++) — от 20 до 50 микробов в п/з и выраженную степень — 3 балла (+++) — 50 микробов и более в п/з.

3) По степени воспалительной активности (ВА) и митотической активности (МА) в СОЖ — степени ВА, МА в СОЖ определялась исходно и после полного рубцевания язвы. При этом выделяли в СОЖ: степень ВА 1 — слабо выраженная лимфоплазмоцитарная и лейкоцитарная инфильтрации, степень ВА 2 — умеренно выраженные лимфоплазмоцитарная и лейкоцитарная инфильтрации и степень ВА 3 — выраженная лимфоплазмоцитарная и лейкоцитарная инфильтрации (5).

Митотическая активность в ПОЖ определялась путем подсчета количества митозов на 100 клеток поверхностного эпителия дна желудочковых ямок и выражали в % (5).

4) Клинически: если к началу лечения оставались клинические проявления — по срокам купирования язвенного симптомокомплекса (болей в животе, тяжести в эпигастрии, тошноты, рвоты, изжоги и отрыжки) с помощью шкалы Лайкерта по степени тяжести (0-отсутствуют, 1-легкая, 2-умеренная, 3-тяжелая).

Переносимость и безопасность лечения оценивалась по динамике появления и изменения побочных эффектов.

Результаты лечения. Результаты лечения комбинацией препаратов у больных представлены в таблицах 1,2.

Одним из критериев эффективности лечения служило рубцевание язвы по ЭГДС. Исходно у больных диаметр язв колебался от 5.0 до 20.0 мм, составляя в среднем 8.2 ± 0.6 мм (при ЯБТЖ — 8.1 ± 0.5 мм и при ЯБПОЖ и ЯБДК — 8.7 ± 0.6 мм). В желудке и в двенадцатиперстной кишке

фиксируются одиночные язвы (100% случаев). Через 2 недели полное рубцевание язвенного дефекта отмечено у 12 больных ($60 \pm 11\%$) с ЯБТЖ (6 человек), ЯБПОЖ (5 человек) и ЯБДК (1 человек), через 3 недели — у 19 пациентов ($96 \pm 5\%$) с ЯБПОЖ (еще 6 человек) и с ЯБДК (оставшийся 1 человек) и через 4 недели — у 20 больных (100%) с ЯБПОЖ (оставшийся 1 человек).

Другими критериями явились:

1) изменения показателей эндоскопической рН — метрии,

2) степени обсемененности НР и воспалительной активности СОЖ,

3) митотическая активность эпителия СОЖ..

Динамика этих показателей представлена в таблице 1.

Как следует из таблицы, исходно полученные результаты представлены в таблице.

Таблица 1

Динамика показателей эндоскопической рН — метрии, степеней обсемененности НР, воспалительной и митотической активности СОЖ у больных ($M \pm m$).

Методы и показатели	Исходно (%)	После терапии (%)
РН-МЕТРИЯ:		
гиперацидность	20 ± 9	0*
нормоацидность	55 ± 11	$30 \pm 10^*$
гипоацидность	10 ± 7	$50 \pm 12^*$
анацидность	5 ± 5	11 ± 8
МОРФОЛОГИЯ НР		
ТЖ, обсеменение НР:		
отрицательная	50 ± 12	65 ± 11
слабое (+)	40 ± 11	30 ± 10
умеренное (++)	10 ± 7	5 ± 5
выраженное (+++)	0	0
АЖ, обсеменение НР:		
отрицательная	35 ± 11	40 ± 11
слабое (+)	40 ± 11	55 ± 11
умеренное (++)	25 ± 10	10 ± 7
выраженное (+++)	0	0
МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ		
ТЖ: Норма		
Неатрофический гастрит	75 ± 10	75 ± 10
Атрофический гастрит	20 ± 9	20 ± 9
Норма	5 ± 5	5 ± 5
Степень ВА 1	30 ± 10	$65 \pm 11^*$
Степень ВА 2	60 ± 11	$30 \pm 10^*$
Степень ВА 3	10 ± 7	5 ± 5
ПОЖ: Норма		
Неатрофический гастрит	55 ± 11	55 ± 11
Атрофический гастрит	45 ± 9	45 ± 9
Норма	0	0
Степень ВА 1	20 ± 9	30 ± 9
Степень ВА 2	40 ± 11	$60 \pm 10^*$
Степень ВА 3	40 ± 11	$10 \pm 7^*$
Митотическая активность, %	$1,2 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,3^*$

Примечание: * достоверные различия по сравнению с исходным ($P < 0,05$).

Таблица 2

Динамика клинических симптомов у больных (М+м) при лечении «Панавиром»

Симптомы	Исходно	После терапии (%)	
		Купированы (%)	Сроки (дни)
Боли в животе	50 ± 10	100	5.0 ± 0.7
Тяжесть в животе	15 ± 7	100	4.3 ± 1.0
Тошнота	15 ± 7	100	4.0 ± 1.0
Рвота	0	0	0
Изжога	45 ± 9	100	5.3 ± 0.4
Отрыжка	15 ± 7	100	8.0 ± 5.7

После курса комплексной терапии среди 18 больных зафиксированы: нормаацидность у 6 человек, гипоацидность у 10 человек и анацидность у 2 человек. Среди 12 больных, имевших НР в СОЖ, эрадикация не была достигнута, у 4 из 12 больных (30±12%) отмечено снижение степени обсемененности НР со слабой (2 человека) и умеренной (2 человека) в ПОЖ и в ТЖ. У остальных 8 больных степень обсемененности НР в СОЖ не изменялась; ВА в ТЖ уменьшилась со степени 2 до степени 1, в ПОЖ снизилась со степени 3 до степени 2 или 1. При этом у 8 пациентов степени ВА в СОЖ снижались со степеней 3 и 2 до степени 2 и 1, соответственно и эта закономерность не зависела от наличия или отсутствия НР-инфекции. МА в ПОЖ достоверно увеличилась и была повышена у 12 из 20 больных (ЯБТЖ — 4 человека, ЯБПОЖ — 8 человек). Повышение МА в СОЖ свидетельствует об ускорении регенерации эпителиальных клеток и, по-видимому, обусловлено действием Панавира.

Динамика клинических симптомов у больных при комплексном лечении с «Панавиром» представлена в таблице 2.

Как следует из таблицы, у больных исходно фиксировались умеренные боли в животе у 10 больных, тяжесть в животе после еды, тошнота и отрыжка воздухом у 3 пациентов, а изжога у 9 больных.

В динамике лечения боли в животе у основной массы больных купировались в срок от 3 до 6 дней; тяжесть в животе, тошнота и изжога — в срок от 3 до 5 дней, отрыжка воздухом — в срок от 7 до 10 дней.

Побочные реакции при терапии панавиром не фиксировались у больных.

Заключение

Панавир — российский противовирусный и иммуностимулирующий препарат растительного происхождения, содержащий гексозные полисахариды.

Оценивая его влияние на заживление трудно рубцующихся язв желудка и двенадцатиперстной кишки установлено, что он способствует рубцеванию язвы. При этом отмечено за 2 недели полное рубцевание трудно

рубцующихся язв в ТЖ у всех больных, а в ПОЖ и в ДК у 50% пациентов; за 3 недели — в ПОЖ и в ДК у оставшихся 50% больных. Это дает основание рассматривать Панавир как препарат, стимулирующий регенерацию слизистой оболочки у больных с трудно рубцующимися язвами.

Оценивая его влияние на НР, следует отметить отсутствие влияния на эрадикацию НР; у 4 пациентов (30±12%) зафиксировано уменьшение степени обсемененности НР слизистой

оболочке желудка. Причем этот эффект можно связать с влиянием на иммунную систему.

У больных после комплексной терапии снизилась степень воспалительной активности в СОЖ и повысилась митотическая активность в ПОЖ. Последнее свидетельствует об увеличении регенераторной активности эпителиальных клеток.

Переносимость препарата была хорошей, побочные реакции не обнаруживались.

Выводы

1. Препарат «Панавир» является препаратом, способствующим рубцеванию желудочной и дуоденальной язвы у больных с трудно рубцующимися язвами.

2. Стимулирующий рубцевание эффект у препарата можно связать с уменьшением степени воспалительной активности и усилением митотической активности эпителии слизистой оболочки желудка

Литературы

1. Минушкин О.Н., Аронова О.В. Современный взгляд на проблему эрадикации *Helicobacter pylori*//Практикующий врач. — 2002. — № 1. — С. 52–54.
2. Минушкин О.Н., Володин Д.В., Зверков И.В., Иванова О.И., Шулешова А.Г., Бурдина Е.Г. Возраст и эрадикационное лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. //Терапевтический архив. — 2007. — № 2. — С. 22–26.
3. Шкатова Е.Ю. Механизмы формирования торпидного течения гастродуоденальных язв, разработка многофакторного прогнозирования и патогенетического лечения. //М: автореферат диссертации д.м.н. — 2008. — 48 с.
4. Хомерики Н.М. Маастрихт-2 и Маастрихт-3: что нужно знать практическому врачу. //Фарматека. — 2007. № 6. — С. 35–37.
5. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. //М: Триада-Х, — 1998. — С. 73–78.

Неотложные состояния при сахарном диабете на догоспитальном этапе

Л.Л. Стажадзе, В.Р. Максимов, Н.А. Буланова, М.Б. Базарова, Н.М. Беркович

ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

В статье представлена информация о диагностике и лечении неотложных состояний при сахарном диабете на догоспитальном этапе. Описаны клинические проявления диабетического кетоацидоза, гиперосмолярной комы, гипогликемических состояний. Большое внимание уделяется особенностям дифференциального диагноза и основным направлениям лечения при неотложных состояниях, развивающихся у больных с сахарным диабетом.

Ключевые слова: диабетический кетоацидоз; гиперосмолярная кома; гипогликемия.

The article presents the information on diagnostics and treatment of urgent states in diabetes mellitus at pre-hospital stage. Clinical manifestations of diabetic ketoacidosis, hyperosmolar coma and hypoglycemic episodes are described. A large attention is paid to the peculiarities of differential diagnostics and main directions in therapy of urgent states which develop in patients with diabetes mellitus.

Key words: diabetic ketoacidosis; hyperosmolar coma; hypoglycemia.

К неотложным состояниям при сахарном диабете (СД) относят диабетический кетоацидоз и гиперкетонемическую (собственно диабетическую) кому, гиперосмолярную кому (диабетическая кома без кетоза), а также гипогликемические состояния и гипогликемическую кому [1–3].

Кроме того, при диабете может встречаться лактацидоз и лактацидемическая кома, но данное состояние не является специфическим для сахарного диабета синдромом, развивается чаще как осложнение тяжелых общих заболеваний.

Диабетический кетоацидоз

Факторами, предрасполагающими к развитию диабетического кетоацидоза, могут быть инфекция или обострение хронического заболевания, неадекватная дозировка инсулина, эмоциональный стресс. Впервые выявленный сахарный диабет I типа также часто проявляется диабетическим кетоацидозом.

Основной причиной развития диабетического кетоацидоза является относительный или абсолютный дефицит эндогенного или экзогенного инсулина у больных сахарным диабетом I типа. Дефицит инсулина ведет к нарушению утилизации глюкозы периферическими тканями, что, в свою очередь, приводит к выбросу контринсулярных гормонов и увеличению уровня глюкозы в крови. Происходит подавление гликолиза в печени, стимуляции глюконеогенеза в результате усиленного распада белка и гликогенолиза. Результатом является выраженная гипергликемия.

Гипергликемия, в свою очередь, вызывает осмотический диурез, гиповолемию, дегидратацию, потерю электролитов с мочой. Снижение объема циркулирующей крови (ОЦК) приводит к увеличению продукции катехоламинов, и в результате их действия — дальнейшему ухудшению действия инсулина в печени и усилению липолиза. В печени из ацетил-СоА образуются кетоновые тела. Организм в состоянии утилизировать только часть кетоновых тел, и в результате накопления ионов

водорода и снижения концентрации ионов бикарбоната развивается метаболический ацидоз.

