

Включен в перечень ВАК
и рекомендован для
публикации основных
научных результатов
диссертаций на соискание
ученой степени доктора
и кандидата наук

ISSN 1818-8338

№1

2014

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

Клиницист



Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероз

Течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки

Гемостазиологический контроль при беременности

Поздняя диагностика синдрома Фредерика

Остеопороз у мужчины с ревматоидным артритом

Лечебный обезболивающий
противовоспалительный пластырь

НАНОПЛАСТ ФОРТЕ®

nanoplast forte® www.nanoplast-forte.ru



NanoTech Pharma

Быстро и эффективно снимает воспаление и боль
В СУСТАВАХ, ШЕЕ, СПИНЕ, ПОЯСНИЦЕ

Действует длительно. Удобен и безопасен



Инновация

создан на основе
нанотехнологий
и восточной медицины.

12 часов
активного
действия

Показания к применению

- артриты, артрозы, в том числе коленного, тазобедренного и плечевого суставов;
- шейный, грудной и поясничный остеохондрозы;
- спондилоартрозы;
- радикулит, люмбаго, ишиас и другие боли в шее, спине, пояснице;
- межреберные невралгии;
- закрытые травмы - ушибы, растяжения мышц и связок;
- вправленные вывихи суставов;
- кожные гематомы и кровоподтеки;
- спортивные травмы.



Суставы



Шея



Спина



Поясница

Спрашивайте в аптеках два размера
в зависимости от области применения



ЖИВИТЕ В УДОВОЛЬСТВИЕ

ДВИГАЙТЕСЬ БЕЗ БОЛИ

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.**

№ 1' 14

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

KLINITSIST (THE CLINICIAN)

Включен в Перечень ВАК и рекомендован для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Н.А. Шостак

Заместители главного редактора

С.Ю. Марцевич

А.П. Ребров

А.И. Синопальников

Ответственный секретарь

Д.А. Аничков

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Т.Л. Виноградова (Москва)

С.Р. Гиляревский (Москва)

М.Ю. Гиляров (Москва)

О.М. Драпкина (Москва)

П.Р. Камчатнов (Москва)

Н.П. Кутишенко (Москва)

Л.Б. Лазебник (Москва)

О.С. Левин (Москва)

О.М. Лесняк (Екатеринбург)

А.М. Лила (Санкт-Петербург)

В.И. Мазуров (Санкт-Петербург)

М.Н. Мамедов (Москва)

В.Ю. Мареев (Москва)

М.Ю. Мартынов (Москва)

В.Б. Матвеев (Москва)

О.Д. Мишнев (Москва)

Н.А. Мухин (Москва)

С.Е. Мясоедова (Иваново)

Е.Л. Насонов (Москва)

С.И. Овчаренко (Москва)

Р.Г. Оганов (Москва)

В.С. Пронин (Москва)

М.П. Савенков (Москва)

И.С. Стилиди (Москва)

В.П. Тюрин (Москва)

И.В. Хамаганова (Москва)

Т.М. Черных (Воронеж)

М.В. Шестакова (Москва)

В.Ю. Шило (Москва)

В.В. Щекотов (Пермь)

С.С. Якушин (Рязань)

В.В. Якусевич (Ярославль)

EDITOR-IN-CHIEF

N.A. Shostak

Deputy Editors

S.Yu. Martsevich

A.P. Rebrov

A.I. Sinopalnikov

Editorial Manager

D.A. Anichkov

EDITORIAL BOARD

T.L. Vinogradova (Moscow)

S.R. Gilyarevsky (Moscow)

M.Yu. Gilyarov (Moscow)

O.M. Drapkina (Moscow)

P.R. Kamchatnov (Moscow)

N.P. Kutishenko (Moscow)

L.B. Lazebnik (Moscow)

O.S. Levin (Moscow)

O.M. Lesnyak (Yekaterinburg)

A.M. Lila (Saint Petersburg)

V.I. Mazurov (Saint Petersburg)

M.N. Mamedov (Moscow)

V.Yu. Mareev (Moscow)

M.Yu. Martynov (Moscow)

V.B. Matveev (Moscow)

O.D. Mishnev (Moscow)

N.A. Mukhin (Moscow)

S.Ye. Myasoedova (Ivanovo)

Ye.L. Nasonov (Moscow)

S.I. Ovcharenko (Moscow)

R.G. Oganov (Moscow)

V.S. Pronin (Moscow)

M.P. Savenkov (Moscow)

I.S. Stilidi (Moscow)

V.P. Tyurin (Moscow)

I.V. Khamaganova (Moscow)

T.M. Chernykh (Voronezh)

M.V. Shestakova (Moscow)

V.Yu. Shilo (Moscow)

V.V. Shchekotov (Perm)

S.S. Yakushin (Ryazan)

V.V. Yakusevich (Yaroslavl)

Научные редакторы

Н.А. Демидова, А.Э. Каримова,

А.А. Клименко

Scientific Editors

N.A. Demidova, A.E. Karamova,

A.A. Klimenko

Адрес редакции:
115478, Москва,
Каширское шоссе, д. 24, стр. 15,
НИИ канцерогенеза, 3-й этаж
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
www.abvpress.ru
e-mail: abv@abvpress.ru

Руководитель проекта
Р.А. Кузнецов, +7 (499) 929-96-19,
kuznetsov@abvpress.ru
Заведующая редакцией Е.А. Иванова

Корректор В.Е. Ефремова
Перевод Т.А. Чететкина
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева

Служба подписки и распространения
И.В. Шураева,
+7 (499) 929-96-19, baza@abvpress.ru

Служба рекламы
Р.А. Кузнецов, +7 (499) 929-96-19,
kuznetsov@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)
ПИ № ФС 77-36931 от 21 июля 2009 г.
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2014
ISSN 1818-8338
Клиницист. 2014. № 1. 1—96
Отпечатано в ООО «Тверская
Городская Типография»
Тираж 10 000 экз.

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

Д.А. Аничков, Н.А. Шостак

Новые маркеры сердечно-сосудистого риска: от исследований к клиническим рекомендациям 4

ОБЗОРЫ

А.Р. Киселёв, И.В. Нейфельд, С.В. Балашов

Факторы сердечно-сосудистого риска у женщин в постменопаузе 9

А.В. Маркин, Т.И. Мартыненко, Г.И. Костюченко, И.Я. Цеймах, Я.Н. Шойхет

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с синдромом обструктивного апноэ сна 15

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.Д. Баздырев, Е.Б. Герасимова, О.М. Поликутина, И.А. Савельева, С.А. Смакотина, О.Л. Барбараш

Сердечно-сосудистые факторы риска у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. 22

Н.В. Пизова, Д.С. Дружинин

Атеросклеротическое поражение сонных артерий у пациентов молодого возраста 28

*Л.А. Смирнова, З.Б. Хасанова, М.В. Ежов, Т.Ю. Полевая,
Ю.Г. Матчин, Т.В. Балахонова, И.А. Собенин, А.Ю. Постнов*

Связь мутаций митохондриального генома с атеросклеротическим поражением коронарных и сонных артерий 34

Л.А. Любская, И.Ю. Колесникова, С.А. Масюков

Особенности клинических проявлений и течения заболевания у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, перенесших перфорацию язвы 42

ЛЕКЦИИ

И.В. Медяникова

Гемостазиологический контроль при беременности 47

ОПИСАНИЯ СЛУЧАЕВ

Е.Ю. Пономарева, Н.М. Никитина, С.В. Ландфанг

Инфекционный эндокардит на фоне гипертрофической кардиомиопатии: клинические наблюдения 53

Н.Е. Трекина, А.В. Руденко, И.А. Урванцева, Л.В. Саламатина, Е.В. Корнеева

Нормо-брадисистолическая форма фибрилляции предсердий (синдром Фредерика): поздняя диагностика и лечение 58

Н.В. Середавкина, А.В. Смирнов, И.С. Дыдыкина, Т.М. Решетняк

Глюкокортикоиды в лечении системной красной волчанки: положительные и отрицательные стороны 63

А.А. Мурадянц, Н.А. Шостак, А.А. Кондрашов

Остеопороз у больного мужского пола с ревматоидным артритом (клиническое наблюдение). 71

Н.В. Федорова, Е.Н. Губанова

Применение пролонгированного прамипексола на ранней стадии болезни Паркинсона: описание клинического случая 77

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Е.И. Шмидт, И.В. Белозерова

Сравнительная эффективность и переносимость неомыляемых соединений авокадо/соевых бобов и их сочетания с внутрисуставным введением гиалуроновой кислоты у больных остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов 82

М.Ю. Мартынов

Болевой синдром в спине: механизмы развития и подходы к комплексной терапии 87

А.В. Чугунов, А.Ю. Чугунов, Х.Я. Умарова

Возможности локальной терапии при поясничной боли 91

РЕЦЕНЗЕНТЫ ЖУРНАЛА «КЛИНИЦИСТ» В 2013 г. 96

CONTENTS

EDITORIAL

- D.A. Anichkov, N.A. Shostak*
New markers for cardiovascular risk: from studies to clinical guidelines 4

REVIEWS

- A.R. Kiselev, I.V. Neufeld, S.V. Balashov*
Cardiovascular risk factors in postmenopausal women 9
- A.V. Markin, T.I. Martynenko, G.I. Kostyuchenko, I. Ya. Tseimakh, Ya.N. Shoikhet*
Cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea syndrome 15

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Ye.D. Bazdyrev, Ye.B. Gerasimova, O.M. Polikutina, I.A. Savelieva, S.A. Smakotina, O.L. Barbarash*
Cardiovascular risk factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease 22
- N.V. Pizova, D.S. Druzhinin*
Carotid atherosclerotic lesion in young patients 28
- L.A. Smirnova, Z.B. Khasanova, M.V. Ezhov, T.Yu. Polevaya, Yu.G. Matchin, T.V. Balakhonova, I.A. Sobenin, A.Yu. Postnov*
Association of mutations in the mitochondrial genome with coronary and carotid atherosclerotic lesions 34
- L.A. Lyubskaya, I.Yu. Kolesnikova, S.A. Masyukov*
The clinical manifestations and course of duodenal ulcer disease after perforated ulcer 42

LECTURES

- I.V. Medyannikova*
Hemostasiological monitoring during pregnancy 47

CASE REPORTS

- Ye.Yu. Ponomareva, N.M. Nikitina, S.V. Landfang*
Infective endocarditis in the presence of hypertrophic cardiomyopathy: clinical cases 53
- N.Ye. Trekina, A.V. Rudenko, I.A. Urvantseva, L.V. Salamatina, Ye.V. Korneeva*
A normal bradysystolic form of atrial fibrillation (Fredericq's syndrome): late diagnosis and treatment 58
- N.V. Seredavkina, A.V. Smirnov, I.S. Dydykina, T.M. Reshetnyak*
Glucocorticoids in the treatment of systemic lupus erythematosus: positive and negative aspects 63
- A.A. Muradyants, N.A. Shostak, A.A. Kondrashov*
Osteoporosis in a male patient with rheumatoid arthritis (a clinical case) 71
- N.V. Fedorova, Ye.N. Gubanov*
Use of extended-release pramipexole in early-stage Parkinson's disease: description of a clinical case 77

PHARMACOTHERAPY

- Ye.I. Shmidt, I.V. Belozero*
Comparative efficacy and tolerability of avocado/soybean unsaponifiables and their combination with intra-articular hyaluronic acid in patients with knee and hip osteoarthritis 82
- M.Yu. Martynov*
Spinal pain syndrome: development mechanisms and approaches to combination therapy 87
- A.V. Chugunov, A.Yu. Chugunov, Kh.Ya. Umarova*
Possibilities of local therapy for low back pain 91

- REVIEWERS OF «THE CLINICIAN» 2013 96

НОВЫЕ МАРКЕРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА: ОТ ИССЛЕДОВАНИЙ К КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ

Д.А. Аничков, Н.А. Шостак

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Контакты: Дмитрий Александрович Аничков d.anichkov@gmail.com

Новые маркеры риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — предмет интенсивного обсуждения в научной литературе. Биомаркеры (новые липидные параметры, маркеры воспаления) и признаки субклинического атеросклероза — кандидаты на включение в модели оценки суммарного риска ССЗ. В статье рассматриваются основные исследования, посвященные новым маркерам риска ССЗ, а также их место в современных клинических рекомендациях.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, профилактика, шкалы оценки риска, биомаркеры, клинические рекомендации

NEW MARKERS FOR CARDIOVASCULAR RISK: FROM STUDIES TO CLINICAL GUIDELINES

D.A. Anichkov, N.A. Shostak

Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

New markers for cardiovascular disease (CVD) risk are the subject of an intensive discussion in the scientific literature. The biomarkers (new lipid parameters, inflammatory markers) and signs of subclinical atherosclerosis are candidates to be included in models to assess the cumulative risk of CVD. The paper considers the basic studies dealing with new markers of CVD risk and their place in current clinical recommendations.

Key words: cardiovascular diseases, prevention, risk rating scales, biomarkers, clinical guidelines

Введение

Оценка сердечно-сосудистого риска в различных категориях пациентов — предмет нескольких статей, представленных вниманию читателя в данном номере журнала «Клиницист». Так, А.Р. Киселев и соавт. рассматривают факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин в постменопаузе [1]. Помимо так называемых традиционных, внимание уделено новым факторам риска — гипергомоцистемии, маркерам воспаления, повышению активности симпатической нервной системы. В обзоре А.В. Маркина и соавт. обсуждается взаимосвязь факторов риска ССЗ (включая маркеры воспаления, дисфункцию эндотелия и симпатическую активацию) с синдромом обструктивного апноэ сна [2]. Роль традиционных факторов риска — курения и артериальной гипертензии, а также семейного анамнеза ранних ССЗ в развитии каротидного атеросклероза у лиц молодого возраста продемонстрирована в исследовании Н.В. Пизовой и Д.С. Дружинина [3].

На примере представленных статей можно видеть, что оценка только традиционных факторов не всегда отражает риск ССЗ. Новые факторы риска (биомарке-

ры) и методы визуализации, позволяющие выявить субклиническое поражение органов-мишеней, — предмет активного обсуждения в научной литературе последних лет [4–6].

Новые маркеры риска ССЗ: данные исследований

Эффективность фармакотерапии и немедикаментозных мероприятий по снижению риска возникновения и прогрессирования ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом, оценивается в клинической практике с помощью целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и общего холестерина. Однако у многих пациентов риск остается повышенным даже при достижении целевого уровня холестерина ЛПНП. В связи с этим изучаются новые липидные маркеры, позволяющие точнее оценить риск ССЗ. Одним из таких параметров является апо-липопротеид В (АпоВ). В нескольких исследованиях продемонстрировано большее предсказательное значение АпоВ в отношении коронарного риска, чем холестерина ЛПНП [7, 8]. Однако есть и противоречащие результаты [9]. Еще один липидный параметр, ассоциированный с высоким риском ССЗ независимо

от уровня холестерина ЛПНП, — липопротеид (а) (Lp(a)) [10]. Однако проспективные исследования с «твердыми» конечными точками в отношении ApoB и Lp(a) в настоящее время отсутствуют.

Роль воспаления в патогенезе атеросклероза доказана [11], и значение маркеров воспаления в оценке риска ССЗ интенсивно изучается в течение последних 10–15 лет. Наибольшее количество исследований посвящено высокочувствительному С-реактивному белку (вЧСРБ); среди всех новых маркеров ССЗ именно вЧСРБ соответствует почти всем требованиям, предъявляемым Американской кардиологической ассоциацией к новым биомаркерам ССЗ [12]. Определение вЧСРБ наряду с семейным анамнезом ранних ССЗ внедрено в недавно разработанную шкалу Рейнольдса — модель оценки суммарного сердечно-сосудистого риска [13]. Шкала Рейнольдса позволяет изменить степень риска у 40–50 % женщин с умеренным риском по Фремингемской шкале на низкую или высокую [13]. В то же время вЧСРБ — неспецифический маркер воспаления; его уровень зависит от традиционных факторов риска; отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования, в которых бы изучалось влияние противовоспалительной терапии на риск ССЗ [14]. Проводимые в настоящее время исследования с мето-трексатом (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) и канакинумабом (моноклональными антителами к интерлейкину-1 β , Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study) направлены на предотвращение первичных сердечно-сосудистых событий у больных постинфарктным кардиосклерозом и диабетом или метаболическим синдромом и повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) соответственно [15, 16]. По мнению экспертов, определение вЧСРБ рекомендовано мужчинам 50 лет и старше и женщинам 60 лет и старше, имеющим уровень холестерина ЛПНП < 130 мг/дл (< 3,36 ммоль/л), для решения вопроса о назначении статинов [14].

Накопление в коронарном и цереброваскулярном русле Lp-ассоциированной фосфолипазы A2 (Lp-PLA2) соотносится с ускоренным атерогенезом [17]. Lp-PLA2 обсуждается как новый и перспективный воспалительный маркер ССЗ [18]. В исследовании Atherosclerosis Risk in Communities продемонстрирована независимая ассоциация Lp-PLA2 с частотой новых случаев ИБС [19] и ишемического инсульта [20]. Однако для того, чтобы рекомендовать определение Lp-PLA2 в клинической практике для дополнительной оценки риска ССЗ, необходимы дальнейшие исследования.

В качестве маркеров субклинического атеросклероза наибольшее внимание привлекают толщина комплекса интима—медиа (ТКИМ) каротидных артерий (по данным ультразвукового исследования высокого разрешения) и индекс коронарного кальция (по дан-

ным мультиспиральной компьютерной томографии) [5]. Увеличение ТКИМ — независимый предиктор инфаркта миокарда, инсульта и смерти от ССЗ [21, 22]. В то же время, по данным недавно проведенного исследования, прогностическое значение Фремингемской шкалы или шкалы SCORE существенно не отличается от комбинированной модели оценки риска (при добавлении к шкалам значения ТКИМ) [23]. Увеличение ТКИМ как раннего признака атеросклероза может помочь при назначении профилактической фармакотерапии, но четкая связь между регрессией или нарастанием ТКИМ и сердечно-сосудистыми событиями не показана [24].

Индекс коронарного кальция позволяет выявить пациентов с субклиническим коронарным атеросклерозом, которым показана профилактическая фармакотерапия [25]. С другой стороны, недостаточно данных о возможном замедлении прогрессирования коронарного кальциноза под влиянием терапии [25]. Тем не менее оценка индекса коронарного кальция приводит к более интенсивным мероприятиям по контролю факторов риска ССЗ [26].

Позволяют ли накопленные к настоящему времени данные о прогностическом значении новых факторов риска ССЗ рекомендовать их оценку в повседневной клинической практике? К сожалению, ответ на этот вопрос скорее отрицательный, несмотря на убедительные данные в отношении некоторых новых маркеров (например, вЧСРБ). Необходимы дальнейшие исследования. Текущая ситуация с новыми маркерами риска ССЗ отражена в клинических рекомендациях по профилактике ССЗ профессиональных медицинских сообществ.

Новые маркеры риска ССЗ в клинических рекомендациях

Основные компоненты широко применяющихся в клинической практике шкал оценки риска заболеваемости или смертности от ССЗ — традиционные факторы риска (мужской пол, возраст, курение, артериальная гипертензия, общий холестерин и холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)). В рекомендациях Европейского общества кардиологов по профилактике ССЗ в клинической практике (2012) предлагается использовать шкалу SCORE для оценки риска фатального ССЗ в течение 10 лет [27]. При наличии дополнительных факторов риска, таких как центральное ожирение, неблагоприятные социальные условия, принадлежность к определенным этническим группам, повышение триглицеридов, снижение холестерина ЛПВП, ApoB, Lp(a), вЧСРБ, наличие признаков субклинического атеросклероза (например, бляшки в сонной артерии и увеличение ТКИМ), уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м², указания на ранние ССЗ в семейном анамнезе, риск выше, чем рассчитанный [27]. К сожалению, насколько именно увеличива-

Пограничные значения скрининговых тестов, применяемых при неопределенном результате традиционной оценки риска ССЗ для решения вопроса о назначении фармакотерапии. Модифицировано из работы D.S. Jr. Goff et al. [31]

Параметр	Пересмотр результатов оценки риска в сторону увеличения	Нет оснований для пересмотра результатов оценки риска
Семейный анамнез ранних ССЗ	Мужчины < 55 лет, женщины < 65 лет (первая степень родства)	Появление только в пожилом возрасте
ВчСРБ	≥ 2 мг/л	< 2 мг/л
Индекс коронарного кальция	≥ 300 по Агатстону или ≥ 75 -го перцентиля по возрасту, полу и этнической принадлежности	< 300 по Агатстону или < 75-го перцентиля по возрасту, полу и этнической принадлежности
Лодыжечно-плечевой индекс	< 0,9	$\geq 0,9$

ется риск, в рекомендациях не указано, окончательное решение об уровне риска и необходимости профилактических мероприятий принимает врач.

Сходный подход используется в Национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике, разработанных экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (в настоящее время – Российское кардиологическое общество) в 2011 г. [28]. Но есть различия в перечне дополнительных факторов риска, которые повышают расчетный показатель: отсутствие биомаркеров (АpoB, Lp(a), вчСРБ) и снижение СКФ до менее 60 мл/мин/1,73 м². В настоящее время обсуждается создание национальной модели риска ССЗ с включением наиболее перспективных новых маркеров [29].

В рекомендациях Американской коллегии кардиологов/Американской кардиологической ассоциации (ACCF/АНА; 2010) по оценке сердечно-сосудистого риска у бессимптомных лиц [30] применение шкал оценки риска ССЗ и семейный анамнез ранних ССЗ относятся к классу I («следует выполнить»); определение вчСРБ, микроальбуминурии, ТКИМ, индекса коронарного кальция, лодыжечно-плечевого индекса – к классу IIa («целесообразно»). Наиболее простым и эффективным признано применение следующих шкал оценки риска: Фремингемской, Рейнольдса, SCORE, PROCAM. Новые факторы риска – биомаркеры и инструментальные показатели – требуют больше времени и расходов, поэтому применяются дополнительно [30].

Необходимость дополнительной оценки новых факторов риска ССЗ – один из ключевых вопросов рекомендаций ACC/АНА по оценке сердечно-сосудистого риска, опубликованных в 2014 г. [31]. В качестве кандидатов на добавление к традиционным моделям оценки риска рассмотрены вчСРБ, АpoB, СКФ, микроальбуминурия, семейный анамнез ранних ССЗ, кардиореспираторная выносливость (по результатам нагрузочных тестов), лодыжечно-плечевой индекс, ТКИМ сонных артерий и индекс коронарного кальция [31]. Эксперты оценивали роль новых факторов риска

с помощью систематизированных обзоров и метаанализов, так как ни один из факторов не изучался в длительных рандомизированных контролируемых исследованиях с «твердыми» конечными точками.

Результаты экспертной оценки представлены в таблице. Только 4 новых маркера риска могут помочь решить вопрос о необходимости назначения профилактической терапии после определения риска ССЗ с помощью традиционной модели. Необходимо отметить, что определение вышеуказанных маркеров риска относится к классу IIb («может обсуждаться»). Отдельная рекомендация посвящена оценке ТКИМ сонных артерий как наиболее широко применяемому методу оценки субклинического атеросклероза. Данный маркер не рекомендуется в рутинной клинической практике для оценки риска ССЗ (класс III – «эффективность отсутствует»). Все остальные новые маркеры риска также отнесены к классу III, так как их вклад в оценку риска ССЗ в настоящее время не определен [31].

Заключение

Таким образом, шкала оценки риска ССЗ (в России лучше использовать шкалу SCORE) остается основным инструментом практического врача, позволяющим при наличии высокого и очень высокого риска (SCORE > 5 % и 10 % соответственно) принять решение о необходимости назначения профилактической фармакотерапии. Трудности возникают при определении тактики ведения лиц с умеренным риском (SCORE между ≥ 1 % и < 5 %). Оценка новых маркеров риска ССЗ в соответствии с клиническими рекомендациями наиболее обоснована именно в этой категории пациентов.

Семейный анамнез ранних ССЗ – важное дополнение к оценке суммарного риска, не требующее затрат. Определение вчСРБ большинством лабораторий лечебно-профилактических учреждений позволяет рекомендовать его применение в качестве дополнительного маркера риска ССЗ. Лодыжечно-плечевой индекс используется преимущественно в хирургиче-

ской практике для диагностики атеросклероза артерий нижних конечностей, его определение не всегда возможно в условиях первичного звена. Индекс коронарного кальция определяется с помощью мультиспиральной компьютерной томографии с соответствующим

программным обеспечением, возможность его применения зависит от доступности таких аппаратов. Клиническое значение остальных новых маркеров риска ССЗ — биохимических и инструментальных — требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киселев А.Р., Нейфельд И.В., Балашов С.В. Факторы сердечно-сосудистого риска у женщин в постменопаузе. Клиницист 2014;(1):9–14.
2. Маркин А.В., Мартыненко Т.И., Костюченко Г.И. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с синдромом обструктивного апноэ сна. Клиницист 2014;(1):15–21.
3. Пизова Н.В., Дружинин Д.С. Атеросклеротическое поражение сонных артерий у пациентов молодого возраста. Клиницист 2014;(1):28–33.
4. Ge Y., Wang T.J. Identifying novel biomarkers for cardiovascular disease risk prediction. J Intern Med 2012;272(5):430–9.
5. Zannad F., De Backer G., Graham I. et al.; ESC Working Group on CardioVascular Pharmacology and Drug Therapy. Risk stratification in cardiovascular disease primary prevention — scoring systems, novel markers, and imaging techniques. Fundam Clin Pharmacol 2012;26(2):163–74.
6. Mureddu G.F., Brandimarte F., Faggiano P. et al. Between risk charts and imaging: how should we stratify cardiovascular risk in clinical practice? Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2013;14(5):401–16.
7. McQueen M.J., Hawken S., Wang X. et al. INTERHEART study investigators. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. Lancet 2008;372(9634):224–33.
8. Wälldius G., Jungner I., Holme I. et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. Lancet 2001;358(9298):2026–33.
9. van der Steeg W.A., Boekholdt S.M., Stein E.A. et al. Role of the apolipoprotein B-apolipoprotein A-I ratio in cardiovascular risk assessment: a case-control analysis in EPIC-Norfolk. Ann Intern Med 2007;146(9):640–8.
10. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Ray K. et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. Eur Heart J 2010;31(23):2844–53.
11. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. N Engl J Med 1999;340(2):115–26.
12. Hlatky M.A., Greenland P., Arnett D.K. et al.; American Heart Association Expert Panel on Subclinical Atherosclerotic Diseases and Emerging Risk Factors and the Stroke Council. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2009;119(17):2408–16.
13. Ridker P.M., Buring J.E., Rifai N., Cook N.R. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. JAMA 2007;297(6):611–9.
14. Krintus M., Kozinski M., Kubica J., Sypniewska G. Critical appraisal of inflammatory markers in cardiovascular risk stratification. Crit Rev Clin Lab Sci 2014: 1–17. [Epub ahead of print].
15. Everett B.M., Pradhan A.D., Solomon D.H. et al. Rationale and design of the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial: a test of the inflammatory hypothesis of atherothrombosis. Am Heart J 2013;166(2):199–207. e15.
16. Ridker P.M., Thuren T., Zalewski A., Libby P. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS) Am Heart J 2011;162(4):597–605.
17. Toth P.P., McCullough P.A., Wegner M.S., Colley K.J. Lipoprotein-associated phospholipase A2: role in atherosclerosis and utility as a cardiovascular biomarker. Expert Rev Cardiovasc Ther 2010;8(3):425–38.
18. Cai A., Zheng D., Qiu R. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2): a novel and promising biomarker for cardiovascular risks assessment. Dis Markers 2013;34(5):323–31.
19. Ballantyne C.M., Hoogeveen R.C., Bang H. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Circulation 2004;109(7):837–42.
20. Nambi V., Hoogeveen R.C., Chambless L. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and high-sensitivity C-reactive protein improve the stratification of ischemic stroke risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Stroke 2009;40(2):376–81.
21. Lorenz M.W., Markus H.S., Bots M.L. et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. Circulation 2007;115(4):459–67.
22. Гайсенко О.В., Марцевич С.Ю. Толщина интима-медиа — предиктор выявления ишемической болезни сердца и независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых событий. Клиницист 2011;(4):5–9.
23. Lorenz M.W., Schaefer C., Steinmetz H., Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS) Eur Heart J 2010;31(16):2041–8.
24. Costanzo P., Perrone-Filardi P., Vassallo E. et al. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. J Am Coll Cardiol 2010;56(24):2006–20.
25. McEvoy J.W., Blaha M.J., Defilippis A.P. et al. Coronary artery calcium progression: an important clinical measurement? A review of published reports. J Am Coll Cardiol 2010;56(20):1613–22.
26. Rozanski A., Gransar H., Shaw L.J. et al. Impact of coronary artery calcium scanning on coronary risk factors and downstream testing The EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) prospective randomized trial. J Am Coll Cardiol 2011;57(15):1622–32.
27. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J 2012;33(13):1635–701.
28. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Кардиоваскуляр и профил 2011;10(6 Прил 2):3–64.
29. Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Калинина А.М. Моделирование риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

и их осложнений на индивидуальном и групповом уровнях. Тер архив 2013;85(9):4–10.

30. Greenland P., Alpert J.S., Beller G.A. et al.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association.

2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2010;56(25):e50–103.

31. Goff D.C. Jr., Lloyd-Jones D.M., Bennett G. et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63(25 Pt B):2935–59.

ФАКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

А.Р. Киселёв¹, И.В. Нейфельд², С.В. Балашов³

¹ФГБУ «Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии» Минздрава России;

²кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России;

³ФКУЗ ЦМСР «Медико-санитарная часть № 64» ФСИН России по Саратовской области

Контакты: Антон Робертович Киселёв antonkis@list.ru

В обзоре обсуждаются накопленные к настоящему времени научные данные об особенностях факторов сердечно-сосудистого риска у женщин в постменопаузе, таких как уровень половых гормонов, возраст наступления менопаузы, дислипидемия, повышенная масса тела и ожирение, симпатикотония и др. Также кратко обсуждаются некоторые аспекты оценки сердечно-сосудистого риска у женщин в свете клинических рекомендаций American Heart Association (2011) и приводятся ключевые положения относительно его коррекции.

Ключевые слова: менопауза, женский пол, сердечно-сосудистый риск

CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

A.R. Kiselev¹, I.V. Neufeld², S.V. Balashov³

¹Saratov Research Institute of Cardiology, Ministry of Health of Russia;

²Department of Obstetrics and Gynecology, Raising Skills Faculty, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia;

³Center of Medical and Social Rehabilitation, Russian Federal Penitentiary Service in Saratov Region

This review discusses actual scientific results on cardiovascular risk factors, such as sex hormones, age at menopause, dyslipidemia, sympathicotony, body weight and obesity, etc., in postmenopausal women. Some aspects of assessment of cardiovascular risk in women, according with guidelines of American Heart Association (2011), were discussed also. Key points of preventive interventions were highlighted.

Key words: menopause, female, cardiovascular risk

Введение

В последние годы интерес к проблеме гендерных различий в факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) привлекает внимание медицинской общественности [1, 2]. В частности, American Heart Association (АНА), начиная с 1999 г., уделяет особое внимание проблеме профилактики ССЗ у женщин, результатом чего стало создание соответствующих клинических рекомендаций, последний пересмотр которых был опубликован в 2011 г. [1]. В последней версии данных рекомендаций акцент сделан на основные аспекты профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин, включая экономические проблемы профилактических мероприятий. Отметим, что в настоящее время наиболее экономически эффективным является изменение образа жизни, создающее условия для коррекции целого ряда модифицируемых факторов риска ССЗ. Также в рекомендациях было предложено понятие «идеальное сердечно-сосудистое здоровье» (ideal cardiovascular health) применительно

к классификации риска развития ССЗ у женщин, включающее в себя одновременное соблюдение таких критериев, как уровень артериального давления < 120/80 мм рт. ст., общего холестерина < 200 мг/дл (оба критерия применимы только при отсутствии соответствующего лечения), индекс массы тела < 25 кг/м² и т.д. [1]. Создание клинических рекомендаций по профилактике ССЗ у женщин подчеркивает актуальность разработки гендер-специфических подходов к проведению лечебно-профилактических мероприятий.

Известно, что женщины детородного периода в отличие от мужчин имеют низкий риск сердечно-сосудистых событий [3]. Однако после наступления менопаузы вероятность развития ССЗ, в том числе ИБС, значительно повышается [3–5], сравниваясь, а иногда и превышая в последующем таковую у мужчин [3]. Значительное повышение сердечно-сосудистого риска в постменопаузе обусловлено комплексным влиянием на организм целого ряда внешних и внутренних факторов риска, часть которых являются немодифи-

цируемыми (возраст, генетическая предрасположенность и др.), тогда как другие могут корректироваться в ходе мероприятий первичной профилактики ССЗ. Более того, сама менопауза может рассматриваться как фактор риска развития ССЗ [5, 6], влияющий на сердечно-сосудистую систему посредством перераспределения жировой ткани, различных метаболических, гемодинамических, провоспалительных изменений и прямого влияния дефицита эстрогенов на сосудистую стенку [7].

Широкая распространенность факторов риска ССЗ среди женщин в постменопаузе — ведущая проблема профилактической медицины. Например, по данным J.A. Martinez et al., хотя бы один фактор риска ССЗ встречается у 74,8 % испанских женщин в постменопаузе [8]. И хотя в целом перечень факторов риска ССЗ для мужчин и женщин сходен, их прогностическая значимость в разные периоды жизни имеет гендерные особенности. Мы не будем в данном обзоре обсуждать такие факторы риска, как генетическая отягощенность, врожденные нарушения и др., так как хотя их значение в формировании общего сердечно-сосудистого риска очевидно, но они сами по себе не являются особенностью женщины в период менопаузы.

Гормональный статус

Известно, что эндогенные эстрогены оказывают выраженное модулирующее влияние на липидный спектр крови у женщин в пременопаузе, препятствуя прогрессированию атеросклеротических бляшек [9]. Однако в постменопаузе эндогенные эстрадиол и тестостерон не показывают значимой связи с субклиническим атеросклерозом [10]. Более того, по данным K.A. Matthews et al., удаление матки (как с сохранением, так и с удалением яичников) не является ключевым фактором, определяющим уровень риска ССЗ у женщин [11].

Тем не менее доказано, что гипоестрогения является пусковым фактором целого ряда метаболических нарушений (дислипидемия, инсулинорезистентность, висцеральное ожирение и др.), объединяемых понятием «постменопаузальный метаболический синдром» [12]. Значение данных факторов будет обсуждено далее по тексту.

Имеются данные, что влияние эндогенных эстрогенов и андрогенов на липидный профиль у постменопаузальных женщин модулируется рядом факторов, например уровнем глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ; sex hormone-binding globulin) [13]. Кроме того, ГСПГ независимо ассоциирован с эндотелий-независимой вазодилатацией [14].

Сложности изучения влияния дисбаланса гормонального статуса женщин на сердечно-сосудистый риск также обусловлены, вероятно, наличием у женщин к моменту наступления менопаузы комплекса

других факторов риска ССЗ. Например, в работе Е.Б. Прокофьева и соавт. было показано, что большинство женщин с ранним дефицитом эстрогенов имеют 3 и более факторов риска ССЗ [15, 16].

Имеются данные, что период наступления менопаузы является фактором риска развития диастолической дисфункции у женщин [16].

Данные о противоречивом влиянии эстрогенов на риск развития ССЗ у женщин являются одной из причин дебатов относительно целесообразности заместительной гормональной терапии у женщин в период менопаузы. В последних клинических рекомендациях [1, 17] данный вид терапии не рассматривается в качестве целесообразного способа профилактики хронических заболеваний у женщин.

Возраст наступления менопаузы

Возраст женщины, когда наступает период менопаузы, тесно связан с дальнейшим прогнозом относительно риска развития ССЗ [18]. Имеются данные, что ранняя менопауза и хирургическая менопауза увеличивают риск развития ССЗ (применительно к ИБС — в 3 и 7 раз соответственно) [19–21]. Хирургическая менопауза уже сама по себе является независимым фактором риска ССЗ, который при этом способствует более быстрому появлению других факторов риска [22, 23].

В исследовании J.W. Magnani et al. была предпринята попытка оценить значение возраста наступления менопаузы для прогноза дебюта фибрилляции предсердий, однако убедительных результатов получено не было [24].

Возраст наступления менопаузы рассматривается как фактор риска венозных тромбозов. В частности, в работе M. Canonico et al. было установлено, что женщины с ранней менопаузой (до 40 лет) и поздней менопаузой (после 55 лет) имеют значимо более высокий риск подобных осложнений по сравнению с женщинами с наступлением менопаузы в период 40–49 лет: наблюдается параболическая зависимость между возрастом и частотой венозных тромбозов [25]. При этом показано, что другие клинические характеристики состояния репродуктивной системы у постменопаузальных женщин не имеют значимого прогностического значения с позиции тромботических событий.

Дислипидемия

Дислипидемия — общепризнанный фактор риска ССЗ как у женщин, так и у мужчин. Известно, что атерогенность липидного профиля женщин усиливается после наступления менопаузы [26, 27]. При этом пониженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и гипертриглицеридемия являются более значимыми факторами риска ССЗ, в частности развития ИБС, для женщин в постмено-

паузе, чем для мужчин [28, 29]. Например, в клинических исследованиях индекс отношения уровня триглицеридов к уровню ЛПВП в плазме крови доказал свою прогностическую значимость у постменопаузальных женщин [30]. Тем не менее важное значение придается и другим липидным фракциям (в том числе остаточным липопротеидам): липопротеидам средней, низкой и очень низкой плотности, аполипотеидам A_1 (Апо A_1) и В [31, 32]. В исследовании И.В. Нейфельд и соавт. на небольшой группе женщин в постменопаузе была показана зависимость показателей липидного профиля плазмы крови от давности наступления менопаузы [33].

Недавно получены данные, что отношение остаточного Апо A_1 , вычисляемое по формуле $A_1/(VLDL3-C + IDL-C)$, является даже более важным, чем классические критерии дислипидемии, кратко- и среднесрочным предиктором летального исхода и инфаркта миокарда у женщин старше 50 лет [34]. Подобное внимание к остаточным липопротеидам плазмы крови обосновано результатами других исследований, показавших их прогностическое значение для коронарного атеросклероза [35]. Отметим, что уровень остаточных липопротеидов повышается у женщин после менопаузы [26].

В клинических рекомендациях АНА к критериям повышенного риска развития ССЗ однозначно отнесены значения уровня общего холестерина ≥ 200 мг/дл и ЛПВП < 50 мг/дл, которые необходимо корректировать изменением образа жизни и использованием гиполипидемических препаратов [1].

Повышенная масса тела и ожирение

Склонность женщин после менопаузы к повышению доли жировой ткани в организме — известный факт. Абдоминальное ожирение является признанным независимым фактором повышенного риска развития ССЗ [1], так как ассоциируется с инсулинорезистентностью и тесно связано с ускоренным атерогенезом [27, 36]. Особо акцентируется некоторыми авторами внимание на часто встречающемся у женщин в постменопаузе сочетании таких факторов риска, как абдоминальное ожирение и гипертриглицеридемия [27]. Избыточная масса тела, определяемая по повышенному индексу массы тела, также ассоциирована в большинстве случаев с развитием ИБС у женщин [37], вероятно за счет тесной связи данного фактора с развитием дислипидемии [33].

Особое клиническое значение имеет распределение жировой ткани в организме женщины. В исследовании J.K. Park et al. была показана корреляция индекса распределения жира в организме (отношение массы жира туловища к массе жира ног), определяемого с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, с менопаузой и наличием основных факторов риска ССЗ (в частности, артериальным дав-

лением, глюкозой крови и липидным профилем плазмы крови) у женщин независимо от возраста и общепринятого индекса массы тела, что позволяет расценивать данный индекс в качестве важного фактора риска [38].

Кроме того, известна ассоциация абдоминального ожирения с уровнем половых гормонов у женщин в постменопаузе [39], что важно, учитывая значение данных гормонов в повышении риска развития ССЗ.

Несмотря на данные о том, что непосредственно менопауза не способствует повышенному накоплению жировой ткани (подкожный и висцеральный жир) в организме [40], подобные метаболические изменения, наблюдаемые в том числе в постменопаузе, могут рассматриваться как повышающие риск развития ССЗ.

Коррекция повышенной массы тела — ключевой аспект первичной профилактики ССЗ у женщин в постменопаузе, тесно связанный с другими факторами риска (гиподинамией, нерациональным питанием) [1].

Повышенное артериальное давление

Повышение уровня артериального давления — общепризнанный фактор риска ССЗ. Отметим, что, согласно рекомендациям АНА [1], уровень артериального давления $\geq 120/80$ мм рт. ст. рассматривается как критерий риска, даже при отсутствии артериальной гипертензии как диагноза.

Частота встречаемости повышенного артериального давления и артериальной гипертензии значительно возрастает у женщин после наступления менопаузы [41, 42]. Дефицит половых гормонов нарушает функцию сосудистого эндотелия и баланс между различными вазоактивными веществами, функционированием гладкомышечных клеток сосудов, приводя к повышению периферического сосудистого сопротивления и, как следствие, уровня артериального давления [43].

Наличие у женщины к моменту наступления менопаузы артериальной гипертензии значительно повышает вероятность развития диастолической дисфункции левого желудочка (около половины пациенток при ранней менопаузе и около 3/4 — при поздней менопаузе [16]).

Достижение идеального артериального давления ($120/80$ мм рт. ст.) у женщин без артериальной гипертензии может достигаться коррекцией образа жизни, массы тела, уровня физической активности и типа питания [1]. Пациентки же с артериальной гипертензией должны получать соответствующее лечение согласно современным клиническим рекомендациям.

Гипергомоцистеинемия

Гипергомоцистеинемия — важный фактор риска атеросклероза и развития сердечно-сосудистых заболеваний [44]. Особое значение этот фактор имеет у постменопаузальных женщин [45], так как дисбаланс

половых гормонов способствует повышению уровня гомоцистеина в плазме крови [46]. Подобный эффект наблюдается и у женщин репродуктивного возраста на фоне приема оральных контрацептивов [47].

Частота встречаемости гипергомоцистеинемии у женщин в постменопаузе составляет, по разным данным (в различных популяциях), 50–75 % [45]. При этом замечено, что наиболее значительное повышение уровня гомоцистеина в крови наблюдается после нескольких лет менопаузы, по разным данным, от 5 до 15 лет [45, 48].

Нарушения обмена глюкозы

Повышенный уровень глюкозы плазмы крови натощак, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет 2-го типа являются часто встречающимися факторами риска ССЗ у женщин в постменопаузе [8]. Известно, что диабет повышает общий сердечно-сосудистый риск у женщин в постменопаузе, нивелируя гендерные различия по данному критерию [49]. Согласно рекомендациям, у женщин с сахарным диабетом при наличии клинической возможности желательно снижение уровня HbA1c менее 7 % за счет медикаментозной и немедикаментозной терапии для снижения риска развития ССЗ [1].

Нарушения обмена мочевой кислоты

Повышению уровня мочевой кислоты у женщин способствуют избыточная масса тела и ожирение, злоупотребление алкоголем, прием диуретиков [50], хотя имеются данные, позволяющие считать наступление менопаузы самостоятельным фактором риска развития гиперурикемии [51]. Нередко гиперурикемия рассматривается как одна из составляющих метаболического синдрома [52].

Гиперсимпатикотония

Гиперактивность симпатического отдела вегетативной нервной системы, наблюдающаяся в менопаузе, способствует целому каскаду патологических изменений в организме женщины. В частности, симпатикотония стимулирует глюконеогенез и гликогенолиз в печени, уменьшает поглощение глюкозы скелетными мышцами, приводя, в свою очередь, к развитию гипергликемии и гиперинсулинемии [53]. Гиперсимпатикотония является одним из ключевых элементов патогенеза артериальной гипертензии.

В ограниченном числе исследований показано, что у женщин в менопаузе присутствуют характерные для симпатикотонии изменения в вариабельности ритма сердца и патологические типы микроциркуляции [54]. Частота сердечных сокращений, являясь наиболее простым критерием, косвенно отражающим уровень симпатической активности, показала свою значимость для прогноза внезапной сердечной смерти у женщин в постменопаузе [55]. Подобные вегетатив-

ные нарушения в той или иной мере повышают уровень риска развития ССЗ, однако оценка их значимости относительно общепринятых факторов риска требует дополнительных исследований.

Изменения гемостаза

Известно, что женский пол и менопауза являются факторами повышенной реактивности тромбоцитов, обусловленной активацией рецепторов тромбоина [56], независимо от проводимой антитромбоцитарной терапии. Хотя в небольших исследованиях [57] значимых различий в риске тромбообразования (в том числе связанном с активностью тромбоцитов) между женщинами до и после менопаузы не выявляется. Имеются данные о взаимосвязи низкого уровня эстрогенов с высоким уровнем тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена-1 у женщин в пери- и постменопаузе, связь же с факторами коагуляции не выявлена [58].

В медицинском сообществе принято на текущий момент, что терапия низкими дозами аспирина целесообразна у всех женщин без ССЗ в возрасте 65 лет и старше или в любом возрасте при наличии высокого 10-летнего сердечно-сосудистого риска [1].

Маркеры воспаления

К показателям, которым уделяют внимание у женщин в менопаузе с позиции профилактики ССЗ, относятся С-реактивный белок, уровень лейкоцитов в крови, провоспалительные цитокины (интерлейкин-6 и др.) [7, 55]. Однако их значение как независимых факторов риска ССЗ требует дальнейших исследований.

Курение

Распространенность табакокурения среди современных женщин высока [8], при этом наблюдается ассоциация курения с более ранним наступлением менопаузы и уменьшением плотности эстрогеновых рецепторов на клетках некоторых тканей [59]; частота возникновения приливов среди курильщиц имеет прямую корреляцию с количеством выкуренных сигарет [60]. Известно, что табакокурение способствует развитию эндотелиальной дисфункции, различных гемореологических нарушений и дислипидемии, усиливает продукцию свободных радикалов. Отказ от курения — один из ключевых аспектов первичной профилактики у женщин [1].

Нерациональное питание и алкоголь

Нерациональное питание и злоупотребление алкоголем — общие для обоих полов факторы риска, имеющие непосредственную связь с рядом других факторов, таких как дислипидемия, ожирение, повышенный уровень артериального давления и др. При этом известно, что низкокалорийная диета позволяет снизить риск развития ССЗ даже у тучных женщин [61].

Гиподинамия

Низкий уровень физической активностиотягчает метаболические нарушения, наблюдаемые у женщин после менопаузы, способствуя возникновению комбинаций различных факторов риска (повышенная масса тела, дислипидемия и др.) [62]. При этом даже умеренная физическая активность (например, ходьба пешком) снижает сердечно-сосудистый риск у женщин после менопаузы [62].

Гиперкальциемия

Повышение уровня кальция в сыворотке крови и его связь с развитием атеросклеротического поражения артериального русла, в частности сонных артерий [63], привлекли внимание исследователей относительно недавно. Однако на данный момент нет достаточного количества исследований, посвященных этой проблеме, чтобы вынести однозначное суждение о прогностической значимости указанного показателя у женщин после менопаузы.

Заключение

Таким образом, ключевыми факторами риска ССЗ у женщин в менопаузе, имеющими наибольшую доказательную базу, являются дисбаланс уровня половых гормонов, возраст наступления менопаузы, дислипидемия, повышенная масса тела и ожирение (особенно абдоминальное), повышение уровня артериального давления и др., имеющие в большинстве случаев различные причинно-следственные связи с перечисленными. Несмотря на многочисленные исследования по первичной профилактике ССЗ у постменопаузальных женщин, остается еще ряд нерешенных вопросов. Прогностическая значимость таких факторов, как вегетативные нарушения, кальциемия, показатели гемостаза и системного воспаления, требует уточнения.

Углубленное изучение уже известных факторов риска ССЗ и поиск новых являются основой для совершенствования методов первичной профилактики ССЗ у женщин после менопаузы.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Mosca L., Benjamin E.J., Berra K. et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women — 2011 update: a guideline from the American heart association. *Circulation* 2011;123(11):1243–62.
2. Юренева С.В., Мычка В.Б., Ильина Л.М., Толстов С.Н. Особенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин и роль половых гормонов. *Кардиоваскул тер и профил* 2011;10(4):128–35.
3. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart disease and stroke statistics — 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(4):e18–e209.
4. Ratiani L., Parkosadze G., Cheishvili M. et al. Role of estrogens in pathogenesis of age-related disease in women of menopausal age. *Georgian Med News* 2012;(203):11–6.
5. Dessapt A.L., Gourdy P. Menopause and cardiovascular risk. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2012;41(7 Suppl):F13–9.
6. Wellons M., Ouyang P., Schreiner P.J. et al. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Menopause* 2012;(19):1081–7.
7. Аничков Д.А., Шостак Н.А., Журавлева А.Д. Менопауза и сердечно-сосудистый риск. *Рационал фармакотер в кардиол* 2005;1(1):37–42.
8. Martínez J.A., Palacios S., Chavida F., Pérez M. Urban-rural differences in Spanish menopausal women. *Rural Remote Health* 2013;13(2):1865.
9. Barton M. Cholesterol and atherosclerosis: modulation by oestrogen. *Curr Opin Lipidol* 2013;24(3):214–20.
10. Celestino Catão Da Silva D., Nogueira De Almeida Vasconcelos A., Cleto Maria Cerqueira J. et al. Endogenous sex hormones are not associated with subclinical atherosclerosis in menopausal women. *Minerva Ginecol* 2013;65(3):297–302.
11. Matthews K.A., Gibson C.J., El Khoudary S.R., Thurston R.C. Changes in cardiovascular risk factors by hysterectomy status with and without oophorectomy: Study of Women's Health Across the Nation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(3):191–200.
12. Jouyandeh Z., Nayebedeh F., Qorbani M., Asadi M. Metabolic syndrome and menopause. *J Diabetes Metab Disord* 2013;12(1):1.
13. Worsley R., Robinson P.J., Bell R.J. et al. Endogenous estrogen and androgen levels are not independent predictors of lipid levels in postmenopausal women. *Menopause* 2013;20(6):640–5.
14. Maggio M., Cattabiani C., Lauretani F. et al. SHBG and endothelial function in older subjects. *Int J Cardiol* 2013;168(3):2825–30.
15. Вардугина Н.Г., Азаренкова Т.А. Подходы к стратификации сердечно-сосудистого риска у женщин с ранним эстрогендефицитом. *Рос кардиол журн* 2010;(4):24–8.
16. Прокофьева Е.Б., Автандилов А.Г. Диастолическая функция левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией и без нее в до- и постменопаузальный периоды. *Проблемы женского здоровья* 2011;6(1):16–20.
17. Moyer V.A., U.S. Preventive Services Task Force. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2013;158(1):47–54.
18. Qiu C., Chen H., Wen J. et al. Associations between age at menarche and menopause with cardiovascular disease, diabetes, and osteoporosis in Chinese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(4):1612–21.
19. Edmunds E., Lip G.Y. Cardiovascular risk in women: the cardiologist's perspective. *QJM* 2000;93(3):135–45.
20. Mercurio G., Zoncu S., Cherchi A., Rosano G.M. Can menopause be considered an independent risk factor for cardiovascular disease? *Ital Heart J* 2001;2(10):719–27.
21. Archer D.F. Premature menopause increases cardiovascular risk. *Climacteric* 2009;12(Suppl 1):26–31.
22. Mack W.J., Slater C.C., Xiang M. et al. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause. *Fertil Steril* 2004;82(2):391–7.
23. Майчук Е.Ю., Моисеенко С.В., Воеводина И.В. и др. Динамика факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с длительной хирургической менопаузой. *Проблемы женского здоровья* 2010;5(4):25–30.
24. Magnani J.W., Moser C.B., Murabito J.M. et al. Age of natural menopause and atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Am Heart J* 2012;163(4):729–34.

25. Canonico M., Plu-Bureau G., O'Sullivan M.J. et al. Age at menopause, reproductive history, and venous thromboembolism risk among postmenopausal women: the Women's Health Initiative hormone therapy clinical trials. *Menopause* 2014;21(3):214–20.
26. McNamara J.R., Shah P.K., Nakajima K. et al. Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 2001;154(1):229–36.
27. Sarrafzadegan N., Khosravi-Boroujeni H., Esmailzadeh A. et al. The association between hypertriglyceridemic waist phenotype, menopause, and cardiovascular risk factors. *Arch Iran Med* 2013;16(3):161–6.
28. Shai I., Rimm E.B., Hankinson S.E. et al. Multivariate assessment of lipid parameters as predictors of coronary heart disease among postmenopausal women: potential implications for clinical guidelines. *Circulation* 2004;110(18):2824–30.
29. Bansal S., Buring S., Rifai N. et al. Fasting compared nonfasting triglycerides and risk cardiovascular events in women. *JAMA* 2007;298(3):309–16.
30. Bitner V., Johnson B.D., Zineh I. et al. The triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio predicts all-cause mortality in women with suspected myocardial ischemia: A Report From the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J* 2009;157(3):548–55.
31. Walldius G., Jungner I., Holme I. et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001;358(9298):2026–33.
32. Sniderman A.D., Williams K., Contois J.H. et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4(3):337–45.
33. Нейфельд И.В., Бобылева И.В., Скупова И.Н. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у постменопаузальных женщин в зависимости от индекса массы тела. *Бюллетень медицинских Интернет-конференций* 2012;2(12):1001–3.
34. May H.T., Nelson J.R., Kulkarni K.R. et al. A new ratio for better predicting future death/myocardial infarction than standard lipid measurements in women > 50 years undergoing coronary angiography: the apolipoprotein A1 remnant ratio (Apo A1/[VLDL3+IDL]). *Lipids Health Dis* 2013;12:55.
35. Lamon-Fava S., Herrington D.M., Reboussin D.M. et al. Plasma levels of HDL subpopulations and remnant lipoproteins predict the extent of angiographically-defined coronary artery disease in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(3):575–9.
36. Tanko L.B., Bagger Y.Z., Oin G. et al. Enlarged waist combined with elevated triglycerides is a strong predictor of accelerated atherogenesis and related cardiovascular mortality in postmenopausal women. *Circulation* 2005;111(15):1883–90.
37. Grundy S.M. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002;105(23):2696–8.
38. Park J.K., Lim Y.H., Kim K.S. et al. Body fat distribution after menopause and cardiovascular disease risk factors: Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010. *J Womens Health (Larchmt)* 2013;22(7):587–94.
39. Vaidya D., Dobs A., Gapstur S.M. et al. Association of baseline sex hormone levels with baseline and longitudinal changes in waist-to-hip ratio: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Int J Obes (Lond)* 2012;36(12):1578–84.
40. van der Leeuw J., Wassink A.M., Van der Graaf Y. et al. Age-related differences in abdominal fat distribution in premenopausal and postmenopausal women with cardiovascular disease. *Menopause* 2013;20(4):409–17.
41. Staessen J., Ginocchio G., Thijs L., Fagard R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. *J Hum Hypertens* 1997;11(8):507–14.
42. Wassertheil-Smolter S., Anderson G., Psaty B.M. et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from Women's Health Initiative. *Hypertension* 2000;36(5):780–9.
43. Беляков Н.А., Сеидова Г.Б., Дорофеев В.И., Желтышева Ж.А. Механизмы развития дисфункции эндотелия у женщин в менопаузе. *Проблемы женского здоровья* 2007;2(4):54–60.
44. Tehlivets O. Homocysteine as a risk factor for atherosclerosis: Is its conversion to s-adenosyl-L-homocysteine the key to deregulated lipid metabolism? *J Lipids* 2011;2011:702853.
45. Mirhosseini S.J., Forouzannia S.K., Mirhosseini S.A. et al. Intra-operative grading of coronary artery atherosclerosis associated with homocysteine levels in postmenopausal women undergoing elective off-pump CABG surgery. *Niger Med J* 2012;53(4):192–5.
46. Güdücü N., Görmüş U., Kutay S.S. et al. Endogenous sex hormones and their associations with cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *J Endocrinol Invest* 2013;36(8):588–92.
47. Fallah S., Nouroozi V., Seifi M. et al. Influence of oral contraceptive pills on homocysteine and nitric oxide levels: As risk factors for cardiovascular disease. *J Clin Lab Anal* 2012;26(2):120–3.
48. Christodoulakos G., Panoulis C., Rizos D. et al. Homocysteine and folate levels in postmenopausal women. *Maturitas* 2001;39(2):161–7.
49. Mascarenhas-Melo F., Marado D., Palavra F. et al. Diabetes abrogates sex differences and aggravates cardiometabolic risk in postmenopausal women. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:61.
50. Барскова В.Г., Насонова В.А., Якунина И.А. и др. О тяжести течения женской подагры. *Тер архив* 2005;(5):58–62.
51. Соловьева А.О., Балкаров М.И., Сметник В.П. и др. Особенности обмена мочевой кислоты у женщин в климактерии. *Клин мед* 2005;83(5):42–5.
52. Джанашия П.Х., Диденко В.А. Является ли гиперурикемия компонентом метаболического синдрома? *Рос кардиол журн* 2001;(1):29–34.
53. Сеидова Г.Б. Дисфункция эндотелия и развитие ИБС у женщин в пре- и постменопаузе. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2005;4(16):13–9.
54. Пустотина З.М., Ларева Н.В., Жигжитова Е.Б. и др. Вегетативный дисбаланс и изменения микроциркуляции у женщин с хирургической менопаузой. *Проблемы женского здоровья* 2012;7(4):28–34.
55. Bertoia M.L., Allison M.A., Manson J.E. et al. Risk factors for sudden cardiac death in post-menopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(25):2674–82.
56. Bobbert P., Stellbaum C., Steffens D. et al. Postmenopausal women have an increased maximal platelet reactivity compared to men despite dual antiplatelet therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23(8):723–8.
57. Singla A., Bliden K.P., Jeong Y.H. et al. Platelet reactivity and thrombogenicity in postmenopausal women. *Menopause* 2013;20(1):57–63.
58. Sowers M.R., Matthews K.A., Jannausch M. et al. Hemostatic factors and estrogen during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(11):5942–8.
59. Gustafsson J.A. Estrogen receptor – a multifaceted player. *Climacteric* 2002;5(Suppl 1):4.
60. Whiteman M.K., Staropoli C.A., Langenberg P.W. et al. Smoking, body mass and hot flashes in midlife women. *Obstet Gynecol* 2003;101(2):264–72.
61. Figueroa A., Arjmandi B.H., Wong A. et al. Effects of hypocaloric diet, low-intensity resistance exercise with slow movement, or both on aortic hemodynamics and muscle mass in obese postmenopausal women. *Menopause* 2013;20(9):967–72.
62. Gudmundsdottir S.L., Flanders W.D., Augustad L.B. Physical activity and cardiovascular risk factors at menopause: The Nord-Trøndelag health study. *Climacteric* 2013;16(4):438–46.
63. Montalcini T., Terracciano R., Romeo S. et al. Postmenopausal women with carotid atherosclerosis: Potential role of the serum calcium levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23(11):1141–6.

ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

А.В. Маркин^{1,2}, Т.И. Мартыненко², Г.И. Костюченко³, И.Я. Цеймах¹, Я.Н. Шойхет¹

¹ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул;

²КГБУЗ «Городская больница № 5», Барнаул;

³КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул

Контакты: Алексей Вячеславович Маркин sibirson@gmail.com

В статье анализируются причинно-следственные связи синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). При СОАС в ответ на интермиттирующую гипоксию и фрагментацию сна происходит активация симпатической нервной системы, провоспалительной и прокоагуляционных систем, эндотелиальная дисфункция и ускоренное развитие атеросклероза, что приводит к увеличению риска ССЗ. Применение СРАР-терапии (Continuous Positive Airway Pressure – постоянное положительное давление в дыхательных путях) снижает риск смерти у больных СОАС.

Ключевые слова: системное воспаление, синдром обструктивного апноэ сна, СРАР-терапия, гипоксия

CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

A.V. Markin, T.I. Martynenko, G.I. Kostyuchenko, I.Ya. Tseimakh, Ya.N. Shoikhet

¹Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia, Barnaul;

²City Hospital Five, Barnaul;

³Regional Clinical Hospital, Barnaul

The paper analyzes the cause-and-effect relations of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and cardiovascular diseases (CVD). In OSAS, there is activation of the sympathetic nervous system and proinflammatory and procoagulant systems, endothelial dysfunction, and accelerated atherosclerosis in response to intermittent hypoxia and sleep fragmentation, which leads to increased risk for CVD. Continuous positive airway pressure therapy reduces the risk of death in patients with OSAS

Key words: systemic inflammation, obstructive sleep apnea syndrome, continuous positive airway pressure therapy, hypoxia

Введение

Американская академия медицины сна определяет синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) как состояние, при котором имеют место повторяющиеся эпизоды апноэ и гипопноэ, прекращения легочной вентиляции во время сна продолжительностью минимум 10 с, следующие за ними кратковременные эпизоды гипоксемии и бессознательные (регистрируемые на электроэнцефалограмме) пробуждения (реакции arousal) [1].

Результаты крупных популяционных исследований, проведенных в США, Европе, Австралии и Азии, показали, что примерно у 1 из 5 взрослых имеются инструментальные признаки СОАС [2]. Чаше СОАС встречается у мужчин (1–5 %), чем у женщин (0,5–2 %) [3].

Критериями СОАС, согласно Американской академии медицины сна, являются: число обструктивных событий (апноэ, гипопноэ + пробуждения, связанные с дыханием) при полисомнографии больше 15 в час

или выше 5 в час у пациентов, имеющих хотя бы один из следующих симптомов: непреднамеренные эпизоды засыпания, дневная сонливость, неосвежающий сон, усталость, бессонница, пробуждения от нехватки воздуха, одышка или удушье, а также жалобы партнера на громкий храп, остановки дыхания или и то и другое во время сна пациента [1].

В настоящее время доказана связь СОАС с артериальной гипертензией (АГ), острым инфарктом миокарда, нарушениями ритма сердца и инсультом [4, 5]. Риск летального исхода при некорригированном СОАС возрастает в 3 раза [4]. Применение СРАР-терапии (Continuous Positive Airway Pressure – постоянное положительное давление в дыхательных путях) значительно снижает риск смерти больных, страдающих СОАС [5].

Основными факторами развития осложнений со стороны системы кровообращения при СОАС являются интермиттирующая гипоксемия и фрагментация сна, что ведет к повышению активности сим-

патической нервной системы, усилению провоспалительных и прокоагуляционных процессов, повреждению эндотелия и атеросклерозу [6].

По данным J. He et al. (1988), кумулятивная летальность от всех причин в течение 5 лет среди 246 больных СОАС, не получающих лечение, составила 10,6 % [7]. Выживаемость в течение 8 лет — 63 % [8]. В исследовании A. Anandam et al. продемонстрирована кумулятивная летальность, которая среди 212 пациентов с тяжелым СОАС составила 19,8 %, летальность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — 13,7 % в течение 7 лет наблюдения. Это были случаи смерти в результате инсульта, острого инфаркта миокарда, внезапной коронарной смерти, фатальных нарушений ритма сердца. В группе лиц, находившихся на длительной СРАР-терапии ($n = 177$) и имеющих тяжелый СОАС, в исследовании A. Anandam et al. (2013) кумулятивная летальность составила 7,3 %, летальность от ССЗ — 3,4 % [9].

В нашем обзоре представлены данные о связи СОАС и факторов риска ССЗ.

Атеросклероз и синдром обструктивного апноэ сна

Атеросклероз на сегодняшний день понимается как хронический воспалительный процесс и наряду с гемодинамическими и метаболическими факторами является фактором риска развития ССЗ при СОАС [10].

Системное воспаление, оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция являются ключевыми факторами атерогенеза [10]. В исследовании L. F. Drager et al. (2005) показано, что у пациентов с СОАС по сравнению с группой контроля отмечается увеличение комплекса интима—медиа независимо от других факторов риска ССЗ [11]. По данным J. Turmel et al. (2009), десатурации гемоглобина кислородом в результате СОАС являются причиной атеросклероза коронарных артерий [12].

Хроническая интермиттирующая гипоксия (ХИГ) проявляется повторяющимися циклами гипоксии—реоксигенации и является независимым фактором развития атеросклероза при СОАС [11]. V. Savransky et al. (2007) продемонстрировали ключевую роль ХИГ в развитии атеросклероза на модели грызунов [13].

Роль системного воспаления в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Системное воспаление является ключевым фактором в атерогенезе, что подтверждено на сегодняшний день многочисленными исследованиями, доказавшими связь этих процессов с ХИГ при СОАС [10, 13, 14].

Факторы транскрипции, индуцированные гипоксией. Фактор, индуцированный гипоксией-1 (HIF-1), является регулятором кислородного гомеостаза клеток и определяет их адаптивную реакцию на гипоксию [15]. При гипоксических состояниях HIF-1 индуциру-

ет экспрессию адаптивных генов, таких как гены эритропоэтина (*EPO*) и сосудистого фактора роста (*VEGF*). В условиях цикличности гипоксии активность HIF-1 может принять характер дезадаптации, нарушая процессы апоптоза, стимулируя формирование раковых клеток и инвазию ими, появление новых клеток воспаления [15, 16].

Активность HIF-1 возрастает на фоне тяжелой ХИГ. У лиц с СОАС увеличивается уровень *VEGF* и *EPO* — продуктов генной стимуляции HIF-1 [17]. Определена также ключевая роль HIF-1 в генерации оксидативного стресса и каротидной регуляции системной гипертензии. E. Belaidi et al. в экспериментальном исследовании (2009) показали, что ХИГ является ведущим фактором в регуляции системы активации эндотелина в миокарде у крыс, что подтверждает возможную роль HIF-1 в возникновении сердечно-сосудистых осложнений при СОАС [16].

В работе C. Regazzetti et al. (2009) было продемонстрировано, что HIF-1 может вызывать дисфункцию жировой ткани и инсулинорезистентность у лиц с ожирением [18].

При СОАС также исследована роль нуклеарного фактора κ B (NF- κ B) — семейного провоспалительного фактора транскрипции. Гипоксия способствует генерации воспаления посредством активации стимулирующего влияния NF- κ B на экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкин-8 (IL-8) [19]. A. K. Ntoo et al. (2006) продемонстрировали увеличение уровня NF- κ B-индуцированных цитокинов и молекул адгезии у пациентов с СОАС [20].

В ряде зарубежных исследований показана потенциальная синергичная взаимосвязь между HIF-1 и NF- κ B двумя путями, запускаемыми гипоксией [21, 22]. В работе V. Y. Polotsky et al. (2010) показано, что HIF-1 может активироваться негипоксическими стимулами, такими как ФНО- α и свободные кислородные радикалы [21]. В свою очередь, HIF-1 α -промоутер содержит активный NF- κ B-связывающий сайт [21].

Маркеры воспаления при СОАС. С-реактивный белок (СРБ) способствует атерогенезу путем стимуляции синтеза липопротеидов низкой плотности макрофагами, количество которых возрастает в результате экспрессии эндотелиальными клетками молекул адгезии и белка хемоаттракции моноцитов-1 [11, 13]. Уровень СРБ является независимым предиктором неблагоприятных кардиоваскулярных эффектов у здоровых людей и у пациентов с ССЗ [23]. Дисфункция висцеральной жировой ткани является важным стимулом синтеза СРБ через продукцию интерлейкина-6 (IL-6) у лиц с ожирением. В исследовании подчеркивается роль IL-6 в развитии сахарного диабета и ССЗ [22, 23].

Данные о влиянии СОАС на уровень СРБ и IL-6 противоречивы. В исследовании T. Yokoe et al. (2009)

показаны повышенный уровень СРБ у пациентов с СОАС и нормализация этого показателя на фоне СРАР-терапии. Другие исследования демонстрируют противоречивые результаты и доказывают важность коморбидности в повышении уровня СРБ и IL-6 [24]. Ожирение и дисфункция жировой ткани, по мнению M. Kohler et al. (2003), может играть более значимую роль в повышении уровня СРБ и IL-6 [25].

Продукция провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и IL-8, контролируется NF- κ B [13, 20]. СРАР-терапия ведет к значительному уменьшению уровня ФНО- α и IL-8 [26]. Лечение больных СОАС растворимым блокатором ФНО- α -рецепторов привело к значительному уменьшению дневной сонливости, что подтверждает многостороннее влияние провоспалительных медиаторов воспаления у пациентов с СОАС, в том числе связь повышенного уровня ФНО- α и избыточной дневной сонливости [27].

Молекулы циркулирующей и эндотелиальной адгезии способствуют воспалению и дисфункции эндотелия [13]. A. Ursavas et al. (2007) продемонстрировали повышение уровня молекул адгезии у пациентов с СОАС [28]. L. Dyugovskaya et al. показали связь между активацией клеток воспаления и экспрессией молекул адгезии в популяции больных СОАС [29].

Уровень гомоцистеина в настоящий момент оценивается как независимый фактор риска ишемической болезни сердца, АГ, атеросклероза и инсульта [30]. A. Svatikova et al. (2004) считают, что высокий уровень плазменного гомоцистеина сочетается с дисфункцией эндотелия, утолщением комплекса интима-медиа и гиперкоагуляцией [30]. Повышенный уровень гомоцистеина при СОАС связан с процессами оксидативного стресса в результате эпизодов гипоксии-реоксигенации и может вызывать ремоделирование сосудов. В исследовании P. Steiropoulos et al. (2007) отмечено снижение уровня гомоцистеина на фоне 6-месячного курса СРАР-терапии [31].

Роль симпатической активации при развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Пациенты с СОАС имеют дисрегуляцию вегетативной нервной системы. Эпизоды апноэ ассоциируются с повышением активности симпатической нервной системы (СНС). В значительной мере дисфункция вегетативной нервной системы обусловлена изменением хеморецепторного рефлекса каротидных тельц в результате ХИГ. Интермиттирующая гипоксия влияет на функцию хеморецепторов сонных артерий, усиливает каротидный рефлекторный ответ на гипоксию [32]. Каротидные тельца животных, подвергшиеся ХИГ, становятся более чувствительными к острым изменениям парциального давления кислорода в крови. Также гипоксией индуцируется секреция катехоламинов моз-

говым слоем надпочечников [33]. Молекулярные механизмы изменения чувствительности хеморецепторов и повышения симпатического тонуса до конца не изучены, вместе с тем ясна роль эндотелина-1 и 5-гидрокситриптамина в ответе каротидных хеморецепторов на ХИГ [34]. Повышенный тонус СНС ведет к развитию АГ у пациентов с СОАС. Пик активности СНС приходится на момент окончания эпизода апноэ [35, 36]. Постоянная чрезмерная стимуляция СНС ведет к снижению чувствительности барорецепторов, нарушению функций центральной нервной системы, активации системы ренин-ангиотензин-альдостерон со снижением чувствительности почек к предсердному натрий-уретическому пептиду, что способно вызвать стабильную АГ и другие поражения сердечно-сосудистой системы [35, 37]. Имеются данные об участии процессов тонизации СНС в развитии хронической сердечной недостаточности у пациентов с СОАС [10, 38]. Применение СРАР-терапии устраняет повышенный тонус СНС при СОАС [39].

Роль оксидативного стресса в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

В результате эпизодов апноэ/гипопноэ у больных СОАС в тканях формируется модель ишемии-реоксигенации, вследствие чего развиваются процессы оксидативного стресса [40]. Первичная модель повреждения на фоне ишемии-реперфузии известна при инсульте и инфаркте миокарда. L. Lavie et al. (2009) показано, что именно оксидативный стресс является причиной органических повреждений при СОАС и его осложнениях со стороны сердца и сосудов [40].

Роль оксидативного стресса подтверждается генерацией свободных кислородных радикалов (СКР) в каротидных тельцах и мозговом слое надпочечников в ответ на ХИГ [41], повышением их уровня в плазме, моче и конденсате выдыхаемого воздуха [42]. Выраженность оксидативного стресса зависит от степени ночной гипоксемии [43]. Оксидативный стресс ассоциирован у больных СОАС с нарушением регуляции секреции эндотелиальной синтазой (eNOS) оксида азота (NO) и ингибированием репарации эндотелия. У больных СОАС при нормальном весе увеличение толщины комплекса интима-медиа коррелирует с появлением маркеров оксидативного стресса [44]. СОАС может также вести к редукции антиоксидантной емкости [45]. Использование СРАР-терапии или устройств выдвижения нижней челюсти нормализует активность СКР, восстанавливает функцию eNOS, антиоксидантную емкость и способность к репарации эндотелия [44]. Использование ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринола) и антиоксидантов (аскорбиновой кислоты) продемонстрировало улучшение эндотелиальной функции при СОАС [46].

Роль эндотелиальной дисфункции

Эндотелий играет важную роль в физиологическом функционировании организма — от контроля над сосудистым тонусом до воспаления и процессов гемостаза [47]. К серьезным последствиям ведут процессы повреждения эндотелия. Повреждение эндотелия является фактором развития атеросклероза, изменяет нормальные процессы гомеостаза. Это состояние проявляется как дисфункция эндотелия. Эндотелий секретирует NO посредством регуляции eNOS, что ведет к вазодилатации. Этот процесс известен как поток-зависимая вазодилатация [47]. Эндотелиальная дисфункция характеризуется нарушением физиологического баланса между вазодилататорами и вазоконстрикторами, дисрегуляцией ответа на измененный поток крови или на действие вазоактивных медиаторов, таких как ацетилхолин [8, 11].

В исследовании Sleep Heart Health Study показано нарушение поток-зависимой вазодилатации у пациентов с СОАС [48]. Степень эндотелиальной дисфункции коррелирует с уровнем насыщения гемоглобина кислородом в ночной период, в меньшей степени с индексом апноэ/гипопноэ, подтверждая ключевую роль гипоксемии [8, 11].

Механизмы эндотелиальной дисфункции при СОАС, такие как депривация сна, воздействие NO циркулирующих микрочастиц, хорошо изучены и действуют синергично.

Депривация сна играет важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции. Это было доказано в экспериментальных исследованиях [49] и исследованиях на здоровых добровольцах, лишенных сна [50]. Депривация сна в течение 96 ч у крыс привела к значительному повышению уровня эндотелина. Тотальная депривация сна у здоровых добровольцев в течение 40 ч стала причиной сосудистой дисфункции с последующим увеличением симпатической активности [50]. Усиление эндотелий-зависимой вазоконстрикции было отмечено в группе здоровых людей, спящих менее 7 ч [51]. У пациентов с СОАС показано повышение активности системного воспаления и протромботической активности [10, 52, 53].

NO-продукция. Ключевым медиатором эндотелий-зависимой вазодилатации является NO. Уменьшение циркулирующего NO продемонстрировано у пациентов с СОАС в сочетании с возрастанием плазменного уровня эндогенных ингибиторов eNOS. В то время как гипоксия детерминирует eNOS-продукцию, оксидативный стресс генерирует циклические эффекты, связанные с гипоксией—реоксигенацией, что ингибирует экспрессию и фосфорилирование eNOS. CPAP-терапия восстанавливает eNOS-активность и уровень NO [54].

Вазоконстрикция при СОАС. Наиболее исследованной в отношении вазоконстрикции при СОАС является молекула эндотелина-1, способствующая развитию эндотелиальной дисфункции и атеросклероза. Иссле-

дование P.H. Gjorup et al. (2007) подтвердило возрастание эндотелина-1 у больных СОАС. Показана прямая зависимость уровня эндотелина-1 от значения индекса апноэ/гипопноэ у больных СОАС [55]. Существует и другое мнение, что влияние СОАС на уровень эндотелина-1 незначительно. Более значимым авторы считают влияние сопутствующей патологии системы кровообращения [56].

Микрочастицы — небольшие пузырьки, распространяемые циркулирующими клетками [11, 57]. Они выбрасываются в ответ на клеточную активацию в результате острого стресса и клеточного апоптоза. Исходно микрочастицы рассматривались просто как клеточные обломки. Но в последнее время считается, что микрочастицы обладают значительной прокоагуляционной и провоспалительной активностью и ассоциируются с эндотелиальной дисфункцией. Некоторые исследования показывают связь СОАС с повышенным уровнем микрочастиц. Так, в работах P. Priou et al. и L. Ayers et al. продемонстрировано, что даже при отсутствии дневной сонливости у пациентов с СОАС возрастает концентрация микрочастиц активных лейкоцитов и тромбоцитов [57, 58].