Клинические проявления:

Кома, как правило, развивается постепенно (в течение часов-дней), характерны жалобы на выраженные сухость во рту, жажду и полиурию, происходит потеря массы тела на протяжении определенного интервала времени.

Больные жалуются на тошноту и рвоту, могут предъявлять жалобы на сильные боли в животе, в том числе сопровождающиеся симптомами раздражения брюшины, которые могут приводить к ошибочной диагностике острого живота, характерны частое глубокое дыхание (дыхание Куссмауля), запах ацетона в выдыхаемом воздухе, спутанность и затуманенность сознания.

Характерен уровень глюкозы в крови — 28–30 ммоль/л. В некоторых случаях содержание глюкозы крови может быть лишь незначительно повышено. Если экскреция глюкозы с мочой нарушена в результате уменьшения объема циркулирующей крови или ухудшения функции почек, уровень гипергликемии может достигать очень высоких значений.

Гиперосмолярная кома

Патологический синдром, возникающий у больных с сахарным диабетом и характеризующийся потерей сознания на фоне гипергликемии и гиперосмолярности плазмы, без кетоацидоза.

Факторы риска развития гиперосмолярной комы:

Чаще у пожилых пациентов с СД II типа, недиагностированным или легкого течения

Часто у пациентов, принимающих пероральные сахароснижающие препараты, недостаточно контролирувано

Больные в стационаре, не получающие достаточного количества жидкости

Ведущий фактор развития — высокая гипергликемия, которая приводит к осмотическому диурезу, гипо-

волемии, дегидратации, потере электролитов с мочой. При СД II типа секреция инсулина достаточна для предотвращения кетогенеза в печени, но не для поддержания нормогликемии.

Четыре основные характеристики: высокая гипергликемия, нет кетонových тел, выраженная дегидратация, неврологические проявления.

В отличие от диабетического кетоацидоза нет такой выраженной недостаточности инсулина и не увеличен липолиз. Отсутствие кетоза и ацидоза уменьшают гастро-интестинальную симптоматику, и пациенты не сразу обращаются за медицинской помощью. В результате: длительный осмотический диурез, длительная дегидратация, снижение почечного кровотока, высокая гипергликемия, изменения сознания.

Клиника

По сравнению с ДКА менее выражены желудочно-кишечные симптомы, реже дыхание Куссмауля, характерно более глубокое нарушение сознания, возможны неврологические проявления, наблюдаемые при инсульте — гемипарезы, афазия и пр.

Уровень глюкозы крови — обычно выше 44,8 ммоль/л. Кетонные тела в крови/моче отсутствуют или определяются в небольшом количестве. Осмолярность плазмы обычно повышена (более 360 мОсм/кг).

Основные направления лечения диабетического кетоацидоза и гиперосмолярной комы:

- Регидратация — восстановление объема циркулирующей плазмы и электролитного баланса
- Инсулинотерапия для поддержания метаболизма глюкозы
- Предотвращение осложнений

Лечение на догоспитальном этапе

В состоянии тяжелого кетоацидоза и гиперосмолярной комы наибольшую опасность для жизни представляет общая дегидратация организма, и, в частности, кровоток головного мозга. Поэтому средством скорой помощи должен быть не столько инсулин, сколько инфузии солевых растворов. С этой целью на этапе скорой помощи рекомендуется начинать лечение с внутривенного введения 400–500 мл. изотонического раствора со скоростью не менее 15 мл/мин. Инфузию надо продолжать во время транспортировки в стационар в машине скорой помощи. Объем зависит от состояния пациента и гемодинамики, с осторожностью проводится для пожилых пациентов.

При малейшем сомнении в правильности диагноза от введения инсулина на догоспитальном этапе лучше воздержаться.

Возможно снижение гликемии на 20% и даже более только за счет улучшения перфузии почек, потери глюкозы с мочой, улучшения перфузии тканей на фоне регидратации.

При достоверном диагнозе инсулинотерапию следует проводить только короткодействующими препаратами, количество инсулина и время введения, а также время начала инфузионной терапии регистрируются в сопроводительном листе.

Рекомендуется метод инсулинотерапии малыми дозами — более постепенное снижение гликемии и уменьшения риска развития осложнений.

При длительном кетоацидозе рекомендуется введе-

ния гепарина 5000 ЕД внутривенно, с целью профилактики тромбозов.

Гипогликемии

В основе развития гипогликемического состояния лежит несоответствие активности инсулина и потребности в нем в определенный момент. К основным причинам гипогликемий относятся: превышение дозы инсулина, повышение активности инсулина, повышение чувствительности к инсулину, неадекватное поступление углеводов в организм, а также прием алкоголя и некоторых лекарств (салицилаты, сульфаниламидные препараты, неселективные бета-блокаторы).

В норме постоянный уровень гликемии в пределах 3–8 ммоль/л обеспечивается практически моментальным увеличением концентрации инсулина даже при незначительном повышении гликемии. Продолжительность действия эндогенного инсулина исчисляется минутами (время полужизни циркулирующего инсулина около 4 мин.). Длительность действия даже самых короткодействующих аналогов инсулина составляет 3–4 ч, а не несколько минут, как в физиологических условиях. Все это создает предпосылки для постоянной гиперинсулинемии в организме больного, получающего инсулинотерапию.

Клинические симптомы гипогликемии развиваются при снижении гликемии ниже 3,2 ммоль/л. Обусловлены повышением тонуса симпатoadреналовой системы и увеличением продукции контринсулиновых гормонов, а также нарушением питания центральной нервной системы. При недостаточном поступлении глюкозы наступает углеводное, а вслед за этим и кислородное голодание головного мозга.

Выделяют следующие симптомы гипогликемии:

Вегетативные: связанные с активацией симпатической или парасимпатической нервной системы (потливость, тахикардия, тремор, голод),

Нейрогликопенические: обусловленные гипоксией клеток головного мозга (беспокойство, изменение поведения, раздражительность),

Общие: головная боль, тошнота.

Выделяют три степени тяжести гипогликемических состояний:

Легкую степень гипогликемии больной может купировать самостоятельно. Характерны адренергические и холинергические проявления — чувство голода, дрожание, раздражительность, тревога, повышенная потливость, сердцебиение, бледность кожи. Трудно сосредоточиться, рассеивается внимание, затруднено восприятие информации.

Гипогликемия средней степени тяжести характеризуется появлением нейрогликопенических и нейрогенных симптомов (головная боль, неадекватное поведение с элементами агрессивности и возбуждения, изменение зрения, затруднение речи). Характерны бледность, холодный пот, тахикардия, расширение зрачков. Может быть непреодолимая сонливость, слабость, «ватные» колени, побледнение или покраснение лица, состояние патологического страха, нарушение зрения, диплопия, «пятна» в глазах, онемение губ, кончика носа, боль в груди, животе, рвота, невозможность сосредоточиться, неадекватное поведение, спутанность сознания, возбуждение, бред, галлюцинации. Нередко окружающими расценивается как алкогольное опьянение. Гипогликемия средней тяжести

может быть купирована пероральным введением глюкозы, однако при этом требуется помощь посторонних лиц.

Для тяжелой степени гипогликемии характерны полная дезориентация больного, судорожный синдром, нередко по типу эпилептического, с нарушением глотания, потеря сознания, развитие гипогликемической комы. Нарушение сознания наблюдается при показателе гликемии ниже 2,8 ммоль/л, коматозные состояния — ниже 1,8 ммоль/л. Введение глюкозы перорально недопустимо из-за опасности аспирации.

Лечение на догоспитальном этапе

Первое — определение уровня глюкозы в крови.

При легкой степени тяжести гипогликемии необходимо принять легкоусвояемые углеводы (приблизительно 15–20 г глюкозы), выпить стакан фруктового сока, лимонада, сладкого напитка, или съесть 2–4 кусочка сахара, леденцов. Прием глюкозы в жидком виде является наиболее быстрым и эффективным способом купирования гипогликемии. Использование сахарозаменителей эффекта не дает.

Шоколад не рекомендуется, поскольку жир, содержащийся в шоколаде, снижает скорость всасывания глюкозы, и, кроме того, это очень калорийный продукт. Если симптомы не ликвидируются в течение 15–20 мин, необходимо снова проверить уровень гликемии и при низких показателях повторно дать 10–20 г глюкозы. После выведения больного из состояния гипогликемии рекомендуют съесть бутерброд, бисквит, булочку для предотвращения повторной гипогликемии. При гипогликемии средней степени тяжести и тяжелой очень опасно вливание через рот раствора глюкозы из-за возможности аспирации жидкости.

ГлюкаГен Гипокит

Этот препарат представляет собой генно-инженерный человеческий гормон глюкагон — стимулирует быстрый распад гликогена и выброс глюкозы в кровь. Вводится подкожно или внутримышечно, возможно внутривенное введение. Взрослым и детям с массой тела более 25 кг — 1 мг. Если больной остается без сознания, через 10 мин дозу вводят повторно. Обеспечивает физиологическое восстановление уровня глюкозы в крови без последующей высокой гипергликемии, в то время как при внутривенном введении глюкозы часто отмечается слишком

быстрая смена состояния гипогликемии на гипергликемию, что отрицательно воздействует на организм.

Противопоказан при феохромоцитоме, гипогликемиях при СД 2-го типа, из-за способности стимулировать выброс инсулина, что может спровоцировать повторную тяжелую гипогликемию.

Введение раствора глюкозы.

Рекомендуется внутривенное введение 10–20–40 мл. раствора глюкозы взрослым и 1 мл/кг 20% раствора детям. В результате длительной гипогликемии может наступить повреждение клеток головного мозга, в таких случаях лучше начинать инфузию 10% раствора глюкозы.

Если больной не приходит в сознание, несмотря на нормализацию гликемии, это может быть связано с отеком мозга. После выведения больного из коматозного состояния — продолжить лечение пероральным введением глюкозы и легкоусвояемых углеводов. У больных сахарным диабетом 2-го типа могут развиваться тяжелые гипогликемии на фоне приема длительно действующих препаратов сульфаниламидов (хлор-пропамид, глИБенкламид). Особенностью таких гипогликемий является их тяжесть и длительность. Рекомендуется длительное введение 5% раствора глюкозы под контролем гликемии.

У больного, получающего сахароснижающую терапию, практически при любом неясном пароксизмальном состоянии целесообразно экстренно определить сахар крови. При отсутствии возможности определения уровня гликемии или относительно медленном выполнении этого анализа экспресс-лабораториями (30–40 мин.), при обоснованном подозрении на гипогликемию ее купирование следует начинать сразу же, еще до получения ответа лаборатории.

Литература

1. Физиология человека. Под ред. Покровского В.М., Коротько Г.Ф. В — 2 х тт. 2001 г. 448 стр.
2. Сумин С.А. Неотложные состояния. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство». — 2002. — 656 с.
3. Руководство для врачей скорой медицинской помощи. Под ред. В.А. Михайловича, А.Г. Мирошников. — 3-е изд., СПб.: Невский диалект. — 2005. — 704 с.

Под наблюдением находились 35 женщин (в возрасте $25 \pm 6,1$ года) с миомой матки. Всем больным было проведено общеклиническое обследование, трансабдоминальное и трансвагинальное УЗИ, определение уровня гормонов (ЛГ, ФСГ, пролактин, половых стероидов, кольпоскопия, УЗИ молочных желез). Продолжительность заболевания миомой матки с момента выявления варьировала от 1 года до 15 лет. Размеры миомы матки до начала лечения не превышали 7–8 нед. беременности, а максимальные размеры узлов – 3 см в диаметре, число их соответствовало 1–4 с интерстициальным или субсерозным расположением.