Репарация эндотелия. Способность к репарации эндотелия достаточно низкая, и восстановление эндотелия зависит от пула циркулирующих клеток-предшественников. Уменьшение числа циркулирующих клеток-предшественников эндотелия является предиктором дисфункции эндотелия, повышенной летальности от ССЗ [59]. И наоборот, повышение числа эндотелиальных клеток в состоянии апоптоза наблюдается при развитии атеросклероза [8, 11]. СОАС ассоциируется с возрастанием плотности эндотелиальных клеток в состоянии апоптоза, и их количество коррелирует со степенью эндотелиальной дисфункции [60]. S. Jelic et al. (2008) показали снижение циркулирующих клеток-предшественников эндотелия у пациентов с СОАС и продемонстрировали восстановление их количества на фоне CPAP-терапии [44].

Гиперкоагуляция. При СОАС системное воспаление и эндотелиальная дисфункция связаны с гиперкоагуляцией. Доказана активация тромбоцитов и повышение уровня фибриногена при СОАС в ответ на гипоксию—реоксигенацию, процессы оксидативного стресса, повреждения эндотелия [19]. D. Hui et al. показали уменьшение активности тромбоцитов на фоне CPAP-терапии [61]. Протромботические маркеры — ингибитор активатора плазминогена и D-димер — повышаются при СОАС, но связь эта зависит от сопутствующих ССЗ и ожирения [62].

Синдром обструктивного апноэ сна и ожирение

P.E. Peppard et al. (2000) доказали, что увеличение веса на каждые 10 кг повышает риск СОАС в 6 раз [63]. Белая жировая ткань считается на сегодняшний день

самостоятельным эндокринным органом, секретирующим более 100 молекул. Эти молекулы влияют на развитие системного воспаления, оксидативного стресса, метаболической дисрегуляции и эндотелиальной дисфункции [11]. Эти процессы известны как адипокинез. Известно, что регуляция секреции адипокинов нарушена при ожирении. Один из них — лептин — стимулирует продукцию воспалительных цитокинов, регулирует секрецию молекул эндотелиальной адгезии и стимулирует оксидативный стресс в эндотелии. Повышение уровня ФНО- α не только включается в атерогенез, но и участвует в развитии сахарного диабета [64]. IL-6, секретируемый висцеральным белым жиром, стимулирует гиперлипидемию и инсулинорезистентность [65]. При ожирении подавляется секреция адипонектина, который является стабилизатором инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции и системного воспаления.

Ряд экспериментальных работ показал, что гипоксия влияет на дисфункцию жировой ткани, стимулирует гипертрофию адипоцитов и гиперплазию жировой ткани через механизм секреции HIF-1, IL-6 и лептина, при этом продукция адипонектина уменьшается [18, 66, 67]. Клинические исследования подтвердили результаты эксперимента. Аномальный профиль адипокинов ассоциируется с СОАС. Несколько работ показали дисбаланс между уровнями лептина и адипонектина. M.S. Ip et al. (2002) продемонстрировали повышение уровня лептина [68], а G. Carniero et al. (2009) описали снижение секреции адипонектина у больных с СОАС. При этом CPAP-терапия нормализует данные показатели [69].

Синдром обструктивного апноэ сна и метаболическая дисфункция

Инсулинорезистентность и дислипидемия независимо ассоциируются с высоким риском ССЗ. Влияние гипоксии на висцеральный жир при СОАС ведет к метаболической дисфункции [68]. Эксперименталь-

ные исследования показали влияние ХИГ на чувствительность тканей к инсулину, уровень лептина, липидный профиль и атерогенез [13]. Исследование Sleep Heart Health Study показало, что инсулинорезистентность ассоциируется с СОАС [67]. Чувствительность к инсулину имеет обратную зависимость от степени ночной гипоксии. В исследовании M.S. Ip et al. (2002) показано повышение распространенности сахарного диабета у лиц с умеренным и тяжелым СОАС [68]. Расстройства дыхания во сне являются независимой детерминантой инсулинорезистентности. Имеются данные, что у лиц с индексом массы тела ≥ 35 и индексом апноэ/гипопноэ ≥ 5 риск повышения толерантности к глюкозе увеличивается в 2 раза [68].

В исследовании A. Barcelo et al. (2008) показано положительное влияние CPAP-терапии в течение 3 мес на степень инсулинорезистентности [70].

Заключение

СОАС является одним из факторов риска ССЗ. Системное воспаление, оксидативный стресс и дисрегуляция эндотелиальной функции вследствие интермиттирующей гипоксии являются основой развития атеросклероза при СОАС. Данные экспериментальных и клинических исследований подтверждают, что оксидативный стресс участвует в развитии ССЗ путем изменения чувствительности хеморецепторов, возрастания симпатической активности, подавления функции и торможения репарации эндотелия и ускоренного развития атеросклероза. Пациенты с СОАС имеют повышенный симпатический тонус, что ведет к повышению артериального давления, ремоделированию и дисфункции миокарда. СОАС независимо влияет на чувствительность тканей к инсулину и уровень адипокинов. CPAP-терапия при СОАС устраняет эндотелиальную дисфункцию, нормализует процессы свободнорадикального окисления, снижает системное воспаление.

ЛИТЕРАТУРА

1. Epstein L.J., Kristo D., Strollo P.J. Jr. et al; Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009;5(3):263–76.
2. Lindberg E., Elmasry A., Gislason T. et al. Evolution of sleep apnea syndrome in sleepy snorers: a population-based prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(6):6024–7.
3. Stradling J.R. Sleep studies for sleep-related breathing disorders. *J Sleep Res* 1992;1(4):265–73.
4. Marin J.M., Carrizo S.J., Vicente E., Agustí A.G. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea/hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365(9464):1046–53.
5. McNicholas W.T., Bonsignore M.R; Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007;29(1):156–78.
6. Мимин Ю.В., Бузунов Р.В. Сердечно-сосудистые нарушения при синдроме обструктивного сонного апноэ: действительно ли они являются самостоятельным фактором риска смертности больных с этим заболеванием? *Кардиология* 1997;37(9):85–97.
7. He J., Kryger M., Zorick F. et al. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 1988;94(1):9–14.
8. Чазова И.Е., Литвин А.Ю. Синдром обструктивного апноэ во время сна и связанные с ним сердечно-сосудистые осложнения. *Кардиология* 2002;42(11):86–91.
9. Anandam A., Patil M., Akinnusi M. et al. Cardiovascular mortality in obstructive sleep

- apnea treated with continuous positive airway pressure or oral appliance: an observational study. *Respirology* 2013;18(8):1184–90.
10. Kent B.D., McNicholas W.T. Overview of basic mechanisms of cardiovascular disease in OSA. In: *Sleep Apnoea. European Respiratory Society Monograph*, 2010. Pp. 340–359.
 11. Drager L.F., Bortolotto L.A., Lorenzi M.C. et al. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(5):613–8.
 12. Turmel J., Series F., Boulet L.P. et al. Relationship between atherosclerosis and the sleep apnea syndrome: an intravascular ultrasound study. *Int J Cardiol* 2009;132(2):203–9.
 13. Savransky V., Nanayakkara A., Li J. et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(12):1290–7.
 14. Garvey J.F., Taylor C.T., McNicholas W.T. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation. *Eur Respir J* 2009;33(5):1195–205.
 15. Semenza G.L. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Physiology (Bethesda)* 2009;24(4):97–106.
 16. Belaidi E., Joyeux-Faure M., Ribuot C. et al. Major role for hypoxia inducible factor-1 and the endothelin system in promoting myocardial infarction and hypertension in an animal model of obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(15):1309–17.
 17. Winnicki M., Shamsuzzaman A., Lanfranchi P. et al. Erythropoietin and obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2004;17(9):783–6.
 18. Regazzetti C., Peraldi P., Gremaux T. et al. Hypoxia decreases insulin signaling pathways in adipocytes. *Diabetes* 2009;58(1):95–103.
 19. Oliver K.M., Garvey J.F., Ng C.T. et al. Hypoxia activates NF-kappaB-dependent gene expression through the canonical signaling pathway. *Antioxid Redox Signal* 2009;11(9):2057–64.
 20. Htoo A.K., Greenberg H., Tongia S. et al. Activation of nuclear factor kappaB in obstructive sleep apnea: a pathway leading to systemic inflammation. *Sleep Breath* 2006;10(1):43–50.
 21. Polotsky V.Y., Savransky V., Bevans-Fonti S. et al. Intermittent and sustained hypoxia induce a similar gene expression profile in the human aortic endothelial cells. *Physiol Genomics* 2010;41(3):306–14.
 22. Can M., Acikgoz S., Mungan G. et al. Serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2006;129(2):233–7.
 23. Ridker P.M., Rifai N., Rose L. et al. Comparison of C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347(20):1557–65.
 24. Yokoe T., Minoguchi K., Matsuo H. et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003;107(8):1129–34.
 25. Kohler M., Ayers L., Pepperell J.C. et al. Effects of continuous positive airway pressure on systemic inflammation in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009;64(1):67–73.
 26. Minoguchi K., Tazaki T., Yokoe T. et al. Elevated production of tumor necrosis factor- α by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004;126(5):1473–9.
 27. Vgontzas A.N., Zoumakis E., Lin H.M. et al. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor- α antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(9):4409–13.
 28. Ursavas A., Karadag M., Rodoplu E. et al. Circulating ICAM-1 and VCAM-1 levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2007;74(5):525–32.
 29. Dyugovskaya L., Lavie P., Hirsh M.
 30. Lavie L. Activated CD8+ T-lymphocytes in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2005;25(5):820–8.
 31. Svatikova A., Wolka R., Mageraa M. et al. Plasma homocysteine in obstructive sleep apnoea. *Eur Heart J* 2004;25(15):1325–9.
 32. Steiropoulos P., Tsara V., Nena E. et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on serum cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2007;132(3):843–51.
 33. Peng Y.J., Overholt J.L., Kline D. et al. Induction of sensory long-term facilitation in the carotid body by intermittent hypoxia: implications for recurrent apneas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(17):10073–8.
 34. Kumar G.K., Rai V., Sharma S.D. et al. Chronic intermittent hypoxia induces hypoxia-evoked catecholamine efflux in adult rat adrenal medulla via oxidative stress. *J Physiol* 2006;575(Pt 3):229–39.
 35. Peng Y.J., Yuan G., Jacono F.J. et al. 5-HT evokes sensory long-term facilitation of rodent carotid body via activation of NADPH oxidase. *J Physiol* 2006;576(Pt 1):289–95.
 36. Литвин А.Ю. Особенности диагностики, поражения органов-мишеней и лечения больных с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ во время сна. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009.
 37. Fletcher E.C. Effect of episodic hypoxia on sympathetic activity and blood pressure. *Respir Physiol* 2000;119(2–3):189–97.
 38. Lin C.C., Zan K.W., Lin C.Y. Plasma levels of atrial natriuretic factor in moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1993;16(1):37–9.
 39. Spaak J., Egri Z.J., Kubo T. et al. Muscle sympathetic nerve activity during wakefulness in heart failure patients with and without sleep apnea. *Hypertension* 2005;46(6):1327–32.
 40. Heitmann J., Ehlenz K., Penzel T. et al. Sympathetic activity is reduced by nCPAP in hypertensive obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J* 2004;23(2):255–62.
 41. Lavie L., Lavie P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J* 2009;33(6):1467–84.
 42. Kumar G.K., Rai V., Sharma S.D. et al. Chronic intermittent hypoxia induces hypoxia-evoked catecholamine efflux in adult rat adrenal medulla via oxidative stress. *J Physiol* 2006;575(Pt 1):229–39.
 43. Wysocka E., Cofta S., Cymerys M. et al. The impact of the sleep apnea syndrome on oxidant-antioxidant balance in the blood of overweight and obese patients. *J Physiol Pharmacol* 2008;59 Suppl 6:761–9.
 44. Lloret A., Buj J., Badia M.C. et al. Obstructive sleep apnea: arterial oxygen desaturation coincides with increases in systemic oxidative stress markers measured with continuous monitoring. *Free Radic Biol Med* 2007;42(6):893–4.
 45. Jelic S., Padeletti M., Kawut S.M. et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008;117(17):2270–8.
 46. Christou K., Moulas A.N., Pastaka C., Gourgoulis K.I. Antioxidant capacity in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med* 2003;4(3):225–8.
 47. Grebe M., Eisele H.J., Weissmann N. et al. Antioxidant vitamin C improves endothelial function in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(8):897–901.
 48. Aird W.C. Spatial and temporal dynamics of the endothelium. *J Thromb Haemost* 2005;3(7):1392–406.
 49. Gottlieb D.G., Yenokyan G., Newman A.B. et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010;122(4):352–60.
 50. Palma B.D., Gabriel A. Jr., Bignotto M., Tufik S. Paradoxical sleep deprivation increases plasma endothelin levels. *Braz J Med Biol Res* 2002;35(1):75–9.
 51. Sauvet F., Lefthieriotis G., Gomez-Merino D. Effect of acute sleep deprivation on vascular function in healthy subjects. *J Appl Physiol* 2010;108(1):68–75.
 52. Weil B.R., Mestek M.L., Westby C.M. et al. Short sleep duration is associated with enhanced endothelin-1 vasoconstrictor tone. *Can J Physiol Pharmacol* 2010;88(8):777–81.
 53. Nieto F.J., Herrington D.M., Redline S. et al. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(3):354–60.
 54. von Känel R., Loreda J.S., Ancoli-Israel S. et al. Association between polysomnographic measures of disrupted sleep and prothrombotic factors. *Chest* 2007;131(3):733–9.
 55. Barcelo A., de la Peña M., Ayllón O. et al. Increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine and soluble CD40 ligand

- in patients with sleep apnea. *Respiration* 2009;77(1):85–90.
55. Gjørup P.H., Sadauskiene L., Wessels J. et al. Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease. *Am J Hypertens* 2007;20(1):44–52.
56. Diefenbach K., Kretschmer K., Bauer S. et al. Endothelin-1 gene variant Lys198Asn and plasma endothelin level in obstructive sleep apnea. *Cardiology* 2009;112(1):62–8.
57. Priou P., Gagnadoux F., Tesse A. et al. Endothelial dysfunction and circulating microparticles from patients with obstructive sleep apnea. *Am J Pathol* 2010;177(2):974–83.
58. Ayers L., Ferry B., Craig S. et al. Circulating cell-derived microparticles in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2009;33(3):574–80.
59. Werner N., Kosiol S., Schiegl T. et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2005;353(10):999–1007.
60. El Solh A.A., Akinnusi M.E., Baddoura F.H., Mankowski C.R. Endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea: a link to endothelial dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(11):1186–91.
61. Hui D., Ko F., Fok J. et al. The effects of nasal continuous positive airway pressure on platelet activation in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004;125(5):1768–75.
62. Von Kanel R., Le D.T., Nelesen R.A. et al. The hypercoagulable state in sleep apnea is related to comorbid hypertension. *J Hypertens* 2001;19(8):1445–51.
63. Peppard P.E., Young T., Palta M. et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284(23):3015–21.
64. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259(5091):87–91.
65. Eder K., Baffy N., Falus A., Fulop A.K. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. *Inflamm Res* 2009;58(11):727–36.
66. Trayhurn P., Wang B., Wood I.S. Hypoxia and the endocrine and signalling role of white adipose tissue. *Arch Physiol Biochem* 2008;114(4):267–76.
67. Punjabi N.M., Shahar E., Redline S. et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;160(6):521–30.
68. Ip M.S., Lam B., Ng M.M. et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(5):670–6.
69. Carniero G., Togeiro S.M., Ribeiro-Filho F.F. et al. Continuous positive airway pressure therapy improves hypoadiponectinemia in severe obese men with obstructive sleep apnea without changes in insulin resistance. *Metab Syndr Relat Disord* 2009;7(6):537–42.
70. Barcelo A., Barbe F., de la Pena M. et al. Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnoea. *Thorax* 2008;63(11):946–50.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Е.Д. Баздырев^{1,2}, Е.Б. Герасимова², О.М. Поликутина¹, И.А. Савельева³, С.А. Смакотина², О.Л. Барбараш^{1,2}

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН, Кемерово;

²ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России;

³ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница»

Контакты: Евгений Дмитриевич Баздырев edb624@mail.ru

Цель исследования — выявление ранее не диагностированной артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) как одного из факторов сердечно-сосудистой смертности.

Материалы и методы. Проведено обследование 43 пациентов с I–II стадией ХОБЛ и с отсутствием клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование респираторной системы включало проведение спирометрии, бодиплетизмографии и определение диффузионной способности легких (DLCO). Исследование сердечно-сосудистой системы включало проведение эхокардиографии и суточное мониторирование артериального давления (СМАД).

Результаты. Несмотря на отсутствие явных признаков поражения сердечно-сосудистой системы (повышения уровня офисного артериального давления (АД), изменения внутрисердечной гемодинамики), были выявлены факторы сердечно-сосудистого риска — возраст ($58,2 \pm 2,0$ года), мужской пол, курение, гиперхолестеринемия и дислипидемия (общий холестерин $5,9 \pm 0,9$ ммоль/л; липопротеиды низкой плотности $3,8 \pm 0,5$ ммоль/л; триглицериды $1,8 \pm 0,2$ ммоль/л). По данным корреляционного анализа, выявлено влияние ряда параметров дыхания на степень выраженности диспноэ и качество жизни у пациентов с ХОБЛ, а также взаимосвязь с уровнем липидов.

Заключение. Пациенты с ХОБЛ имеют большое количество факторов, предрасполагающих к развитию сердечно-сосудистых заболеваний. По данным СМАД, у 18 (41,9 %) из 43 больных ХОБЛ верифицирована АГ при нормальных значениях офисного АД, причем 51,2 % пациентов имели недостаточную степень снижения ночного АД, что на сегодняшний день считается предиктором сердечно-сосудистых осложнений и внезапной смерти.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия

CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Ye. D. Bazdyrev^{1,2}, Ye. B. Gerasimova², O. M. Polikutina¹, I. A. Savelyeva³, S. A. Smakotina², O. L. Barbarash^{1,2}

¹Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Siberian Branch,
Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo;

²Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia;

³Kemerovo Regional Clinical Hospital

Objective: to detect previously undiagnosed arterial hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as a risk factor for cardiovascular mortality.

Materials and methods. 43 patients with stage I–II of COPD and the absence of clinical signs of cardiovascular diseases were examined. Spirometry, body plethysmography and diffusing lung capacity (DLCO) were included in the respiratory system assessment. The cardiovascular system was assessed with echocardiography and ambulatory blood pressure monitoring (ABPM).

Results. Despite the absence of obvious signs of cardiovascular lesions (an increase of office blood pressure, intracardiac hemodynamic changes), the following cardiovascular risk factors were identified: age (58.2 ± 2.0 years), male gender, smoking, hypercholesterolemia and dyslipidemia (total cholesterol 5.9 ± 0.9 mmol/l, low density lipoproteins 3.8 ± 0.5 mmol/l, triglycerides 1.8 ± 0.2 mmol/l). Correlation analysis has revealed the relation between several respiratory parameters and the severity of dyspnea and quality of life in patients with COPD, as well as its relation with lipid levels.

Conclusion. The patients with COPD have a large number of risk factors for CVD. According to ABPM data, arterial hypertension was verified in 18 (41.9 %) of 43 patients with COPD at normal level of office blood pressure; moreover, 51.2 % of patients demonstrated low reduction of blood pressure during the night-time that nowadays, is considered to be a predictor of cardiovascular disease and sudden death.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension

Введение

Коморбидность — сочетание у одного человека нескольких заболеваний — становится закономерной характеристикой современного больного. Пациенты с наличием одновременно нескольких заболеваний в настоящее время являются больше правилом, чем исключением [1]. Проблема коморбидности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) является одной из ключевых в диагностике, лечении и профилактике данного заболевания, представляет большой научно-практический, социально-экономический интерес и является недостаточно изученной [2].

В среднем почти две трети больных ХОБЛ имеют сопутствующие заболевания. По данным Longitudinal Aging Study Amsterdam, из 2497 обследованных пациентов с разным базовым индексом болезней у 10,4 % диагностирована ХОБЛ, 69,4 % из них имели по меньшей мере одно сопутствующее заболевание из группы сердечно-сосудистой, онкологической или эндокринной патологии [2, 3].

Сочетание легочной патологии с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) является одним из распространенных в клинической практике. По данным R. Kachel [4], оно составляет около 62 % в структуре заболеваемости старших возрастных групп, а по данным R.J. Reynolds et al. [5], около 50 % больных ХОБЛ старше 50 лет страдают ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией (АГ) или хронической сердечной недостаточностью. По данным отечественных авторов, частота АГ при ХОБЛ варьирует в широких пределах, достигая, по данным отдельных публикаций, 76,3 %, и составляет в среднем 34,3 % [6]. Данное сочетание, в первую очередь, обусловлено наличием общих факторов риска — таких как возраст, влияние окружающей среды, вредные привычки [7].

АГ остается одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения как во всем мире, так и в России. В России гипертонией страдают 30–40 % всего взрослого населения и 60–80 % лиц старше 60 лет. АГ является самым распространенным модифицируемым фактором риска ССЗ, во многом определяющим уровень сердечно-сосудистой смертности [8]. Более того, имеющиеся одновременно повышенное артериальное давление (АД) и другие факторы сердечно-сосудистого риска могут взаимоусиливать друг друга, что способствует более высокому общему сердечно-сосудистому риску, чем его компоненты по отдельности.

Согласно опубликованным данным С.А. Шальновой и соавт. (2006), по результатам исследований, проведенных в 7 федеральных округах, осведомленность о наличии АГ составляет 77,9 % [9].

Таким образом, учитывая высокую распространенность сочетания сердечно-сосудистой и легочной патологии и несвоевременность диагностики АГ, разработка подходов к диагностике и лечению пациентов

с наличием нескольких значимых заболеваний в настоящее время является одной из приоритетных задач медицины.

Цель исследования — выявление ранее не диагностированной АГ у пациентов с ХОБЛ как одного из факторов сердечно-сосудистой смертности.

Материалы и методы

Проведено обследование 43 пациентов по одобренному локальным этическим комитетом протоколу исследования. В исследование были включены пациенты с установленной I–II стадией ХОБЛ в соответствии с критериями «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» (GOLD, 2009) [10] и с отсутствием клинических проявлений ССЗ, в том числе с отсутствием диагностированной ранее и на момент включения АГ. Диагностика ХОБЛ основывалась на клинических проявлениях и данных спирометрии (постбронходилатационное значение объема форсированного выдоха за 1 с (FEV1) — 50–80 %, индекс Тиффно (FEV1/FVC (форсированная жизненная емкость легких)) $\leq 0,70$). Пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Все пациенты с I–II стадией стабильного течения ХОБЛ получали бронхолитическую терапию. Так, короткодействующие ингаляционные бронхолитики «по требованию» получали 43 пациента, длительно действующие бронхолитики — 24 (55,8 %).

Для верификации степени выраженности диспноэ использовалась пятибалльная шкала Medical Research Council Dyspnea Scale (MRC) — модификация шкалы Флетчера.

Для оценки степени влияния ХОБЛ на самочувствие и повседневную жизнь пациентов был использован COPD Assessment Test (CAT).

Исследование респираторной системы включало проведение спирометрии с бронходилатационным тестом с регистрацией и анализом петли поток—объем. В ходе проведения теста определялись и оценивались: FVC, FEV1, FEV1/FVC. Далее оценивали результаты бодиплетизмографии с последующим определением жизненной емкости легких (SVC), общей емкости легких (TLC), внутригрудного объема (TGV), резервного объема выдоха (ERV) и остаточного объема легких (RV). Кроме того, определяли диффузионную способность легких (DLCO) методом однократной задержки дыхания. При проведении данного исследования рассчитывались DLCO, скорректированная по уровню гемоглобина (DLCO cor), и альвеолярный объем (Va).

Все исследования респираторной функции легких проводили на бодиплетизмографе Elite DI-220v (Medical Graphics Corporation, США) в соответствии с критериями приемственности и воспроизводимости Американского торакального общества [11]. Расчет

показателей осуществлялся автоматически с помощью прилагаемой к оборудованию компьютерной программы Breeze Suite 6.2. Интерпретацию результатов осуществляли на основании отклонений полученных величин от должных значений [12].

Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли на аппарате Aloka 5500 в М-, В- и доплеровском режимах с использованием ультразвукового конвексного датчика 3,5 МГц из парастернального и апикального доступов. Оценивали фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ, конечный систолический объем (КСО) ЛЖ, размеры левого предсердия (ЛП), правого желудочка (ПЖ), толщину задней стенки ЛЖ в диастолу (ТЗСЛЖд).

Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитана по формуле Devereux:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times ((\text{КДР} + \text{ТМЖПд} + \text{ТЗСЛЖд})^3 - \text{КДР}^3) - 13,6,$$

где ТМЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу.

Индекс ММЛЖ определен как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Нормативными значениями индекса ММЛЖ считали < 125 г/м² у мужчин и < 110 г/м² у женщин [13, 14].

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось автоматической амбулаторной системой мониторинга МнСДП-1 (ООО «Петр Телегин», г. Нижний Новгород), осуществляющей в фазу декомпрессии манжеты регистрацию АД путем осциллометрического метода. Программирование прибора и расшифровку полученных результатов осуществляли с помощью пакета прикладных компьютерных программ. Для оценки результатов СМАД использовали нормальные ориентировочные значения среднего АД по данным ведущих европейских исследователей Е. О'Brien и J. Staessen [15]. Для оценки показателей вариабельности АД по данным СМАД принимались критерии, предложенные Л.И. Ольбинской [16].

Состояние липидного обмена исследовали с помощью стандартных клинико-биохимических методов и оценивали по концентрации общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), а также по показателям липопротеинового распределения холестерина (липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)) и величинам коэффициента атерогенности.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Рассчитывали средние величины (М) и их стандартные ошибки (m). Корреляционные взаимосвязи определяли с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Значимость различий оценивали по крите-

риям Вилкоксона и Манна—Уитни. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализируемая группа (табл. 1) представлена лицами мужского пола, все были активными курильщиками с высоким индексом пачко-лет. Согласно данным шкал MRC и SAT, у пациентов верифицировались средней степени выраженности диспноэ и умеренное влияние ХОБЛ на состояние здоровья.

Согласно анализу амбулаторных карт пациентов, в структуре ранее установленной сопутствующей патологии преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта: у 6 (13,9 %) пациентов — хронический холецистит, у 10 (23,3 %) — хронический гастрит, у 4 (9,3 %) — язвенная болезнь желудка и хронический панкреатит, у 1 (2,3 %) — хронический гепатит. Все заболевания были в стадии ремиссии.

Согласно данным липидограммы, у пациентов с ХОБЛ наблюдалась дислипидемия, характеризующаяся

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ХОБЛ ($M \pm m$)

Показатели	Значение
Клинико-anamnestические факторы	
Средний возраст (лет)	58,2 ± 2,0
Мужчины (n (%))	43 (100 %)
Длительность ХОБЛ (лет)	10,4 ± 9,8
MRC (баллов)	1,7 ± 0,8
SAT (баллов)	10,4 ± 1,5
Сахарный диабет (n (%))	2 (4,6 %)
Патология желудочно-кишечного тракта (n (%))	14 (32,6 %)
Гиперплазия предстательной железы (n (%))	4 (9,3 %)
Индекс массы тела (кг/м ²)	25,6 ± 2,5
Уровень офисного систолического АД (САД) (мм рт. ст.)	126,4 ± 12,3
Уровень офисного диастолического АД (ДАД) (мм рт. ст.)	78,2 ± 2,1
Статус курения	
Активные курильщики (n (%))	43 (100 %)
Индекс пачко-лет	36,9 ± 5,2
Показатели липидограммы	
ОХ (ммоль/л)	5,9 ± 0,9
ЛПНП (ммоль/л)	3,8 ± 0,5
ЛПВП (ммоль/л)	1,5 ± 0,5
ТГ (ммоль/л)	1,8 ± 0,2
Индекс атерогенности (отн. ед.)	3,6 ± 0,3

яся повышением уровня всех липидов. По данным рекомендаций Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов по лечению АГ (2013), дислипидемия в виде повышения уровня ОХ, ЛПНП, ТГ является одним из факторов, обуславливающих общий сердечно-сосудистый риск и влияющих на прогноз у пациентов с ССЗ.

При исследовании респираторной системы (табл. 2) были выявлены значительные нарушения вентиляционной функции легких по обструктивному типу, наряду с этим наблюдалось увеличение уровня TGV ($163,6 \pm 53,3$ %) и TLC ($137,3 \pm 23,3$ %) за счет гиперинфляции легочной ткани (уровень RV составил $162,9 \pm 42,1$ %). Снижение уровня DLCO cor закономерно отражает уменьшение площади альвеолярно-капиллярной мембраны, наблюдающееся у пациентов с ХОБЛ. Существенных изменений параметров, характеризующих внутрисердечную гемодинамику, у пациентов данной категории выявлено не было.

Таблица 2. Основные показатели спирометрии, бодиплетизмографии, диффузионной способности легких и ЭхоКГ у пациентов с ХОБЛ ($M \pm m$)

Показатели	Значение
Исследование респираторной системы	
FVC (%)	$68,0 \pm 14,8$
FEV1 (%)	$62,3 \pm 12,1$
FEV1/FVC (%)	$57,6 \pm 12,9$
SVC (%)	$88,6 \pm 22,2$
ERV (%)	$92,6 \pm 24,8$
TGV (%)	$163,6 \pm 53,3$
RV (%)	$162,9 \pm 42,1$
TLC (%)	$137,3 \pm 23,3$
DLCO cor (%)	$63,7 \pm 15,8$
Va (%)	$91,7 \pm 10,8$
ЭхоКГ	
КДР ЛЖ (см)	$5,19 \pm 0,4$
КСР ЛЖ (см)	$3,5 \pm 0,6$
КДО ЛЖ (мл)	$130,3 \pm 27,5$
КСО ЛЖ (мл)	$44,5 \pm 8,5$
ЛП (см)	$3,8 \pm 0,3$
ПЖ (см)	$1,4 \pm 0,17$
ТЗСЛЖд (см)	$1,1 \pm 0,07$
ФВ (%)	$61,7 \pm 7,6$
Индекс ММЛЖ (г/м ²)	$109,3 \pm 2,8$

Таким образом, у пациентов с ХОБЛ были выявлены изменения параметров респираторной системы, характерные для данной категории больных. Несмотря на отсутствие явных признаков поражения сердечно-сосудистой системы (повышения уровня офисного АД, изменения внутрисердечной гемодинамики), были выявлены факторы сердечно-сосудистого риска — такие как возраст ($58,2 \pm 2,0$ года), мужской пол, курение, гиперхолестеринемия и дислипидемия (ОХ — $5,9 \pm 0,9$ ммоль/л; ЛПНП — $3,8 \pm 0,5$ ммоль/л; ТГ — $1,8 \pm 0,2$ ммоль/л).

Несмотря на то что уровни офисного САД и ДАД были в пределах нормальных значений, при проведении оценки показателей СМАД в целом у всех пациентов с ХОБЛ среднесуточные значения САД ($135,9 \pm 19,7$ мм рт. ст.) и ДАД ($85,0 \pm 14,3$ мм рт. ст.), а также средние показатели САД ($136,3 \pm 18,7$ мм рт. ст.) и ДАД ($85,8 \pm 14,5$ мм рт. ст.) в дневное время были расценены как пограничные или возможно повышенные, в ночное время данные показатели не превышали должных значений и составили $102,4 \pm 14,0$ мм рт. ст. и $56,0 \pm 7,0$ мм рт. ст. соответственно. В дневные и ночные часы процент времени (индекс времени) САД не превышал 15 %.

При анализе индивидуальных протоколов СМАД у 18 (41,9 %) пациентов с ХОБЛ верифицировано несомненно повышенное АД ($> 140/90$ мм рт. ст. в дневное и более $125/85$ мм рт. ст. в ночное время). Так, в дневные часы уровень САД составил $154,6 \pm 14,5$ мм рт. ст., а ДАД — $102 \pm 10,0$ мм рт. ст., в ночные часы $132,8 \pm 14,2$ мм рт. ст. и $80,4 \pm 5,9$ мм рт. ст. соответственно.

Кроме этого, показатель, отражающий индекс времени, в течение которого уровень САД и ДАД превышал безопасный, составил более 15 %. Так, в дневное время индекс времени САД составил $42 \pm 3,8$ %, индекс времени ДАД — $18,7 \pm 3,3$ %, а в ночные часы мониторингирования $60 \pm 4,5$ % и $36,5 \pm 10,9$ % соответственно.

У данной категории пациентов были повышены показатели вариабельности АД, в большей степени в ночное время. Вариабельность в дневное время составила: САД $18,4 \pm 2,2$ мм рт. ст., ДАД $19,8 \pm 3,4$ мм рт. ст., а в ночные часы — $21,3 \pm 4,4$ мм рт. ст. и $20,5 \pm 3,1$ мм рт. ст. соответственно.

Величина утреннего подъема САД составила $35,3 \pm 15,9$ мм рт. ст., а ДАД $27,6 \pm 13,2$ мм рт. ст., при скорости подъема САД $6,4 \pm 0,2$ мм рт. ст. и ДАД $5,6 \pm 0,1$ мм рт. ст.

Известно, что нарушение суточного ритма АД с недостаточным его снижением в ночные часы (нон-диппер) является предиктором сердечно-сосудистых осложнений [17]. По результатам СМАД, среди пациентов с ХОБЛ, включенных в исследование, 22 (51,2 %) относились к категории нон-дипперов, 15 (34,9 %) были найт-пикерами и только 6 (13,9 %) — дипперами.

Таким образом, несмотря на нормальный уровень офисного АД, по данным СМАД в среднем по группе у пациентов с ХОБЛ в дневное время были выявлены пограничные или возможно повышенные показатели АД, у 18 (41,9 %) больных — несомненно повышенные,

преобладающим суточным профилем АД был нон-диппер (51,2 % больных).

При проведении корреляционного анализа были выявлены зависимости между параметрами, характеризующими респираторную функцию легких, и клинико-лабораторными данными, а именно: FEV1, RV с баллом по шкале MRC (FEV1 $r = -0,54$, $p = 0,002$; RV $r = 0,42$, $p = 0,0034$) и CAT (FEV1 $r = -0,34$, $p = 0,001$; RV $r = 0,58$, $p = 0,0012$), что свидетельствовало о влиянии данных параметров на степень выраженности диспноэ и качество жизни у пациентов с ХОБЛ.

Кроме этого была выявлена противоположная зависимость между FEV1 и уровнем ЛПНП (коэффициент Пирсона 0,807). Известно, что фракция ЛПНП является основной транспортной формой холестерина, которая переносит его в виде эфиров, уровень холестерина ЛПНП в большей степени коррелирует с риском развития атеросклероза, чем уровень ОХ. Кроме этого, по данным отдельных авторов, у больных с нарушением функции внешнего дыхания имела место корреляция между показателями липидного спектра крови и величиной FEV1, что, по их мнению, объяснялось наличием системного воспаления при ХОБЛ, которое вносило вклад в патогенез атеросклероза [18].

Значимых корреляционных взаимосвязей между показателями СМАД и параметрами, характеризующими респираторную функцию легких, выявлено не было.

На сегодняшний день отсутствует четкое разделение системных внелегочных эффектов ХОБЛ и коморбидных состояний, но достаточно очевидно, что на развернутой стадии ХОБЛ у больных манифестируют определенные заболевания, которые в свою очередь негативно влияют на течение ХОБЛ, ухудшают качество жизни, увеличивают количество госпитализаций и риск смерти. Наиболее частой и значимой сопутствующей патологией является наличие ССЗ [2]. Наличие большой когорты больных ХОБЛ с ССЗ определенным

образом связано с повышенной предрасположенностью к развитию атеросклероза у данной категории пациентов. Исследования, проведенные J.R. Enríguez et al., выявили отличительные черты коронарного атеросклероза у больных ХОБЛ в виде многососудистого типа поражения с меньшим количеством окклюзий коронарных артерий, но имеющего большую распространенность по сравнению с больными, не страдающими ХОБЛ [19]. Проблема развития и прогрессирования атеросклероза у пациентов с ХОБЛ теснейшим и неразрывным образом связана с АГ, которая является наиболее многочисленной, распространенной и важной патологией у пациентов с ХОБЛ и, несомненно, во многом определяет прогноз основного заболевания [2].

Генез АГ при ХОБЛ не имеет однозначной трактовки: существуют концепции пульмоногенного характера АГ у пациентов с ХОБЛ, обусловленного наличием той или иной степени гипоксии и гипоксемии на фоне прогрессирующих вентиляционных нарушений [2].

Согласно данным поперечного исследования, проведенного в Испании, при изучении сопутствующей патологии у пациентов с различными стадиями ХОБЛ при использовании индекса коморбидности Charlson установлено, что у 65,7 % анализируемых пациентов имеется коморбидная патология, и 57,7 % всех коморбидных заболеваний составила АГ [20]. К аналогичному результату привело исследование WNO LARES [21].

Заключение

Пациенты с ХОБЛ имеют большое количество факторов, предрасполагающих к развитию ССЗ. У 18 (41,9 %) из 43 больных ХОБЛ верифицирована АГ по данным СМАД при нормальных значениях офисного АД, причем 51,2 % пациентов имели недостаточную степень снижения ночного АД, что считается на сегодняшний день предиктором сердечно-сосудистых осложнений и внезапной смерти.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Поликутина О.М., Слепынина Ю.С., Баздырев Е.Д. и др. Впервые выявленная хроническая обструктивная болезнь легких и ее клиническая значимость у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Тер архив 2014;86(3):14–9.
2. Ли В.В., Зодионченко В.С., Адашева Т.В. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия — метафизика и диалектика. CardioСоматика 2013;(1):5–10.
3. Kriegsman D.M., Deeg D.J., Stalman W.A. Comorbidity of somatic chronic diseases and decline in physical functioning: the Longitudinal Aging Study Amsterdam. J Clin Epidemiol 2004;57(1):55–65.
4. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. Am J Cardiol 1986;57(6):450–8.
5. Айсанов З.Р., Козлова Л.И., Калманова Е.Н., Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания: опыт применения формотерола. Пульмонология 2006;(2):68–70.
6. Зодионченко В.С., Адашева Т.В., Федорова И.В. и др. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких: патогенетические параллели и клинико-функциональные особенности. CardioСоматика 2010;1(1):31–7.
7. Мещерякова Н.Н. Особенности бронхолитической терапии у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Атмосфера. Пульмонологический алергол 2007;(1):39–42.
8. Ваулин Н.А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: фокус на нефиксированные комбинации. Consilium Medicum 2011;13(5):36–42.
9. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Рос кардиол журн 2006;(4):45–50.

10. www.goldcopd.org.
11. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26(2):319–38.
12. Респираторная медицина: руководство в 2 т. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
13. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57(6):450–8.
14. Casale P.N., Devereux R.B., Milner M. et al. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 1986;105(2):173–8.
15. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Хирманов В.Н. Артериальное давление в исследовательской и клинической практике. Под ред. В.С. Моисеева, Р.С. Карпова. М.: Реафарм, 2004.
16. Ратова Л.Г., Дмитриев В.В., Толпыгина С.Н., Чазова И.Е. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике. *Consilium Medicum* 2001;3(13):56–9.
17. Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Шарабрин Е.Г. Место хронической обструктивной болезни легких в развитии сердечно-сосудистого континуума. *Сердце* 2012;11(2):120–2.
18. Овчаренко С.И., Нерсисян С.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертония. *Consilium Medicum* 2012;14(11):51–5.
19. Enriquez J.R., Parikh S.V., Selzer F. et al. Increased adverse events after percutaneous coronary intervention in patients with COPD: insights from the National Heart, Lung, and Blood institute dynamic registry. *Chest* 2011;140(3):604–10.
20. Echave J.M., Martin-Escudero J.C., Anton E. et al. Comorbidity in COPD in Spain. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179: A1462.
21. Boutin-Forzano S., Moreau D., Kalaboka S. et al. Reported prevalence and co-morbidity of asthma, chronic bronchitis and emphysema: a pan-European estimation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11(6):695–702.

АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ СОННЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Н.В. Пизова, Д.С. Дружинин

ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России

Контакты: Дмитрий Сергеевич Дружинин druzhininds@gmail.com

Цель исследования — определение частоты атеросклеротического поражения сонных и позвоночных артерий у пациентов молодого возраста по данным ультразвуковой доплерографии и сопоставление количественно оцениваемых традиционных факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС) с выраженностью атеросклеротического поражения экстракраниальных артерий.

Материалы и методы. Ультразвуковая доплерография с оценкой структурных изменений ветвей дуги аорты проведена 1563 работникам железнодорожного транспорта в возрасте до 45 лет. Отдельная выборка составила 68 лиц молодого возраста с атеросклеротическими изменениями сонных артерий (СА), среди которых проведено исследование традиционных факторов риска ИБС путем анкетирования в сравнении с группой контроля без атеросклеротических изменений ($n = 38$).

Результаты. Среди обследованных пациентов атеросклеротическое поражение СА выявлено в 7,1 % ($n = 112$) случаев, при этом прирост частоты атеросклеротических бляшек в возрасте 35–45 лет составил 9,08 %, прирост частоты развития локального утолщения комплекса интима–медиа в возрасте 31–40 лет составил 5,1 %. Среди пациентов молодого возраста в качестве значимых факторов риска определены курение (особенно в сочетании с гиперхолестеринемией и наличием отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям), ожирение (в сочетании с гиподинамией), а также эмоциональное перенапряжение. При этом, по данным факторного анализа, наибольший вклад в развитие атеросклеротического поражения СА вносят курение, артериальная гипертония, наличие ранней сердечно-сосудистой патологии у ближайших родственников.

Заключение. Среди пациентов до 45 лет атеросклеротические изменения СА и позвоночных артерий выявлены в 7,1 % ($n = 112$) случаев с большей выраженностью у мужчин. Фактором риска, оказывающим наибольшее влияние на выраженность атеросклеротического поражения ветвей дуги аорты у пациентов молодого возраста, было курение, особенно в сочетании с гиперхолестеринемией и наследственной предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям.

Ключевые слова: атеросклероз сонных артерий, курение, молодой возраст, гиперхолестеринемия

CAROTID ATHEROSCLEROTIC LESION IN YOUNG PATIENTS

N. V. Pizova, D. S. Druzhinin

Yaroslavl State Medical Academy, Ministry of Health of Russia

Objective: to determine the incidence of atherosclerotic lesions in the carotid and vertebral arteries of young patients from Doppler ultrasound data and to compare the quantitatively assessed traditional risk factors of coronary heart disease (CHD) with severe extracranial artery atherosclerotic lesion.

Subjects and methods. Doppler ultrasound was carried out evaluating structural changes in the aortic arch branches in 1563 railway transport workers less than 45 years of age. A separate sample consisted of 68 young people with carotid atherosclerotic changes, in whom traditional risk factors for CHD were studied, so were in a control group of individuals without atherosclerotic changes ($n = 38$).

Results. Among the examinees, carotid atherosclerotic lesion was detected in 112 (7.1 %) cases, the increase in the rate of atherosclerotic plaques in patients aged 35–45 years being 9.08 %; that in the rate of local intima-media thickness in those aged 31–40 years being 5.1 %. Smoking (particularly that along with hypercholesterolemia and a family history of cardiovascular diseases), obesity (along with low activity), and emotional overstrain were defined as important risk factors in the young patients. Moreover, factor analysis has shown that smoking, hypertension, and early cardiovascular pathology in the next of kin makes the greatest contribution to the development of carotid atherosclerotic lesion.

Conclusion. Among the patients less than 45 years of age, carotid and vertebral artery atherosclerotic changes were found in 112 (7.1 %) cases, which were more pronounced in male patients. Smoking, particularly along with hypercholesterolemia and genetic predisposition to cardiovascular diseases, was a risk factor that had the highest impact on the degree of atherosclerotic lesion in the aortic arch branches of the young patients.

Key words: carotid atherosclerosis, smoking, young age, hypercholesterolemia

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), более чем две трети которых составляют ишемический ин-

сульт, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и заболевания периферических артерий, связанные с атеросклерозом, остаются ведущей причиной смертности

во всем мире. Важнейшими факторами риска развития сосудистой патологии головного мозга являются артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз с поражением артерий головы [1]. Согласно современным представлениям, атеросклероз рассматривается как полигенное заболевание, связанное с хроническим очаговым поражением крупных и средних артерий в результате отложения и накопления в интима артерий атерогенных липопротеидов, что сопровождается структурно-клеточными изменениями и разрастанием соединительной ткани с образованием фиброзных бляшек в сосудистой стенке. В прошлом веке было предложено как минимум несколько десятков гипотез, объясняющих происхождение и прогрессирование атеросклеротического процесса. Наиболее обоснованными в настоящее время являются воспалительная теория [2–4] и теория дисфункции эндотелия [5, 6]. Однако ни одна из них не является общепризнанной и окончательно доказанной.

В настоящее время в мире продолжается многоцентровое исследование (PDAY) количественных факторов риска ИБС в сопоставлении с макро- и микроскопическими поражениями артерий на предмет атеросклероза, выявленными при посмертном изучении и исключении связи летального исхода с ССЗ. В исследовании, включавшем более 3 тыс. человек, умерших в возрасте от 15 до 40 лет, оценивалось состояние дуги и брюшной части аорты, правой коронарной артерии [7]. В результате была установлена зависимость атеросклеротического поражения от расы [8], пола [9], повышения артериального давления [10], увеличения в крови концентрации аполипопротеидов, снижения липопротеидов низкой плотности в сыворотке [11] и др. факторов.

Атеросклеротическое поражение сонных артерий (СА) как причина ишемического инсульта в молодом возрасте, по данным крупного исследования, включавшего 791 пациента до 45 лет, составляет 37,2 % у мужчин и 16,2 % у женщин, как причина летального исхода — 45 и 16,7 % соответственно [12].

Цель исследования — установить частоту распространения и выраженность атеросклеротического процесса в СА, позвоночных и подключичных артериях у пациентов молодого возраста по данным ультразвуковой доплерографии; сопоставить количественно оцениваемые средовые факторы риска ИБС и выраженность атеросклеротического поражения экстракраниальных артерий (ЭА), а также определить по результатам многофакторного анализа ранжированный вклад каждого из полученных ортогональных факторов в этиопатогенез атеросклеротического поражения ЭА у пациентов молодого возраста.

Материалы и методы

Методом свободной выборки обследовано 1563 работника железнодорожного транспорта в возрасте

до 45 лет (по рекомендациям ВОЗ), проходивших ультразвуковое дуплексное сканирование при профессиональных осмотрах. Из них 62,1 % ($n = 972$) составили здоровые пациенты без соматической патологии, 37,9 % ($n = 591$) — пациенты с имеющейся соматической и/или неврологической патологией, направленные врачами-специалистами. Данное исследование прошло одобрение локальным этическим комитетом, каждый пациент дал информированное согласие на свое участие в нем. Всем пациентам проводилось ультразвуковое дуплексное и триплексное сканирование СА и позвоночных артерий. Исследование проводилось на ультразвуковых сканерах Phillips Envisor и Vivid 7. Все обследуемые были разделены по возрастному признаку: от 18 до 25 лет — 314 человек (средний возраст $21,9 \pm 2,04$ года); от 26 до 30 лет — 274 (средний возраст $28,12 \pm 1,47$ года); от 31 до 35 лет — 292 (средний возраст $33,28 \pm 1,41$ года); от 36 до 40 лет — 319 (средний возраст $38,2 \pm 1,41$ года); от 41 до 45 лет — 364 человека (средний возраст $43,13 \pm 1,38$ года). Методом свободной выборки в целях оценки факторов риска среди всех обследованных пациентов путем анкетирования выделены 2 группы: основная ($n = 68$) — пациенты с атеросклеротическим поражением СА в молодом возрасте (средний возраст $39,6 \pm 5,3$ года) и контрольная (группа сравнения) ($n = 38$) — пациенты молодого возраста (средний возраст $36,4 \pm 5,7$ года) без атеросклеротических изменений ЭА с нормальной величиной комплекса интима—медиа.

Комплекс интима—медиа измерялся по методике Р. Pignoli как расстояние между характерной эхозоной, образованной поверхностями просвет-интимы и медиа-адвентиции [13]. В качестве нормы экспертами Европейского общества по изучению артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов в 2007 г. выбраны значения толщины стенки до 1 мм включительно [14]. Согласно данным международного консенсуса от 2004 г., атеросклеротической бляшкой (АБ) считается структура, величина которой на 0,5 мм или на 50 % больше толщины комплекса интима—медиа прилегающих участков артерии [15]. Утолщение комплекса меньшего размера с нарушением дифференцировки слоев при условии нормальных значений толщины комплекса интима—медиа в других отделах артерии верифицируется как локальная фиброинтимальная гиперплазия. Утолщение комплекса интима—медиа, вовлекающее общую СА с переходом на внутреннюю и наружную СА с обеих сторон, — диффузная фиброинтимальная гиперплазия. Согласно критериям Европейского исследования хирургического лечения СА (ECST), при степени выраженности до 30 % атеросклеротические стенозы считались малыми, от 30 до 50 % — умеренными и от 50 до 90 % — выраженными [16].

Для оценки выраженности атеросклеротического поражения ЭА в типичных местах у пациентов молодого

го возраста была использована балльная система оценки (0 баллов — интима-медиа < 1,0 мм; 1 балл — утолщение > 1,1 мм; 2 балла — АБ со стенозом менее 30 %; 3 балла — от 30 до 50 %; 4 балла — от 50 до 70 %; 5 баллов — > 70 %).

Определялись размеры и тип визуализируемых АБ внутри артерии в соответствии с классификацией A.S. Gray-Weale [17]. Согласно данной классификации, АБ делятся на 5 типов: 1) однородная эхонегативная АБ (мягкая гомогенная); 2) неоднородная преимущественно эхонегативная — гипоехогенная неоднородная АБ; 3) неоднородная преимущественно эхопозитивная — эхогенная (плотная) неоднородная АБ; 4) однородная эхопозитивная — плотная гомогенная АБ; 5) кальцинированная АБ.

Информация о количественных традиционных средовых факторах риска ИБС, согласно рекомендациям ВОЗ (1988 г.), у обследованных больных была получена путем анкетирования, которое включало 31 признак, представленный в одной из своих градаций. При построении прогностической модели методом линейного регрессионного анализа в качестве зависимой переменной использовалась балльная оценка выраженности атеросклероза в типичных участках ЭА у этих пациентов, в качестве независимых переменных были исследованы основные средовые факторы риска ИБС. В анкету были включены основные биологические (возраст, пол, генетическая отягощенность), анатомо-физиологические и метаболические (АГ, ожирение, дислипидемия, включая уровень липопротеидов, гомоцистеина и соотношение аполипопротеидов, сахарный диабет, сопутствующая патология печени, почек, щитовидной железы) факторы; поведенческие (бихевиоральные) признаки (курение, потребление алкоголя, эмоциональный стресс, пищевые привычки, двигательная активность, употребление наркотиков и др.), а также данные анамнеза о перенесенных заболеваниях и сведения о проводимой терапии.

Обработка полученной информации проводилась в программном пакете Statistica 6.0. При нормальном распределении признака описательная статистика была представлена в виде среднего значения и стандартного отклонения, при распределении признака, отличном от нормального, — медианой и значениями 25-го и 75-го перцентилей (интерквартильный размах). Для выявления статистических различий количественных параметров между группами пациентов использовался непараметрический критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test). Для всех тестов был выбран двусторонний 5-процентный уровень значимости. В работе был использован метод линейного регрессионного анализа с расчетом коэффициента парной корреляции. Методом факторного анализа математически было проведено упорядочивание информации об основных факторах риска ИБС при сопоставлении с выраженностью атеросклеротического поражения ЭА у лиц молодого возраста.

Результаты

Среди обследованных пациентов атеросклеротическое поражение СА выявлено в 7,1 % ($n = 112$) случаев. Среди лиц от 18 до 25 лет атеросклеротическое поражение выявлено в 0,95 % ($n = 3$) случаев, от 26 до 30 лет — в 1,45 % ($n = 4$), от 31 до 35 лет — в 3,7 % ($n = 11$), от 36 до 40 лет — в 9,4 % ($n = 30$) и у пациентов от 41 до 45 лет — в 17,5 % ($n = 64$) случаев. Среди лиц без соматической патологии частота выявления атеросклеротических изменений СА составила 4,5 % ($n = 44$), среди пациентов с наличием соматической патологии, направленных на обследование неврологом, — 11,5 % ($n = 68$).

АБ в СА и подключичных артериях выявлены в 3,5 % ($n = 55$) случаев, локальная фиброинтимальная гиперплазия в 3,1 % ($n = 50$), диффузная фиброинтимальная гиперплазия комплекса интима-медиа в 0,38 % ($n = 6$). Выраженность атеросклеротического процесса у пациентов разных возрастных групп представлена на рис. 1.

Таким образом, частота выявления АБ в СА и подключичных артериях до 40 лет примерно одинаковая и составляет 0,63–3,4 %, в группе лиц после 40 лет увеличивается более чем в 3 раза, достигая уже 10,1 % ($n = 37$). Частота выявления локальных утолщений комплекса интима-медиа до 35 лет составляет 0,34–2,7 %, после 35 лет увеличивается до 5,6 % ($n = 18$), при этом после 40 лет существенного изменения частоты выявления локальных утолщений комплекса интима-медиа не происходит. Диффузное утолщение комплекса интима-медиа и выраженные атеросклеротические стенозы у пациентов до 40 лет в настоящем исследовании не выявлены.

Атеросклеротическое поражение СА обнаружено у 4,2 % ($n = 67$) мужчин и 1,7 % ($n = 28$) женщин, при этом более выраженная разница между ними отмечена в частоте выявления АБ (69 и 31 % соответственно), чем локальных утолщений комплекса интима-медиа (58 и 42 % соответственно). Более

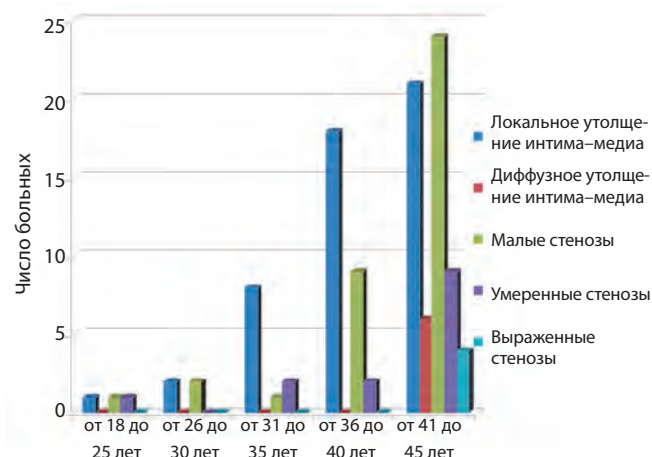


Рис. 1. Выраженность атеросклеротического процесса у пациентов молодого возраста

отчетливая разница в частоте выявления атеросклеротического поражения СА и позвоночных артерий между мужчинами и женщинами заметна после 36 лет. Половозрастная характеристика пациентов молодого возраста с АБ и утолщением комплекса интима–медиа представлена на рис. 2.

Анализ структуры АБ не выявил достоверных различий у пациентов разных возрастных групп. В возрастной группе до 40 лет были обнаружены преимуще-

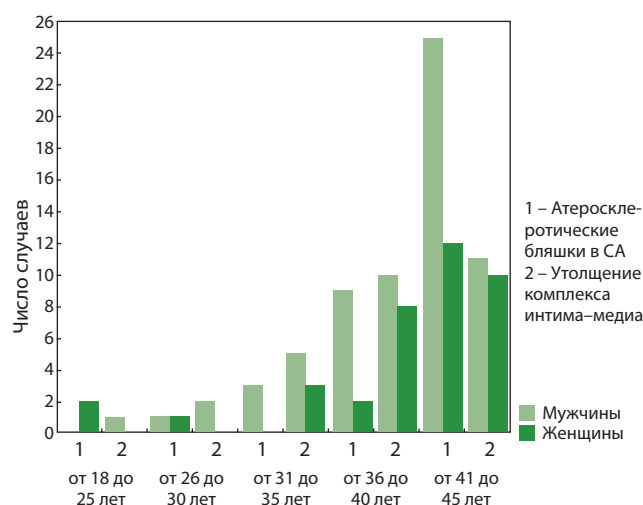


Рис. 2. Атеросклеротическое поражение СА в зависимости от пола и возраста

Таблица 1. Основные факторы риска ИБС у обследованных пациентов

Показатель	Основная группа (n = 68), % (n)	Группа контроля (n = 38), % (n)	p
Средний возраст, лет	39,6 ± 5,3	36,4 ± 5,7	Н/з
Мужчины	61,7 (42)	63,2 (24)	Н/з
Женщины	38,2 (26)	36,8 (14)	Н/з
Отягощенность семейного анамнеза по ССЗ (до 50 лет)	54,5 (37)	28,9 (9)	0,02
Гиподинамия	27,9 (19)	23,8 (9)	Н/з
Гипертоническая болезнь	41,1 (28)	36,8 (14)	Н/з
Сахарный диабет	11,7 (8)	5,2 (2)	Н/з
Ожирение	19,1 (13)	21,1 (8)	Н/з
Непрерывное табакокурение	45,5 (33)	23,8 (9)	0,05
Курение в анамнезе, не курит в течение 1–5 лет	23,5 (16)	10,5 (4)	Н/з
Курение в анамнезе, не курит > 5 лет	10,2 (7)	10,5 (4)	Н/з
Патология почек	11,7 (8)	13,5 (5)	Н/з
Эмоциональные перенапряжения	55,8 (38)	42,8 (16)	Н/з
ОНМК	3,3 (2)	0	Н/з
ИБС	4,4 (3)	2,6 (1)	Н/з

Примечание. Н/з — различия не значимы.

ственно гипоезогенные бляшки (AI и BII типы по Gray-Weale), у пациентов старше 40 лет чаще выявлялись бляшки с гиперэзогенным компонентом.

Среди пациентов основной группы (n = 68) с атеросклеротическим поражением ЭА локальное утолщение комплекса интима–медиа наблюдалось в 38,2 % (n = 26) случаев, диффузное утолщение — в 14,7 % (n = 10), малые стенозы — в 32,3 % (n = 22), умеренные — в 23,5 % (n = 6), выраженные — в 7,3 % (n = 4) случаев. Наиболее частой локализацией атеросклеротического поражения служит область бифуркации общей СА и правая подключичная артерия, при этом АБ несколько чаще выявлялись в устье правой внутренней СА.

Основные средовые факторы риска ИБС у пациентов основной группы с атеросклеротическим поражением и группы контроля представлены в табл. 1. В большинстве случаев атеросклеротические изменения СА не приводили к развитию эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), а также к каким-либо клиническим проявлениям хронических нарушений мозгового кровообращения. У пациентов основной группы по сравнению с группой контроля чаще выявлялись отягощенность семейного анамнеза по ССЗ (эпизоды ОНМК, острый инфаркт миокарда, гангрена ног у близких родственников до 50 лет), факт постоянного курения (p < 0,05) или его прекращение < 5 лет назад (различия были статисти-

чески значимы ($p < 0,05$). Общее число непрерывно курящих пациентов в основной группе составило 45,5 %, с учетом пациентов, бросивших курить < 5 лет назад, — 72 % (группа контроля — 34,2 %), число когда-либо куривших пациентов — 82,4 % (группа контроля — 44,7 %). Общее число некурящих пациентов в основной группе составило 17,6 %, в группе контроля — 44,7 %.

В табл. 2 представлены значимые корреляции для выраженности атеросклеротического поражения ЭА и факторов риска. При пошаговом регрессионном анализе выраженности атеросклеротического поражения ЭА среди пациентов молодого возраста в качестве значимых факторов риска определены курение (особенно в сочетании с гиперхолестеринемией и наличием отягощенной наследственности по ССЗ), ожирение (в сочетании с гиподинамией), а также эмоциональное перенапряжение.

С помощью факторного анализа было получено упорядоченное представление о наиболее значимых причинах развития атеросклеротического поражения СА и позвоночных артерий среди пациентов молодого возраста, ранжированное по степени вклада каждого фактора в общую структуру заболевания. Фактор с наибольшим вкладом в общую дисперсию — курение (19,1 %), далее АГ (16,7 %) и ранняя сердечно-сосудистая патология у ближайших родственников в сочетании с ожирением (9,1 %). Меньшее значение имеют нерациональное питание (6,4 %), сахарный диабет (5,5 %), эмоциональные потрясения и стрессы (5,07 %).

Обсуждение

В работе проведено исследование частоты распространения атеросклеротического поражения ЭА головного мозга у лиц молодого возраста. Степень выраженности атеросклеротического поражения сопоставлялась с основными факторами развития ИБС, поскольку ключевым звеном патогенеза этого

состояния является атеросклероз коронарных артерий. По данным проведенного исследования, прирост частоты АБ за 5-летний период между пациентами в возрастном диапазоне от 36 до 40 лет составил 2,7 %, от 41 до 45 лет — 6,7 %. Подобная закономерность возрастания распространенности бляшек в крупных артериях с увеличением возраста у мужского населения разных стран отмечена в целом ряде работ [18–21].

По результатам различных исследований, у курящих людей отмечается более распространенное атеросклеротическое поражение аорты, коронарных артерий и брюшной аорты в сравнении с некурящими пациентами [8]. По данным линейного регрессионного анализа, курение в сочетании с гиперхолестеринемией является наиболее значимым фактором, способствующим развитию атеросклеротического поражения ветвей дуги аорты. В крови у курящих пациентов значительно повышается уровень тиоцианата, который, по мнению ряда авторов, способен участвовать в перекисном окислении липидов [8, 22, 23]. По данным исследования, проведенного J.P. Strong et al., бляшки у курящих пациентов отличались более плотной волокнистой покрышкой в сравнении с АБ у некурящих пациентов [23]. По результатам проведенного нами исследования, непрерывно курящие люди составили 45,5 % среди больных с атеросклеротическим поражением СА, а с учетом пациентов, бросивших курить не позднее 5 лет назад, — 72 %. Полученные данные примерно сопоставимы с результатами исследования PDAY, в котором число курильщиков среди пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий и брюшной аорты составило 80 % [8]. В работе S. Jain et al. показана взаимосвязь между непрерывным табакокурением и выраженностью атеросклеротического поражения артерий, особенно у женщин в сочетании с другими факторами риска ИБС [24].

Таблица 2. Корреляционный анализ основных факторов риска развития атеросклероза у обследованных больных

Факторы риска	Частота выявления		Коэффициент парной корреляции
	основная группа, % (n)	группа контроля, % (n)	
Курение + мужской пол	48,5 (33)*	23,8 (9)	26,4
Ожирение + гиподинамия	16,1 (11)*	7,8 (3)	8,2
Сердечно-сосудистая патология у ближайших родственников + курение	42,6 (29)**	18,4 (7)	4,4
Гиперхолестеринемия + курение	61,7 (42)***	15,7 (6)	8,2
Гипертоническая болезнь	41,1 (28)	36,8 (14)	0,66
Эмоциональные перенапряжения	55,8 (38)**	42,8 (16)	5,05

Примечание. * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,05$; *** — $p < 0,005$.

Заключение

У пациентов молодого возраста атеросклеротическое поражение СА и позвоночных артерий выявлено в 7,1 % ($n = 112$) случаев, при этом прирост частоты АБ за период от 35 до 45 лет составил 9,08 %, прирост частоты развития локального утолщения комплекса интима—медиа за период от 31 до 40 лет — 5,1 %. Основными факторами, оказывающими наибольшее влияние на выраженность атеросклеротического поражения

ветвей дуги аорты у пациентов молодого возраста, были курение, особенно в сочетании с гиперхолестеринемией и наследственной предрасположенностью к ССЗ, а также АГ. Таким образом, при обследовании пациентов, особенно курящих мужчин, в возрасте старше 35 лет с высоким уровнем общего холестерина, а также наличием АГ и наследственной отягощенностью по ССЗ целесообразно проводить оценку структурно-функционального состояния магистральных артерий головы.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Гусев Е.И., Скворцова Л.В., Стаховская Л.В. и др. Эпидемиология инсульта в России. Consilium Medicum. Неврология 2003; (Спец. выпуск):5–7.
2. Дзяк Г.В., Коваль Е.А. Клинико-иммунологические критерии оценки прогноза и лечения атеросклероза и ревматизма. Журн АМН України 1998;4(1):78–87.
3. Kaski J.C., Zouridakis E.G. Inflammation, infection and acute coronary plaque events. Eur Heart J 2001;3(Suppl 1):10–5.
4. Maseri A., Cianflone D. Inflammation in acute coronary syndromes. Eur Heart J 2002;4(Suppl B):8–13.
5. Lüscher T.F., Tschudi M.R., Wenzel R.R., Noll G. Endothelial dysfunction and nitrogen monoxide (NO; nitric oxide). Internist (Berl) 1997;38(5):411–9.
6. Moncada S., Palmer R.M., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. Pharmacol Rev 1991;43(2):109–42.
7. Wissler R.W. The problems of procedures for the study of the pathological processes of human atherosclerosis. In: Pathobiology of the Human Atherosclerotic Plaque. S. Glagov, W.P. Newman III, S.A. Schaffer (eds.). New York: Springer-Verlag, 1990; 263–70.
8. Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking. A preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. JAMA 1990;264(23):3018–24.
9. Wissler R.W., Vesselinovitch D. An update on the pathogenesis of atherosclerosis (principles of prevention, intervention, retardation, and regression). Hawaii Med J 1990;49(7):237–40, 261.
10. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99 %) or with mild (0–29 %) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Lancet 1991;337(8752):1235–43.
11. Volkow N.D., Mullani N., Gould K.L. et al. Cerebral blood flow in chronic cocaine users: a study with positron emission tomography. Br J Psychiatry 1988;152:641–8.
12. Деев А.С., Захарушкина И.В. Церебральные инсульты в молодом возрасте Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова 2000;100(1):14–7.
13. Pignoli P., Tremoli E., Poli A. et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. Circulation 1986;74(6):1399–406.
14. Mancina G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC). J Hypertens 2007;25(6):1105–87.
15. Балахонова Т.В., Алехин М.Н. Материалы 5-го Съезда врачей УЗИ. 2007.
16. Никитин Ю.М., Труханов А.И. Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний. М.: Видар, 1998. 432 с.
17. Gray-Weale A.C., Graham J.C., Burnett J.R. et al. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. J Cardiovasc Surg 1988;29(6):676–81.
18. Кузьмина Л.П., Тарасов А.А., Хайбулина А.З. Клинико-биохимические изменения при воздействии производственных стресс-факторов у шахтеров-угольщиков. Медицина труда и промышленная экология 2001;(8): 42–5.
19. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoproteins of plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972;18(6):499–502.
20. Persson J., Stavenow L., Wikstrand J. et al. Noninvasive quantification of atherosclerotic lesions. Reproducibility of ultrasonographic measurement of arterial wall thickness and plaque size. Arterioscler Thromb 1992;12(2):261–6.
21. McGill H.C. Jr., McMahan C.A., Malcom G.T. et al. Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. The PDAY Research Group. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17(1):95–106.
22. Strong J.P., Oalmann M.C., Malcom G.T.; Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Atherosclerosis in youth: relationship of risk factors to arterial lesions. In: Monograph on prevention of atherosclerosis and hypertension beginning in youth. R.M. Lauer, R.V. Luepker, L.J. Jr. Filer (eds.). Malvern P.A.: Lea and Febiger, 1994; 13–8.
23. Strong J.P. Natural history and risk factors for early human atherogenesis. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Clin Chem 1995;41(1):134–8.
24. Jain S., Mathur S., Mathur A. et al. Effect of tobacco use on arterial stiffness in community dwelling females. J Assoc Physicians India 2012;60:20–3.

СВЯЗЬ МУТАЦИЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ГЕНОМА С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ И СОННЫХ АРТЕРИЙ

Л.А. Смирнова, З.Б. Хасанова, М.В. Ежов, Т.Ю. Полевая, Ю.Г. Матчин,

Т.В. Балахонova, И.А. Собенин, А.Ю. Постнов

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, Москва

Контакты: Марат Владиславович Ежов marat_ezhov@mail.ru

Цель исследования — изучение связи мутаций митохондриального генома (C3256T, G13513A, G14846A, G12315A) с наличием и выраженностью атеросклеротического поражения коронарных и сонных артерий.

Материалы и методы. В исследование включены 193 пациента (средний возраст составил $54,6 \pm 9,5$ года), в том числе 154 мужчины, которым была проведена коронарная ангиография. Основную группу составили 130 пациентов с атеросклерозом коронарных артерий. В контрольную группу вошли 63 пациента без атеросклероза коронарных артерий. Генетический анализ состоял из 3 этапов: 1) выделение геномной ДНК из лейкоцитов цельной крови методом фенол-хлороформной экстракции; 2) амплификация полиморфных участков изучаемых генов митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты при помощи полимеразной цепной реакции; 3) пиросеквенирование для детекции нуклеотидной последовательности и определения уровня гетероплазмы исследуемых мутаций.

Результаты. Уровень гетероплазмы мутаций G13513A и C3256T был статистически значимо выше среди больных с коронарным атеросклерозом по сравнению с лицами без коронарного атеросклероза ($p = 0,03$ и $p = 0,01$ соответственно), тогда как уровень гетероплазмы мутации G12315A был значимо выше у лиц без коронарного атеросклероза ($p = 0,004$). Уровень гетероплазмы мутации G14846A был выше у лиц старше 45 лет. Не установлено связи мутаций митохондриального генома с такими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, как курение, артериальная гипертензия, отягощенный семейный анамнез, ожирение. С наличием гиперлипидемии отмечена прямая связь мутации C3256T ($r = 0,18$; $p = 0,01$) и обратная — мутации G12315A ($r = -0,2$; $p = 0,005$). Выявлена положительная корреляция между мутацией G14846A и уровнем липопротеида (a). Установлена положительная связь атеросклероза сонных артерий с мутацией C3256T ($r = 0,49$; $p = 0,0001$) и с мутацией G14846A ($r = 0,48$; $p = 0,0001$). Для мутации G12315A выявлена отрицательная связь с атеросклерозом сонных артерий ($r = -0,32$; $p = 0,01$).

Заключение. В исследовании случай—контроль доказана связь между уровнем гетероплазмы мутаций митохондриального генома C3256T, G13513A, G14846A, G12315A и атеросклерозом коронарных и сонных артерий. Измерение уровня гетероплазмы мутаций митохондриального генома C3256T, G13513A и G14846A может быть рекомендовано в качестве потенциальных генетических маркеров для улучшения диагностики предрасположенности к атеросклерозу коронарных и сонных артерий.

Ключевые слова: атеросклероз, мутации, митохондриальный геном, митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота, гетероплазма, факторы риска

ASSOCIATION OF MUTATIONS IN THE MITOCHONDRIAL GENOME WITH CORONARY AND CAROTID ATHEROSCLEROTIC LESIONS

L.A. Smirnova, Z.B. Khasanova, M.V. Ezhov, T.Yu. Poleyaya, Yu.G. Matchin, T.V. Balakhonova, I.A. Sobenin, A.Yu. Postnov

Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Ministry of Health of Russia, Moscow

Objective: to study the association of C3256T, G13513A, G14846A, and G12315A mutations in the mitochondrial genome with the presence and degree of coronary and carotid atherosclerotic lesions.

Subjects and methods. The investigation enrolled 193 patients (mean age 54.6 ± 9.5 years), including 154 men, who had undergone coronary angiography. A study group consisted of 130 patients with coronary atherosclerosis. A control group comprised 63 patients without this disease. Genetic analysis consisted of 3 steps: 1) isolation of genomic deoxyribonucleic acid from whole blood leukocytes by phenol-chloroform extraction; 2) amplification of polymorphic sites in the examined mitochondrial deoxyribonucleic acid genes by polymerase chain reaction; 3) pyrosequencing for the detection of nucleotide sequencing and the determination of the level of heteroplasmy of the examined mutations.

Results. The level of heteroplasmy of G13513A and C3256T mutations was statistically significantly higher in the patients with coronary atherosclerosis than in those without this condition ($p = 0.03$ and $p = 0.01$, respectively) whereas that of G12315A mutation was significantly higher in the persons without coronary atherosclerosis ($p = 0.004$). The level of heteroplasmy of G14846A mutation was greater in people over 45 years of age. No association was found between mutations in the mitochondrial genome and cardiovascular risk factors, such as smoking, hypertension, poor family history, and obesity. There was a direct relationship of hyperlipidemia to C3256T mutation ($r = 0.18$; $p = 0.01$) and its inverse relationship to G12315A mutation ($r = -0.2$; $p = 0.005$). There was a positive correlation between G14846A mutation and lipoprotein (a) levels. There was also a positive correlation between carotid atherosclerosis with C3256T ($r = 0.49$; $p = 0.0001$) and G14846A ($r = 0.48$; $p = 0.0001$) mutations. G12315A mutation showed a negative correlation with carotid atherosclerosis ($r = -0.32$; $p = 0.01$).

Conclusion. The case-control study gave proof to the association between the level of heteroplasmy of C3256T, G13513A, G14846A, and G12315A mutations in the mitochondrial genome and coronary and carotid atherosclerosis. Measurement of the heteroplasmy of C3256T, G13513A and G14846A mutations in the mitochondrial gene may be proposed as potential genetic markers to improve the diagnosis of a preposition to coronary and carotid atherosclerosis.

Key words: atherosclerosis, mutations, mitochondrial genome, mitochondrial deoxyribonucleic acid, heteroplasmy, risk factors

Введение

Одним из приоритетных направлений современной медицины является доклиническая ранняя диагностика и профилактика социально значимых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС). Несмотря на достижения в области фармакологии и кардиологии, заболеваемость и смертность от ИБС остаются на высоком уровне, представляя глобальную медико-социальную проблему. Большое количество исследований в последние годы было направлено на поиск генетических биомаркеров атеросклероза. В основном изучались мутации ядерного генома, в то время как изучению роли мутаций митохондриального генома в развитии атеросклероза посвящено ограниченное количество работ.

Митохондрии имеют собственный геном, который наследуется по материнской линии. Митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота (мтДНК) человека — двухцепочечная кольцевая молекула размером 16 569 пар нуклеотидов, в которой расположены 37 генов, кодирующих субъединицы комплексов окислительного фосфорилирования, а также гены 22 транспортных рибонуклеиновых кислот (тРНК) и 2 рибосомальных РНК, принимающих участие в синтезе белка в митохондриях. В течение жизни в митохондриальном геноме возникают соматические мутации, это обусловлено особенностями его структурной организации, близким прилеганием мтДНК к мембране, ошибками репликации, неэффективной системой репарации, отсутствием защитных гистонов [1]. Однако наибольший вклад вносят активные формы кислорода [2]. Скорость мутирования мтДНК примерно в 10–17 раз выше, чем ядерной ДНК [3]. Присутствие в одной митохондрии молекул ДНК дикого типа и молекул ДНК, несущих мутации, получило название «гетероплазмия» [4]. Мутации мтДНК приводят к увеличению образования в митохондриях активных форм кислорода, что способствует развитию дисфункции и апоптозу эндотелиальных и гладкомышечных клеток, активации матриксных металлопротеиназ, росту сосудистых гладкомышечных клеток и их миграции в интиму, экспрессии молекул адгезии и окислению липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [5–7], снижению продукции оксида азота эндотелиальной NO-синтазой [8]. Все эти процессы способствуют развитию и прогрессированию атеросклеротического поражения.

Имеются единичные клинические работы, демонстрирующие ассоциацию между уровнем гетероплазмии

мутаций митохондриального генома в лейкоцитах крови человека и атеросклеротическим поражением сонных и коронарных артерий [9, 10].