Для лечения миомы матки применялись индинол и эпигаллат в дозе 300 мг 2 раза в день во время еды в течение 3–6 месяцев. Объем матки уменьшился за этот период на 45–78 %, уменьшился и объем миоматозных узлов вплоть до исчезновения мелких узлов (до 1 см в диаметре). Улучшилось состояние больных, практически исчезли все жалобы, менструальный цикл у больных с бесплодием стал овуляторным. При доплерометрии индекс резистентности в маточных артериях до лечения составил в среднем 0,65 – 0,69, а в опухолевых сосудах – 0,42. Через 3 месяца после начала лечения индинолом и эпигаллатом индекс резистентности в маточных артериях увеличился до 0,72–0,75, а в опухолевых до 0,61.

Таким образом, применение индинола и эпигаллата при миоме матки привело к уменьшению симптомов заболевания, размеров миоматозных узлов, анемии восстановлению менструального цикла и улучшению возможности планирования беременности.

Ключевые слова: индинол, эпигаллат, доплерометрия, индекс резистентности в сосудах.

Under our supervision there were 35 women (at the age of $25 \pm 6,1$ years) with a uterus myoma. By all patient has been spent total clinical research, transabdominal and transvaginal ultrasonic, definitin of level of hormones (ЛГ, ФСГ, prolaktin, sexual steroids, colposcopy, ultrasonic of mammary glands). Duration of disease by a myoma of a uterus from the moment of revealing varied 1 year till 15 years. The size of a myoma of a uterus prior to the beginning of treatment did not exceed 7–8 weeks pregnancy, and the maximum size of knots – 3 sm in diameter, their number corresponded 1–4 with interstitial or a subserous arrangement.

We applied for treatment of a myoma of a uterus indinol and apigalat with a dose of 300 mg 2 times a day during meal within 3–6 months. The uterus volume has decreased for this period for 45–78%, has decreased and size of myomatous knots up to disappearance of small knots (to 1 sm in diameter). Improve a condition of patients, have practically disappeared all complaints, the menstrual cycle at pflients with barreness bewcame ovulatory. In the uterine arteries the Doppler velocimetry resistance index before treatment has averaged 0,65–0,69, and in tumoral vessels – 0,42. After 3 months after an initiation of treatment indinol and apigalat theresistance index in uterine arteries has increased to 0,72–0,75 and in tumoral to 0,61. Thus, using indinol and apigalat at a uterus myoma has led to reduction of symptoms of disease, the size myomatous knots, an anaemia to restoration menstrual cycle and to improvement of possibility of planning of pregnancy. Keywords: indinil, apigalat, Doppler velocimetry, a resistance index in vessels.

Key words: Indinol, Epigallat, Dopplerometry, resistance index in vessels.

Миома матки – доброкачественная опухоль, состоящая из мышечных и соединительнотканых элементов, является дисгормональной опухолью. Миома матки считается одним из распространенных гинекологических заболеваний и самым частым показанием к гистерэктомии. Частота встречаемости данного заболевания достигает примерно 30–40 % у больных старше 35 лет. По данным литературы, каждая четвертая – пятая женщина в мире больна миомой матки. В последние годы наблюдается «омоложение» заболевания, миома матки нередко развивается у женщин в возрасте 20–25 лет. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные проблеме инициации и роста миоматозных узлов, патогенез заболевания до конца не известен. Триггерные механизмы, ответственные за инициирование роста миоматозных узлов, до настоящего времени не установлены, однако роль стероидной регуляции их роста сегодня не подвергается сомнению. Применение ряда препаратов, которые подавляют секрецию половых стероидов и тем самым и рост миоматозных узлов, дополнили представления о роли стероидных гормонов и их рецепторов в генезе миомы матки. Соматические мутации индуцируют изменения в клонах клеток миометрия, и дальнейшее развитие миомы является сте-

роидзависимым (Сидорова И.С., 2002; Rein M.S., 1991, 2000). Многочисленные данные свидетельствуют о том, что влияние стероидных гормонов на развитие миоматозных узлов регулируется специфическими генами, кодирующими синтез факторов роста и их рецепторов, либо напрямую, либо за счет стероидзависимых факторов транскрипции (Сидорова И.С., 2002). Миома матки является заболеванием организма в целом, с вовлечением в патологический процесс системы гипоталамус – гипофиз – яичники – кора надпочечников – местная регуляция. Участие в патологическом процессе гипоталамо-гипофизарной системы подтверждается частым сочетанием миомы матки с дисгормональными заболеваниями молочных желез и нарушением функции щитовидной железы. Определенную роль играют изменения функции печени, железодефицитная анемия и другие факторы. Показано, что у женщин с акромегалией также часто развивается миома матки, что дает возможность предположить возможную роль соматотропина как инициатора развития миомы матки. Наличие м-РНК- рецептора соматотропина в ткани миометрия и миомы подтверждает возможность действия соматотропина непосредственно на миометрий, а не на синтез в печени инсулиноподобного фактора роста 1.

Многочисленные исследования указывают на изменение иммунного статуса у женщин с миомой матки. Они касаются дифференцировки иммунокомпетентных клеток, синтеза интерлейкинов, интерферонов, активности системы комплемента и др. Активность гуморального и клеточного иммунитета снижена при быстром росте миомы, сопутствующих хронических инфекционных заболеваниях придатков матки, гиперпластических процессах в эндометрии, анемии и другой экстрагенитальной патологии (Посисеева Л.В. и соавт., 2002). По данным (Huang H.Y. et al., 1990) наблюдается достоверная отрицательная корреляционная связь между уровнем эстрадиола сыворотки крови и активностью Т-киллеров. Эти данные позволили автору прийти к заключению, что снижение активности клеточного иммунитета является одним из факторов, приводящих к развитию миомы матки.

Таким образом, основную роль в развитии миомы матки играют нарушения эндокринного статуса, гормональной чувствительности ткани опухоли, процесса неопластического. При оценке риска возникновения миомы матки не исключается генетическая предрасположенность ее развития. Содержание рецепторов эстрадиола и прогестерона в ткани миомы матки выше, чем в неизмененном миометрии, и подвержено циклическим изменениям. Общепринятой является теория возникновения миомы матки при повышенном уровне эстрогенов. У больных с миомой матки отмечается регрессия миоматозных узлов при менопаузе. В последние годы появилось большое число работ, в которых существенная роль в возникновении и росте миомы матки приписывается не только эстрогенам, но и прогестерону, в то время как эстрогены, по их мнению, играют вспомогательную роль (Rein M.S., 1995; 2000). Эти данные подтверждаются многочисленными наблюдениями об увеличении числа миоматозных узлов во время беременности у 80 % женщин с миомой матки и высоким уровнем пролиферативной активности в миоматозных узлах в секреторную фазу цикла (Бурлев В.А. и соавт., 2003; A. Lef — Toaff, B. Coleman). Пересмотр роли прогестерона в иницировании молекулярных реакций, возникающих в процессе роста миомы матки, изменил взгляды о применении препаратов прогестерона для медикаментозной терапии миомы матки (Сидорова И.С., 2003; Самойлова Т.Е., 2003). Применение данной группы препаратов оправдано при сочетании миомы матки с гиперпластическими процессами эндометрия, так как прогестерон и его производные подавляют митотическую активность в узлах, в эндометрии. В узлах миомы эти препараты могут индуцировать пролиферацию. При больших размерах узлов введение высоких доз прогестерона приводит к развитию дегенеративно-дистрофических изменений в клетках центральной части миоматозных узлов, характерных для «ложного» роста миомы. Эти данные дали основание ряду авторов предположить, что прогестерон обладает стимулирующим действием при миоме матки.

В развитии миомы матки важную роль играет также нарушение апоптоза. Установлено стимулирующее влияние прогестерона и ингибирующее действие эстрадиола на экспрессию фактора торможения апоптоза (ФТА) в узлах миомы (Matsuo H., 1999). Указанный факт, по-видимому, является одним из молекулярных механизмов, который приводит к усиленному росту опухоли, в результате подавления апоптоза.

Миома матки небольших размеров обычно протекает бессимптомно. Однако при прогрессировании заболева-

ния появляется целый комплекс патологических симптомов. Основными жалобами больных в этих случаях являются нарушения менструального цикла, часто по типу меноррагий. Нарушение менструального цикла обуславливает появление у больной дискомфорта, беспокойства, снижения качества жизни. Тяжелые меноррагии нередко сопровождаются развитием железодефицитной анемии и наряду с другими симптомами заболевания являются основанием для проведения гистерэктомии у этих больных. Кроме изменения менструальной функции у больных нарушается репродуктивная функция, появляется болевой синдром, а также симптомы сдавления органов малого таза (Тихомиров А.Л., Залеева Е.В., 2005). В то же время многие больные отказываются от производства радикального хирургического лечения при миоме матки и нуждаются в сохранении органа для продолжения репродуктивной функции. Кроме того, несмотря на широкие возможности реконструктивно-пластических операций остается высоким процент рецидива.

Опухоль возникает межмышечно, в последующем в зависимости от направления роста развиваются интерстициальные (в толще стенки матки) подбрюшинные (растущие в сторону брюшной полости) и подслизистые (растущие в сторону слизистой оболочки матки) узлы опухоли. Вокруг миоматозного узла образуется капсула из мышечных и соединительнотканых элементов стенки матки.

Клинические симптомы зависят от размера и локализации миоматозных узлов.

Признаки сдавления: боль, учащенное мочеиспускание, запоры.

Аномальные маточные кровотечения:

Мено-и/или метроррагия.

Нарушение репродуктивной функции:

Бесплодие.

По характеру роста и локализации узлов различают:

1. Диффузный рост фибромиомы;

2. Узловатый рост миомы:

- а) интерстициальное (интрамуральное) расположение узлов в толще мышечного слоя матки;
- б) субсерозное (подбрюшинное) расположение узлов, рост узлов в сторону брюшной полости;
- в) подслизистое (субмукозное) расположение узлов, рост узлов в сторону полости матки;
- г) интралигаментарное (межсвязочное) расположение узлов в сторону параметрия между листками широкой связки матки.

Наиболее часто (в 80%) встречаются множественные миомы матки с различным числом узлов неодинаковой величины и формы. Значительно реже имеют место единичные подбрюшинные или интерстициальные узлы. Подбрюшинные узлы могут быть связаны с телом матки широким основанием или растут непосредственно под брюшиной и связаны с маткой только ножкой, через которую проходят питающие опухоль сосуды. Такие узлы очень подвижны и легко подвергаются перекручиванию. Обычно подбрюшинные узлы не меняют сократительную функцию миометрия и характер менструального кровотечения. Наличие боли при такой форме опухоли бывает связано с сопутствующим воспалительным процессом в придатках или со сдавлением опухолью соседних органов, растяжением серозного покрова матки,

натяжением или частичным перекрутом ножки опухоли. Самым частым и тяжелым осложнением является перекрут ножки узла при котором развивается клиническая картина острого живота. Ноющая боль внизу живота при ходьбе или перемене положения тела может сопровождать растяжение брюшины в результате роста опухоли. В некоторых случаях больные с миомой матки жалуются на нарушение мочеиспускания. При расположении узла на задней стенке матки, рост опухоли может сдавливать прямую кишку, что может привести к затруднению акта дефекации. Наличие подбрюшинных узлов может привести к изменению контуров матки. **Наиболее часто встречаются у больных с миомой матки подслизистые узлы.** Узел также может быть связан с телом матки широким основанием или иметь ножку. Подслизистая локализация узла встречается у каждой 4–5 больной с миомой матки (Вихляева Е.М., 2006). При этой форме заболевания у подавляющего большинства больных менструальный цикл нарушен по типу мено- и метрорагии. По мере развития заболевания у больных нарастает схваткообразная боль внизу живота и пояснице; при некрозе опухоли появляются жидкие, иногда буроватого цвета бели со зловонным запахом. Часто при таком виде опухоли имеет место рождение подслизистого узла, который при наличии явлений некроза может быть принят за саркому или неполный аборт. Рождение подслизистого узла очень редко приводит к вывороту.