Предпосылкой для нашей работы послужило экспериментальное исследование, выполненное в ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» в 2009 г. При изучении 40 мутаций митохондриального генома в образцах ДНК, выделенных из пораженных атеросклерозом и нормальных участков интимы аорты 10 молодых людей, погибших вследствие несчастных случаев, обнаружено, что уровни гетероплазмии 10 мутаций мтДНК (A1555G, C3256T, G12315A, T3336C, G13513A, C5178A, G15059A, G14459A, G14846A, 652insG) были значительно выше в участках аорты, пораженных атеросклерозом [11].

Для нашей работы было выбрано 4 мутации: G13513A, G14846A, C3256T, G12315A, для которых повышенный уровень гетероплазмии был связан с атеросклеротическим поражением по данным аутопсии [11].

Цель данного исследования — изучение связи мутаций митохондриального генома с наличием и выраженностью атеросклеротического поражения коронарных и сонных артерий.

Материалы и методы

В исследование были включены мужчины и женщины старше 18 лет, имеющие показания для проведения коронарной ангиографии (КАГ). В исследование не включали лиц с семейной гиперхолестеринемией; концентрацией триглицеридов (ТГ) более 4,5 ммоль/л; больных, перенесших острый коронарный синдром или хирургические вмешательства в последние 3 мес; лиц с онкологическими заболеваниями в анамнезе, сахарным диабетом, вторичными дислипидемиями, обусловленными дисфункцией печени, почек, щитовидной железы.

Оценка поражения коронарного русла проводилась на основе ангиографической симптоматики по 2 методикам: 1) с учетом числа пораженных магистральных артерий (1; 2; 3), имеющих сужение просвета более 50 % по диаметру; 2) по суммарному индексу стенозов (индекс Gensini). Всем пациентам проводили дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий. Исходно в сыворотке крови измеряли концентрацию общего холестерина (ХС), ТГ, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Содержание ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда (1972 г.): $\text{ХС ЛПНП} = \text{общий ХС} - \text{ХС ЛПВП} -$

ТГ/2,2 (ммоль/л). Определение концентрации липопротеида (а) (ЛП(а)) сыворотки крови выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Генетическое исследование

Выделение геномной ДНК из лейкоцитов цельной крови проводили методом фенол-хлороформной экстракции с использованием протеиназы К. В целях амплификации короткоцепочечных участков мтДНК проводилась полимеразная цепная реакция (ПЦР) в амплификаторе PTC-200 (MJ Research, США). Далее ПЦР-амплификаты были пиросеквенированы для детекции нуклеотидной последовательности и определения уровня гетероплазмии исследуемых мутаций с помощью соответствующих праймеров («Синтол», Москва). Пиросеквенирование проводили в анализаторе PSQ96MA (Pyrosequencing AB, Швеция) по методике, рекомендованной производителем. Количественная оценка мутантного аллеля заключалась в расчете уровня гетероплазмии мутаций мтДНК с использованием высот пиков пирограммы в исследуемой области одноцепочечного ПЦР-фрагмента митохондриального генома. Формула для подсчета процента гетероплазмии мутаций митохондриального генома была разработана М.А. Сазоновой и соавт. в лаборатории медицинской генетики НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова:

$$P = (h - N) / (M - N) \times 100 \%,$$

где P — процент гетероплазмии; h — высота пика исследуемого нуклеотида; N — высота пика исследуемого нуклеотида, соответствующая наличию в образце 100 % нормальных аллелей; M — высота пика исследуемого нуклеотида, соответствующая наличию в образце 100 % мутантных аллелей.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0. Вид распределения количественных признаков анализировали при помощи теста Колмогорова—Смирнова. При описании количественных показателей с нормальным распределением приводились среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD), если распределение не соответствовало параметрическому, приводили медиану (Me) и межквартильные интервалы (25-й перцентиль; 75-й перцентиль). Для качественных величин данные представляли как n (%). Для оценки значимости статистических различий по количественному признаку использовались параметрический (t-критерий Стьюдента) и непараметрический (критерий Манна—Уитни) методы. Значимость различий качественных признаков в группах наблюдения оценивали при помощи непараметрического критерия χ^2 Пирсона, при малой встречаемости признака использовали точный тест Фишера. Для оценки связи мутаций митохондриального генома с факторами риска и атеросклерозом коронарных и сонных артерий при-

меняли корреляционный анализ с использованием рангового критерия Спирмена. Для оценки диагностической значимости мутаций митохондриального генома были построены характеристические кривые. В качестве критерия диагностической значимости рассчитывали площадь под кривой. Уровень статистической значимости принят при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительная характеристика больных

В исследование включены 193 пациента (154 мужчины и 39 женщин) в возрасте от 33 до 78 лет (средний возраст $54,6 \pm 9,5$ года). Основную группу составили 130 пациентов с атеросклерозом коронарных артерий. В контрольную группу вошли 63 пациента без атеросклероза коронарных артерий. Группы были сопоставимы по возрасту, частоте встречаемости артериальной гипертонии, ожирению, отягощенной наследственности по отцовской линии (табл. 1). Мужчин было больше в основной группе, чем в контрольной. Мужчины с коронарным атеросклерозом были существенно старше. Средний возраст у обследованных женщин между группами не отличался. Лиц с отягощенным анамнезом по материнской линии было больше среди больных

Таблица 1. Клиническая характеристика групп обследованных больных

Показатель	Основная группа (n = 130)	Контрольная группа (n = 63)	p
Мужчины	116 (89 %)	38 (60 %)	< 0,001
Женщины	14 (11 %)	25 (40 %)	< 0,001
Возраст, лет	$55,0 \pm 9,1$	$53,9 \pm 10,3$	0,45
Возраст мужчин, лет	$54,4 \pm 8,9$	$49,3 \pm 7,5$	< 0,001
Возраст женщин, лет	$59,9 \pm 9,5$	$60,8 \pm 10,1$	0,54
Артериальная гипертония	95 (73 %)	45 (71 %)	0,94
Курение	88 (68 %)	15 (24 %)	< 0,001
Гиперлипидемия	124 (95 %)	50 (78 %)	< 0,001
Отягощенная наследственность:			
— по отцовской линии	22 (17 %)	9 (14 %)	0,80
— по материнской линии	34 (26 %)	8 (13 %)	0,05
Ожирение	37 (28 %)	21 (33 %)	0,59
Инфаркт миокарда в анамнезе	78 (60 %)	0	—
Коронарное стентирование	69 (53 %)	0	—
Аортокоронарное шунтирование	23 (18 %)	0	—

Примечание. Данные представлены как n (%), M $\pm$ SD.

основной группы: 26 % против 13 % в контрольной группе ($p = 0,05$). В группе с коронарным атеросклерозом существенно чаще встречались лица с курением в анамнезе: 68 % против 24 % в контрольной группе ($p < 0,001$). В основной группе 60 % больных перенесли инфаркт миокарда, у половины было выполнено стентирование коронарных артерий, у 18 % — операция аортокоронарного шунтирования в анамнезе.

Уровень общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП был существенно ниже у больных основной группы, так как все пациенты принимали статины, тогда как в контрольной группе статины получали лишь 24 % пациентов (табл. 2). Уровень ЛП(а) был выше при наличии коронарного атеросклероза ($p = 0,016$).

Таблица 2. Сравнительная характеристика групп по биохимическим параметрам

Показатель	Основная группа ($n = 130$)	Контрольная группа ($n = 63$)	p
Общий ХС, ммоль/л	$4,7 \pm 1,3$	$5,4 \pm 1,1$	$< 0,001$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,1 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,3$	0,03
ХС ЛПНП, ммоль/л	$2,9 \pm 1,0$	$3,4 \pm 0,9$	$< 0,001$
ТГ, ммоль/л	$1,8 \pm 1,3$	$2,0 \pm 1,4$	0,3
ЛП(а), мг/дл	54 (8; 100)	23 (5; 69)	0,016

Примечание. Данные представлены как $M \pm SD$, медиана (25 %; 75 %).

Не у всех пациентов на момент включения были достигнуты целевые значения липидов, в последующем проводилась коррекция гиполипидемической терапии.

Явление гетероплазмии было обнаружено для всех изучаемых мутаций мтДНК. Для всех мутаций распределение уровней гетероплазмии значительно отличалось от нормального (тест Колмогорова—Смирнова с коррекцией по Лиллиефорсу, $p < 0,001$).

Мы проанализировали связь между уровнем гетероплазмии исследуемых мутаций и наличием коронарного атеросклероза. Уровень гетероплазмии по мутации С3256Т был выше среди больных с коронарным атеросклерозом по сравнению с лицами без коронарного атеросклероза ($p = 0,01$). Уровень гетероплазмии по мутации G13513А был статистически значимо выше среди больных с коронарным атеросклерозом по сравнению с лицами без коронарного атеросклероза ($p = 0,03$), тогда как уровень гетероплазмии по мутации G12315А был значимо выше у лиц без коронарного атеросклероза по сравнению с пациентами основной группы ($p = 0,004$). По мутации G14846А различий по группам выявлено не было.

Оценка поражения коронарного русла в нашем исследовании проводилась по количеству пораженных основных магистральных артерий и на основе расчета

индекса Gensini. Выявлена прямая связь мутации С3256Т с количеством пораженных основных коронарных артерий ($r = 0,18$; $p < 0,05$) и с индексом стенозов ($r = 0,18$; $p < 0,05$).

При изучении связи классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с мутациями митохондриального генома была получена положительная корреляция мутации G14846А с возрастом ($r = 0,21$; $p = 0,012$). В проведенном нами исследовании не выявлено связи мутаций с такими факторами риска ССЗ, как пол, курение, артериальная гипертензия, ожирение, отягощенный семейный анамнез по ССЗ как по материнской, так и по отцовской линии. С наличием гиперлипидемии отмечена прямая связь мутации С3256Т ($r = 0,18$; $p = 0,01$) и обратная — мутации G12315А ($r = -0,2$; $p = 0,005$).

В рамках нашей работы была исследована ассоциация мутаций митохондриального генома лейкоцитов крови с различными липидными параметрами (ТГ, общий ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ЛП(а)) крови пациентов, не получавших статины и другие гиполипидемические препараты. Получена положительная корреляция уровня гетероплазмии мутации G13513А с ХС ЛПВП ($r = 0,2$; $p < 0,005$) и отрицательная связь мутации С3256Т с ХС ЛПВП ($r = -0,17$; $p < 0,05$).

В ранее проведенных исследованиях не изучалась ассоциация мутаций митохондриального генома с уровнем ЛП(а). Мы впервые провели анализ взаимосвязи концентрации ЛП(а) крови с мутациями митохондриального генома, выявили положительную связь мутации G14846А с уровнем ЛП(а) ($r = 0,23$; $p = 0,01$).

При подгрупповом анализе мы не выявили связи мутаций митохондриального генома с коронарным атеросклерозом у женщин, лиц с курением в анамнезе, пациентов с артериальной гипертензией, больных с отягощенным семейным анамнезом по материнской линии по ССЗ.

Во всех работах по изучению ССЗ оценивается общий отягощенный семейный анамнез. Учитывая то, что митохондриальный геном наследуется только по материнской линии, мы разделили выборку на 2 подгруппы: лица с отягощенным семейным анамнезом по материнской линии и без него. В подгруппе больных с отягощенным материнским анамнезом различий по уровню гетероплазмии между пациентами основной и контрольной групп не выявлено. Среди пациентов без отягощенного материнского анамнеза выявлялась ассоциация мутаций С3256Т и G13513А с коронарным атеросклерозом.

В зависимости от выраженности атеросклеротического поражения сонных артерий пациенты были разделены на 4 подгруппы: 1) без изменений в сонных артериях (8 % пациентов); 2) утолщение комплекса интима—медиа (11 % пациентов); 3) стенозы в сонных артериях 20–49 % (63 % пациентов); 4) стенозы в сонных артериях более 50 % (15 % пациентов). При про-

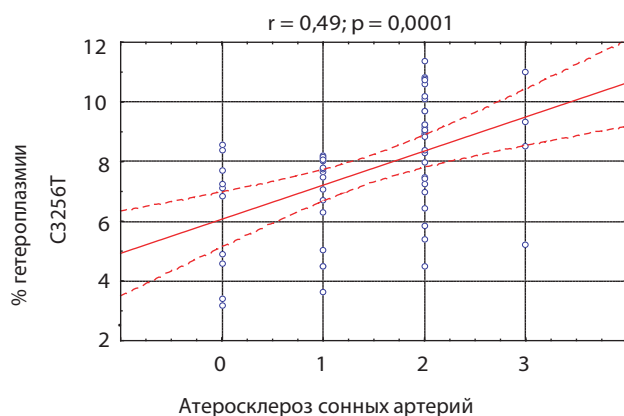


Рис. 1. Взаимосвязь между уровнем гетероплазии мутации митохондриального генома C3256T и атеросклерозом сонных артерий

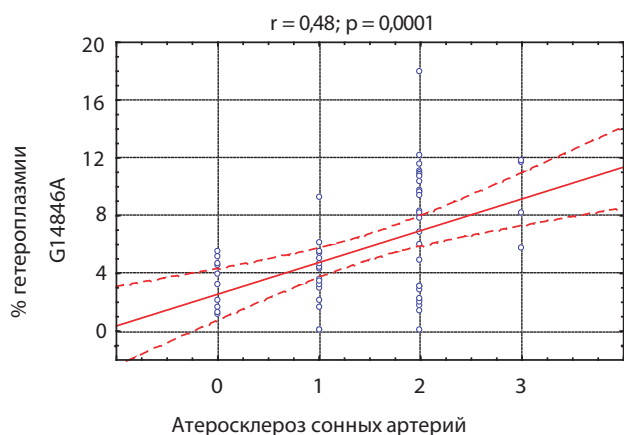


Рис. 2. Взаимосвязь между уровнем гетероплазии мутации митохондриального генома G14846A и атеросклерозом сонных артерий

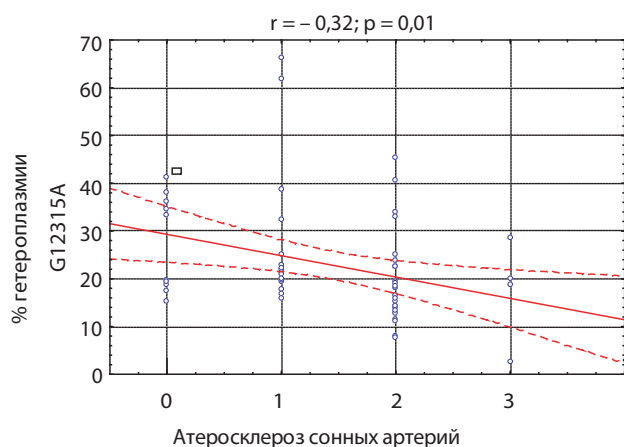


Рис. 3. Взаимосвязь между уровнем гетероплазии мутации митохондриального генома G12315A и атеросклерозом сонных артерий

ведении оценки связи между уровнем гетероплазии исследуемых мутаций мтДНК и атеросклерозом сонных артерий отмечена прямая корреляция между атеросклерозом сонных артерий и мутацией C3256T ($r = 0,49$; $p =$

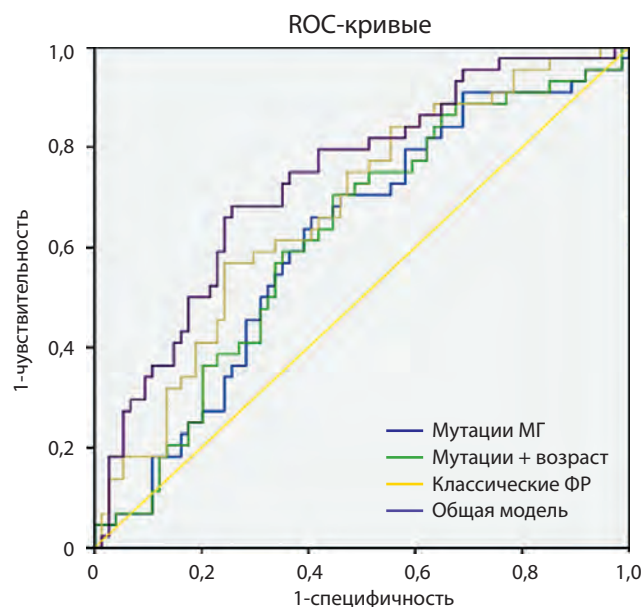


Рис. 4. Характеристические кривые для оценки диагностической значимости мутаций митохондриального генома. МГ – митохондриальный геном; ФР – факторы риска

0,0001) (рис. 1), атеросклерозом сонных артерий и мутацией G14846A ($r = 0,48$; $p = 0,0001$) (рис. 2). Для мутации G12315A установлена статистически значимая отрицательная связь с атеросклерозом сонных артерий ($r = -0,32$; $p = 0,01$) (рис. 3). Учитывая полученные выше данные, для оценки диагностической значимости мутаций митохондриального генома как генетических маркеров атеросклероза коронарных и сонных артерий был применен метод построения ROC-кривых (рис. 4).

Мы создали 4 модели (табл. 3). Первая модель включает только мутации митохондриального генома (C3256T, G14846A, G13513A), вторая – мутации и возраст, третья – классические факторы риска, четвертая – мутации в сочетании с возрастом и классическими факторами риска ССЗ.

Таблица 3. Данные характеристических кривых

Переменные	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	95 % доверительный интервал	
			нижняя граница	верхняя граница
Мутации МГ	0,615	0,053	0,511	0,719
Мутации МГ + возраст	0,620	0,053	0,517	0,724
Классические ФР	0,675	0,050	0,576	0,774
Мутации + возраст + классические ФР	0,734	0,047	0,642	0,827

Примечание. МГ – митохондриальный геном; ФР – факторы риска ССЗ

Мы сравнили модели для оценки вклада мутаций митохондриального генома в значимость диагностики коронарного и каротидного атеросклероза. При изолированном использовании мутаций митохондриального генома (C3256T, G14846A, G13513A) в качестве предиктора атеросклероза площадь под кривой составила 0,615, что свидетельствует о связи мутаций с наличием атеросклеротического поражения коронарных и сонных артерий, но степень этой взаимосвязи слабее, чем у классических факторов риска (площадь под характеристической кривой — 0,675). При использовании в модели мутаций митохондриального генома в сочетании с возрастом площадь под кривой была 0,620, и она существенно возрастала при использовании в модели возраста, классических факторов риска и мутаций митохондриального генома ($0,734 \pm 0,047$). Таким образом, наилучшее предсказующее значение для подтверждения наличия атеросклероза коронарных и сонных артерий имеет модель, в которую вошли классические факторы риска, возраст и мутации митохондриального генома (C3256T, G13513A, G14846A).

Обсуждение

В течение длительного времени мутациям митохондриального генома не уделялось должного внимания, хотя они могут играть значимую роль в формировании атеросклеротических поражений артерий. Для митохондриального генома характерна высокая скорость мутирования и накопления соматических мутаций в процессе онтогенеза. В одной клетке могут одновременно присутствовать митохондрии с геномом дикого типа и несущие мутации. За счет митохондрий с немутированной ДНК клетка будет нормально функционировать какое-то время. При достижении определенного порога дефектных копий мтДНК снижается продукция энергии, это приводит к компенсаторной пролиферации всех митохондрий, в том числе и дефектных. В связи с этим мутации митохондриального генома могут длительное время не иметь клинических проявлений.

Данная работа была направлена на поиск генетических биомаркеров атеросклероза — мутаций митохондриального генома. В ней использовался метод количественного определения мутантных аллелей митохондриального генома на основе технологии пиросеквенирования в модификации, разработанной М.А. Сазоновой и соавт. в лаборатории медицинской генетики ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс». Благодаря данному методу возможна не только качественная, но и количественная оценка мутантных аллелей митохондриального генома в лейкоцитах крови человека.

Лейкоциты играют важную роль в атерогенезе. Они мигрируют в субэндотелиальное пространство и участвуют в развитии атеросклеротического поражения сосудистой стенки [12]. Наличие мутаций митохондриального генома в лейкоцитах, находящихся в сосуди-

стой стенке, может привести к локальному окислительному стрессу и другим патологическим реакциям, которые могут способствовать развитию атеросклероза. Возможным механизмом, объясняющим влияние мутаций мтДНК на развитие атеросклероза, является то, что в макрофагах, содержащих мутантную ДНК, снижается продукция аденозинтрифосфата, синтез ферментов-липаз, работающих в лизосомах, макрофаги становятся неспособными полностью метаболизировать модифицированные ЛПНП, в результате чего они накапливаются в атеросклеротической бляшке, превращаясь в пенистые клетки. Поражение сосудистой стенки при атеросклерозе развивается локально. Классическими факторами риска ССЗ невозможно объяснить локальность атеросклеротического поражения. Мутации митохондриального генома могут частично объяснить данный факт. Мутации, передающиеся по материнской линии, могут избирательно накапливаться в определенных участках сосудистой стенки в связи с тем, что при делении митохондрии распределяются между дочерними клетками случайным образом вследствие митотической сегрегации, в результате чего дочерние клетки могут значительно различаться по уровню гетероплазмы [13]. Возможно, участки сосудистой стенки, где содержатся клетки с наибольшим количеством мутантной мтДНК, вследствие митохондриальной дисфункции, снижения производства энергии и выработки большого количества активных форм кислорода становятся наиболее подвержены атеросклеротическому процессу.

В нашем исследовании была показана положительная связь мутаций G13513A и C3256T с наличием коронарного атеросклероза, в то время как уровень гетероплазмы мутации G12315A был значительно выше среди пациентов с интактными коронарными артериями. Данные нашего исследования частично совпадают с работой, в которую были включены 192 пациента (85 мужчин, средний возраст $65,0 \pm 9,4$ года), среди них 45 участников имели клинические проявления ИБС, было показано, что с ИБС ассоциированы мутации митохондриального генома C3256T, G12315A, G13513A, уровень мутации G14846A не различался между группами [14]. Однако в этой работе диагноз ИБС выставлялся клинически и коронарный атеросклероз не был верифицирован с помощью КАГ.

В ранее проведенных исследованиях не изучалась ассоциация мутаций митохондриального генома со степенью выраженности коронарного атеросклероза [10, 15, 16]. Нами была установлена лишь слабая положительная корреляция количества пораженных основных коронарных артерий и индекса стенозов Gensini с уровнем гетероплазмы мутации C3256T.

В связи с данными литературы, свидетельствующими о том, что факторы риска ССЗ (курение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия) ассоциируются с повышением уровня производства активных форм

кислорода в митохондриях и, как следствие, с развитием повреждения мтДНК [17, 18], мы провели оценку взаимосвязи классических факторов риска с изучаемыми мутациями мтДНК и не выявили связи мутаций митохондриального генома с факторами риска ССЗ (пол, курение, артериальная гипертензия, отягощенный семейный анамнез по ССЗ, ожирение). Такие же данные были получены в исследовании с участием 183 условно здоровых женщин в возрасте от 34 до 86 лет, не имеющих клинических проявлений атеросклероза, где было показано, что мутации митохондриального генома G13513A, G14846A, C3256T и G12315A не связаны с классическими факторами риска ССЗ (курение, артериальная гипертензия, ожирение) [19].

Ассоциация мутаций с возрастом свидетельствует о накоплении мутаций митохондриального генома в течение жизни человека. Данный факт может быть обусловлен несколькими причинами. Возможно, мутации являются соматическими, это подтверждается тем, что для мтДНК характерна высокая скорость мутирования за счет повышенной концентрации активных форм кислорода в митохондриях, отсутствия защитных гистонов и неэффективной системы репарации [2]. Следующим объяснением накопления мутантной мтДНК может быть пролиферация митохондрий, содержащих мутантный аллель, переданный по наследству по материнской линии. Мутации митохондриального генома приводят к развитию заболевания, если порог гетероплазмии достигает определенного уровня [20, 21].

В нашем исследовании показана прямая связь атеросклероза сонных артерий с мутациями C3256T и G14846A. Для мутации G12315A установлена отрицательная связь с атеросклерозом сонных артерий. В ранее проведенных исследованиях была установлена корреляция между толщиной комплекса интима—медиа сонных артерий и уровнем гетероплазмии мутаций C3256T ($r = 0,362$; $p < 0,001$), G12315A ($r = 0,306$; $p < 0,001$), G13513A ($r = -0,357$; $p < 0,001$), в то время как уровень гетероплазмии мутации G14846A не ассоциирован с толщиной комплекса интима—медиа [16, 14]. В исследовании М.М. Чичевой уровень гетероплазмии мутаций митохондриального генома C3256T, G14709A, G12315A, G13513A и G14846A ассоциирован с атеросклерозом сонных артерий у женщин [19]. Различия между исследованиями могут быть обусловлены разными выборками, в частности, в нашей работе были пациенты с более тяжелым каротидным атеросклерозом, не только с утолщением комплекса интима—медиа, но и с гемодинамически значимыми атеросклеротическими бляшками в сонных артериях.

Выявленная отрицательная связь мутации G12315A с атеросклерозом сонных и коронарных артерий, с гиперлипидемией свидетельствует об антиатерогенном потенциале мутации G12315A. Таким образом, в ходе анализа данных, полученных в нашем исследовании,

мы можем сделать вывод, что на исследуемой выборке мутации C3256T, G13513A, G14846A оказывают проатерогенное действие, а мутация G12315A — антиатерогенное.

Определение точных патогенетических механизмов, с помощью которых мутации митохондриального генома влияют на атерогенез, является важной задачей и требует дальнейшего изучения.

Активные формы кислорода, несомненно, играют важную роль в повреждении мтДНК при атеросклерозе, данные исследования E. Yu et al. свидетельствуют о другом механизме, связывающем повреждение мтДНК и атеросклероз. Дефекты мтДНК способствуют снижению экспрессии генов, кодирующих белки дыхательных комплексов, что приводит к уменьшению выработки аденозинтрифосфата в гладкомышечных клетках, моноцитах/макрофагах, что стимулирует апоптоз и ингибирует пролиферацию клеток, способствуя развитию атеросклероза [22].

На модели мышей показано, что моноциты/макрофаги, содержащие повреждения мтДНК, увеличивают производство фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-1, способствуя увеличению некротического ядра и истончению фиброзного покрытия атеросклеротической бляшки [22].

Показано, что повреждения мтДНК лейкоцитов крови человека не имеют связи с объемом атеросклеротических бляшек, определенным с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования коронарных артерий, но отмечается положительная корреляция повреждений мтДНК с тонкой фиброзной покрывкой атеросклеротических бляшек [23, 24].

Мутация мтДНК C3256T происходит в гене, кодирующем митохондриальную тРНК лейцина. Мутация C3256T вызывает нарушение терминации трансляции, что препятствует отделению полипептидной цепи от рибосомы и приводит к нарушению дальнейшего использования как полипептида, так и рибосомы. Следствием дефектов тРНК лейцина является нарушение трансляции, в результате чего снижается синтез белков дыхательной цепи в митохондриях, что приводит к падению уровня энергии в клетке [25].

Мутация G12315A происходит в нуклеотиде 52 тРНК лейцина, который входит в состав Т-петли тРНК лейцина. Мутация G12315A приводит к замене гуанина на аденин в одной из цепей тРНК лейцина, что приводит к нарушению ее третичной структуры и снижению ее функциональности [26].

Мутация G13513A вызывает замену аспарагиновой кислоты на аспарагин в белке субъединицы 5 комплекса никотинамидадениндинуклеотид-дегидрогеназы дыхательного комплекса I, что приводит к нарушению переноса никотинамидадениндинуклеотида с убихинона на различные цепи пластохинона. В результате наличия мутации происходит снижение эффективности работы комплекса I дыхательной цепи митохондрий,

что способствует развитию митохондриальной дисфункции [27, 28].

Мутация G14846A ведет к изменению аминокислотного состава цитохрома В, который является частью комплекса III дыхательной цепи. При мутировании аминокислота глицин меняется на серин, что создает дополнительный сайт фосфорилирования белковой цепи [29].

Заключение

В нашей работе были исследованы мутации митохондриального генома и показана их ассоциация с атеросклерозом коронарных и сонных артерий, при этом связь с каротидным атеросклерозом была сильнее,

чем с поражением коронарных сосудов. Учитывая полученные данные, мутации митохондриального генома могут быть использованы в качестве генетических маркеров предрасположенности к атеросклерозу. В настоящее время появляется все больше доказательств того, что мутации митохондриального генома и, как следствие, митохондриальная дисфункция принимают непосредственное участие в развитии атеросклероза. Дальнейшие исследования в этом направлении представляются необходимыми. Понимание точных механизмов, с помощью которых мутации митохондриального генома и, как следствие, митохондриальная дисфункция способствуют развитию атеросклероза, откроет новые мишени для разработки лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

- Ballinger S.W., Petterson C., Yan C.N. et al. Hydrogen peroxide- and peroxynitrite-induced mitochondrial DNA damage and dysfunction in vascular endothelial and smooth muscle cells. *Circ Res* 2000;86(9):960–6.
- Тодоров И.Н., Тодоров Г.И. Мультифакторная природа высокой частоты мутаций в МТДНК соматических клеток млекопитающих. *Биохимия* 2009;74(9):1184–94.
- Wallace D.C., Ye J.H., Neckelmann S.N. et al. Sequence analysis of cDNAs for the human and bovine ETP synthase beta subunit: mitochondrial DNA genes sustain seventeen times more mutations. *Curr Genet* 1987;12(2):81–90.
- Kmiec B., Woloszynska M., Janska H. Heteroplasmy as a common state of mitochondrial genetic information in plants and animals. *Curr Genet* 2006;50(3):149–59.
- Harrison D., Griendling K.K., Landmesser U. et al. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003;91(3A): 7A–11A.
- Fearon I.M., Faux S.P. Oxidative stress and cardiovascular disease: novel tools give (free) radical insight. *J Mol Cell Cardiol* 2009;47(3):372–81.
- Madamanchi N.R., Runge M.S. Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis. *Circ Res* 2007;100(4):460–73.
- Puddu P., Puddu G.M., Galletti L. et al. Mitochondrial dysfunction as an initiating event in atherogenesis: a plausible hypothesis. *Cardiology* 2005;103(3):137–41.
- Sobenin I.A., Sazonova M.A., Ivanova M.M. et al. Mutation C3256T of mitochondrial genome in white blood cells: novel genetic marker of atherosclerosis and coronary heart disease. *PLoS One* 2012;7(10):e46573.
- Mueller E.E., Eder W., Ebner S. et al. The mitochondrial T16189C polymorphism is associated with coronary artery disease in Middle European populations. *PLoS One* 2011;6(1):e16455.
- Sazonova M., Budnikov E., Khasanova Z. et al. Studies of human aortic intima by a direct quantitative assay of mutant alleles in the mitochondrial genome. *Atherosclerosis* 2009;204(1):184–90.
- Galkina E., Ley K. Leukocyte influx in atherosclerosis. *Curr Drug Targets* 2007;8(12):1239–48.
- Wonnapijit P., Chinnery P.F., Samuels D.C. The distribution of mitochondrial DNA heteroplasmy due to random genetic drift. *Am J Hum Genet* 2008;83(5):582–93.
- Митрофанов К.Ю., Желанкин А.В., Сазонова М.А. и др. Ассоциация мутаций ядерного генома с развитием инфаркта миокарда. *Атеросклероз и дислипидемии* 2013;(2):56–60.
- Abu-Amro K.K., Al-Boudari O.M., Mousa A. et al. The mitochondrial DNA variant T16189C is associated with coronary artery disease and myocardial infarction in Saudi Arabs. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010;14(1):43–7.
- Sobenin I.A., Chistiakov D.A., Bobryshev Y.V. et al. Mitochondrial mutations in atherosclerosis: new solutions in research and possible clinical applications. *Curr Pharm Des* 2013;19(33):5942–53.
- Wallace D.C. Mitochondrial genetics: a paradigm for aging and degenerative diseases? *Science* 1992;256(5057):628–32.
- Ballinger S.W., Patterson C., Knight-Lozano C.A. et al. Mitochondrial integrity and function in atherogenesis. *Circulation* 2002;30;106(5):544–9.
- Синев В.В., Сазонова М.А., Чичёва М.М. и др. Изучение гетероплазмии мутаций митохондриального генома A1555G в гомогенатах пораженной атеросклерозом интимы аорты. *Атеросклероз и дислипидемии* 2013;(3):45–48.
- Silvestri G., Santorelli F.M., Shanske S. et al. A new mtDNA mutation in the tRNA (Leu (UUR)) gene is associated with maternally inherited cardiomyopathy. *Hum Mutat* 1994;3(1):37–43.
- Merante F., Tein I., Benson L., Robinson B.H. Maternally inherited hypertrophic cardiomyopathy due to a novel T-to-C transition at nucleotide 9997 in the mitochondrial tRNA (glycine) gene. *Am J Hum Genet* 1994;55(3):437–46.
- Yu E., Calvert P.A., Mercer J.R. et al. Mitochondrial DNA damage can promote atherosclerosis independently of reactive oxygen species through effects on smooth muscle cells and monocytes and correlates with higher-risk plaques in humans. *Circulation* 2013;128(7):702–12.
- Calvert P.A., Obaide D.R., O'Sullivan M. et al. Association between IVUS findings and adverse outcomes in patients with coronary artery disease: the VIVA (VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis) Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4(8):894–901.
- Stone G.W., Maehara A., Lansky A.J. et al.; PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364(3):226–35.
- Rossmann W., Karwan R.M. Impairment of tRNA processing by point mutations in mitochondrial tRNA (Leu) (UUR) associated with mitochondrial diseases. *FEBS Lett* 1998;433(3):269–74.
- Levinger L., Mörl M., Florentz C. Mitochondrial tRNA 3' end metabolism and human disease. *Nucleic Acids Res* 2004;32(18):5430–41.
- Shanske S., Coku J., Lu J. et al. The G13513A mutation in the ND5 gene of mitochondrial DNA as a common cause of MELAS or Leigh syndrome: evidence from 12 cases. *Arch Neurol* 2008;65(3):368–72.
- Sudo A., Honzawa S., Nonaka I., Goto Y. Leigh syndrome caused by mitochondrial DNA G13513A mutation: frequency and clinical features in Japan. *J Hum Genet* 2004;49(2):92–6.
- Andreu A.L., Bruno C., Shanske S. et al. Missense mutation in the mtDNA cytochrome b gene in a patient with myopathy. *Neurology* 1998;51(5):1444–7.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, ПЕРЕНЕСШИХ ПЕРФОРАЦИЮ ЯЗВЫ

Л.А. Любская, И.Ю. Колесникова, С.А. Масюков

ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздрава России

Контакты: Ирина Юрьевна Колесникова fatco@tvcom.ru

Цель исследования — сопоставление клинических проявлений, особенностей течения и психологического статуса больных при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) с перфорацией язвы в анамнезе и неосложненным течением заболевания.

Материалы и методы. Обследованы 113 больных ЯБДК, в 1-ю группу вошел 61 пациент с неосложненным течением ЯБДК, во 2-ю — 52 больных с перфорацией язвы в анамнезе. Группу сравнения составили 20 больных, перенесших лапаротомию. Выполнялись клиническое обследование, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), суточная рН-метрия, изучение психологического статуса.

Результаты. При неосложненной ЯБДК у 75 % больных наблюдался классический болевой синдром. До перфорации болевой и диспепсический синдромы различались только значимо меньшей выраженностью во 2-й группе, после перфорации болевой синдром регистрировался чаще, был более обширным, не связанным с едой, сходным с таковым у больных со сниженным аппетитом, перенесших лапаротомию (36,5 %). При ЭГДС осложненное течение сопровождалось значимо большей частотой эрозивного эзофагита (21,2 %), гастрита (51,9 %), дуоденита (25,0 %), множественными язвами (28,8 %), более крупными размерами язв. При суточной рН-метрии выраженность гиперацидности во 2-й группе была выше, а циркадные колебания интрагастрального показателя рН — менее выраженными, чем при неосложненном течении заболевания. Выявлена большая частота встречаемости тревожно-депрессивных изменений у больных, перенесших перфорацию язвы.

Заключение. При осложненном течении ЯБДК выраженная монотонная гиперацидность обуславливает распространенные эрозивно-язвенные повреждения гастродуоденальной зоны при относительно слабом болевом синдроме, поздней обращаемости, длительном рубцевании язвы. После перфорации с последующим ушиванием болевой и диспепсический синдромы у пациентов становятся более отчетливыми, что ассоциировано с тревожно-депрессивными изменениями психологического статуса, более ранней обращаемостью и уменьшением сроков рубцевания.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, перфорация, болевой синдром

THE CLINICAL MANIFESTATIONS AND COURSE OF DUODENAL ULCER DISEASE AFTER PERFORATED ULCER

L.A. Lyubskaya, I. Yu. Kolesnikova, S.A. Masyukov

Tver State Medical Academy, Ministry of Health of Russia

Objective: to compare clinical manifestations, course, mental status in duodenal ulcer (DU) patients with a history of perforated ulcer and its uncomplicated course.

Subjects and methods. One hundred and thirteen patients with DU were examined. Group 1 included 61 patients with uncomplicated DU and Group 2 comprised 52 patients with a history of perforated ulcer. A comparison group consisted of 20 patients who had undergone laparotomy. Physical and mental status examinations, esophagogastroduodenoscopy (EGDS), and 24-hour pH-metry were performed.

Results. Classical pain syndrome was observed in 75 % of the patients with uncomplicated DU. Prior to perforation, the pain and dyspeptic syndromes were distinguished only by a significantly lower degree in Group 2; following perforation, the pain syndrome was recorded more frequently, it was more extensive, meal-unrelated, and similar to that in the patients who had undergone laparotomy and had diminished appetite (36.5 %). EGDS showed that the complicated course was accompanied by the significantly higher incidence of erosive esophagitis (21.2 %), gastritis (51.9 %), duodenitis (25.0 %), multiple ulcers (28.8 %), and larger ulcers. 24-hour pH-metry indicated that the level of hyperacidity in Group 2 was higher and the circadian intragastric pH variations were less marked than those in uncomplicated DU. The patients with a history of perforated ulcer showed a high rate of anxiety and depressive changes.