Диагностика миомы матки проводится на основании бимануального исследования

Пальпируются плотные опухоли, иногда с множественными узлами, с гладкой наружной поверхностью, чаще подвижные. При подозрении на подслизистую миому матки проводится гистеросальпингография или гистероскопия. Применение этого метода позволяет произвести одновременную биопсию эндометрия, имеющую важное значение для диагностики гиперпластических процессов (гиперплазии эндометрия, полипов и т.д.). При постановке диагноза важное значение имеют анамнестические данные, клиника (характер нарушения менструального цикла). Перед началом консервативного лечения миомы матки необходимо исключить субмукозную миому, узловатую форму аденомиоза, опухоли яичников, рак тела матки. В постменопаузальном периоде ставить диагноз миомы матки необходимо осторожно. Рост миомы матки в этом возрасте связан либо с патологией яичников, либо со злокачественным процессом эндометрия. Миомы матки обычно растут медленно. Быстрый рост размеров опухоли подозрителен в отношении саркомы, хотя это происходит редко.

При миоме матки с центрипентальным ростом и подслизистым расположением узла боли могут носить схваткообразный характер.

При неосложненных миомах боль выражена слабо, но при появлении осложнений в виде некроза, перекручивания ножки миоматозного узла, спаек с тазовой брюшиной, а также при воспалительных процессах придатков матки боли могут стать основным симптомом заболевания (Селезнева Н.Д., 1990).

Самым распространенным методом, применяемым для диагностики миомы матки, является УЗИ. КТ и МРТ для этой цели используются реже из-за дороговизны. В последние годы для диагностики и лечения миомы мат-

ки широко применяется лапароскопия. Лапароскопия производится также для дифференциальной диагностики миомы и опухоли яичника и для распознавания изменений в миоматозных узлах, при наличии которых консервативная терапия противопоказана.

Лечение миомы матки может быть консервативным, оперативным и комбинированным

Показаниями к оперативному лечению миомы матки являются:

- большие размеры миомы матки (более 12 недель беременности), даже при отсутствии жалоб. Опухоли такого размера сдавливают соседние органы и нарушают анатомические взаимоотношения в малом тазу и в брюшной полости, часто сопровождаются нарушением функции почек;
- сочетание миомы матки с опухолями яичников;
- быстрый рост опухоли;
- подбрюшинный узел на ножке. В таких случаях возможен перекрут ножки, что потребует срочного оперативного вмешательства;
- некроз миоматозного узла, что обусловлено нарушением питания опухоли;
- субмукозное, а также интерстициальное расположение узла с центрипентальным ростом. Такие миомы вызывают обильные кровотечения и приводят к резкой анемизации больной. Такие больные нуждаются в срочном оперативном вмешательстве, если даже размеры опухоли не достигают больших размеров или слегка увеличены;
- интралигаментарное расположение узлов миомы приводит к появлению болей в результате сдавления нервных сплетений;
- шеечные узлы миомы матки, исходящие из влагалищной части шейки матки;
- выраженное нарушение менструального цикла по типу мено- и метрорагии, вызывающее анемию. При этом обязательным является уточнение состояния эндометрия, так как часто отмечается сочетание миомы матки и рака эндометрия.

В литературе имеются данные о том, что консервативная миомэктомия, приводящая к удалению эстрогенпотребляющего субстрата, является патогенетически обоснованным этапом лечения у таких больных (Вихляева Е.М., 1994). Удаление узлов миомы приводит к нормализации локального гормонального гомеостаза и обратному развитию патологических изменений в репродуктивной системе женщины (Вихляева Е.М., 1997; Кулаков В.И. и соавт., 1997; Савицкий В.Г., Савицкий А.Г., 2000).

Важно четко определить показания к оперативному лечению, которое может быть как консервативным (миомэктомия), так и радикальным (гистерэктомия). Миомэктомия считается более щадящей операцией при небольших размерах матки и отсутствии осложнений, поскольку она предусматривает сохранение матки. Однако при хаотическом расположении узлов возможность сохранения органа весьма сомнительна. Кроме того, при миомэктомии по сравнению с гистерэктомией отмечается большая кровопотеря и часто возникает необходимость в гемотрансфузии, что может увеличить общий риск вмешательства. По данным некоторых исследователей (Шилляев А.Ю., 2005) 25% женщин, перенесших миомэкто-

мию, в дальнейшем нуждаются в гистерэктомии в связи с повторным ростом опухоли. Кроме того, после миомэктомии часто развиваются рубцовые изменения матки и других органов малого таза, что может стать причиной бесплодия. При наступлении беременности после такой операции повышен риск разрыва матки. Родоразрешение таким больным целесообразно осуществлять путем кесарева сечения, а интервал от операции до наступления беременности должен быть не менее 6 месяцев.

Показаниями к тотальной гистерэктомии являются:

1) обильные длительные менструации, приводящие к анемизации больной; 2) величина миомы матки более 12 недель у молодых женщин и 15–16 недель больных после 45 лет; 3) наличие симптомов сдавления соседних органов; 4) быстрый рост опухоли, особенно в период менопаузы; 5) субсерозный узел на ножке из-за опасности перекрута; 6) наличие субмукозных узлов; 7) некроз миоматозного узла; 8) интралигаментарное расположение узлов миомы, приводящие к появлению болей вследствие сдавления нервных сплетений и нарушению функции почек при сдавлении мочеточников; 9) шеечные узлы, исходящие из влагалищной части шейки матки; 10) сочетание миомы матки с патологией шейки матки; 11) сочетание миомы матки с другими патологическими изменениями половых органов, рецидивирующей гиперплазией эндометрия, опухолью яичника, опущением и выпадением матки; 12) акушерская патология: невынашивание беременности, угроза прерывания беременности; угроза преждевременных родов и др. у женщин репродуктивного возраста, желающих реализовать свою репродуктивную функцию.

При определении объема оперативного вмешательства хирурги учитывают состояние шейки матки, и при отсутствии патологии может быть произведена субтотальная гистерэктомия (надвлагалищная ампутация матки).

Противопоказания к оперативному лечению миомы матки:

- тяжелые формы заболевания сердечно-сосудистой системы;
- тяжелые заболевания легких и дыхательных путей;
- болезни почек;
- острые и подострые заболевания брюшины и органов малого таза;
- наличие гнойников типа фурункула.

Показания к субтотальной гистерэктомии:

- множественные миомы матки;
- быстрый рост миомы
- субмукозные узлы и миомы с центральным ростом, которые невозможно удалить при гистероскопии;
- эндометриоз тела матки;
- рецидивирующий полипоз эндометрия.

Противопоказания к субтотальной гистерэктомии: значительные размеры матки (более 16 недель беременности), анестезиологические, общие противопоказания к оперативному лечению.

При наличии выраженных симптомов (меноррагии, боли, ощущение тяжести внизу живота) и объемзависимых симптомов, связанных со сдавливанием миомой окружающих тканей и органов, как правило, требуется хирургическое лечение в виде миомэктомии или гистерэктомии.

Консервативное лечение миомы матки. Целью консервативного лечения миомы матки является торможение

роста опухоли и предотвращение развития в ней вторичных изменений.

Показания к консервативной терапии:

- наличие опухоли менее 12 недель беременности;
- интерстициальное и субсерозное (на широком основании) расположение узла (узлов);
- отсутствие мено- и метроррагий и выраженного болевого синдрома;
- сопутствующие экстрагенитальные заболевания, являющиеся противопоказанием к оперативному лечению.

Консервативная терапия миомы матки включает большую группу лекарственных соединений, способных оказывать воздействие на различные структуры репродуктивной системы женщины — от гормонально-чувствительных тканей органов-мишеней до гипоталамических структур. В эти соединения включены агонисты и/или антагонисты половых гормонов — гестагены, антигестагены, антиэстрогены, антигонадотропины, агонисты ГнРГ и т.д. Общим патофизиологическим эффектом этих средств является временное или обратимое угнетение функции яичников и, в большинстве случаев, десенсилизация гипофиза и наступление псевдоменопаузы, которая необходима для достижения эффекта торможения роста и/или уменьшения размеров опухоли. Для установления эффективности воздействия различных препаратов на уровни эстрадиола и прогестерона определяется гормональная чувствительность опухоли, что является основой антигормональной стратегии при миоме матки. При этом особое значение имеет своевременное выявление опухоли, так как лечение в раннем периоде развития миомы матки оказывается более успешным как в отношении симптомов заболевания, так и тормозящего влияния на рост опухоли. Важное значение имеет и своевременное выявление сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии, коррекция гормональных соотношений и метаболических нарушений.

Выбор лечения миомы матки зависит от многих факторов: от жалоб больных, результатов обследования, состояния гормональной системы, желания сохранить репродуктивную функцию, наличия сопутствующих заболеваний. При слабо выраженной симптоматике заболевания или при их отсутствии возможна выжидательная тактика. В таких случаях необходимо проводить регулярные обследования и ультразвуковой мониторинг для контроля роста миомы матки. При наличии невыраженной меноррагии можно назначать больным нестероидную противовоспалительную терапию для ингибирования синтеза простагландинов. Назначаются эти препараты за 1–2 дня до начала ожидаемой менструации, каждые 6 часов.

Тем не менее продолжают поиски новых средств для лечения миомы матки. Как было указано выше, при миоме матки имеется высокий уровень пролиферации и низкий уровень апоптоза в очагах миоматозного узла и аутологичного эндометрия. Как показали исследования этих же авторов, важную роль в генезе миомы матки играет не только преобладание пролиферации или низкий уровень апоптоза в отдельности, но и нарушение их соотношения. В зарубежных исследованиях приводится описание двух активных химических соединений, Indol-3-carbinol и Epigallocatechin-3-Gallate, которые обладают корригиру-

ющим эффектом на процессы апоптоза, пролиферации, инвазии, неоангиогенеза, имеющие место при миоме матки. На основе этих соединений синтезированы препараты — Индинол и Эпигаллат («Миракс-Фарма»), которые оказывают корректирующее действие на нарушенные процессы. Основной механизм действия Индинола заключается в его выраженной антиэстрогенной активности.

Основные свойства Индинола сводятся к следующему:

- нормализует метаболизм эстрадиола и ингибирует синтез 16а- гидроксиэстрогена, обладающего выраженными канцерогенными свойствами;
- ингибирует образование эстрогенных рецепторов, снижая их количество на тканях-мишенях;
- подавляет рост эстроген-зависимых и эстроген-независимых опухолей женской репродуктивной системы;
- индуцирует избирательный апоптоз в опухолевых и опухолеподобных клетках через систему Вах-Bcl;
- нейтрализует действие ростовых факторов и таким образом тормозит патологическую клеточную пролиферацию.

Препарат Эпигаллат обладает следующими свойствами:

- блокирует неоангиогенез;
- ингибирует инвазивные процессы при заболеваниях опухолевого и неопухолевого генеза;
- вызывает избирательный апоптоз опухолевых клеток путем усиления прооксидантной активности;
- обладает избирательным антипролиферативным действием в отношении активно делящихся клеток; ингибирует внутриклеточные сигнальные каскады, приводящие к патологической пролиферации, индуцируемые ростовыми факторами и цитокинами; усиливает действие Индинола.

Таким образом, препараты Индинол и Эпигаллат действуют на основные процессы, приводящие к развитию и прогрессированию миомы матки. Для оценки эффективности указанных препаратов при миоме матки применяли индинол и эпигаллат для лечения 35 женщин с миомой матки. Возраст больных находился в пределах $25 \pm 6,1$ года. Пациентки имели один или более из следующих симптомов: боль, дисменорея, диспареуния, вагинальные кровотечения. У 6 больных отмечалось бесплодие, у 4 из них — первичное, у двух — вторичное. В трех случаях бесплодие было единственной жалобой. Длительность infertility составляла от 2 до 7 лет. Всем больным было проведено общеклиническое обследование, трансабдоминальное и трансагинальное УЗИ, определение уровня гормонов (ЛГ, ФСГ, пролактина, половых стероидов, кольпоскопия, УЗИ молочных желез). Продолжительность заболевания миомой матки с момента выявления варьировала от 1 года до 15 лет. Размеры миомы матки до начала лечения не превышали 7–8 нед. беременности, а максимальные размеры узлов — 3 см в диаметре, число их соответствовало 1–4 с интерстициальным или субсерозным расположением. Лечение миомы матки начинали с применения индинола и эпигаллата в дозе 300 мг 2 раза в день во время еды в течение 3–6 месяцев. Объем матки уменьшился за этот период на 45–78 %, уменьшился и объем миоматозных узлов вплоть до исчезновения мелких узлов (до 1 см в диаметре). Улучшилось состояние больных, практически исчезли все жалобы, менструаль-

ный цикл у больных с бесплодием стал овуляторным. При доплерометрии индекс резистентности в маточных артериях до лечения составил в среднем 0,65 — 0,69, а в опухолевых сосудах — 0,42. Через 3 месяца после начала лечения индинолом и эпигаллатом индекс резистентности в маточных артериях увеличился до 0,72–0,75, а в опухолевых до 0,61. У больных с анемией отмечалось улучшение картины крови. Побочных эффектов при применении индинола и эпигаллата мы не наблюдались.

Как следует из вышеприведенных данных, индинол предотвращает окисление эстрогенов и тем самым снижает гиперэстрогению-основной патогенетический механизм возникновения миомы матки. Индинол нормализует метаболизм эстрогенов, блокируя образование 16а- гидроксиэстрогена, который прочно связывается с рецепторами и стимулирует патологическую пролиферацию в матке и молочной железе.

Следовательно, применение индинола и эпигаллата при миоме матки привело к уменьшению симптомов заболевания, размеров миоматозных узлов, анемии, восстановлению менструального цикла и улучшению возможности планирования беременности.

Отсутствие побочных эффектов, хорошая переносимость и выраженный клинический эффект являются альтернативой применению современных гормональных препаратов в лечении гиперпластических процессов.

Литература

1. Вихляева Е.М., Паллади Г.А. Патогенез, клиника и лечение миомы матки. — Кишинев: Штиинца. — 1982. — 300 с.
 2. Вихляева Е.М., Уварова Е.В., Самедова Н.Ч. К механизму лечебного эффекта.
 3. Вихляева Е.М.// Агонисты гонадолиберина: теория и практика.М. — 1994.
 4. Вихляева Е.М.// Вестн.Рос.ассоц. акуш.гине. — 1997. — № 3. — С. 21–23.
 5. Вихляева Е.М.// Руководство по эндокринной гинекологии. — М.: ООО «МИА». — 2006. — 784 с.
 6. Волков Н.И., Камилова Д.П., Корнеева И.Е. Эффективность диферелина при комбинированном лечении больных с бесплодием и миомой матки// Акуш.гинекол. — 2002. — № 3. — С. 49–50.
 7. Козаченко А.В., Ландеховский Ю.Д., Кондриков Н.И. и др. Особенности состояния рецепторов эстрогенов и прогестерона в миоме матки и миометрии // Акуш.гинекол. — 1995. — № 6. — С. 34–36.
 8. Кулаков В.И., Овсянникова Т.В., Шилова М.Н., Волков Н.И.// Пробл.репрод. — 1997. — № 3. — С. 34–37.
 9. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Применение аналогов гонадотропин — рилизинг гормона при гормонально зависимых заболеваниях.М.:Москва. — 27 с.
 10. Помогалова Е.В. Терапевтические аспекты использования левоноргестрел-содержащей внутриматочной системы “Мирена”// Русский мед.журнал. — 2005. — т. 13. — № 14 (238). — С.18–21.
 11. Савицкий В.Г., Савицкий А.Г. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетическая терапия). — СПб, 2000. — С. 90–139.
 12. Самойлова Т.Е., Гус А.И., Аль-Сейкаль Т.С. Применение мифепристона в лечении лейомиомы матки // Тезисы второго Российского Конгресса по менопаузе и гинекологической эндокринологии. (Москва.: 14–17 сентября 2004 года). — 2004.
- И др. авторы.

Ведение пациентов с когнитивными нарушениями сосудистого генеза

В.И. Шмырев, А.С. Васильев, М.С. Рудас*, А.Г. Евдокимов*

ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президент РФ
*ФГУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ

В статье рассмотрены вопросы патогенеза, клинической и инструментальной диагностики, дифференциальной диагностики, лечения и профилактики когнитивных нарушений сосудистого генеза.

Ключевые слова: когнитивная недостаточность сосудистого генеза, дисциркуляторная энцефалопатия, диагностика, консервативное и оперативное лечение, мониторинг эффективности лечения, варфарин, актовегин, цераксон.

The article analyzes questions of pathogenesis, clinical and instrumental diagnostics, differential diagnostics, treatment and prophylactics of cognitive disorders of vascular genesis.

Key words: cognitive insufficiency of vascular genesis, discirculatory encephalopathy, diagnostics, conservative and surgical treatment, monitoring of treatment effectiveness, Varfarin, Actovegin, Ceraxon.

Когнитивная недостаточность, развивающаяся по различным причинам у пациентов, является, пожалуй, одной из важнейших и сложнейших проблем современной неврологии. В большинстве стран мира когнитивные расстройства чаще связаны с болезнью Альцгеймера, чем с сосудистой мозговой недостаточностью, еще реже — с болезнью телец Леви и лобно-височной атрофией [4]. Однако в России, Финляндии и азиатских странах (Япония, Китай) сосудистая деменция встречается чаще, чем болезнь Альцгеймера [2]. При этом в последние годы отмечается тенденция к увеличению встречаемости цереброваскулярных нарушений не только в пожилом возрасте, но и среди лиц среднего и молодого возраста [5].

Выделяют различные типы сосудистой деменции: связанные с перенесенным инсультом (мультиинфарктная деменция, деменция вследствие инфарктов в «стратегических» областях, деменция после геморрагического инсульта) и безинсультные — макроангиопатические (вследствие атеросклеротических изменений МАГ, извитости сосудов, нарушения венозного оттока и т.д.) и микроангиопатические (вследствие ангиопатий, обусловленных артериальной гипертензией, диабетом, ревматизмом, васкулитами и т.д.). В клинической практике наибольшее этиологическое значение в развитии ДЭ имеют атеросклероз, артериальная гипертензия и их сочетание.

Одной из причин сложности этой проблемы является ее низкая выявляемость на начальном этапе, когда терапия наиболее эффективна. Когнитивные нарушения, в отличие от, например, пареза, обычно не обращают на себя внимания пациента и не способствуют его активному обращению за медицинской помощью. Этому способствует и характерное для энцефалопатий сосудистого генеза длительное сохранение профессиональных навыков. В тех же случаях, когда выраженность этой патологии достигает уровня, влияющего на повседневную деятельность пациента, зачастую уже имеет место снижение критики.

В результате когнитивные нарушения могут достичь степени деменции, прежде чем пациент попадет в поле зрения невролога. Также большую роль играет тенденция к отнесению любой когнитивной недостаточности к проявлениям утомления, возрастным изменениям и прочим состояниям, не требующим активной диагностики и терапии.

В то же время, по данным ряда авторов, почти в 50% случаев клиническая несостоятельность у людей старше 65 лет обусловлена неврологическими расстройствами [3]. При этом, как правило, стадии деменции предшествуют легкие и умеренные когнитивные нарушения. По эпидемиологическим данным, встречаемость преддементных когнитивных нарушений среди лиц старше 65 лет составляет 11–17% [4].

При старении в наиболее значительной мере изменения затрагивают структуры, регулирующие настроение, интеллектуальные процессы. Поэтому при обследовании пожилых значительное внимание необходимо уделять оценке когнитивного статуса.

При этом для обеспечения наиболее эффективной терапии необходимо максимально полное понимание патогенеза и особенностей клинического течения заболевания у данного пациента. В лечении легких и умеренных когнитивных нарушений приоритетны препараты с нейропротекторными и вазоактивными свойствами, применение которых может предотвратить или приостановить развитие деменции [4].

Хроническая **цереброваскулярная** недостаточность при поражениях магистральных артерий головы (атеросклеротическая энцефалопатия) протекает с вертебробазилярным синдромом, эпизодами головокружений, шаткостью походки, мельканием «мушек» перед глазами, скотомами. Для органических поражений мозга характерна триада симптомов Н. Walter (1955): ослабление памяти, ухудшение понимания, несдержанность аффектов. Принято выделять 3 стадии дисциркуляторной энцефалопатии артериального генеза.

I стадия.

Жалобы на быструю утомляемость, рассеянность, ухудшение памяти, особенно на текущие события, снижение умственной работоспособности, плохое общее самочувствие, головные боли, шум в голове, несистемное головокружение, эмоциональную неустойчивость, тревожный сон.

Объективно: рассеянная микросимптоматика органического поражения нервной системы — вялость зрачковых реакций, асимметрия черепной иннервации, симптомы орального автоматизма, дрожание пальцев вытянутых рук и т.д.

Социальная адаптация: Способен обслуживать себя в обычных условиях, сложность возникает лишь при повышенной нагрузке.

II стадия.

Жалобы: аналогично I стадии, но более выражены, часть жалоб может исчезнуть из-за снижения критики.

Объективно: на первый план выступают грубые расстройства памяти, включая долгосрочную, снижена критика к своему состоянию, характерны переоценка собственных возможностей, возбудимость, многословность, слабодушие. Начинает снижаться интеллект, часто отмечаются эпизоды дизартрии, нарушения координации, возникают патологические рефлексии.

Социальная адаптация: требует некоторой помощи в обычных условиях.

III стадия.

Жалобы: Вариабельны, зависят от ведущих клинических проявлений и сохранности критики.

Объективно: наряду с рассеянной симптоматикой выявляется преимущественное поражение определенных областей мозга (подкорковых узлов, ствола мозга, мозжечковых систем и т.д.). Характерны амиостатический, псевдобульбарный, вестибуло-мозжечковый синдромы, синдром «сосудистой» деменции, drop attacks, «поздняя» эпилепсия, синдром глобальной амнезии.

Социальная адаптация: из-за неврологического и когнитивного дефицита самообслуживание невозможно, требуется постоянная помощь.

Энцефалопатия может также развиваться при нарушении венозного оттока от головного мозга. Морфологическим субстратом обычно является длительный венозный застой в мозге вследствие: сердечной или сердечно-легочной недостаточности, сдавления венозных вен в области шеи (например, при синдроме функционального блока верхней апертуры грудной клетки), дистонии и гипотонии мозговых вен.

Характерными клиническими проявлениями венозной энцефалопатии являются:

1. Утренние и ночные распирающие головные боли;
2. Гипертензионный (псевдотуморозный) синдром;
3. Синдром рассеянного мелкоочагового поражения мозга;
4. Астенический синдром;
5. Беттолепися.

Диагностика того или иного подтипа сосудистой деменции из-за нередкого сходства неврологических и нейропсихологических проявлений не всегда возможна. По данным нейровизуализационных методов иссле-

Шкала Хачинского

Признаки	Баллы
• Внезапное развитие деменции	2
• Ступенеобразное развитие	1
• Флюктуирующее развитие	2
• Дезориентация в ночное время	1
• Относительная сохранность личности	1
• Депрессия	1
• Эмоциональная неустойчивость	1
• Артериальная гипертензия в анамнезе	1
• Инсульт в анамнезе	2
• Наличие атеросклероза (ЭКГ + УЗДГ)	1
• Очаговая неврологическая симптоматика	2
• Патологические знаки	2

При сумме 4 балла и менее — БА, 7 и более — ДЭ

дования у большинства больных одновременно имеется два или более патогенетических типа сосудистой деменции [2].