Conclusion. In complicated DU, marked monotonic hyperacidity causes common erosive-ulcerative lesions in the gastroduodenal area in relatively mild pain syndrome, late referrals, and long-term ulcer healing. After perforation followed by wound closure, the pain and dyspeptic syndromes become more pronounced, which is associated with anxiety and depressive changes in the mental status, as well as with early referrals and less healing time.

Key words: duodenal ulcer, perforation, pain syndrome

Введение

Существующие в настоящее время стандарты диагностики и лечения в гастроэнтерологии не предполагают различий в диагностике и лечении больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), перенесших перфорацию дуоденальной язвы и без таковой [1, 2]. Вместе с тем пациенты с перфорацией нередко отличаются от пациентов с неосложненным течением ЯБДК по характеристикам болевого синдрома, частоте рецидивов [3], психологическому статусу [4].

Цель настоящего исследования — сопоставление клинических проявлений, особенностей течения и психологического статуса больных ЯБДК при перфорации язвы в анамнезе и при неосложненном течении заболевания.

Материалы и методы

Обследованы 113 больных ЯБДК в фазе рецидива, подтвержденной эндоскопически (мужчин — 104, женщин — 9; от 18 до 45 лет; средний возраст $36,5 \pm 2,6$ года). Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошел 61 пациент с неосложненным течением ЯБДК (мужчин — 56, женщин — 5; средний возраст $34 \pm 1,9$ года); критерии включения: язвенный анамнез не менее 1 года, отсутствие любых осложнений ЯБДК. Во 2-ю группу вошли 52 больных с перфорацией язвы в анамнезе (мужчин — 48, женщин — 4; средний возраст $37 \pm 2,5$ года; $p > 0,05$); критерии включения: время, прошедшее с момента перфорации (не менее 1 года), отсутствие любых оперативных вмешательств (кроме ушивания язвы). В 1-й группе *Helicobacter pylori*-позитивными были 53 (86,9 %) пациента, а во 2-й — 41 (78,8 %) больной ($p > 0,05$). Все больные получали стандартную противоязвенную терапию (дженерики омепразола, 40 мг в сутки; *Helicobacter pylori*-позитивные — эрадикационную схему, наиболее часто — омепразол, флемоксин солютаб 2000 мг в сутки и кларитромицин 1000 мг в сутки на протяжении 10 дней).

В качестве группы сравнения для сопоставления особенностей болевого и диспепсического синдромов обследовано 20 больных, перенесших 1 год и более назад верхне- или среднесрединную лапаротомию без резекции желудка или гастрэктомии. Мужчин было 17, женщин — 3, средний возраст $36 \pm 2,3$ года ($p > 0,05$). Среди них 13 пациентам выполнялась ревизия органов брюшной полости после проникающего ранения или тупой травмы живота, 5 — в детском возрасте по поводу кишечной непроходимости (инвагинация) и синдрома Ледда, 2 — пластика грыжи белой линии живота.

Работа одобрена этическим комитетом ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздрава России. Получено информированное согласие пациентов на обработку персональных данных.

Всем больным выполнялось клинико-инструментальное обследование. Во 2-й группе болевой и диспепсический синдромы оценивались в текущий момент времени и ретроспективно (до перфорации). Проводилась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), изучались данные суточного интрагастрального мониторинга pH с использованием аппарата «Гастроскан-24» (ЗАО НПП «Исток-Система», г. Фрязино, Московская область) до назначения антисекреторных препаратов. Все пациенты заполняли сокращенный многофакторный опросник для исследования личности (СМОЛ) [5, 6], для оценки депрессии изучалась разность значений показателей по 2-й и 9-й шкалам (индекс «2–9»); для оценки тревоги — разность значений показателей по 7-й и 9-й шкалам (индекс «7–9»). Для индексов «2–9» и «7–9» значения ниже 0 принимались за норму, от 0 до 10 — легкая депрессия/тревога, от 11 до 20 — выраженная депрессия/тревога, от 21 и выше — значительно выраженная депрессия/тревога.

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи компьютерных программ Statistica 5.0 for Windows, Excel for Windows XP Professional. При нормальном распределении признака рассчитывались параметрические критерии — среднее (M , P), стандартная ошибка (m , p), при ненормальном — непараметрические (критерий χ^2). Статистически значимыми считались различия между группами при уровне безошибочного прогноза более 95 % ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Анализ болевого и диспепсического синдромов в динамике у больных ЯБДК, перенесших перфорацию язвы с последующим ушиванием, позволил выявить весьма интересные факты (табл. 1). Так, клинические проявления ЯБДК до перфорации и у пациентов с благоприятным течением заболевания различались лишь количественно, преимущественно за счет тех 27 % пациентов, которые не испытывали болей вовсе. В остальном отмечалось значительное сходство — преобладание локализованных в эпигастрии, преимущественно «голодных» болей, изжоги. Также в целом отмечалась меньшая интенсивность болей во 2-й группе до перфорации. Обращала на себя внимание близкая частота рецидивов в течение года между группами при значительной ошибке среднего во 2-й группе, отражающей выраженный разброс значений данного показателя. В действительности у 14 (26,9 %) пациентов перфорация язвы развивалась на фоне субъективного благополучия, и эти больные никогда не обращались ранее к врачу по поводу жалоб со стороны пищеварительного тракта. В то же время у 9 (17,3 %) пациентов течение заболевания характеризовалось упорным болевым и диспепсическим синдромами, частыми рецидивами (до 3 раз в год), что отражает клинико-патогенетиче-

Таблица 1. Болевой и диспепсический синдромы при ЯБДК и после абдоминальных органосохраняющих оперативных вмешательств, n (%), M ± t

Показатель		Течение ЯБДК			Больные после лапаротомии, n = 20
		неосложненное, n = 61	осложненное перфорацией, n = 52		
			до перфорации	после перфорации	
Локализация боли	Эпигастрий	59 (96,7)	37 (71,2)*	44 (84,6)	15 (75,0)
	Правое подреберье	7 (11,5)	4 (7,7)	7 (13,5)	4 (20,0)
	Левое подреберье	5 (8,2)	3 (5,8)	4 (7,7)	4 (20,0)
	Мезогастрий	0	1 (1,9)	7 (13,5)	5 (25,0)
Связь боли с едой	Натощак	46 (75,4)	18 (34,6)*	18 (34,6)*	6 (30,0)
	После еды	9 (14,8)	4 (7,7)	20 (38,5)*	9 (45,0)
	Нет связи	4 (6,6)	3 (5,8)	8 (15,4)	5 (25,0)
Интенсивность боли	Нет	2 (3,3)	14 (26,9)*	6 (11,5)	4 (20,0)
	Слабая	17 (27,9)	22 (42,3)	18 (34,6)	12 (60,0)
	Умеренная	22 (36,1)	15 (28,8)	23 (44,2)	4 (20,0)
	Интенсивная	20 (32,8)	1 (1,9)*	5 (9,6)*	0
«Тяжесть» в эпигастрии		16 (26,2)	14 (26,9)	24 (46,2)*	10 (50,0)
Тошнота		24 (39,3)	10 (19,2)	15 (28,8)	2 (10,0)
Изжога		52 (85,2)	46 (88,5)	48 (92,3)	3 (15,0) [#]
Снижение аппетита		3 (5,9)	2 (3,8)	19 (36,5)*	2 (10,0) [#]
Частота рецидивов в год		0,9 ± 0,12	0,8 ± 0,34	1,1 ± 0,11	—
Средняя продолжительность рецидива, дней		9,8 ± 0,87	15,2 ± 0,38**, ¹	13,0 ± 0,50**	—

Примечание. * — различие между осложненным и неосложненным вариантами течения ЯБДК по данному показателю статистически значимо ($p_{\chi^2} < 0,05$); ** — различие между осложненным и неосложненным вариантами течения ЯБДК по данному показателю статистически значимо ($p < 0,05$); # — различие между осложненным течением ЯБДК и группой больных после лапаротомии по данному показателю статистически значимо ($p < 0,05$; $p_{\chi^2} < 0,05$); ¹ — средняя продолжительность рецидива у 38 больных с манифестным течением ЯБДК.

скую неоднородность рассматриваемой группы. У больных, позднее перенесших перфорацию язвы, средняя продолжительность рецидива была значимо больше, чем при неосложненном течении. Возможно, это связано с меньшей интенсивностью болевого синдрома и более поздней обращаемостью за медицинской помощью.

Болевой и диспепсический синдромы через 1 год и более после ушивания перфоративной язвы существенно изменились. Более чем вдвое уменьшилось число пациентов, не испытывающих боли. Болевой синдром в значительной мере приобрел черты атипичного: широкая иррадиация болей (мезогастрий, подреберья), более чем у трети — постприандиальные боли, существенно возросла доля больных с интенсивной болью, хотя оставалась значительно меньшей, чем при неосложненном течении ЯБДК. Кроме того, наряду с привычной изжогой появились жалобы на «тяжесть» в эпигастрии — почти у половины боль-

ных, снижение аппетита — у трети пациентов с осложненным течением. В целом болевой и диспепсический синдромы у больных ЯБДК, перенесших перфорацию язвы с последующим ушиванием, были весьма схожи с таковыми у пациентов с лапаротомией в анамнезе. Можно предположить, что спаечная болезнь брюшной полости, развивающаяся после ушивания язвы, накладывает свой отпечаток на особенности клинических проявлений ЯБДК. Представляется важным, что после перфорации частота рецидивов ЯБДК несколько увеличилась, тогда как их продолжительность значимо уменьшилась. По-видимому, объяснением столь разнонаправленных изменений может служить динамика болевого и диспепсического синдромов. Уменьшение малосимптомных вариантов течения ЯБДК и новые неприятные ощущения способствовали более раннему обращению (частота рецидивов почти в 1,5 раза выше, чем до перфорации) и, соответственно, уменьшению сроков рубцевания язвенного дефекта.

Таблица 2. Эндоскопическая картина у больных, перенесших перфорацию ЯБДК и без таковой, n (%)

Показатель		Течение ЯБДК	
		неосложненное, n = 61	осложненное перфорацией, n = 52
Изменение слизистой оболочки пищевода	Катаральный эзофагит	14 (22,9)	26 (50,0)*
	Эрозивный эзофагит	4 (6,6)	11 (21,2)*
Эрозивный гастрит		16 (26,2)	27 (51,9)*
Эрозивный дуоденит		6 (9,8)	13 (25,0)*
Количество язвенных дефектов	1 язва	56 (91,8)	37 (71,2)*
	2 и более язв	5 (8,2)	15 (28,8)*
Средний размер язвенного дефекта, мм		5,2 ± 0,31	6,9 ± 0,11**

Примечание. * — различие между вариантами течения ЯБДК по данному показателю статистически значимо ($p_{\chi^2} < 0,05$); ** — различие между вариантами течения ЯБДК по данному показателю статистически значимо ($p < 0,05$).

При ЭГДС поражение слизистой оболочки пищевода у больных 2-й группы встречалось существенно чаще, чем в 1-й группе (табл. 2). При этом катаральный эзофагит в группе с осложненным течением регистрировался вдвое, а эрозивный эзофагит — почти втрое чаще, чем у пациентов с доброкачественным течением заболевания. Очевидно, выраженное и частое повреждение слизистой пищевода у больных с осложненным течением ЯБДК является причиной высокой выявляемости такого симптома, как изжога. Эрозивный гастрит и дуоденит (плоские эрозии) достоверно чаще выявлялись в группе пациентов с перфорацией в анамнезе, чем при неосложненном течении ЯБДК. Кроме того, при осложненном течении ЯБДК чаще отмечались множественные и крупные язвенные дефекты слизистой оболочки, тогда как при неосложненном — одиночные язвенные поражения меньших размеров. У больных с перфорацией в анамнезе значимо чаще выявлялась локализация язвы на задней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки.

У больных ЯБДК с перфорацией в анамнезе были зарегистрированы более низкие значения pH в теле желудка как в среднем за сутки, так и в дневные и ночные часы по сравнению с неосложненным течением заболевания (табл. 3). Кроме того, если в 1-й группе дневная продолжительность гиперацидности была значимо короче ночной, то при осложненном течении ЯБДК наблюдалась выраженная и монотонная гиперацидность, т. е. отсутствие колебаний pH в течение суток, что может объяснять маловыраженный болевой синдром.

В антральном отделе желудка у пациентов обеих групп отмечена декомпенсация ощелачивания, однако между группами выявлены существенные различия. При неосложненном течении заболевания продолжительность закисления в течение суток не различалась, но средний ночной pH был достоверно выше среднего

дневного. Это свидетельствует о тяжелых нарушениях антрального ощелачивания при сохранении нормальной циркадной динамики антральной кислотности. У больных с перфорацией язвы в анамнезе гиперацидность в антруме была в целом тяжелее. Кроме того, дневное и ночное значения pH в этой группе больных значимо не различались, зарегистрировано достоверное увеличение продолжительности декомпенсации ощелачивания в ночное время. Иначе говоря, суточная динамика антрального показателя pH при осложненном течении ЯБДК была аномальной — снижение ощелачивания с катастрофическим закислением в ночное время. У больных ЯБДК с перфорацией язвы в анамнезе отмечено угнетение дуоденогастрального рефлюкса, в особенности в ночное время, что может способствовать выраженной и стойкой декомпенсации антрального ощелачивания в этой группе.

При анализе данных СМОЛ в 1-й группе легкая степень депрессии выявлена у 8 (13,1 %) больных, средняя — у 2 (3,3 %), тяжелой депрессии не зарегистрировано ни в одном случае. Во 2-й группе также не было обнаружено тяжелой депрессии, легкая степень депрессии выявлена у 24 (47,1 %; по отношению к 1-й группе $p_{\chi^2} < 0,05$), а среднетяжелая — у 6 (11,8 %; по отношению к 1-й группе $p_{\chi^2} > 0,05$) больных. Тревога легкой и средней степени зарегистрирована у 10 (16,4 %) и 3 (4,9 %) больных 1-й группы соответственно. Во 2-й группе выявлено 22 (42,3 %; по отношению к 1-й группе $p_{\chi^2} < 0,05$) пациента с легкой тревогой, 8 (15,4 %; по отношению к 1-й группе $p_{\chi^2} > 0,05$) — со среднетяжелой и 2 (3,8 %; по отношению к 1-й группе $p_{\chi^2} > 0,05$) — с выраженной тревогой.

Заключение

Таким образом, выявлены важные различия в особенностях клинических проявлений и течения ЯБДК у пациентов, перенесших перфорацию язвы с после-

Таблица 3. Показатели pH и дуоденогастрального рефлюкса у больных в зависимости от варианта течения ЯБДК ($M \pm m$, $P \pm p$)

Показатель		Течение ЯБДК	
		неосложненное, $n = 61$	осложненное перфорацией, $n = 52$
pH тела желудка	средний	$2,0 \pm 0,07$	$1,6 \pm 0,06^*$
	день	$2,1 \pm 0,06$	$1,6 \pm 0,06^*$
	ночь	$1,8 \pm 0,05^{\#}$	$1,6 \pm 0,05$
Длительность pH < 1,6 в теле желудка, %	средняя	$64 \pm 2,4$	$77 \pm 2,3^*$
	день	$60 \pm 1,9$	$76 \pm 2,2^*$
	ночь	$70 \pm 1,4^{\#}$	$79 \pm 1,8^*$
Длительность с pH < 2,0 в антруме, %	средняя	$56 \pm 2,2$	$69 \pm 1,9^*$
	день	$57 \pm 2,1$	$64 \pm 2,4^*$
	ночь	$53 \pm 2,7$	$73 \pm 2,5^{*,\#}$
Продолжительность дуоденогастрального рефлюкса, %	средняя	$25 \pm 1,7$	$8 \pm 0,9^*$
	день	$19 \pm 1,5$	$10 \pm 1,1^*$
	ночь	$27 \pm 1,9$	$8 \pm 0,9^*$

Примечание. * — различие между вариантами течения ЯБДК по данному показателю статистически значимо ($p < 0,05$); $\#$ — различие между дневным и ночным значением в пределах своего варианта статистически значимо ($p < 0,05$).

дующим ушиванием. У обсуждаемых больных высокая и монотонная гиперацидность как в теле желудка, так и в антральном отделе способствует, с одной стороны, стертому, невыраженному болевому синдрому. С другой — более агрессивному течению заболевания с деструктивными осложнениями, более крупными язвенными дефектами.

В то же время перенесенное оперативное вмешательство существенно изменяет как особенности болевого и диспепсического синдромов, так и, очевидно, психологический статус пациентов. Симптоматика спаячной болезни брюшной полости наряду с тревожно-депрессивными расстройствами существенно уменьшает долю бессимптомных больных, что способствует более ранней обращаемости к врачу и уменьшению сроков рубцевания язвенного дефекта, хотя последние значимо отличаются от таковых в группе с неосложненным течением заболе-

вания. Можно предположить, что включение в комплекс лечебных мероприятий терапии спаячной болезни, коррекция актуального психического статуса способны существенно уменьшить абдоминальный дискомфорт при осложненном течении ЯБДК.

Следовательно, пациенты с перфорацией ЯБДК в анамнезе имеют выраженные клинико-патогенетические особенности как до перфорации язвы, так и после этого. В определенной степени перфорация с последующим ушиванием приводит к патоморфозу заболевания, более манифестному течению и повышению настороженности пациентов к испытываемым неприятным ощущениям. Вместе с тем значимые тревожно-депрессивные расстройства могут ухудшать комплаенс и социальную адаптацию пациентов, вторично снижать качество их жизни, что нуждается в дополнительном изучении.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (4-е Московское соглашение) приняты X съездом НОГР 5 марта 2010 года. Экспер клин гастроэнтерол 2010;(5):113–8.
2. Ивашкин В.Т. Гастроэнтерология: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
3. Афендулов С.А., Журавлев Г.Ю., Краснолуцкий Н.А. Лечение прободной язвы. М.: ФГУП ИПЦ «ФИНПОЛ», 2005.
4. Утешев Н.С. Лечение больных с перфоративными пилорoduodenальными язвами. Хирургия. Журн им. Н.И. Пирогова 2003;(12):48–51.
5. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Рожанец Р.В. Методика многопрофильного исследования личности: учебное пособие. М.: Медицина, 1976.
6. Рутгайзер Я.М. Возможности использования клинико-психологических методов в гастроэнтерологии. Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол 1997;7(6):38–45.

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

И.В. Медяникова

ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России

Контакты: Ирина Владимировна Медяникова mediren@gmail.com

По мере течения гестации во всех звеньях системы гемостаза происходят изменения, направленные на компенсацию затрат в связи с развитием плода. Активация системы гемостаза при беременности создает преморбидный фон для тромбогеморрагических осложнений. Одним из обязательных этапов диспансерного ведения беременных является гемостазиологическое исследование. Алгоритм диагностики гестационных нарушений системы гемостаза направлен на решение следующих задач: выявление причин гемокоагуляционных расстройств, определение риска тромбогеморрагических нарушений, профилактика акушерских осложнений, контроль противотромботической терапии. Мониторинг системы гемостаза у беременных строится от оценочных методов к специальным и включает 3 этапа: начальный, расширенный и дифференциальный. Сначала определяется необходимость расширенного исследования системы гемостаза и в зависимости от выявленных изменений конкретизируется направление поиска дефектного звена. Интерпретация лабораторных тестов с учетом анамнеза женщины и гестационного срока беременности лежит в основе своевременной диагностики, адекватной лечебной тактики и эффективной профилактики гестационных осложнений.

Ключевые слова: система гемостаза, беременность, коагулограмма, лабораторная диагностика

HEMOSTASIOLOGICAL MONITORING DURING PREGNANCY

I. V. Medyanikova

Omsk State Medical Academy, Ministry of Health of Russia

As gestation progresses, all hemostatic components show changes aimed at compensating for the expenditures associated with fetal development. Activation of the hemostatic system during pregnancy creates a premorbid background for thrombotic and hemorrhagic complications. Hemostasiological examination is one of the compulsory dispensary management stages for pregnant women. An algorithm for the diagnosis of pregnancy-associated disorders in the hemostatic system is to solve the following problems: to identify the causes of hemocoagulation disorders, to determine the risk of thrombotic and hemorrhagic disorders, to prevent obstetric complications, and to monitor antithrombotic therapy. Hemostatic monitoring in pregnant women is based on rating and special methods and includes 3 stages: early, extended, and differential. The need for extended hemostatic examination is first determined and the direction of a search for a defective component is concretized in relation of the changes found. Interpretation of laboratory test values in terms of a female medical history and gestational age underlies the timely diagnosis, adequate treatment policy, and effective prevention of gestational complications.

Key words: hemostatic system, pregnancy, coagulogram, laboratory diagnosis

Введение

Активация системы гемостаза во время беременности создает преморбидный фон для тромбогеморрагических осложнений. Нарушения гемостаза повышают риск тяжелых кровотечений при родах и кесаревом сечении. При хирургических вмешательствах на фоне тромбоцитопении и тромбоцитопатии (даже при тщательной остановке кровотечения) возможны кровотечения, в том числе отсроченные. То же наблюдается и при дефиците факторов свертывания. Кроме того, после травм у пациенток с нарушениями гемостаза могут развиваться отсроченные кровотечения, нередко появляются обширные гематомы [1, 2].

Известно, что осложнения второй половины беременности являются следствием реализации плацентарной ишемии с нарушением функционирования

эндотелия и мультисистемным ответом материнского организма. В основе дезадаптации плацентарного кровообращения лежит развитие генерализованной микроангиопатии и тромбофилии вследствие сердечно-сосудистых, инфекционно-септических, иммунных, метаболических и генетических факторов [3].

Открытие в 1987 г. антифосфолипидного синдрома (АФС) и целого ряда генетических дефектов системы гемостаза, предрасполагающих к тромбозу, привело к пересмотру патогенеза многих акушерских осложнений, включая невынашивание беременности, замедленный рост плода, антенатальную гибель, преэклампсию, преждевременную отслойку плаценты [4].

В акушерской практике наибольшую опасность представляют скрытые дефекты гемостаза, которые, будучи недиагностированными, вполне могут стать

причиной неблагоприятного исхода гестации. Беременность у женщин с наследственными дефектами гемостаза может протекать без выраженных тромбогеморрагических нарушений. Однако присоединение вирусных инфекций, обострение хронических экстрагенитальных заболеваний, сопровождающихся синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, могут привести к истощению коагуляционного потенциала [5, 6].

Одним из обязательных этапов обследования во время беременности является гемостазиологическое исследование. Интерпретация лабораторных тестов с учетом гестационного срока лежит в основе своевременной диагностики и адекватной лечебной коррекции акушерских осложнений. В настоящее время отсутствуют оценивающие нормативы физиологической гестации, существует потребность в обобщении и дополнении разрозненных данных по лабораторным показателям. Эти знания необходимы для оптимизации диспансерного наблюдения беременных и эффективной профилактики гестационных осложнений.

Гестационные изменения гематологических показателей

Изменения в системе гемостаза во время беременности являются физиологическими и связаны с появлением маточно-плацентарного круга кровообращения. По мере прогрессирования гестации во всех звеньях свертывающей системы крови происходят изменения, направленные на поддержание равновесия в системе гемостаза. Данный процесс обусловлен различными факторами и представляет собой приспособительную реакцию организма беременной на компенсацию затрат в связи с развитием плода. У беременных со сроком гестации увеличивается потенциал свертывания крови, что способствует качественной подготовке женщины к возможным нарушениям системы гемостаза во время беременности, родов и раннего послеродового периода [7, 8].

Гестационный период сопровождается усилением кроветворения, увеличением объема плазмы в 3 раза, а также изменением содержания форменных элементов и гемоглобина. Увеличение объема циркулирующей крови и количества эритроцитов обеспечивает достаточное кровоснабжение фетоплацентарной системы и улучшает переносимость кровопотери при родах.

Большой по сравнению с увеличением массы эритроцитов прирост плазмы приводит к снижению уровня гемоглобина и гематокрита. Развивается так называемая физиологическая анемия беременных — снижение уровня гемоглобина (до 110 г/л) и гематокрита (до 32 %). Увеличение гематокритного числа выше 38 % свидетельствует об относительной гиповолемии, а его снижение ниже 32 % требует оценки самих эритроцитов. При беременности изменяется не только количе-

ство красных клеток крови, но и их форма и размер. Насыщаемость эритроцитов гемоглобином при этом существенно не меняется. Увеличение размера самих клеток и усиление их агрегации изменяет реологические свойства крови, повышая ее вязкость.

Увеличение объема циркулирующей крови у беременных сопровождается повышением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 30–40 мм/ч. В I триместре беременности СОЭ в среднем составляет 15 мм/ч, во II триместре — 25 мм/ч, в III триместре — 40 мм/ч. Значительное увеличение СОЭ при этом зависит от изменения соотношения белковых фракций плазмы крови и относительного увеличения концентрации глобулинов. Учитывая это, данный показатель теряет свое клинико-диагностическое значение в качестве маркера острого воспаления у беременных.

При беременности возможно повышение уровня лейкоцитов в среднем на 20 %. Определенные изменения происходят при этом и в лейкоцитарной формуле: снижается число и процент эозинофилов, увеличивается абсолютное число и процент миелоцитов и палочкоядерных нейтрофилов, умеренно снижается процентное содержание и число лимфоцитов, возрастает абсолютное число сегментоядерных нейтрофилов.

Количество тромбоцитов во время физиологической беременности меняется неоднозначно, в 5–7 % случаев имеет место умеренная тромбоцитопения. Уменьшение числа тромбоцитов может быть связано со снижением продолжительности их жизни и повышенным потреблением в периферическом кровообращении.

Прогрессирование физиологической гестации сопровождается ростом содержания прокоагулянтов и снижением активности факторов фибринолитической системы. К моменту родов удваиваются концентрации фибриногена, протромбина, проконвертина, фактора VIII, фактора Хагемана. Уровни проакцелерина и фактора IX во время гестации остаются неизменными, а показатели ряда антикоагулянтов (альфа-2-макроглобулина и антитромбина III (АТ III)) повышаются незначительно.

Концентрация протромбина в начале беременности не претерпевает выраженных изменений. В конце III триместра беременности отмечается повышение протромбинового времени (ПВ), что свидетельствует о повышении генерации тромбина и активации внешнего пути свертывания крови. Этот процесс прогрессивно растет с увеличением сроков беременности, сохраняется высоким во время родов и снижается в течение первых нескольких суток послеродового периода.

Параллельно повышению концентрации фибриногена и активности внешнего пути коагуляции во II и III триместре повышается активность внутреннего механизма свертывания крови, что находит отражение

в укорочении активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).

Плацента является богатым источником ингибиторов тканевого активатора плазминогена, которые тормозят активность фибринолиза, их уровень особенно увеличивается в III триместре беременности и при родах.

К концу беременности наблюдается резкое снижение фибринолитической активности, но, несмотря на это, по мере развития беременности повышается содержание в плазме основного фактора фибринолиза — плазминогена. Увеличение концентрации плазминогена возникает в результате снижения активности его активаторов. Снижение синтеза и высвобождения активаторов плазминогена приводит к снижению фибринолиза.

Изменения в звене ингибиторов свертывания и фибринолиза отражают процессы, происходящие в остальных звеньях системы гемостаза. К основным ингибиторам относятся АТ III, альфа-2-антиплазмин, альфа-1-антитрипсин, протеин С. Все ингибиторы являются белками, обладающими способностью ингибировать 2 или более факторов свертывания фибринолиза и систему комплемента. Наибольшей активностью обладает АТ III. По мере развития беременности происходит постепенное снижение активности АТ III.

Повышение в III триместре беременности уровня дериватов фибриногена — продуктов деградации фибрина (ПДФ) и фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) указывает на интенсификацию процессов внутрисосудистого свертывания крови, по-видимому, в маточно-плацентарном кровотоке. Содержание D-димера в сыворотке крови растет по мере увеличения срока гестации, а также при родах и остается повышенным в течение 3–4 суток после родов.

Таким образом, физиологически протекающая беременность с возрастанием гестационного срока сопряжена с адаптационной перестройкой в системе гемостаза, характеризующейся повышением общего коагуляционного потенциала крови и напряжением состояния антикоагулянтной защиты. Данные гемостазиологические изменения создают условия для развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Различные патологические состояния (инфекционно-воспалительные, аутоиммунные и др.) являются дополнительными факторами, способствующими прогрессированию гемостазиологических изменений [8, 9].

Алгоритм диагностики нарушений системы гемостаза у беременных

На основании установленных с учетом гестационного срока перцентильных диапазонов нормативов гемостазиограммы (таблица) предложен метод оценки, анализа и интерпретации результатов ис-

следования гемостаза у беременных. За границы статистической нормы приняты показатели (10–90-го перцентиля) системы гемостаза женщин с неосложненным течением беременности, родов, дети которых имели удовлетворительное состояние при рождении и физиологическое течение неонатального периода.

Цель анализа — определить, попадают ли те или иные данные пациента (группы пациентов) в интервал статистической нормы. Если исследуемые значения попадают в интервал «выше нормы» (> 90-го перцентиля) или «ниже нормы» (< 10-го перцентиля), то эти показатели являются отличающимися для данной популяции и в первую очередь нуждаются в изучении и/или коррекции.

Мониторинг системы гемостаза у беременных включает 3 этапа: начальный, расширенный и дифференциальный.

Начальный этап — скрининг гемостазиологического контроля включает показатели вязкости и скрининговые тесты коагулограммы: уровень гемоглобина, гематокрита, число тромбоцитов, эритроцитов, СОЭ, время кровотечения, протромбиновый индекс, концентрацию фибриногена.

Цель — определить необходимость расширенного исследования системы гемостаза у беременных.

Уровень лаборатории: клинические лаборатории родовспомогательных учреждений всех уровней, лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) I–III уровней.

Показания: выполняют всем беременным до 12 нед, в 20–22 нед, 30–32 нед и перед родоразрешением.

Интерпретация результатов:

1. Значения всех показателей не отличаются от нормы, отсутствие жалоб, анамнестических указаний и клинических симптомов, отражающих угрозу прерывания беременности, — нет нарушений гемостаза, способных оказать влияние на течение беременности.

2. Значения всех показателей не отличаются от нормы при наличии жалоб, анамнестических указаний или клинических симптомов, отражающих угрозу прерывания беременности, — необходимо в плановом порядке расширить объем исследований.

3. Значения всех показателей отличаются от нормы, независимо от наличия жалоб, анамнестических указаний и клинической симптоматики — расширение объема исследований гемостаза по экстренным показаниям, имеются нарушения, которые могут привести к репродуктивным потерям.

4. Значения 1, 2, 3 или 4 показателей отличаются (или не отличаются) от нормы — плановое расширение объема исследований, имеющейся информации недостаточно для принятия диагностического решения и определения объема корректирующей терапии.

Расширенный этап дополняет скрининговое исследование гемостазиологического контроля, включа-

Центильные таблицы основных показателей гемостаза у женщин в течение неосложненного гестационного периода

Показатели	M	Confidence		Me	Min	Max	Percentile				SD
		−95 %	+95 %				10 %	25 %	75 %	90 %	
I триместр											
Гемоглобин	123	123	124	124	103	134	115	121	127	130	5,3
Тромбоциты	264	262	267	263	216	313	220	256	268	280	22
АЧТВ	33,3	33	33,5	33,2	28	38,9	30	31	35,2	36	2,7
ПВ	11,9	11,8	11,9	11,8	10,7	13,2	11	11,5	12,3	13	0,5
ТВ	14,5	14,4	14,6	14,4	12,2	17	13	13,5	14,5	15	0,8
Фибриноген	3	3	3,1	3	2,3	4,1	2,5	2,8	3,2	3,5	0,3
РФМК	2,5	2,5	2,6	2,5	0,5	4,9	1,5	1,8	3,2	3,5	1,8
II триместр											
Гемоглобин	118	118	119	119	100	132	110	116	123	125	6,5
Тромбоциты	265	264	267	262	224	308	240	255	278	290	18
АЧТВ	32,1	31,8	32,3	32,1	26	38,2	28	30,1	33,5	35	2,6
ПВ	11,1	11,1	11,2	11,2	10	12,3	10	10,8	11,5	12	0,5
ТВ	14,6	14,5	14,7	14,7	12,1	17,6	13	14	15,1	16	1,2
Фибриноген	3,7	3,7	3,8	3,7	2,9	4,8	3	3,2	3,7	4	0,4
РФМК	4	3,9	4,1	3,6	2,5	7,3	3,5	4,5	5,6	7	1,1
III триместр											
Гемоглобин	113	113	114	114	95	126	105	111	118	120	6,5
Тромбоциты	267	266	269	268	223	305	230	250	271	280	17
АЧТВ	30,6	30,4	30,9	30,3	25,2	37,4	26	28,4	32,8	34	2,9
ПВ	10,6	10,5	10,6	10,5	9,5	11,9	9	10,1	10,9	11	0,5
ТВ	15,8	15,7	15,9	15,8	12,7	18,8	14	15,2	16,3	17	1,6
Фибриноген	4	3,9	4	4	2,9	5,2	3	3,5	4,1	4,5	0,5
РФМК	7	6,8	7,1	6,8	3,5	11,8	4,5	5	8,2	10	1,8

Примечание. M – среднее; Confidence – доверительный интервал; Me – медиана; Min – минимальное значение; Max – максимальное значение; SD – среднеквадратическое отклонение; Percentile – процентиля.

ет результаты начального этапа, а также показатели внутреннего и внешнего механизмов свертывания (АЧТВ, ПВ, международное нормализованное отношение, тромбиновое время (ТВ)) и маркеры активации внутрисосудистого свертывания и фибринолиза (ПДФ, РФМК, D-димер).

Цель – исключить выраженные отклонения системы гемостаза или конкретизировать направление поиска дефектного звена.

Уровень лаборатории: клинические лаборатории родовспомогательных учреждений, ЛПУ II–III уровней.

Показания:

- отклонение от нормы значений показателей начального этапа;
- наличие состояний, указывающих на нарушение системы гемостаза: пароксизмальная ночная гемоглобинурия; тромбоцитопения или тромбоцитоз; циркуляция антител, ассоциированных с АФС; наличие личного (или наследственного) тромботического (или геморрагического) анамнеза;
- сопутствующая экстрагенитальная патология: онкопатология; заболевания крови и гепатобилиарной си-

стемы; инфекционные заболевания (острые или 3 и более очагов хронической инфекции); заболевания сердечно-сосудистой системы; заболевания эндокринной системы;

— отягощенный акушерский анамнез: бесплодие, привычное невынашивание беременности; перинатальные потери; преждевременная отслойка плаценты; преэклампсия;

— осложнения настоящей беременности: индуцированная беременность, экстракорпоральное оплодотворение; синдром гиперстимуляции яичников; неразвивающаяся беременность; ранний токсикоз средней и тяжелой степени; рецидивирующая угроза прерывания беременности; предлежание плаценты; многоводие; крупный плод; перенашивание; многоплодная беременность; преэклампсия; замедленный рост плода; преждевременные роды; антенатальная гибель плода; преждевременная отслойка плаценты;

— другие состояния: возраст беременной старше 35 лет; никотиновая, алкогольная, наркотическая зависимость; гормональная терапия; длительная иммобилизация; послеоперационный период; противотромботическая терапия.

Интерпретация результатов:

1. Нет значительных дефектов большинства плазменных компонентов гемостаза (за исключением фактора XIII, дефицит которого в этих тестах не проявляется) — значения показателей АЧТВ и ПВ не отличаются от нормы.

2. Геморрагические нарушения: а) показатель времени кровотечения удлинён и снижена агрегация тромбоцитов — после исключения приема ацетилсалициловой кислоты и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) необходимо исследовать уровень фактора Виллебранда (vWF); б) показатель АЧТВ изолированно удлинён — необходимо измерить уровень факторов VIII, IX, XI, XII, а также их ингибиторов; в) показатель ПВ изолированно удлинён — дефицит фактора VII; г) показатели АЧТВ и ПВ удлинены при нормальном уровне фибриногена, ТВ, тромбоцитов — необходимо измерить уровень витамин К-зависимых факторов II, X, V.

3. Тромботические состояния: а) показатели АЧТВ, ПВ, ТВ укорочены — гиперкоагуляция (за исключением случаев циркуляции антител, ассоциированных с АФС); б) показатель фибриногена повышен — активация свертывания крови; в) показатели ПДФ, РФМК повышены, что свидетельствует о тромбинемии; г) показатель D-димера повышен — маркер тромбинемии и плазминемии.

Дифференциальный этап дополняет коагулограмму, включает результаты расширенного этапа, а также показатели в зависимости от изменений, выявленных на предыдущих этапах: уровень плазменных коагуляционных факторов (II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII), физиологических антикоагулянтов (АТ III, протеины С и S), показатели функциональной активности тромбо-

цитов (индуцированная агрегация тромбоцитов, vWF), маркеры аутоиммунных и метаболических дисфункций (АФС, ревматоидный артрит, сахарный диабет, гипертриглицеридемия, гипергомоцистеинемия). По показаниям проводится молекулярно-генетическое исследование [3, 5, 6].

Цель — уточнить причины и механизмы нарушений системы гемостаза.

Уровень лаборатории: специализированные лаборатории гемостаза родовспомогательных учреждений, ЛПУ III уровня.

Показания: диагностика причин геморрагических или тромбофилических состояний; определение объема корригирующей терапии.

Интерпретация результатов:

1. Геморрагические нарушения: а) характерно сочетание отдельных нарушений компонентов системы гемостаза, которые, потенцируя друг друга, способствуют развитию геморрагического синдрома; б) основные причины связаны с наследственным или приобретенным дефицитом плазменных коагуляционных факторов и/или нарушением функции тромбоцитов; в) могут быть спровоцированы приемом лекарственных препаратов (оральные антикоагулянты, гепарин, фибринолитики, ацетилсалициловая кислота, НПВС).

2. Тромботические состояния: а) характерны нарушения в системе протеина С (дефицит протеина С, мутация Лейдена), дефицит протеина S, дефицит АТ III, циркуляция антител, ассоциированных с АФС, гипер-агрегация тромбоцитов, гипервязкость крови, гипер-активность фактора VIII, нарушения фибринолитической активности плазмы крови; б) основные причины связаны с наследственной или приобретенной недостаточностью ингибиторов свертывания и/или аномалией коагуляционных протеинов; в) могут быть вторичны по отношению к системным нарушениям — инфекционный процесс, аутоиммунные состояния, метаболические расстройства (АФС, ревматоидный артрит, сахарный диабет, гипертриглицеридемия, гипергомоцистеинемия) [5, 10, 11].