Клиническая диагностика или дифференциальная диагностика различных видов когнитивного снижения и деменций крайне затруднена. Сложность диагностики была наглядно продемонстрирована в исследовании Kungsholmen Project. Согласно его результатам, «чистая» болезнь Альцгеймера была определена у 47% пациентов, которым этот диагноз был поставлен первоначально, а «чистая» сосудистая деменция лишь у 25% с таким первоначальным диагнозом. При этом у 26% больных с «чистой» болезнью Альцгеймера в течение 3 лет развивается сосудистая деменция [06].

Для ориентировочной диффдиагностики наиболее распространенных форм (болезни Альцгеймера и сосудистой деменции) можно использовать шкалу Хачинского (табл. 1).

Более надежным методом диагностики является ПЭТ. Для БА на ПЭТ характерно симметричное, реже одностороннее, снижение метаболизма сначала в задне-теменных отделах, а при прогрессировании переход зоны гипометаболизма на височную и лобную области, остаются интактными мозжечок и подкорковые образования. При БП, в отличие от БА, фронтотемпоральная деменция характеризуется снижением метаболизма в лобных долях, которое с прогрессированием заболевания распространяется на височные доли. Такие характерные паттерны метаболических изменений позволяют достаточно легко дифференцировать БА и БП. В отличие от них сосудистая деменция не имеет характерных ПЭТ-признаков, при ДЭ чаще отмечаются очаговые снижения метаболизма без характерных локализаций. Подобные различия невозможно выявить с помощью МРТ и КТ.

При ведении пациентов с ДЭ основными направлениями являются профилактика прогрессирования заболевания, организуемая на основе выявленных патогенетических механизмов, и симптоматическая терапия. Возможности фармакологической терапии ДЭ обширны (табл. 2), но для подбора адекватной терапии требуется не только обеспечить ее патогенетическую обоснован-

Компоненты комплексной терапии ДЭ

Антигипертензионная терапия

Используются все классы антигипертензивных препаратов (АГП) и их рациональные комбинации, однако не следует применять АГП, вызывающие ортостатическую гипотонию

Препараты, улучшающие метаболизм мозга

ноотропил, пирацетам, пиридитол, актовегин, цераксон, церебролизин, метионин, альвезин, глицин, инстенон, акатинол, мемантин, пикамилон, энцефабол, когитум, эссенциале, лецитин, бетасерк, витамины А, С, Е, группы В, фолиевая к-та, глутатин и др

Препараты, восстанавливающие микроциркуляцию

танакан, эуфиллин, винпоцетин, пентоксифиллин, пентиллин, инстенон, трентал, циннаризин, нимодипин, флюрицин, ницерголин

Ангиопротекторы

кавинтон, сермион, ниннаризин, теоникол, ксантинола никотинат, пармидин, галидор, винпоцетин, агапурин

Антикоагулянты и дезагреганты

аспирин, клопидогрель, пентоксифиллин, курантил, кимотон, варфарин, микомед

Антиоксиданты

мексидол, эмоксипин, витамины А, С, Е, группы В, селен, микроэлементы

ность, но и подобрать препараты, сочетающие достаточно высокую эффективность и хорошую переносимость при длительном или курсовом применении.

У больных с преобладающим значением АГ в патогенезе ДЭ важнейшую роль играет контроль АД. У больных, перенесших ТИА или мозговой инсульт, в идеале желательно стремиться к целевому АД 130/80 мм рт.ст., однако его избыточное снижение недопустимо, т.к. может привести к усугублению нарушений церебрального кровотока (особенно при наличии гемодинамически значимых стенозов, пелель и иных изменений МАГ), поэтому индивидуальный целевой уровень может быть и более высоким. Для безопасного достижения целевого уровня АД следует снижать с использованием этапной схемы, учитывая индивидуальную переносимость терапии и избегая эпизодов гипотонии. При этом необходимо принимать во внимание возрастные особенности пожилых пациентов. Особенно осторожно следует снижать АД у больных с гемодинамически значимым атеросклерозом сонных артерий. Также необходимо контролировать АД в ночные часы (суточный мониторинг), так как у пациентов с суточным ритмом типа «over-dipper» и высоким значением индекса «день-ночь» имеется повышенный риск развития нарушений мозгового кровотока. Адекватная фармакологическая терапия позволяет существенно снизить риск осложнений, в частности, согласно данным исследования PROGRESS, профилактический прием ингибиторов АПФ (периндоприла) позволяет снизить риск развития всех когнитивных нарушений на 45% и деменции на 30%.

В случае, если у больного имеет место мерцательная аритмия, для профилактики эмболизации необходимо применение варфарина под контролем МНО или ацетилсалициловой кислоты (АСК). Многочисленные клинические исследования, в частности Antithrombotic Trialists' Collaboration [Collaborative meta-analysis...], по-

казали, что не существует достоверной положительной зависимости эффективности приема АСК от увеличения ее дозы, однако нарастает риск развития побочных эффектов. Поэтому согласно результатам большинства проведенных в последние годы исследований рекомендуется прием АСК в дозе 75–150 мг в сутки, как оптимальный. При этом желателен выбор лекарственных форм, в состав которых входят гастропротекторы, или растворяющихся в кишечнике (кардиомагнил, тромбо АСС и др), что позволяет снизить ulcerогенность препарата.

При венозных энцефалопатиях является целесообразным применение препаратов, обладающих венотоническим действием, в частности, танакана. Одновременно пациент должен быть проконсультирован мануальным терапевтом с целью выявления и мягкой мануальной коррекции синдрома функционального блока верхней апертуры грудной клетки и иных биомеханических дисфункций, способных оказывать влияние на церебральную гемодинамику за счет экстравазальной компрессии.

При энцефалопатиях любого генеза является эффективным применение нейротропных или комплексных препаратов, таких как пирацетам, пикамилон, актовегин, цераксон (цитиколин) и т.д. или их сочетаний. Важным аспектом является также то, что подобная терапия позволяет обеспечить не только коррекцию когнитивных нарушений, но и первичную и/или вторичную профилактику инсульта. При назначении препаратов этой группы необходимо учитывать их переносимость пациентами, например, пирацетам хорошо обычно переносится молодыми, а у пожилых способен вызывать нарушения сна, возбуждение и даже, хотя и редко, галлюцинации, поэтому назначать этот препарат больным старшей возрастной группы нужно с осторожностью.

Особенно эффективным является комплексное применение препаратов, обладающих синергичным действием, например актовегина и цераксона. На фоне внутривенного введения актовегина (1000–2000 мг через день) назначается цераксон в дозе 200–300 мг (2–3 мл) 2–3 раза в день.

Еще одним важным направлением является хирургическая коррекция гемодинамически значимых стенозов, тромбозов, патологических извитостей и диссекций МАГ, а также их сочетаний (рис. 1).

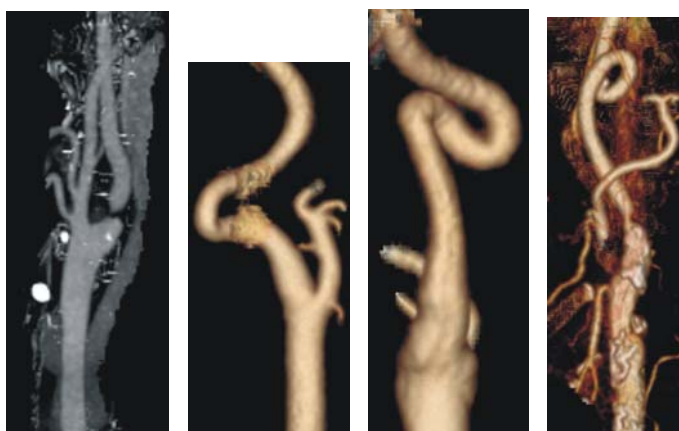


Рис. 1. Аномалии ВСА, нуждающиеся в хирургической коррекции: а – субтотальный стеноз, б – S-образная извитость, в – петлеобразование, г – сочетание стеноза и петлеобразования (Отделение КТ и МРТ ФГУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ).

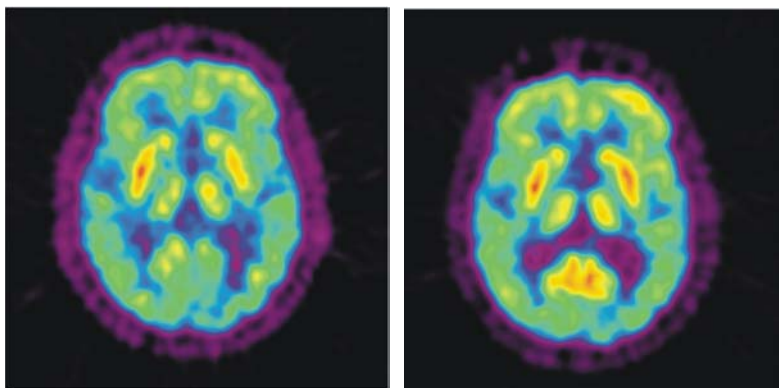


Рис. 2. Динамика метаболизма 18F-ФДГ – мониторинг эффективности проводимой терапии.

Атеросклероз МАГ является причиной 40–45% инсультов. По данным ЦДС, асимптомные стенозы МАГ более 50% имеются у 2–8% населения, а 80% (показание к оперативному вмешательству) у 1–2%. Частота выявления стенозов зависит от возраста, в группе до 60 лет она составляет около 0,5%, а у пациентов старше 80 возрастает до 10%. При этом риск развития инсульта при наличии асимптомного стеноза ВСА составляет в первый год после возникновения 2–6%, а в среднем 2–3%. Наиболее часто при симптомном течении стенозы в МАГ клинически проявляются в виде ТИА. При этом высока вероятность вторичных поражений, в частности, травм вследствие эпизодов головокружения (при стенозе в ВБ бассейне), парезах (при стенозе в каротидном бассейне) или их сочетании.

При данной патологии возможно проведение прямой и эверсионной эндалтерэктомии, аутовенозного протезирования, резекции артерии с реимплантацией, стентирования экстра- и интракраниальных сосудов. Основными показаниями к хирургическому лечению при патологии ВСА являются: а) наличие ТИА или «малого инсульта» в бассейне кровоснабжения стенозированной ВСА на протяжении 6 мес., предшествующих сосудистому эпизоду, при стенозе ВСА >70% со сниженным цереброваскулярным резервом или с наличием нестабильной атеросклеротической бляшки и фиксируемой церебральной некардиогенной микроэмболией; б) наличие ТИА или «малого инсульта» при стенозе ВСА менее 70% — при наличии нестабильной атеросклеротической бляшки и регистрируемой церебральной микроэмболии; в) нарастающие по частоте и продолжительности ТИА при стенозе ВСА >50% и сниженном цереброваскулярном резерве; г) стеноз ВСА >70% с резко сниженным цереброваскулярным резервом; д) стеноз ВСА >70% с наличием нестабильной атеросклеротической бляшки и церебральной (некардиогенной) микроэмболией.

При патологии в бассейне ВБС показаниями к операции являются клиническая картина ВБН в сочетании данными МСКТ-ангио (гемодинамически значимые

стеноз, петлеобразование и т.д.) и выраженным снижением цереброваскулярного резерва и все виды позвоночно-подключичного стил-синдрома с признаками ВБН.

Важным этапом является мониторинг эффективности терапии с ее соответствующей коррекцией. Во многих случаях врач опирается в своей оценке на изменения клинической картины, однако это не позволяет оценить стабильность полученных результатов. Например, у пациентки 68 лет на фоне проводимой базовой антигипертензивной и сосудистой терапии и в/в капельного введения актовегина 2000 мг N10 существенно возросла степень социальной адаптации, улучшились память (субъективно и по результатам теста «2 группы по 3 слова»), точность и скорость выполнения заданий (тест MMSE, таблицы Шульте) и т.д. Однако, по данным ПЭТ-мониторинга, уровень метаболизма 18F-ФДГ возрос лишь на 3–4% (рис. 2), что не является достоверной величиной. Данный результат показывает, что улучшение достигнуто преимущественно за счет функциональной пластичности и оно может быть нестабильным. Поэтому к терапии был добавлен курс цераксона 2 мл 3.р.д. N 30, после чего было отмечено дальнейшее улучшение и стабилизация достигнутого эффекта.

Таким образом, комплексный междисциплинарный подход к ведению пациентов с когнитивными нарушениями сосудистого генеза позволяет существенно улучшить результаты проводимого лечения и качество жизни пациентов.

Литература

1. Воробьева А.А., Васильев А.В. Болезнь Альцгеймера: перспективы диагностики и лечения — РМЖ. 2009. — том 17, № 11. — С. 801–805.
2. Дамулин И.В. Сосудистая деменция — РМЖ, — 2007. — том 15, № 28. — С. 21218–2123.
3. Дамулин И.В. Сосудистые когнитивные нарушения у пожилых. — РМЖ. — 2009. — том 17, № 11. — С. 721–725.
4. Захаров В.В. Когнитивные нарушения в неврологической практике. Ж. Фарматека. — 2006. — №7. — С. 37–43.
5. Топчий Н.В., Мовшович Б.Л., Денисова Н.В. Возможности врача общей практики в профилактике и лечении цереброваскулярных расстройств. — 2006. — том 14, № 29. — С. 2069–2074.
6. Aguero-Torres H., Kivipelto M., von Strauss E. Rethinking the dementia diagnoses in a population-based study: What is Alzheimer's disease and what is vascular dementia? A study from the Kungsholmen Project. //Dement. Geriatr. Cogn. Disord. — 2006. — Vol. 22. — P. 244–249.
7. Walter R. Hess; konrad akert experimental data on role of hypothalamus in mechanism of emotional behavior ama Arch Neurol Psychiatry. — 1955. — Vol. 73(2). — P. 127–129.

Новые медицинские технологии Кремлевской медицины, имеющие монопольное изобретательское право

С.П. Миронов*, А.Т. Арутюнов*, И.А. Егорова*, В.П. Коровкин*,
А.М. Мкртумян**, П.С. Турзин**, А.Н. Евтухов**

*Главное медицинское Управление УД Президента РФ

**ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

В последние годы заметно повысилась творческая активность сотрудников лечебно-профилактических, санаторно-курортных и учебно-научных учреждений, подведомственных Главному медицинскому управлению Управления делами Президента Российской Федерации, прежде всего проявившаяся в интенсификации патентно-изобретательской деятельности.

По многим приоритетным направлениям профилактической, диагностической, лечебной, восстановительной и реабилитационной медицины подготовлены инновационные технологии, получившие монопольное изобретательское право и успешно используемые в клинической практике и учебно-методическом процессе.

Так, только за последние два года было получено 12 патентов на изобретения, 7 патентов на полезные модели и 6 свидетельств об официальной регистрации программ для ЭВМ (таблица).

Наряду с этим был получен ряд положительных решений, в том числе на выдачу: 5 патентов на изобретения, 7 полезных моделей и 3 свидетельства об официальной регистрации программ для ЭВМ.

В 2010 году также уже стали поступать патенты на изобретения, полезные модели и свидетельства об официальной регистрации программ для ЭВМ, а также положительные решения на их выдачу.

Количество заявок на предполагаемые изобретения, полезные модели, программы для ЭВМ, находящиеся в делопроизводстве в Федеральной службе по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам достигло 25 штук.

Главным учреждением, ответственным за организацию и ведение патентно-лицензионной деятельности в системе медицинских учреждений Кремлевской медицины, является федеральное государственное учреждение «Учебно-на-

учный медицинский центр» Управления делами президента Российской Федерации (ФГУ «УНМЦ»), в структуре которого эффективно работает патентно-лицензионное бюро.

В ФГУ «УНМЦ» также успешно функционирует на протяжении более чем сорока лет первичная организация Всероссийского общества изобретателей и рационализаторов, состоящая коллективным членом Московской городской организации Всероссийского общества изобретателей и рационализаторов (свидетельство № 000110, выданное на основании решения Президиума МГС ВОИР № 12 от 18.06.2009 года).

Профессорско-преподавательский состав ФГУ «УНМЦ» проявляет особую активность в подготовке заявок на предполагаемые изобретения и полезные модели, а также свидетельства на программы для ЭВМ, считая это одной из наиболее эффективных и значимых форм внедрения своих научно-практических разработок. Так, в результате проделанной большой работы ими за рассматриваемый период времени было получено 50% от числа всех выданных в системе кремлевской медицины патентов на изобретения.

Следует отметить значительный вклад в создание новых способов и устройств, защищенных в качестве объектов интеллектуальной собственности, руководителей и сотрудников федерального государственного учреждения «Центральная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, федерального государственного учреждения «Центр реабилитации» Управления делами Президента Российской Федерации и других.

Необходимо подчеркнуть, что основной особенностью общественного статуса запатентованных объектов промышленной собственности (изобретений, полезных моделей, программ для ЭВМ и др.) является их высокая юридическая защищенность, прописанная как в УК РФ (ст. 147), так и в ГК РФ (часть IV), и в международных договорах.

Таблица

Итоги патентно-лицензионной деятельности за 2008–2009 годы

Кол-во патентов на изобретения	Кол-во патентов на полезную модель.	Кол-во свидетельств об официальной регистрации программ для ЭВМ.	Кол-во поданных заявок на предполагаемые изобретения, полезные модели, программы для ЭВМ.	Кол-во заявок на предполагаемые изобретения, полезные модели, программы для ЭВМ, находящиеся в делопроизводстве.			Кол-во положительных решений на выдачу патентов на изобретения, полезные модели, программы для ЭВМ.		
				Изобретения	Полезные модели	Программы для ЭВМ	Изобретения	Полезные модели	Программы для ЭВМ
12	7	6	24	12	10	3	5	7	3

Правообладатель и авторы получают право на научный приоритет медицинского и медико-технического решения, защищённого патентом.

Патент представляет правообладателю исключительные права. Только правообладатель может либо сам, или разрешить другим лицам осуществлять изготовление и реализацию запатентованного объекта.

Указанное разрешение оформляется в виде лицензионного соглашения с обязательной регистрацией в Федеральном институте промышленной собственности (ФИПС).

Среди других особенностей следует отметить строгую международную унификацию патентной документации, включающую порядок оформления содержательной части, набор типовых сопроводительных бланков и процедуры вынесения бюрократических и судебных решений. Последние основываются на прецедентном праве. Наша страна присоединилась к Договору о патентном праве, принятому Дипломатической конференцией в г. Женеве 1 июня 2000 года, и выполняет вышеназванные международные обязательства, действующие в 136 странах [1].

Вышеназванные преимущества патентов перед другими авторскими документами позволяют в первоочередном порядке использовать патенты в инновационных проектах при создании конкурентных способов и методов профилактики, диагностики и лечения, а также изделий медицинского назначения и медицинской техники.

В патентно-лицензионном бюро ФГУ «УНМЦ» решаются задачи по защите интеллектуальной собственности, созданной как сотрудниками кафедр учреждения, так и сотрудниками лечебно-профилактических и санаторно-курортных учреждений, подведомственных Главному медицинскому управлению Управления делами Президента Российской Федерации.

Патентно-лицензионное бюро ФГУ «УНМЦ» выполняет следующие функциональные обязанности:

1. Оформление заявок на все виды объектов промышленной собственности.
2. Защиту патентуемых материалов в ФИПС.
3. Выполнение патентных исследований по научно-исследовательским темам, включенных как в «План научно-исследовательской работы ФГУ «УНМЦ», так и в «План научно-исследовательской работы лечебно-профилактических учреждений, подведомственных Главному медицинскому управлению Управления делами Президента Российской Федерации, составляемые ежегодно.
4. Оказание помощи по проведению патентных исследований аспирантами и соискателями ученых степеней.

Основная оформительская нагрузка по объектам промышленной собственности: изобретениям, полезным моделям (малым изобретениям), промышленным образцам, товарным знакам, программам для ЭВМ — приходится на первые две позиции.

Патентоспособное изобретение — это материальный объект, имеющий творческое решение, не следующее явным образом для специалиста средней квалификации из уровня техники, представленного в любых без исключения информационных материалах, опубликованных в любой из вышеназванных 136 стран и других странах. Одновременно для таких творческих решений возникает возможность запатентовать данный объект и получить исключительные права на его использование в указанных странах.

Непосредственно процесс патентования состоит в следующем. Решение о начале патентования принимает ди-

ректор ФГУ «УНМЦ». Творческий коллектив назначает ответственного за содержание материалов, представленных к оформлению. Ответственный от творческого коллектива работает в патентно-лицензионном бюро ФГУ «УНМЦ», во Всероссийской патентно-технической библиотеке, в Центральной научной медицинской библиотеке, в Российской государственной библиотеке с целью анализа аналогов и прототипа заявляемого изобретения. Полученные материалы изучаются в патентно-лицензионном бюро ФГУ «УНМЦ», где совместно с ответственным от творческого коллектива уточняется процедура обхода существующих решений, найденных по результатам выполнения патентных исследований. Составляется описание, соответствующее международным стандартам. Готовится сопроводительная документация. Оплачивается пошлина. Материалы направляются в ФИПС на предмет получения исключительного права как в России, так и за рубежом.

В отраслевом отделе ФИПС выполняется Государственная патентная экспертиза предложенного объекта. При её выполнении Государственный патентный эксперт связан международным обязательством противопоставить объект, содержащий решение, созданное в любой из вышеназванных стран, информация о котором, по мнению эксперта, позволяет специалисту средней квалификации выполнить творческое решение, аналогичное представленному к патентованию данным творческим коллективом, то есть порочит новизну материалов заявки.

В патентно-лицензионном бюро ФГУ «УНМЦ», совместно с ответственным от творческого коллектива, выполняется работа по преодолению принципиальных возражений Государственной патентной экспертизы.

В случае успешного преодоления указанных возражений выдаётся патент на изобретение. При уплате ежегодной пошлины действие патента поддерживается в течение 20 лет.

Как правило, время патентования заявки на изобретение составляет не менее года от подачи заявки до получения положительного решения и дополнительно 5 месяцев на регистрацию и печать патента [3].

Следует отметить, что из 30 тысяч ежегодно подаваемых в ФИПС заявок на изобретение проходят все стадии и патентуются всего 10 тысяч изобретений [2].

Полезные модели (малые изобретения). К данному виду объектов промышленной собственности относятся: медико-технический инструментарий и приспособления, конструкции машин, их механизмов, деталей, агрегатов или орудий.

Заявки на полезные модели оформляются по тем же правилам, что и заявки на изобретения. Государственная патентная экспертиза проводится на наличие новизны и промышленной применимости. Срок действия патента на полезную модель — 10 лет.

Возможен перевод заявки на изобретение в заявку на полезную модель. Также правомерен перевод заявки на полезную модель в заявку на изобретение.

В связи со специализацией объекта защиты, заявляемого в качестве полезной модели, сущность которой на момент подачи заключается в решении частной медико-технической задачи, Государственная патентная экспертиза проводится в сроки, ограниченные 3—4 месяцами.

В международном законодательстве патент на полезную модель имеет ту же защиту, что и патент на изобретение.

Проведенный анализ патентно-лицензионной работы за период 2008 — 2009 годов показал, что наиболее активно осуществляется эта деятельность в области неврологии, кардиологии, хирургии, оториноларингологии, скорой медицинской помощи и т.д.

За данный период времени в качестве объектов интеллектуальной собственности успешно защищены:

— Способ профилактики ишемического инсульта у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью атеросклеротического генеза (В.И. Шмырев, Т.Ю. Хохлова, М.В. Шишкина, 2008). Разработан способ профилактики ишемического инсульта у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью атеросклеротического генеза, выполняемый проведением медикаментозной терапии, дополненной препаратами жира морских рыб, содержащими ПНЖК класса омега-3 — ЭПК и ДГК, отличающийся тем, что больному, перенесшему инсульт, через 6 месяцев после стационарного лечения назначают пирарцетам 5 мл внутримышечно ежедневно однократно в первую половину дня и эйконол в капсулах по 2 капсулы, содержащие 1 г эйконола каждая, ежедневно 4 раза в сутки в течение 3 недели; в последующие 2 недели назначают эйконол в виде икры белковой диетической ежедневно 1 раз в сутки по 45 г во время обеда, делают перерыв на 5 месяцев, после чего выполняют повторный курс (Патент на изобретение № 2329041 от 24.08.2006, зарегистрированный в Государственном реестре изобретений РФ 20.07.2008).