Контроль антикоагулянтной терапии

Лабораторный контроль антикоагулянтной терапии низкомолекулярными гепаринами включает определение концентрации D-димера и/или РФМК. Также необходим регулярный контроль других показателей крови: фибриноген, число тромбоцитов, АТ III, печеночные трансаминазы, протеины крови. При нормальных показателях гемостаза контроль выполняют каждые 4 нед, при их отклонении от нормы — ежедневно до нормализации. При назначении низкомолекулярных гепаринов в профилактических дозах контроль хронометрических показателей, отражающих степень гипокоагуляции, как правило, не проводят.

Лабораторный контроль антикоагулянтной терапии нефракционированным гепарином осуществляют

через 30 мин после внутривенного введения или через 4 ч после подкожного введения препарата. Уровень АЧТВ определяют каждые 4 ч, пока дважды не будет обнаружено его удлинение в 1,5–2 раза, после этого АЧТВ исследуют 1 раз в сутки. Каждые 3 дня необходим контроль числа тромбоцитов крови. Контроль АТ III в плазме помогает установить причину недостаточной эффективности нефракционированного гепарина при дефиците АТ III.

Заключение

Таким образом, алгоритм диагностики нарушений гемостатических функций строится от простого к сложному, от оценочных методов к специальным. Гемостазиологический контроль во время беременности должен быть направлен на решение следующих задач: 1) мониторинг функционального состояния системы гемостаза в динамике гестационного процесса; 2) скрининг и выделение беременных группы высокого риска по развитию тромбгеморрагических осложнений; 3) определение причин коагуляционных нарушений при настоящей беременности; 4) профилактика акушерских осложнений, ассоциированных с АФС

и тромбофилическими состояниями (невынашивание беременности, замедленный рост плода, преэклампсия, отслойка плаценты, антенатальная гибель плода); 5) контроль безопасности и эффективности терапии антикоагулянтами, антиагрегантами и средствами заместительной терапии.

Не следует забывать, что нарушения системы гемостаза часто протекают бессимптомно и могут развиваться на уровне разных звеньев свертывающей системы. В связи с этим у беременной выясняют, не было ли кровоточивости после операций или травм, требовалась ли трансфузионная терапия. Тромбоцитопения и тромбоцитопатия обычно проявляются кровотечениями, например носовым, желудочно-кишечным, меноррагией. Такие кровотечения возникают самопроизвольно или после незначительных повреждений. Поэтому при отсутствии тщательно собранного анамнеза результаты коагулограммы могут быть малоинформативны.

Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ и при государственной поддержке молодых российских ученых, МК-163.2011.7.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Долгов В.В., Свирин П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.—Тверь: Триада, 2005.
2. Момот А.П. Принципы и алгоритмы клиничко-лабораторной диагностики нарушений гемостаза. Барнаул: АГМУ, 2004.
3. Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром — иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. М.: Триада-Х, 2007.
4. Макацария А.Д. Тромбгеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. М.: МИА, 2011.
5. Медяникова И.В., Гудинова Ж.В. Распространенность генетических полиморфизмов, ассоциируемых с тромбгеморрагическими и сосудистыми осложнениями гестационного периода, в когорте беременных женщин российской популяции. Акуш гинекол 2012;(4):10–5.
6. Маринкин И.О., Белоусова Т.В., Плюшкин В.А. Роль нарушений в системе гемостаза и полиморфизма генов в патологии гестационного процесса и перинатального периода. Вестн Новосибир гос ун-та. Биология, клин мед 2011;9(4): 106–10.
7. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001.
8. Яшук А.Г., Масленников А.В., Тимершина И.Р. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при беременности: признаки нормы и патологии. Рос вестн акуш-гинекол 2010;4(10): 17–9.
9. Макацария А.Д. Системные синдромы в акушерско-гинекологической клинике. М.: МИА, 2010.
10. Медяникова И.В., Кравченко Е.Н. Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития осложнений беременности. Журн акушерства и женских болезней 2010;LIX(6):108–13.
11. Озолина Л.А., Лапина И.А., Игнатченко О.Ю. и др. Гипергомоцистеинемия и репродуктивная функция. Вестн Рос гос мед ун-та 2010;(4):46–9.

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ НА ФОНЕ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ: КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Е.Ю. Пономарева, Н.М. Никитина, С.В. Ландфанг

Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Контакты: Елена Юрьевна Пономарева ponomareva_elena1@mail.ru

В статье представлены 2 наблюдения, демонстрирующие закономерности и особенности течения инфекционного эндокардита на фоне гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, диагностические трудности, коморбидные состояния, анализ ошибок и исход заболевания.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

INFECTIVE ENDOCARDITIS IN THE PRESENCE OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY: CLINICAL CASES

Ye. Yu. Ponomareva, N.M. Nikitina, S.V. Landfang

*Department of Hospital Therapy, Faculty of Therapeutics,
V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia*

The paper describes 2 cases that demonstrate the patterns and specific features of infective endocarditis in the presence of hypertrophic obstructive cardiomyopathy, diagnostic difficulties, comorbidities, as well as error analysis and a disease outcome.

Key words: infective endocarditis, hypertrophic obstructive cardiomyopathy

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), характеризующаяся генетическими нарушениями в кардиомиоцитах и асимметричной гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) [1–3], осложняется инфекционным эндокардитом (ИЭ) в 3–10 % случаев [4]. Вероятность развития ИЭ на фоне ГКМП в течение 10 лет составляет 5 %, т.е. это редкое заболевание даже при наличии обструкции выносящего тракта [5, 6]. Тем не менее присоединение ИЭ к обструктивной ГКМП ухудшает ее течение и может стать причиной смерти пациента [1, 6, 7]. В литературе представлены преимущественно единичные описания ИЭ на фоне ГКМП [6–8].

С 2006 по 2011 г. среди 184 больных с ИЭ, госпитализированных в Областную клиническую больницу г. Саратова, мы наблюдали 2 случая на фоне обструктивной ГКМП (1,08 %). Одно наблюдение представляет собой классическое развитие ИЭ митрального клапана на фоне обструктивной ГКМП, течение которого осложнилось эмболией сосудов головного мозга с развитием инсульта. ГКМП диагностирована впервые при госпитализации, практически одновременно с ИЭ. В результате антибактериальной терапии нормализовалась температура тела, уменьшились проявления сердечной недостаточности, неврологический дефицит.

Второе наблюдение — редкое сочетание коморбидных состояний: развитие ИЭ на митральном и аортальном клапанах у 33-летнего больного с обструктивной ГКМП, диагностированной пятью годами ранее, на фоне внутривенной наркомании, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)/синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), хронического вирусного гепатита с неблагоприятным исходом.

Приводим описание клинических случаев.

Больной М. (48 лет) госпитализирован 22.08.11 в пульмонологическое отделение Областной клинической больницы с правильным диагнозом: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в связи с наличием одышки смешанного характера при быстрой ходьбе и подъеме на 2–3-й этажи, возникшей около 3 лет назад, непродолжительного продуктивного кашля и длительного курения в анамнезе. В течение 5–6 лет больной отмечает повышение артериального давления (АД) до 150/100 мм рт. ст. В конце июня 2011 г. пациент перенес удаление зуба, рана зажила через 10 дней после экстракции. Через 1 мес внезапно возникли боль и припухлость в левом грудинно-реберном сочленении, боль в левом плечевом суставе. В поликлинике по месту жительства диагностирован синдром Титце, проведено лечение

диклофенаком (инъекции и мазь), после чего все симптомы исчезли. Дважды за указанный период времени отмечены кратковременные (1–2 дня) эпизоды фебрильной (до 40 °С) лихорадки с ознобом. Температура тела снижалась после приема жаропонижающих средств, что было установлено позднее, при дополнительном расспросе больного. Во время обследования на электрокардиограмме (ЭКГ) были зафиксированы очаговые изменения в области перегородки, верхушки и боковой стенки ЛЖ. С подозрением на инфаркт миокарда больной был госпитализирован в центральную районную больницу, где впервые выполнена эхокардиография (ЭхоКГ). По ее результатам констатируется выраженная асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП) (толщина 2 см), умеренная дилатация левого предсердия. Тем не менее в диагнозе это не нашло отражения. Инфаркт миокарда не подтвержден, диагностирована гипертоническая болезнь II стадии, I степень АГ, III степень риска (высокая); одышка расценена как вероятное проявление ХОБЛ (единственным основанием для такой трактовки было, по-видимому, указание на длительное курение, так как клинических и инструментальных признаков бронхиальной обструкции не выявлено). Рекомендовано обследование в областном стационаре. В отделении пульмонологии диагноз ХОБЛ опровергнут уже при первичном осмотре и знакомстве с документацией, а позже при спирографии, параметры которой соответствовали норме. При осмотре отмечено удовлетворительное состояние пациента, при объективном исследовании, за исключением признаков гипертрофии ЛЖ, патологии не выявлено. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 78 уд/мин, АД 130/80 мм рт. ст. Диагностирована обструктивная ГМКП, рекомендовано продолжить лечение в условиях кардиологического отделения. На 2-е сутки пребывания в стационаре отмечено однократное повышение температуры тела до 40 °С с ознобом, в клиническом анализе крови: лейкоциты — 7,4 тыс. в 1 мл, палочкоядерные нейтрофилы — 11 %. В целях выяснения причины лихорадки выполнена рентгенография легких: очаговых и инфильтративных изменений не найдено; при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости патологии не выявлено, в общем анализе мочи также изменений не обнаружено. Несмотря на трудности с объяснением причины лихорадки, назначена антибактериальная терапия левофлоксацином (авелокс 400 мг/сут per os), температура тела снизилась до нормы. На 7-е сутки пребывания в стационаре (28.08.11) во время прогулки больной внезапно потерял сознание, после его восстановления развились моторная афазия, правосторонняя гемиплегия. В анализе крови количество лейкоцитов увеличилось до 20 тыс. в 1 мл, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 40 мм/ч. Пациент переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с диагнозом: инсульт, не уточненный как ишемический или геморрагический, в бассейне левой средней мозговой артерии, моторная афазия, правосторонняя

гемиплегия, центральный парез VII и XII пар черепно-мозговых нервов. Назначена терапия дезагрегантами (тромбо АСС 100 мг/сут), инфузионная терапия с сульфатом магния, верошпирон 100 мг/сут, мексидол, аторвастатин. За 7 дней нахождения в ОРИТ однократно фиксировалось повышение температуры тела до 37,6 °С (антибиотики к тому времени были отменены и повторно не назначались). Через 3 суток (01.09.11) со стабильными гемодинамическими параметрами и прежним неврологическим статусом больной был переведен в неврологическое отделение. При магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлен очаг повышенного сигнала размерами 4,2 × 2,2 × 3,4 см в базальных структурах слева с распространением на левые лобную и височную доли и левую ножку мозга; заключение: ишемический инсульт с геморрагическим пропитыванием.

На 5-е сутки от развития инсульта (02.09.11) вновь повысилась температура тела до 38 °С, росли вялость, заторможенность; менингеальных знаков выявлено не было. В анализе крови зафиксированы лейкоцитоз 14 тыс. в 1 мл, СОЭ 30 мм/ч (остальные показатели в норме). К терапии добавлен цефтриаксон 2 г/сут внутривенно капельно, через 2 дня температура тела нормализовалась. Выполнена рентгенография органов грудной клетки: данных о пневмонии нет, признаки венозного застоя и легочной гипертензии. Посевы венозной крови (взяты впервые) роста микроорганизмов не дали. Уровень С-реактивного протеина крови составил 44,2 мг/л (норма до 5 мг/л). По рекомендации консилиума (12.09.11), заподозрившего кардиоэмболический генез поражения головного мозга, назначена ЭхоКГ в динамике. По ее результатам, кроме асимметрической гипертрофии МЖП с градиентом давления в выходном отделе ЛЖ 39,3 мм рт. ст., обнаружены мелкие гиперэхогенные структуры на створках митрального клапана, митральная регургитация IV степени, умеренная дилатация полости левого предсердия, релаксационный тип нарушения наполнения ЛЖ, легочная гипертензия I степени (систолическое давление в легочной артерии 40 мм рт. ст.). Диагностирован вторичный ИЭ на фоне асимметрической ГМКП с эмболией сосудов головного мозга и развитием инсульта. Учитывая эффективность предшествующей антибактериальной терапии цефтриаксоном, вероятную связь клапанного поражения со стоматологической манипуляцией и отрицательные результаты гемокультуры (вследствие ранее назначенных повторных курсов антибиотиков), продолжено введение цефтриаксона (внутривенно 2 г/сут) и амикацин 500 мг 2 раза в сутки (креатинин крови и скорость клубочковой фильтрации соответствовали норме). Продолжены реабилитационные мероприятия, занятия с логопедом. Самочувствие и неврологические показатели улучшились: стойко нормализовалась температура, частично восстановилась речь, увеличился объем движений в правой ноге. Антибактериальная терапия цефтриаксоном проведена в условиях областного стационара в течение

4 нед, амикацин отменен после 12 дней назначения. При выписке рекомендовано продолжение антибактериальной терапии в течение 2 нед, наблюдение кардиолога и невролога, продолжение реабилитации, контроль АД, прием бисопролола 5 мг/сут, аторвастатина 40 мг/сут, ЭхоКГ через 6 мес.

Комментарий

Данное клиническое наблюдение демонстрирует характерную митральную локализацию вторичного ИЭ на фоне обструктивной ГКМП, что объясняется особенностями внутрисердечной гемодинамики при этой патологии [5–7]. Обращает на себя внимание поздняя диагностика как исходного заболевания (ГКМП), так и ИЭ. Вначале одышка (как симптом недостаточности ЛЖ) недооценивалась самим пациентом (отсутствие обращения к врачу в течение 3 лет существования данной жалобы). Но и после обращения к врачу изменения ЭКГ (инверсия и углубление зубца Т в отведениях V3–6) и, в особенности, ЭхоКГ (значительная гипертрофия МЖП – 2 см) не оценены верно и безосновательно отнесены, по-видимому, к проявлениям артериальной гипертензии. Одышка расценена участковым терапевтом как проявление ХОБЛ (без каких бы то ни было оснований). ГКМП на этом этапе не была диагностирована, видимо, вследствие недостаточной ориентации врачей поликлиники в этой форме патологии. Бактериемия, вызванная экстракцией зуба, на фоне обструктивной ГКМП способствовала фиксации микроорганизмов в месте хронической травматизации эндотелия, в данном случае – на створках митрального клапана, где сформировались вегетации и тяжелая митральная недостаточность – атрибуты ИЭ. Проявлением ИЭ у больного стали повторные эпизоды фебрильной лихорадки в течение 2 мес, нарастание недостаточности кровообращения по малому кругу (усиление одышки) и эмболия сосудов головного мозга. Отсутствие обнаружения вегетаций при первой ЭхоКГ может объясняться малым временем от начала лихорадки до проведения обследования. Известны проблемы ранней диагностики ИЭ, когда для подтверждения диагноза трудно или невозможно применить на практике так называемые большие диагностические DUKE-критерии (вегетации и тем более клапанные деструкции еще не успевают сформироваться, а гемокультура отрицательна из-за предшествующего назначения антибиотиков или качества питательных сред) [9, 10]. В этих случаях следует особенно тщательно анализировать так называемые малые критерии ИЭ, такие как фебрильная лихорадка, эмболии, возможное поражение почек, другие иммунологические феномены [11]. У больного имелись фебрильная лихорадка, источник бактериемии (наличие «входных ворот» в виде экстракции зуба), наличие исходной патологии сердца (обструктивная ГКМП), позже

обнаружены клапанные вегетации и тяжелая митральная недостаточность. Инвалидизирующим последствием ИЭ для пациента стала эмболия мозговых сосудов с развитием инсульта и неврологическим дефицитом. Обнаружение 1 большого и 3 малых диагностических критериев ИЭ позволяет в данном случае говорить об определенном ИЭ [9, 11]. Ошибочным на этапе ведения в стационаре следует считать несвоевременное назначение посевов крови на стерильность (отсутствие такого исследования до начала антибактериальной терапии и взятие посевов лишь после назначения антибиотиков). Тем не менее антибактериальная терапия, даже назначенная в эмпирическом режиме, оказалась эффективной. Учитывая персистирующую лихорадку, эмболии, обструктивную форму ГКМП с градиентом обструкции выносящего тракта более 30 мм рт. ст., пациенту рекомендовано кардиохирургическое лечение (показания существовали как по ИЭ, так и по ГКМП), однако больной и родственники от него отказались. Дальнейший прогноз для жизни пациента будет определяться темпом восстановления неврологических функций, стабилизацией клапанных вегетаций, приверженностью к терапии ГКМП, прогноз в отношении восстановления трудоспособности представляется сомнительным.

Больной В. (33 года) экстренно госпитализирован в ОРИТ 06.12.11 (фебрильная лихорадка в вечерние часы до 40 °С, отек правой верхней конечности, уменьшение количества мочи, на основании чего заподозрены синдром длительного позиционного сдавления, острая почечная недостаточность). Анамнез собран частично со слов матери, некоторые сведения установлены по данным медицинской документации. Удалось выяснить, что в 2007 г. появилось ортостатическое головокружение, и при ЭхоКГ обнаружена значительная гипертрофия МЖП с обструкцией выносящего тракта ЛЖ. Диагностирована обструктивная ГКМП. АД всегда соответствовало норме. Больному назначен метопролол в малых дозах, который пациент не принимал. В анамнезе внутривенное употребление наркотиков (героин) в течение 4 лет (в настоящее время введение наркотических средств отрицает). При плановом стационарном обследовании 3 года назад впервые обнаружена умеренная анемия (гемоглобин 105 г/л) и выявлены антитела к ВИЧ и маркеры вирусных гепатитов В и С. Дважды в анамнезе отмечались эпизоды Herpes zoster. От антиретровирусной терапии больной отказался. Пациент отмечал головокружение после физических нагрузок, редкие колющие боли в области сердца. В течение года до поступления в стационар одышка несколько усилилась и стала возникать при меньших физических нагрузках. За неделю до поступления на фоне злоупотребления алкоголем пациент отметил усиление слабости, одышки, которая стала беспокоить ночью и в горизонтальном положении.

Температуру тела больной не измерял. За 2 дня до поступления в стационар уменьшилось количество выделяемой мочи, появился отек правой руки, температура тела при измерении составила 40 °С, что послужило поводом к госпитализации.

При осмотре: состояние пациента тяжелое. Рост 183 см, вес 70 кг. В паховой области и на локтевом сгибе — следы инъекций. Кожа и видимые слизистые обычной окраски, творожистый налет в полости рта. Отеков нет. ЧСС 96 уд/мин, АД 100/70 мм рт. ст. Разлитой усиленный верхушечный толчок в 6-м межреберье на 1 см кнаружи от среднеключичной линии, грубый систолический шум во всех точках аускультации с зоной максимального звучания на аорте и в точке Боткина—Эрба. В легких жесткое дыхание, хрипов нет.

В анализе крови: эритроциты — 3,9 млн в 1 мл, гемоглобин — 98 г/л, лейкоциты — 12 тыс. в 1 мл, палочкоядерные нейтрофилы — 12 %, лимфоциты — 9 %, СОЭ — 35 мм/ч.

Общий анализ мочи: темно-желтая, прозрачная, удельный вес — 1012, белок — 0,06 %, единичные эритроциты.

Биохимический анализ крови: альбумины — 29 г/л, холестерин — 3,3 ммоль/л, билирубин — 16 мкмоль/л, креатинин — 96 мкмоль/л.

ЭхоКГ: признаки обструктивной ГКМП (градиент давления выходного отдела ЛЖ 35 мм рт. ст.), тяжелая митральная недостаточность (митральная регургитация IV степени), не исключалось наличие вегетаций на передней створке митрального клапана. Систолическое давление в легочной артерии — 52 мм рт. ст. (легочная гипертензия II степени). При рентгенографии органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений не выявлено, косвенные признаки легочной гипертензии. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: гепатомегалия, спленомегалия (размеры селезенки 132 × 52 мм).

С учетом фебрильной лихорадки и вегетаций на митральном клапане, тяжелой митральной недостаточности заподозрен вероятный ИЭ на фоне ГКМП, острое течение. Предположение об острой почечной недостаточности не подтвердилось (нормальные уровень креатинина в крови и диурез). Консультант-инфекционист областного СПИД-центра диагностировал ВИЧ-инфекцию, стадию вторичных заболеваний IVA, орофарингеальный кандидоз, а также хронические вирусные гепатиты В и С. После забора крови на посев начата антибактериальная терапия в эмпирическом режиме (цефтриаксон 4 г/сут, амикацин 1 г/сут), противогрибковая терапия (флуконазол 150 мг/сут). Через 2 дня в связи с положительной динамикой (улучшение самочувствия, снижение температуры тела до 37,6 °С) больной был переведен в отделение кардиологии. Однако сохранялись температурные «свечи» до 38,5–39 °С на фоне постоянного субфебрилитета. После получения результата бактериологического исследования крови

(выделен *Staphylococcus aureus*, MRSA-штамм) на 8-е сутки произведена смена антибиотика на ванкомицин 2 г/сут, однако эффекта не отмечалось. При повторной ЭхоКГ (через 10 дней) отчетливо определялись вегетации не только на митральном, но и на аортальном клапанах. На 11-й день (15 декабря) внезапно появились головокружение, спутанность сознания и слабость в левой руке и ноге. При осмотре невролога и выполнении магнитно-резонансной томографии констатирован ишемический инфаркт головного мозга в бассейне правой среднемозговой артерии, левосторонний гемипарез. Больной был проконсультирован кардиохирургом: оперативное лечение ИЭ не показано из-за поражения нервной системы. Через 2 нед (30 декабря) впервые появились кратковременные (до 20 мин) интенсивные за грудины боли, одышка в покое, влажные хрипы в нижних отделах легких. Выполнена ЭхоКГ, на которой определялись увеличение размеров клапанных вегетаций, появление их также пристеночно, в базальном сегменте МЖП, отрыв хорды митрального и некоронарной створки аортального клапана, тромб в полости ЛЖ. В анализе крови прогрессировала анемия (снижение гемоглобина до 86 г/л), появились тромбоцитопения (тромбоциты — 80 тыс. в 1 мл), лейкопения (лейкоциты — 3,4 тыс. в 1 мл) и лимфопения (лимфоциты — 8 %). Пациент вновь переведен в ОРИТ, где продолжена антибактериальная терапия, начата инфузия нитратов, фуросемида, однако состояние прогрессивно ухудшалось: рецидивировала сердечная астма, прогрессировали гипотензия, угнетение сознания, 04.01.12 констатирована смерть больного.

Труп больного направлен на патологоанатомическое исследование с диагнозом: основное заболевание — стафилококковый острый ИЭ митрального и аортального клапанов, тяжелая митральная и аортальная недостаточность, отрыв хорды митрального и створки аортального клапанов, вторичный клиничко-морфологический вариант. Тромб в полости ЛЖ. Трансмуральный инфаркт передне-перегородочно-верхушечной области ЛЖ. Ишемический инфаркт головного мозга в бассейне правой среднемозговой артерии кардиоэмболического генеза. ГКМП с обструкцией выносящего тракта ЛЖ.

Фоновые заболевания: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний IVA. Орофарингеальный кандидоз. Синдром зависимости от употребления опиоидов. Хронические вирусные гепатиты В и С.

Осложнения: хроническая сердечная недостаточность IIБ стадии (IV функциональный класс). Отек легких. Отек головного мозга.

Патологоанатомическое исследование не проводилось (отказ родственников).

Комментарий

Данное наблюдение демонстрирует, с одной стороны, характерную для вторичного ИЭ на фоне ГКМП левостороннюю локализацию и гемодинамические по-

следствия: эмболия головного мозга, вероятно, и коронарных сосудов с развитием инфаркта миокарда. С другой стороны — течение ИЭ у пациента соответствует многим особенностям этого заболевания у потребителей инъекционных наркотиков: острое септическое течение, стафилококковая этиология, вызванные этим инфекционным агентом деструктивные изменения клапанных структур сердца [12]. Необычно отсутствие типичной для потребителей инъекционных наркотиков трикуспидальной локализации клапанного поражения, что объясняется исходными гемодинамическими нарушениями, обусловленными ГКМП (фиксация микроорганизмов с формированием вегетаций именно в этом месте, что закономерно для любого вторичного ИЭ) [13]. Наконец, определенный вклад в развитие ИЭ внесла иммуносупрессия, обусловленная ВИЧ/СПИД [14–15]. Неблагоприятный прогноз и летальный исход в данном случае можно объяснить не столько гемодинамическим фоном (обструктивная ГКМП), сколько тяжелой коморбидно-

стью, агрессивностью инфекционного агента (вызвавшего биклапанное поражение и деструкцию), тромбоэмболическим синдромом, резистентностью к терапии.

Заключение

Таким образом, наши наблюдения в целом подтверждают данные литературы: развитие ИЭ на фоне ГКМП даже при наличии обструктивных ее форм является редким заболеванием, поражающим клапаны и пристеночный эндокард левых отделов сердца. Помимо этого, первое наблюдение свидетельствует о несвоевременной диагностике ГКМП, недооценке ее клинических и ЭхоКГ-признаков. Присоединение ИЭ дополнительно увеличивает риск летального исхода у больных ГКМП, преимущественно с обструктивными формами, усугубляя расстройства кровообращения и повышая вероятность фатальных эмболий, что зафиксировано во втором из приведенных случаев.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Филиппов Е.В., Якушин С.С. Гипертрофическая кардиомиопатия: основы диагностики и лечения. Клиницист 2007;(3):7–14.
2. Габрусенко С.А. Гипертрофическая кардиомиопатия: современное состояние проблемы. Consilium Medicum 2004;(5):350–5.
3. Maron B.J., McKenna W.J., Danielson G.K. et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2003;42(9):1687–713.
4. Амосова Е.Н. Кардиомиопатия. К.: Книга плюс, 1999.
5. Spirito P., Rapezzi C., Bellone P. et al. Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, incidence, and indications for antibiotic prophylaxis. Circulation 1999;99(16):2132–7.
6. Morgan-Hughes G., Motwani J. Mitral valve endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy: case report and literature review. Heart 2002;87(6):e8.
7. Alessandri N., Pannarale G., Del Monte F. et al. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy and infective endocarditis: A report of seven cases and a review of the literature. Eur Heart J 1990;11(11):1041–8.
8. Louahabi T., Drighil A., Habbal R., Azzouzi L. Infective endocarditis complicating hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Eur J Echocardiogr 2006;7(6):468–70.
9. Habib G., Hoen B., Tornos P. et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. Eur Heart J 2009;30(19):2369–413.
10. Козлов Р.С., Дехнич А.В. Комментарии к Рекомендациям по антимикробной терапии эндокардита Британского общества по антимикробной химиотерапии применительно к России: что нужно иметь в виду? Сердце 2006;5(8):411–2.
11. Виноградова Т.Л. Инфекционный эндокардит: современное течение. Клиницист 2011;(3):4–9.
12. Филиппенко П.С., Драгоман Е.А. Инфекционный эндокардит у инъекционных наркоманов. Часть 2. Особенности клинической картины, диагностики и лечения. Клин мед 2010;(2):22–9.
13. Демин А.А., Демин А.А. Бактериальные эндокардиты. М.: Медицина, 1978.
14. Gebo K.A., Burkey M.D., Lucas G.M. et al. Incidence of, risk factors for clinical presentation, and 1-year outcomes of infective endocarditis in an urban HIV cohort. J Acquir Immune Defic Syndr 2006;43(4):426–32.
15. Пономарева Е.Ю., Рошина А.А., Ребров А.П. Особенности течения инфекционного эндокардита на фоне ВИЧ/СПИДа у инъекционных наркоманов. Клиницист 2011;(3):19–22.

НОРМО-БРАДИСИСТОЛИЧЕСКАЯ ФОРМА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (СИНДРОМ ФРЕДЕРИКА): ПОЗДНЯЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Н.Е. Трекина¹, А.В. Руденко¹, И.А. Урванцева², Л.В. Саламатина², Е.В. Корнеева¹

¹ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет Ханты-Мансийского автономного округа — Югры»;

²БУ ХМАО — Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут

Контакты: Елена Викторовна Корнеева evkorneeva39@rambler.ru

Представлен клинический случай поздней диагностики брадисистолии на фоне постоянной формы фибрилляции предсердий (синдром Фредерика), ставшей причиной синкопальных состояний у пациента и поздней имплантации электрокардиостимулятора.

Ключевые слова: атриовентрикулярная блокада, синдром Фредерика, фибрилляция предсердий, электрокардиостимулятор

A NORMAL BRADYSYSTOLIC FORM OF ATRIAL FIBRILLATION (FREDERICQ'S SYNDROME): LATE DIAGNOSIS AND TREATMENT

N. Ye. Trekina¹, A. V. Rudenko¹, I. A. Urvantseva², L. V. Salamatina², Ye. V. Korneeva¹

¹Surgut State University, Khanty-Mansi Autonomous District—Yugra;

²District Cardiology Dispensary, Center for Diagnosis and Cardiovascular Surgery, Surgut, Khanty-Mansi Autonomous District—Yugra

It is presented a case of delayed diagnosis brad systole against permanent atrial fibrillation (syndrome Frederick) which became to syncope patient and to the later implanting of pacemaker.

Key words: atrioventricular block, Fredericq's syndrome, atria fibrillation, pacemaker

Введение

Синдромом Фредерика — сочетание атриовентрикулярной блокады III степени с фибрилляцией предсердий. Данный феномен был получен экспериментально в 1904 г. бельгийским физиологом, профессором университета в Льеже Леоном Фредериком. Синдром Фредерика встречается у 0,6–1,5 % больных, страдающих фибрилляцией предсердий [1]. Причинами развития заболевания являются тяжелые органические заболевания сердца, сопровождающиеся склеротическими, воспалительными или дегенеративными процессами в миокарде (хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС), острый инфаркт миокарда, кардиомиопатии, миокардиты) [2]. При данном синдроме полностью прекращается проведение импульсов возбуждения от предсердий к желудочкам — наблюдается хаотичное возбуждение и сокращение отдельных групп мышечных волокон предсердий. Желудочки возбуждаются водителем ритма, который расположен в атриовентрикулярном соединении или в проводящей системе желудочков. В некоторых случаях предсердно-желудочковая блокада может быть следствием передозировки сердечных гликозидов. При этом отсутствует сокращение предсердий как целого. На электрокардио-

грамме (ЭКГ) не регистрируются синусовые зубцы Р, а имеются волны мерцания предсердий, которые могут чередоваться с волнами трепетания предсердий. Импульсы из предсердий не проводятся к желудочкам. Желудочки возбуждаются водителем ритма, расположенным в атриовентрикулярном соединении или в самих желудочках. Если возбуждение исходит из атриовентрикулярного соединения, то комплекс QRST не изменен. При идиовентрикулярном ритме комплекс QRS уширен и деформирован по типу блокады ножки пучка Гиса. Желудочковый ритм правильный, редкий. Расстояния R—R одинаковые. Частота сокращений желудочков (ЧСЖ) обычно составляет 40–60 уд/мин, изредка доходит до 80 уд/мин. Желудочковый ритм при синдроме Фредерика может нарушаться желудочковыми экстрасистолами [3, 4].

Приводим описание клинического наблюдения.

Пациент Л., 52 года, инженер, 15.11.2011 был доставлен бригадой скорой помощи в приемное отделение Сургутской окружной клинической больницы с жалобами на давящие жгучие боли за грудиной с иррадиацией в левую лопатку, длительностью 10–15 мин, одышку при незначительной физической нагрузке. Боль была купирована раствором морфина. Также был введен раствор

атропина в связи с редким пульсом под контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС) не менее 60 уд/мин с положительным эффектом через 15 мин. Был поставлен диагноз: ИБС. Инфаркт миокарда без зубца Q передне-перегородочной, верхушечно-боковой стенки левого желудочка (ЛЖ), острая стадия (15.11.11).

В реанимационном отделении было проведено следующее лечение: оксигенотерапия, гепарин, перлинганит, верапамил, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, эналаприл, крестор. На 2-е сутки пациент был переведен из реанимационного отделения в кардиологическое.

Из анамнеза известно, что пациент страдает гипертонической болезнью около 20 лет (максимальный подъем артериального давления (АД) до 180/120 мм рт. ст.), в 2010 г. перенес острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Нарушение ритма сердца (со слов пациента — фибрилляция предсердий) впервые было выявлено 5 лет назад. В течение последних 3 мес 3 раза терял сознание. Назначенные лекарственные препараты принимал несистематически. Неоднократно вызывал скорую медицинскую помощь, от госпитализации отказывался.

По данным обследования в стационаре: на ЭКГ при поступлении выявлены фибрилляция предсердий, ЧСС 60 уд/мин, признаки ишемии миокарда передне-перегородочно-верхушечной области, удлиннен интервал QT (750 мс).

Мониторирование ЭКГ по Холтеру (с 18.11.11 по 19.11.11) на фоне приема антагониста кальция (норваск): ритм — фибрилляция предсердий, нормо-брадисистолическая форма. Максимальная ЧСС 60 уд/мин. Зарегистрированы редкие короткие эпизоды синдрома Фредерика с ЧСЖ 26–30 уд/мин (полная атриовентрикулярная блокада), сопровождающиеся полной блокадой левой ножки пучка Гиса (рис. 1). Общее количество желудочковых экстрасистол — 8, они монотонные, мономорфные, одиночные. За время исследования зарегистрированы частые паузы длительностью 2,5–4,475 с.

Эхокардиография (19.11.11): левое предсердие — 4,8 см, правое предсердие — 3,9 см, межжелудочковая перегородка — 1,3 см, фракция выброса — 54 %, конечный диастолический размер ЛЖ — 5,7 мл, конечный диастолический

объем ЛЖ — 175 мл. Дилатация левого и правого предсердий. Гипертрофия межжелудочковой перегородки. Фиброз корня восходящего отдела аорты, прикраевое уплотнение створок аортального клапана с формированием недостаточности аортального клапана, незначительная регургитация 1+, градиент на уровне аортального клапана 8 мм рт. ст. Функциональная способность миокарда снижена. Умеренный гипокинез передне-перегородочной, верхушечной стенки ЛЖ. Недостаточность митрального клапана 2+, трикуспидального клапана 2–3+.

Учитывая клинические проявления острой стадии инфаркта миокарда, результаты мониторингирования ЭКГ по Холтеру, ранее перенесенное ОНМК, пациенту была предложена имплантация постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС). Проведена беседа о необходимости дальнейшего лечения в стационаре. В силу личных особенностей характера пациент отказался от имплантации ЭКС и дальнейшего лечения в стационаре с 27.11.11 (12 дней стационарного лечения) и был выписан. Амбулаторно рекомендован прием клопидогрела, аспирина, липтонорма, норваска.

Через 2 дня после выписки из стационара пациент был доставлен повторно в Сургутскую окружную клиническую больницу с жалобами на головокружение, общую слабость, понижение АД до 70/55 мм рт. ст., ощущение «замирания» сердца. ЭКГ при поступлении 29.11.11: фибрилляция предсердий с ЧСЖ 77 уд/мин, электрическая ось сердца (ЭОС) — нормограмма, умеренные изменения в миокарде диффузного характера с признаками ишемии задне-боковой области ЛЖ, нормосистолическая форма фибрилляции предсердий (рис. 2). Назначены дофамин, ривароксабан.

На фоне лечения основного заболевания через 2 суток у больного развилось осложнение в виде желудочного кровотечения от применения двойной антиагрегантной терапии (аспирин и клопидогрел), подтвержденное на фиброгастродуоденоскопии (слизистые оболочки желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки гиперемированы, с множественными поверхностными дефектами, округлой формы, небольших размеров (до 8–10 мм в диа-

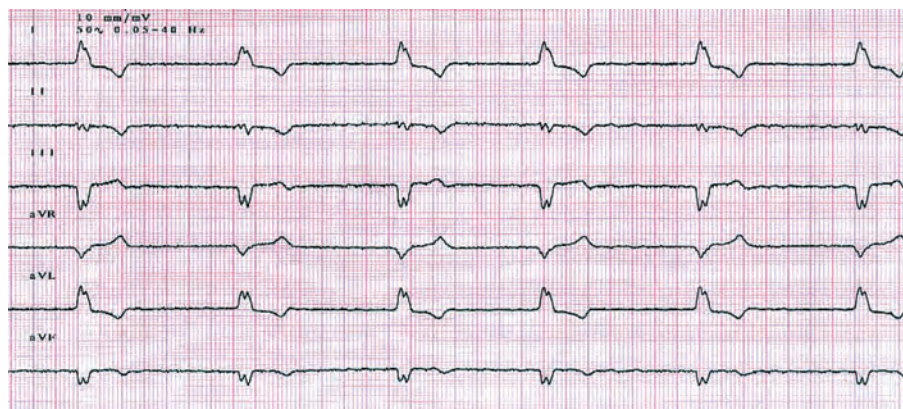


Рис. 1. Фибрилляция предсердий с ЧСС 40 уд/мин, полная блокада левой ножки пучка Гиса

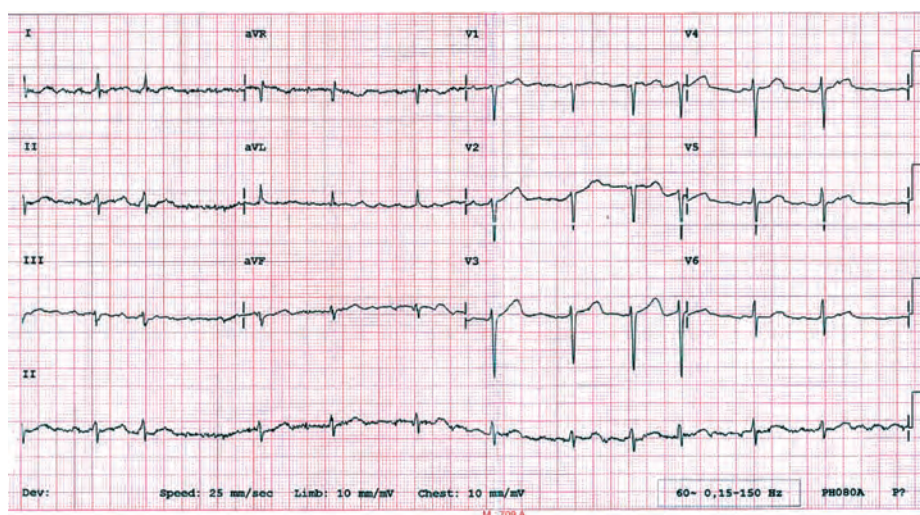


Рис. 2. Нормосистолическая форма фибрилляции предсердий

метре), с ровными, гладкими краями, неглубоким дном; в слизистой кардиальной области желудка обнаружены линейные и звездчатые повреждения до 10 мм с кровоподтеками в окружающие ткани). Диагностированы эрозии желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки; синдром Маллори—Вейсса.