— Способ лечения больных с острыми и хроническими формами сосудистых заболеваний головного мозга атеросклеротического генеза (В.И. Шмырев, Т.Ю. Хохлова, М.В. Шишкина, 2008). Разработан способ лечения больных с острыми или хроническими формами сосудистых заболеваний головного мозга атеросклеротической природы, отличающийся тем, что в течение 8 дней от начала лечения назначают одновременно по 20 мл 1% раствора эмоксипина и 10 мл 20% раствора пирарцетама внутривенно капельно ежедневно, разведенных в 200 мл физиологического раствора, 1 раз в сутки утром и сермион по 4 мг однократно внутримышечно днем; с 9 дня назначают 1% раствор эмоксипина по 5 мл внутримышечно ежедневно 1 раз в сутки в течение 7 дней и эйконол в капсулах в дозировке по 2 г 5 раз в день в течение 20 дней, курс лечения длится 28 дней (Патент на изобретение № 2329042 от 24.08.2006, зарегистрированный в Государственном реестре изобретений РФ 20.07.2008).

— Способ оценки генетического риска сердечно-сосудистых заболеваний у спортсменов (Б.А. Сидоренко, Д.А. Затейщиков, Л.О. Минушкина, М.С. Кочкина, Н.Д. Селезнева, О.С. Чумакова, О.С. Королева, О.Ю. Асейчева, В.К. Решетняк, П.С. Турзин, Е.Н. Данковцева). Разработан способ оценки генетического риска сердечно-сосудистых заболеваний у спортсменов, включающий определение полиморфных маркеров генов-кандидатов, отличающийся тем, что выполняют генетическое исследование крови спортсмена, определяют предрасполагающие и защищающие аллели и генотипы полиморфных маркеров генов-кандидатов: для ишемической болезни сердца, гипертонической болезни и гипертонического сердца и делают заключение о предрасположенности при количественном преобладании предрасполагающих генотипов и аллелей, а о генетической защите от развития патологии при равном значении предрасполагающих и защищающих генотипов и аллелей или количественном преобладании защищающих (Патент на изобретение №

2322193 от 04.12.2006, зарегистрированный в Государственном реестре изобретений РФ 20.04.2008).

— Аппарат с электронным управлением для восстановления функции мочевого пузыря у пациентов с ее нейрогенным нарушением (А.С. Васильев, В.В. Васильева). Разработан аппарат с электронным управлением для восстановления функции мочевого пузыря у пациентов с ее нейрогенным нарушением, включающий тракт проведения и сбора мочи, отличающийся тем, что между мочевым катетером и мочеприемником установлена Т-образная трубка из деформируемого эластичного материала, горизонтальные концы которой снабжены впускным и выпускным патрубками, к которым присоединены катетер и мочеприемник соответственно, а вертикальный конец, направленный вверх, содержит осушитель и снабжен патрубком, к которому подключен интеллектуальный датчик давления, управляющий выход которого подключен к нормально открытому выпускному роликовому клапану, установленному на указанной Т-образной трубке между основанием ее вертикального конца и выпускным патрубком, причем интеллектуальный датчик давления включает в себя датчик положения корпуса аппарата и шину данных, присоединенную к внешней системе управления, представленной компьютером сестринского поста, ординаторской или сервером медучреждения (Патент на полезную модель № 82123 от 01.11.2008, зарегистрированный в Государственном реестре изобретений РФ 20.04.2009).

— Распатор-отсос-коагулятор (И.И. Акулич, А.С. Лопатин). Разработан распатор-отсос-коагулятор, включающий закрепленную на держателе полую трубку, отличающийся тем, что на металлическую трубку отсоса одета изолирующая оболочка, наконечник которой снабжен двумя выступами, на которых, в свою очередь, помещена заостренная дуга распатора, а между указанной дугой распатора и наконечником трубки отсоса образовано свободное пространство, причем к наконечнику и дуге распатора присоединены провода коагулятора (Патент на полезную модель № 82110 от 07.01.2008, зарегистрированный в Государственном реестре изобретений РФ 20.06.2009).

— Способ симультанной хирургии хронических болезней носа, околоносовых пазух и глотки у детей (Г.З. Пискунов, А.П. Якушенкова). Разработан способ симультанной хирургии хронических болезней носа, околоносовых пазух и глотки у детей, включающий клиническое обследование ЛОР-органов, а также рентгенологическое планирование этапов одномоментного оперативного лечения, отличающийся тем, что назначают компьютерную томографию области околоносовых пазух, выявляют патологически измененные околоносовые пазухи и внутриносовые структуры, выполняют общую анестезию, затем последовательно и одномоментно септопластику в течение 15 мин; коррекцию средних носовых раковин в течение 5 мин; эндоскопическую операцию на околоносовых пазухах, тонзиллотомию или тонзиллэктомию, эндоскопическую аденотомию в течение 9 мин; коррекцию нижних носовых раковин в течение 5 мин; устанавливают на 1 день пальчиковые тампоны, а через 6 дней снимают швы и выписывают больного из стационара на амбулаторное наблюдение (Патент на изобретение № 2358669 от 14.01.2008, зарегистрированный в Государственном реестре изобретений РФ 20.06.2009).

— Сплинт с коннектором (А.П. Якушенкова, А.А. Левченко). Разработан сплинт с коннектором, отличающийся тем, что наружную поверхность сплинта прошивают в сво-

ей средней части коннектором, который выводят на спинку носа, где фиксируют пластырем (Патент на полезную модель № 82109 от 31.10.2008, зарегистрированный в Государственном реестре изобретений РФ 20.04.2009).

— Портативная телемедицинская установка для машин скорой помощи (С.П. Миронов, П.С. Турзин, Н.Ф. Покутний, Л.В. Смитюхова, В.М. Ровнов, А.Н. Евтухов, В.А. Белкин). Разработана портативная телемедицинская установка для машин скорой помощи, включающая расположенные в салоне автомобиля средства поддержания жизнедеятельности, больного или пострадавшего, отличающаяся тем, что под крышей салона машины скорой помощи, вдоль носилок, смонтирована консольная балка, к которой на быстротъемном подвижном подвесе прикреплена отдельная телевизионная камера высокого разрешения с блоком управления полем обзора в ручном и автоматическом режимах. (Патент на полезную модель № 91521 от 31.12.2008, зарегистрированный в Государственном реестре изобретений РФ 20.02.2010).

— Узел крепления средств сигнализации для машин скорой помощи (С.П. Миронов, П.С. Турзин, Н.Ф. Покутний, Л.В. Смитюхова, В.М. Ровнов, А.Н. Евтухов, В.В. Кириллов, В.А. Белкин). Разработан узел крепления средств сигнализации для машин скорой помощи, включающий крепежную конструкцию и смонтированные на ней источники сигналов, отличающийся тем, что он снабжен двусторонним быстротъемным механическим замком, установленным между нижней обводкой крепления прозрачного для излучений колпака, выведенного вверх через отверстие в крыше салона и верхней обводкой контейнера, размещенного под указанным колпаком внутри салона с зафиксированными в указанном контейнере средствами сигнализации и пеленгования, а именно портативными аудио-, опто-, радио-передатчиками, а также запросчиком-ответчиком автоматической подачи сигналов оповещения о форс-мажорных обстоятельствах и сигналов местонахождения указанного запросчика-ответчика. Получен патент на полезную модель № 91522 от 31.12.2008, зарегистрированный в Государственном реестре изобретений РФ 20.02.2010.

— Противоударный кронштейн для машин скорой помощи (С.П. Миронов, П.С. Турзин, Н.Ф. Покутний, Л.В. Смитюхова, В.М. Ровнов, А.Н. Евтухов, В.В. Кириллов, В.А. Белкин). Разработан противоударный кронштейн для машин скорой помощи, содержащий закрепленную на переднем участке рамы автомобиля жесткую трубчатую металлическую защитную конструкцию, отличающийся тем, что над двигателем автомобиля расположен П-образный противоударный кронштейн безопасности, прикрепленный концами к узлам сопряжения кабины и капота, поперечная перекладина которого соединена с двумя опорными стержнями, зафиксированными своими основаниями на переднем участке рамы, симметрично, слева и справа от двигателя (Патент на полезную модель № 91523 от 31.12.2008, зарегистрированный в Государственном реестре изобретений РФ 20.02.2010).

Наряду с этим разработан телемедицинский способ дистанционного управления формированием профессиональных навыков у врачей в области клинической и реабилитационно-восстановительной медицины (А.Т. Арутюнов, И.А. Егорова, В.К. Решетняк, П.С. Турзин, Н.Ф. Покутний, О.Н. Минушкин, А.Н. Евтухов, А.П. Якушенкова, Ю.П. Грибунов). Данное изобретение относится к области медицины и может быть использовано в системе дистанци-

онного обучения и непрерывного образования. Участникам сеанса телемедицинской связи: лектору, консультантам и слушателям — предоставляют динамические интерфейсы со шлюзами мультимедийной связи, на которых представляют лекционный материал. Во время просмотра лекционного материала в режиме реального времени участники сеанса выполняют индивидуальную фиксацию отдельных фрагментов лекционного материала с одновременным сохранением сеанса связи на персональных компьютерах. Каждому участнику сеанса предоставлена возможность проведения на динамических интерфейсах индивидуальной аудио-визуальной обработки выделенных им фрагментов, трудных по опознанию сущности или спорных по семантическому представлению. Выделенные фрагменты, с учетом сформированных приоритетов передачи данных на различных информационно-концептуальных уровнях: лектор, консультанты, слушатели — по каналам связи передаются на динамические интерфейсы участников сеанса с возможностью выполнить ими своей интерпретации фрагмента с представлением аргументов. Затем проводят коллективное обсуждение актуальных и значимых вариантов изучаемых или анализируемых клинических случаев. Способ позволяет сформировать профессиональные навыки путем разбора в диалоговом режиме клинических случаев. Получено положительное решение Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам о выдаче патента на изобретение (№ исх. 2008109886/14(010685) от 19.03.2010, дата подачи заявки 17.03.2008).

Следует отметить, что разработки самых активных в изобретательской деятельности сотрудников, специалистов и ученых Кремлевской медицины отмечены различными наградами. Так, например, коллектив авторов разработки «Способ симулированного оперативного лечения детей с сочетанием стоматологической и оториноларингологической патологией» в составе: профессора Ф.Ф. Лосева, профессора А.П. Фисенко, д.м.н. А.П. Якушенковой и к.м.н. Т.А. Кишинец удостоен в 2008 году диплома и золотой медали 4 международного салона изобретений и новых технологий «Новое время».

Все разработанные сотрудниками Кремлевской медицины изобретения и полезные модели, а также свидетельства на программы для ЭВМ активно внедрены как в клиническую практику медицинских, так и в образовательный процесс учебно-научных учреждений, подведомственных Главному медицинскому управлению Управления делами Президента Российской Федерации, а также другим ведомствам.

Литература

1. *Комплект документов в области интеллектуальной собственности за I полугодие 2009 года.* — М.: ОАО ИНИЦ «ПАТЕНТ», — 2009. — 183 с.
2. *Мухомад В.И Лицензионная торговля: маркетинг, ценообразование, управление.* — М.: ОАО ИНИЦ «ПАТЕНТ», — 2009. — 338 с.
3. *Смирнов Ю.Г. Россия: изобретательская и инновационная активность на фоне мировой статистики / Интеллектуальная собственность. Промышленная собственность.* — № 4. — 2010. — С. 26–29.