В общем анализе крови у пациента от 29.11.2011: концентрация гемоглобина в цельной крови — 115 г/л, количество эритроцитов в крови — $4,2 \times 10^{12}/л$, цветной показатель — 0,92, гематокрит — 43,0 %. На фоне желудочного кровотечения 30.11.11 у пациента были выявлены лабораторные признаки анемии: концентрация гемоглобина в цельной крови — 88,8 г/л, количество эритроцитов в крови — $3,7 \times 10^{12}/л$, цветной показатель — 0,78, гематокрит — 32,0 %.

Выявленные на фиброгастродуоденоскопии эрозивно-язвенные поражения желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки потребовали назначения ингибиторов протонной помпы, противоязвенных препаратов с бактерицидной активностью (пантопразол 40 мг 2 раза в день в течение 3 нед, де-нол 120 мг 2 раза в день в течение 3 нед), препаратов железа (венофер 1 мл внутривенно 2 раза в неделю).

Холтеровское мониторирование, выполненное через 2 дня после повторного поступления в стационар: ритм — фибрилляция предсердий, средняя ЧСЖ — 58–62 уд/мин, минимальная ЧСЖ — 28 уд/мин, максимальная ЧСЖ — 98 уд/мин. В дневное время регистрировалось урежение ритма менее 2500 с (минимально до 3999 мс). В ночное время максимальное удлинение интервала R–R до 4020 мс.

На 3-й день пациент был переведен в Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» для имплантации ЭКС. Имплантирована система постоянной эндокардиальной желудочковой стимуляции ALTRUA 20. Установлен режим стимуляции VVIR с ЧСС 60 уд/мин. На фоне стимуляции отмечается увеличение частоты ритма с разблокирова-

нием ножки пучка Гиса на ЭКГ: фибрилляция предсердий с ЧСЖ 88 уд/мин. ЭОС горизонтальная (рис. 3).

Пациент выписан на 7-е сутки (14.12.11). Рекомендован прием антикоагулянта (ривароксабан) 10 мг в 10 ч после еды, бета-блокатора (небиволол) 5 мг в 10 ч, гиполипидемического препарата (розувастатин) 10 мг в 21 ч под контролем общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, липопротеидов высокой плотности, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы через 3 мес; антагониста рецепторов ангиотензина II (теветен) 600 мг в 12 ч под контролем АД; противоязвенных препаратов (де-нол 120 мг 2 раза в день в течение 10 дней, пантопразол 40 мг 2 раза в день в течение 10 дней) под контролем клинического анализа крови, коагулограммы, уровня АД и повторной фиброгастродуоденоскопии. Благодаря восстановлению нормальной ЧСЖ у пациента исчезли приступы Морганьи—Адамса—Стокса, не было выявлено признаков сердечной недостаточности и отпала необходимость титрования доз бета-блокатора.

Диагноз при выписке: ИБС. Постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда без зубца Q передне-пере-

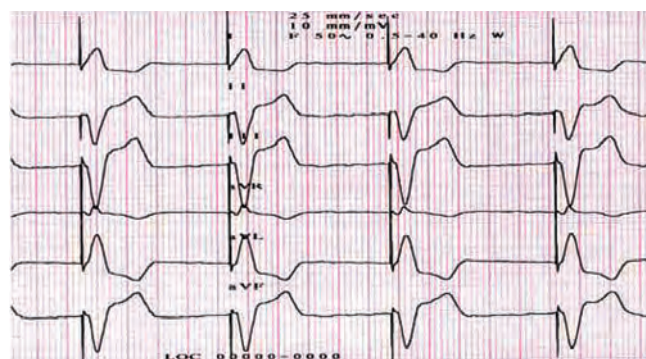


Рис. 3. ЭКГ на фоне имплантации ЭКС в режиме VVIR с частотой стимуляции 60 уд/мин

городочной, верхушечно-боковой стенки ЛЖ от 15.11.11, стадия рубцевания). Гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия III степени, риск 4. Синдром Фредерика (постоянная форма фибрилляции предсердий, полная атриовентрикулярная блокада). Синдром Морганьи—Адамса—Стокса. Имплантация постоянного ЭКС ALTRUA 20 в правый желудочек от 02.12.11, хроническая сердечная недостаточность IIА стадии. Функциональный класс I. ОНМК (2010). Эрозии желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки. Синдром Маллори—Вейсса. Состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение (29.11.11). Постгеморрагическая анемия легкой степени тяжести.

Обсуждение

Клиническая картина заболевания при синдроме Фредерика утрачивает характерные для фибрилляции предсердий особенности. На первое место начинают выступать изменения, связанные с полной поперечной блокадой. У больных отсутствуют жалобы на сердцебиение и перебои в работе сердца, появляются приступы головокружения вплоть до потери сознания (приступы Морганьи—Адамса—Стокса). Тоны сердца ритмичные, пульс правильный, редкий. Клиническая диагностика данного синдрома трудна. Можно заподозрить данное состояние у больного только в том случае, если известно, что имеется постоянная форма фибрилляции предсердий, а также приступы потери сознания, редкий правильный пульс. Когда к фибрилляции предсердий присоединяется поперечная блокада, состояние больного обычно значительно ухудшается, особенно при редкой ЧСЖ (20–30 уд/мин). У больного появляются приступы потери сознания, связанные с гипоксией мозга в периоды длительной асистолии, во время которых может наступить смерть. Наблюдается также появление или нарастание степени сердечной недостаточности. При синдроме Фредерика изменение в состоянии больного во многом зависит от устанавливаемой ЧСЖ. В отдельных случаях, когда желудочковый ритм устанавливается в пределах 50–60 уд/мин, у больного может отмечаться удовлетворительное состояние. Исчезают беспокоящие субъективные проявления фибрилляции предсердий (сердцебиение, перебои в работе сердца), пульс становится правильным, ритмичным. Больному, а нередко и врачу, при развитии полной поперечной блокады кажется, что исчезла мерцательная аритмия, восстановился синусовый ритм. Состояние кровообращения в таких случаях может длительное время сохраняться на достаточно хорошем уровне [5, 6].

Таким образом, транзиторное урежение ритма сердца на фоне постоянной формы фибрилляции предсердий с одновременной полной блокадой ножки пучка Гиса вызывает определенные трудности в выборе тактики лечения, влияя и на течение основного заболевания, и на состояние больного. В представленном

клиническом случае фибрилляция предсердий была выявлена у больного за 5 лет до развития инфаркта миокарда. Однако нет данных о динамическом наблюдении пациента врачами смежных специальностей (кардиолог, невропатолог), даже после перенесенного ОНМК. В течение 3 мес до госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда пациент трехкратно терял сознание, неоднократно вызывал скорую медицинскую помощь, но от госпитализации отказывался. Соответственно, провести диагностику причин потери сознания пациенту в стационарных условиях было невозможно. Врачи скорой помощи не объяснили важность для жизни пациента определения причины потери сознания и не рекомендовали пройти полное обследование в амбулаторно-поликлинических условиях, вероятно, не имея соответствующей настороженности. Сопоставление врачом данных анамнеза, жалоб и результатов обследования стало возможным лишь при возникновении у пациента другой жизнеугрожающей ситуации — инфаркта миокарда. При лечении инфаркта миокарда редкий ритм неизбежно вызывал трудности в ведении пациента, невозможность назначения необходимых препаратов, имеющих одним из эффектов урежение ритма сердца и ухудшение атриовентрикулярной проводимости. В остром периоде инфаркта миокарда имплантация постоянного ЭКС противопоказана, но возможна временная эндокардиальная стимуляция. У данного пациента при проведении комплексной терапии инфаркта миокарда врачами не было выявлено такой необходимости. Однако на протяжении всего периода нахождения пациента как в реанимационном, так и в кардиологическом отделении они вынуждены были осуществлять пристальное наблюдение за ритмом сердца, опасаясь возможного рецидива синдрома Фредерика и появления желудочковых тахикардий. Если бы постоянный ЭКС был имплантирован пациенту своевременно, до развития инфаркта миокарда, медикаментозное лечение прошло бы на более благоприятном для организма пациента и спокойном для врачей фоне. Вероятно, можно было бы избежать эрозивно-язвенного повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, развившегося при проведении двойной антиагрегантной терапии и осложняющегося желудочно-кишечным кровотечением [7].

Поздняя диагностика была обусловлена несвоевременным проведением кардиологического обследования, необходимого еще до возникновения острого инфаркта миокарда, и отказом пациента от кардиохирургического лечения во время стационарного лечения инфаркта миокарда, а также отсутствием врачебного сопровождения пациента после перенесенного ОНМК. При повторяющихся приступах Морганьи—Адамса—Стокса имеет место недооценка возможной кардиогенной природы обморока. Учитывая трудности в диагностике, лечении и ведении пациентов с нарушениями

ритма сердца на уровне первичного звена здравоохранения и службы скорой помощи, видится необходимым акцентировать внимание терапевтов, врачей общей практики, кардиологов на выявлении симптомов, ассоциирующихся с кардиологической патологией. Своевременное направление пациента на консультацию

к кардиологу, имеющему соответствующую настороженность при ведении пациента с аритмиями, знающего показания к имплантации ЭКС, позволит обеспечить комплексное кардиологическое лечение пациента, включая своевременную кардиохирургическую поддержку [8, 9].

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Беннет Д.Х. Сердечные аритмии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
2. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. СПб.: Фолиант, 2007.
3. Аритмология: клинические рекомендации. Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 303 с.
4. Руководство по нарушениям ритма сердца. Под ред. Е.И. Чазова, С.П. Голицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
5. Арлеевский И.П., Пак Э.В., Череватская Е.В., Швецов И.М. Два случая жизнеопасных проявлений аритмогенного эффекта новокаинамида. Вестн аритмол 2001;(24):62–4.
6. Кардиология: клинические рекомендации. ВНОК. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007.
7. Сумароков А.Б., Бурячковская Л.И., Учитель И.А. Кровотечения у больных с ишемической болезнью сердца при проведении терапии антиагрегантами. CardioСоматика. 2011;(3):29–35.
8. Ардашев А.В. Постоянная электрокардиостимуляция и дефибриляция в клинической практике. М.: Медпрактика-М, 2007.
9. Шубик Ю.В., Медведев М.М., Платонов П.Г., Яшин С.М. Показания к имплантации электрокардиостимуляторов и антиаритмических устройств. Вестн аритмол 2004;(38):59–67.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ В ЛЕЧЕНИИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ: ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ СТОРОНЫ

Н.В. Середавкина, А.В. Смирнов, И.С. Дыдыкина, Т.М. Решетняк

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

Контакты: Наталия Валерьевна Середавкина n_seredavkina@mail.ru

Глюкокортикоиды (ГК) являются препаратами первой линии в лечении системной красной волчанки (СКВ) как при высокой, так и при умеренной активности. Это единственные лекарственные средства, способные давать столь быстрый противовоспалительный и иммуносупрессивный эффект при ревматических заболеваниях. Наряду с антималярийными препаратами и иммунодепрессантами ГК используются в стандартной классической схеме лечения СКВ, однако, несмотря на высокую эффективность этих препаратов, связанные с ними непосредственные или отсроченные нежелательные реакции являются одной из главных проблем ведения больного СКВ. Иногда они могут быть более тяжелыми, чем само показание для их назначения, и даже фатальными. В статье приводится описание нежелательных реакций, отмечавшихся у больной СКВ на фоне длительного приема высокой поддерживающей дозы ГК.

Ключевые слова: глюкокортикоиды, побочные эффекты, системная красная волчанка

GLUCOCORTICOIDS IN THE TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: POSITIVE AND NEGATIVE ASPECTS

N. V. Seredavkina, A. V. Smirnov, I. S. Dydykina, T. M. Reshetnyak

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Glucocorticoids (GCs) are first-line drugs to treat systemic lupus erythematosus (SLE) of both high and moderate activities. These are the only agents that are able to provide so prompt anti-inflammatory and immunosuppressant effects in rheumatic diseases. Along with antimalarials and immunosuppressants, GCs are used in the standard classical treatment regimen for SLE; however, despite the high efficacy of these drugs, their related immediate or delayed adverse reactions are one of the major problems in the management of a patient with SLE. Occasionally, they may be severer than the indication itself for their use and may be even fatal. The paper describes the adverse reactions observed in a female patient with SLE during long-term use of a high maintenance GC dose.

Key words: glucocorticoids, side effects, systemic lupus erythematosus

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся развитием обострений и ремиссий, а также разнообразными клиническими проявлениями, которые могут варьировать от синдрома малых признаков, например усталости, потери веса, артралгий, до угрожающего жизни поражения почек или центральной нервной системы [1].

Продолжительность жизни у современных больных СКВ значительно превышает соответствующие параметры 1950-х годов. В то время 4-летняя выживаемость пациентов составляла только 51 % [2], тогда как в 1990-х годах 15-летняя выживаемость пациентов с СКВ достигла 80–85 %, 20-летняя — 70 % [3, 4]. Переломным моментом в терапии болезни, обеспечившим резкое увеличение продолжительности жизни пациентов, стало внедрение в практику глюкокортикоидов (ГК).

В настоящее время ГК являются препаратами первой линии в лечении СКВ как при высокой, так и при умеренной активности. Это единственные лекарственные средства, способные давать столь быстрый противовоспалительный и иммуносупрессивный эффект при ревматических заболеваниях [5, 6]. Однако в процессе клинического применения ГК очень скоро стало очевидным, что их назначение ассоциируется с широким спектром тяжелых нежелательных реакций (НР), и недостаточная осведомленность врачей общей практики относительно выбора адекватной дозы существенно ограничивает их использование в клинической практике [7].

На сегодня назначение ГК наряду с антималярийными препаратами и иммунодепрессантами включено в стандартную схему лечения СКВ. Однако связанные с ГК непосредственные или отсроченные НР являются одной из главных проблем ведения больного СКВ, иногда они могут быть более тяжелыми, чем са-

мо показание для их назначения, и даже фатальными [8]. Кроме того, трудности ведения ревматических пациентов зачастую и в немалой степени обусловлены недостаточной подготовкой врачей общей практики по клинической ревматологии.

Приводим описание клинического наблюдения.

Пациентка Ж., 56 лет, впервые поступила в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН в 2007 г. Из истории болезни известно, что в возрасте 26 лет (1983 г.) у пациентки появился артрит кистей и стоп с диффузным отеком стоп и голеней, общая скованность. По месту жительства был диагностирован ревматоидный артрит (РА). Больная последующие 10 лет по поводу артрита принимала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), не обследовалась. В возрасте 36 лет (1993 г.) появилась лихорадка, боли в правой половине грудной клетки, артрит суставов кистей и стоп со сгибательными контрактурами суставов кистей, общая слабость. По месту жительства были исключены туберкулез, неопластические заболевания. Лечение антибиотиками и НПВП было без эффекта. По данным медицинских документов, при обследовании на рентгенограмме органов грудной клетки выявлялся двусторонний плеврит, в крови обнаружены LE-клетки, на рентгенограммах кистей и стоп отмечалось утолщение мягких тканей, другие изменения отсутствовали. Учитывая наличие двустороннего плеврита, неэрозивного артрита, LE-клеток, по месту жительства установлен диагноз СКВ, пациентке был назначен преднизолон, который вначале вводился внутривенно (дозы неизвестны), а затем внутрь 40 мг/сут с постепенным снижением, и приблизительно через 4 мес поддерживающая доза преднизолона составляла 10 мг/сут. Состояние больной улучшилось и до 50 лет (2006 г.) было удовлетворительным, эпизодически отмечались артралгии и артрит суставов кистей и стоп, пациентка постоянно принимала преднизолон по 10 мг/сут.

Ухудшение состояния в конце октября 2006 г. — после инсоляции появился сухой кашель, лихорадка до 40 °С, одышка, боли в грудной клетке. Пациентка была госпитализирована по месту жительства, где выявлен лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (до 60 мм/ч). На компьютерной томографии органов грудной клетки без контрастирования отмечалось уплотнение легочной ткани с полостями распада в правом легком на уровне сегмента S6. Фтизиатрами был исключен туберкулез легких. Тогда же при ультразвуковом дуплексном сканировании (УЗДС) вен нижних конечностей был выявлен тромбоз задних большеберцовых, медиальных суральных, подколенных, поверхностных бедренных, общих бедренных вен с 2 сторон в стадии реканализации. Проводилась терапия антибиотиками широкого спектра действия. Преднизолон был заменен на метипред, доза ГК была увеличена с 2 таблеток (8 мг) до 7 (28 мг) в сутки, назначен варфарин 5 мг/сут. Состояние пациентки улучшилось,

на контрольных томограммах выявлялись фиброзные изменения в сегменте S6 размером 4,5 × 3 см, остаточный участок инфильтрации линейной формы до 1,5 см, накапливающий контраст.

В целях уточнения диагноза и коррекции терапии больная была направлена в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, где находилась на лечении с 16.01.07 по 1.02.07. При осмотре патологические изменения не обнаружены.

Клинические анализы крови и мочи были в пределах нормы.

Иммунологическое исследование крови: антитела к ДНК (аДНК) — 56 (норма (N) < 20), антинуклеарный фактор (АНФ) — 1/640 (N — отрицательный), IgG-антитела к кардиолипину (аКЛ) — 30,4 (N < 23), IgM-аКЛ — 23,4 (N < 26). Учитывая наличие артрита, серозита в анамнезе, аДНК и АНФ, диагноз СКВ был подтвержден. На момент госпитализации клинических признаков активности СКВ не было. Доза метипреда при поступлении составляла 28 мг/сут, в связи с отсутствием признаков активности СКВ было начато снижение дозы метипреда, и при выписке она составляла 20 мг/сут, продолжен прием варфарина, доза оттитрована до достижения искусственной гипокоагуляции при международном нормализованном отношении (МНО) в пределах 2—3.

В дальнейшем больная постоянно получала метипред (не менее 5 таблеток в сутки), варфарин. Отмечавшееся ухудшение самочувствия (артралгии, миалгии, генерализованная слабость, субфебрилитет) связывала со снижением дозы метипреда, самостоятельно периодически повышала ее до 6 таблеток в сутки.

Ухудшение состояния с октября 2010 г. (54 года), когда после инсоляции (больная находилась на отдыхе в г. Сочи) по возвращении домой появились и стали нарастать генерализованная мышечная слабость, нарушение походки, субфебрилитет, пациентка перестала обслуживать себя, не могла поднять руки над головой. В связи с длительным носовым кровотечением, кровоизлиянием в склеру левого глаза 12.10.10 больная была в экстренном порядке госпитализирована в стационар по месту жительства.

При лабораторном обследовании были выявлены анемия (гемоглобин (Hb) 40 г/л), лейкоцитоз ($25 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитоз ($845 \times 10^9/\text{л}$), повышение СОЭ до 75 мм/ч, гипергликемия (10 ммоль/л), гиперхолестеринемия (7,9 ммоль/л). Содержание креатинина, мочевины, мочевой кислоты, аланинаминотрансферазы, аспарагинаминотрансферазы, электролитов, креатинфосфокиназы было в пределах нормы, выявлены (качественно) аДНК, АНФ, антитела к Ro-антигенам (aRo) и антитела к La-антигенам (aLa), волчаночный антикоагулянт. Проба Кумбса — отрицательная. В анализах мочи: эритроцитурия — 18—20 в поле зрения. В связи с нарушением движений в руках и ногах пациентка была осмотрена неврологом, диагностировано острое нарушение мозгового

кровообращения (ОНМК) с развитием нижнего левостороннего монопареза, сопутствующей миопатии неуточненного генеза. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и электронейромиография (ЭНМГ) не проводились. В связи с распространенной ониходистрофией выполнен микроскопический анализ соскоба с кожи и ногтей на грибы — результат отрицательный. Проведенные инструментальные исследования (рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) плевральных полостей, внутренних органов, почек, малого таза, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), колоноскопия, эхокардиография (ЭхоКГ)) патологии не выявили. По данным обзорной рентгенографии таза, имелся коксартроз I степени. При посеве крови на стерильность от 13.10.10 выявлен *Staphylococcus aureus*. Симптоматика была расценена как проявление сепсиса, септицемии на фоне СКВ и стероидного сахарного диабета. Была проведена массивная антибактериальная и дезинтоксикационная терапия. При повторном посеве крови роста флоры не было. В целях профилактики и лечения возможного остеопороза была проведена инфузия акласты. Денситометрия не проводилась по техническим причинам. Пациентка была выписана на амбулаторное лечение с рекомендациями снижения дозы метипреда до 8 мг/сут.

Перенесенные заболевания: в 50 лет больная перенесла острую язву желудка, с 51 года страдала транзиторной артериальной гипертензией с максимальным подъемом артериального давления (АД) до 140/90 мм рт. ст., гипотензивные препараты не принимала.

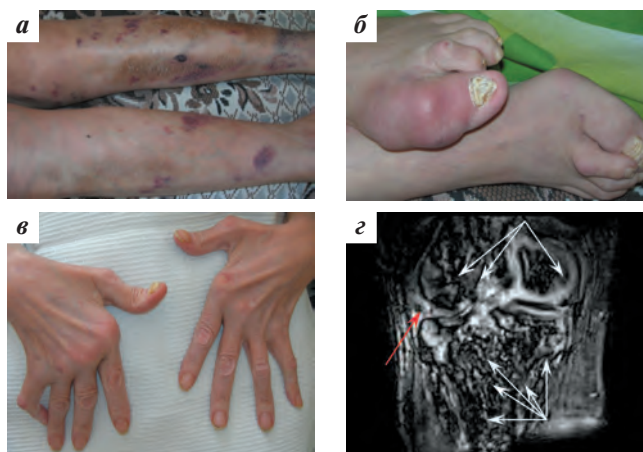
Гинекологический анамнез: менопауза наступила в возрасте 49 лет, 2 беременности, 2 родов.

Наличие аллергической реакции и вредных привычек больная отрицала. Ревматических заболеваний в семье не было.

В связи с сохраняющейся выраженной слабостью, а также в целях уточнения активности СКВ и коррекции терапии пациентка в январе 2011 г. была повторно госпитализирована в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН.

При поступлении предъявляла жалобы на генерализованную мышечную слабость (садила в кровати с посторонней помощью, не ходила, не обслуживала себя, не могла поднять руки над головой), боли в спине в покое и при движении, ежедневные эпизоды головокружения при смене положения тела, при наклонах головы назад, множественные синяки на коже ног и туловища и спонтанное их образование.

При осмотре (рисунок) состояние средней тяжести, обусловленное выраженным миопатическим синдромом, гипостеническое телосложение, температура тела 36,7 °С. Артропатия Жаку. Медикаментозный синдром Иценко—Кушинга. Гирсутизм. Множественные гематомы и экхимозы кожи голеней и бедер, липодерматосклероз кожи голеней. Ограничение движений и их болезненность в коленных, голеностопных, плечевых суставах, артрит



Пациентка Ж. Множественные подкожные гематомы, экхимозы и липодерматосклероз кожи голеней (а); вторичная подагра; артрит I плюснефалангового сустава левой стопы; ониходистрофия (б); артропатия Жаку (в); МРТ правого коленного сустава: множественные инфаркты костного мозга (белые стрелки), асептический некроз латеральных мыщелков бедренной и большеберцовой костей (красная стрелка) (г)

обоих коленных суставов и I плюснефалангового сустава слева с выраженной болезненностью, гиперемией и гипертермией кожи над ними. Тремор кистей. В легких ясный легочный перкуторный звук по всей поверхности, дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыханий 16 в минуту. Границы относительной сердечной тупости не изменены. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 60 уд/мин. АД 120/80 мм рт. ст. Пульс 62 уд/мин удовлетворительного наполнения и напряжения, дефицита пульса нет. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки, мягкий, безболезненный при пальпации, равномерно участвует в акте дыхания. Печень, селезенка не пальпируются. Мочеиспускание не нарушено. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме. Сознание не нарушено. Ориентирована, контактна. Очаговых, менингеальных симптомов нет. Счет SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index — индекс активности СКВ) равен 0, что соответствует низкой степени активности, согласно критериям Американской коллегии ревматологов.

Отмечались: анемия (Hb 97–102 г/л), лейкоцитоз ($10,5–13,9 \times 10^9/\text{л}$) с нормальной лейкоцитарной формулой, тромбоцитоз ($496–557 \times 10^9/\text{л}$), повышение СОЭ до 40–44 мм/ч, дислипидемия (повышение уровня общего холестерина и триглицеридов), повышение уровня растворимых фибринмономерных комплексов в 2 раза. Повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) — 30,9 мг/л ($N < 5$), αRo — 63,7 ($N < 25$) и αLa — 40,0 ($N < 25$), АНФ — 1/320 ($N < 1/160$), значения aДНК , aКЛ , антител к бета-2-гликопротеину-1, Смит-антигену, иммуноглобулинов сыворотки крови были в пределах нормы. Анализ синовиальной жидкости обоих коленных суставов

показал высокий цитоз, наличие кристаллов уратов натрия в большом количестве и повышение содержания СРБ. Выявлена наследственная тромбофилия: гетерозиготная мутация в генах метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T), ингибитора активатора плазминогена-1 (4G/5G), гликопротеина (C807T), эпоксидредуктазы витамина К (G1639A) и ангиотензинпревращающего фермента (ACE). МНО на фоне варфарина соответствовало терапевтическому интервалу 2,05, остальные показатели коагулограммы были в пределах нормы.

Посев крови на стерильность: роста нет.

Данные инструментального обследования. УЗДС вен нижних конечностей: посттромбофлебитическая болезнь — тромбоз задней большеберцовой вены, малоберцовых, подколенной, суральных, поверхностной бедренной вен в стадии неполной (умеренно выраженной) реканализации с 2 сторон.

МРТ головного мозга: начальные признаки диффузной микроангиоэнцефалопатии, небольшая заместительная гидроцефалия. Признаков очаговых изменений не выявлено.

ЭНМГ: множественная сенсомоторная аксональная полиневропатия как в руках, так и в ногах.

МРТ правого коленного сустава: асептические некрозы латеральных мыщелков большеберцовой и бедренной костей. Множественные инфаркты костного мозга (см. рисунок, г).

Денситометрия: в поясничном отделе (L1–2) остеопороз ($T = -3,4$), в шейке левого бедра остеопороз ($T = -3,3$).

Рентгенография шейного отдела позвоночника в 2 проекциях: картина нестабильности шейного отдела позвоночника с комбинированным смещением C3, C4, C5, C6, остеопороза, артроза дугоотростчатых суставов. Рентгенография переходного отдела позвоночника в 2 проекциях: картина остеопоротической спондилопатии, остеопороза поясничного отдела позвоночника с формированием компрессионного перелома Th8, Th12. Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции: очаговых и инфильтративных теней нет. Единичные плевродиафрагмальные спайки.

ЭГДС: эндоскопическая картина грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, антрального гастрита. Постязвенный рубец в луковице двенадцатиперстной кишки.

УЗИ внутренних органов: гепатомегалия. Диффузные изменения печени. Гемангиомы печени. Признаки диффузных изменений поджелудочной железы. Перегиб желчного пузыря. Расширение чашечно-лоханочной системы. Удвоение левой почки.

УЗИ суставов: признаки синовита плечевых суставов, бурсита слева; признаки синовита обоих коленных суставов, теносиновита полуперепончатой мышцы и кист Бейкера с 2 сторон, подозрение на хондроматоз, дегенеративно-деструктивные изменения с 2 сторон; признаки синовита предплюсневых суставов, больше

слева, тендовагинит малоберцовых мышц и тендинит передней большеберцовой мышцы в месте прикрепления с подсухожильным бурситом слева.

Электрокардиография: ЧСС 98 уд/мин. Ритм правильный синусовый. Нормальное положение электрической оси сердца. Изменения миокарда левого желудочка.

ЭхоКГ: тахикардия 105 уд/мин. Признаки нарушения диастолической функции миокарда обоих желудочков по первому типу. Уплотнение аорты, створок аортального клапана. Кальциноз створок и фиброзного кольца аортального клапана. Увеличение скорости кровотока в аорте. Недостаточность митрального клапана I степени, трикуспидального клапана I степени. Незначительное утолщение листков перикарда по правому предсердию.

Заключение окулиста: заднекапсулярная катаракта, ангиопатия сетчатки.

Консультация стоматолога: признаков хронического паротита не отмечено.

Диагноз: СКВ, хроническое течение, активность I, артропатия Жаку, иммунологические нарушения, АНФ(+). Антифосфолипидный синдром, вероятный флелотромбоз задних большеберцовых, малоберцовых, подколенных, суральных, поверхностной бедренной вен с 2 сторон. Хроническая венозная недостаточность.

Наследственная тромбофилия: гетерозиготная мутация в генах метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T), ингибитора активатора плазминогена-1 (4G/5G), гликопротеина I (C807T), эпоксидредуктазы витамина К (G1639A) и ангиотензинпревращающего фермента (ACE).

Метаболический синдром: дислипидемия, вторичная подагра, хронический подагрический артрит, нарушение толерантности к глюкозе.

Медикаментозный синдром Иценко—Кушинга, хроническая надпочечниковая недостаточность, стероидная катаракта, стероидный остеопороз, стероидная спондилопатия с развитием нестабильности шейного отдела позвоночника C3, C4, C5, C6, компрессионного перелома Th8, Th10, множественные инфаркты костного мозга, стероидная ангиокапиллярпатия, стероидная миопатия. Асептический некроз латеральных мыщелков бедренной и большеберцовой костей.

В стационаре были проведены инфузии актовегина, эспалипона, начато снижение дозы ГК. На фоне проводимого лечения увеличилась мышечная сила, пациентка начала обслуживать себя, стала ходить по палате с опорой и была выписана на амбулаторное лечение с рекомендациями дальнейшего снижения дозы метипреда до 8мг/сут. Учитывая нормальный уровень антител к фосфолипидам, отсутствие рецидивов тромбозов в течение 4 лет, варфарин был отменен и назначены микродозы ацетилсалициловой кислоты. В настоящее время состояние больной удовлетворительное, самостоятельно ходит, полностью обслуживает себя, признаков активности СКВ нет. Получает метипред 6мг/сут,

плаквенил 200мг/сут, фосамакс 70мг/нед, витрум кальций 500мг/сут.

Обсуждение

Приведенный случай демонстрирует сложности диагностики СКВ, особенно первично хронического варианта течения. Начало заболевания с поражения суставов, доминирующего в клинической картине, требует исключения РА, который был диагностирован у больной в дебюте заболевания. Присоединение других коморбидных состояний требует проведения дифференциальной диагностики между поражением органов из-за активности СКВ, побочного действия ГК и инфекционного процесса. Сейчас у данной больной не представляется возможным четко определить, было ли поражение легких в возрасте 36 лет (1993 г.) связано с инфекцией или только с СКВ. В то же время наличие двустороннего плеврита и артрита с хорошим ответом на лечение ГК свидетельствует в пользу СКВ. Затем в течение приблизительно 14 лет (с 36 до 50 лет) у больной отмечалась медикаментозная ремиссия, поддерживающая доза ГК в пересчете на преднизолон в тот период составляла 10мг/сут. Эпизод инсоляции вызвал обострение, и появление типичных клинических проявлений позволило верифицировать диагноз СКВ. Развитие тромбоза у данной больной может быть связано с иммунологическими нарушениями (наличие низкопозитивных уровней аКЛ), активацией внутрисосудистого свертывания крови на фоне инфекций и активностью основного заболевания. Выявленные генетические тромбофилии могли быть фоном, на котором заболевание спровоцировало повышение свертывания крови.

Необратимое повреждение органов — один из важных факторов, определяющих тяжесть течения и летальность при СКВ [9]. Наряду с повреждающим действием самой болезни причиной хронической дисфункции могут также стать препараты, применяемые для ее лечения. Данные об инициирующей дозе ГК в зависимости от активности СКВ носят скорее эмпирический характер, отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования по этому поводу, также остается открытым вопрос о сроках приема максимальных доз ГК и темпах их снижения. ГК могут индуцировать остеопороз, остеонекроз, катаракту, диабет и сердечно-сосудистые заболевания, т.е. те проявления, которые имелись в приведенном случае. В некоторых исследованиях изучалось соотношение нарушений, связанных с заболеванием, и НР на ГК [8]. Так, D. Gladman et al. приводят результаты проспективного наблюдения 73 больных СКВ. Из них 87,7 % получали ГК, средняя максимальная доза в пересчете на преднизолон составила 37,7мг/сут. За первый год наблюдения 42 % имевшихся у больных повреждений считались ГК-независимыми (главным образом, повреждения желудочно-кишечного тракта и кожи), 42 % — вероятно связанными с ГК (главным образом,

психоневрологические и сердечно-сосудистые повреждения) и оставшиеся 16 % были определено связаны с ГК (офтальмологические и костно-мышечные повреждения). К окончанию 15-го года наблюдения только 20 % вновь приобретенных повреждений были не связаны с ГК, в то время как 31 % были возможно и 49 % определено ассоциированы с ГК [10].

Еще одно исследование с помощью модели пропорциональных рисков Кокса демонстрирует увеличение первичного повреждения на фоне ГК у 539 больных СКВ Хопкинской когорты [11]. За время наблюдения повреждения различных органов были зарегистрированы у 60 % больных. Общая кумулятивная доза ГК ассоциировалась с повышенным риском развития остеопоротических переломов, асептических некрозов костей, катаракты, сахарного диабета, ишемической болезни сердца (ИБС), легочного фиброза, когнитивных нарушений и психоза (отношение рисков от 1,5 до 2). При этом кумулятивная доза преднизолона, назначавшегося перорально, ассоциировалась с нарастанием риска остеопороза/переломов, катаракты и ИБС. Тогда как пульс-терапия метилпреднизолоном в основном была связана с появлением когнитивных нарушений и психоза.

В исследование, проведенное M. Thamer et al., были включены 525 пациентов, у которых СКВ диагностирована за 6 мес до регистрации в Хопкинской когорте. Необратимые повреждения органов были впервые диагностированы у 141 из них. Риск повреждения возрастал с увеличением суммарной дозы преднизолона. Однако он существенно не менялся при кумулятивной дозе преднизолона < 180мг/мес, что эквивалентно 6мг/сут [12]. В нашем случае пульс-терапия высокими дозами метипреда проводилась только в начале заболевания, и основное повреждающее действие ГК связано с их общей кумулятивной дозой (18 365мг), а также с высокой среднемесячной дозой за последние 3,5 года (25мг/сут = 750мг/мес в пересчете на преднизолон).

У описанной нами больной на фоне лечения ГК отмечалось достоверное снижение активности СКВ, но и серьезные нарушения, связанные с их побочным действием.

ГК-индуцированный остеопороз — наиболее частое осложнение длительной гормональной терапии. Значительное снижение минеральной плотности костной ткани обычно отмечается уже в первые 6–12 мес лечения и коррелирует с кумулятивной дозой ГК. Хотя снижение минеральной плотности костной ткани является фактором риска переломов, ГК-индуцированный остеопороз относится к числу обратимых изменений [13, 14]. ГК уменьшают абсорбцию кальция, увеличивают его выведение почками, снижают продукцию половых гормонов и гормона роста, индуцируют истощение мышц и модулируют сигналы ядерного фактора κ B (NF- κ B) и активатора протеина-1

в кости, что приводит к увеличению активности остеокластов и продолжительности их жизни, вследствие чего усиливается резорбция кости. Содержание маркеров костной резорбции на фоне лечения ГК часто повышено [15–17]. У нашей больной при денситометрии выявлен остеопороз в поясничном отделе позвоночника ($T = -3,4$) и в шейке левого бедра ($T = -3,3$). У нее также имелись рентгенологические признаки остеопоротической спондилопатии (склероз замыкающих пластинок позвонков, уменьшение их высоты с двусторонней вогнутостью по типу «рыбьих позвонков») и компрессионные переломы (Th8, Th12), что могло быть одной из причин выраженных болей и обездвиженности.

Развитие аваскулярного некроза кости также может быть связано с назначением высоких доз ГК [18–20]. Аваскулярный некроз кости редко отмечается при РА, а также у больных СКВ, получавших ГК в дозе не более 20 мг/сут [21]. В описанном нами случае выявлялись множественные инфаркты костного мозга, асептический некроз латеральных мыщелков бедренной и большеберцовой костей (см. рисунок, 2), их возникновению могла способствовать высокая кумулятивная доза ГК (18 365 мг), которая привела к появлению гиперкоагуляции, гиперлипидемии и метаболического синдрома. Эти изменения в костях являются одним из факторов, определяющих развитие функциональной недостаточности выраженных болей.

Периодические внутривенные инфузии метилпреднизолона в некоторых случаях сопровождаются возникновением острых артралгий, инфекции, желудочно-кишечных кровотечений, металлического привкуса во рту, гипергликемии, сердцебиения, покраснения лица и повышения АД [6, 15, 22]. В редких

случаях внутривенное введение ГК может индуцировать анафилактические реакции, эпилепсию, аритмию и внезапную смерть [23, 24].

Еще одним следствием длительной гормональной терапии у нашей пациентки стала миопатия. В стационаре были исключены миопатический синдром в рамках СКВ и последствия ОНМК. Обычно выраженная миопатия отмечается на фоне лечения триамцинолоном после 3 мес его приема в дозе 8 мг/сут, на поддерживающих дозах преднизолона она встречается редко. Кроме этого у больной имелись выраженные дерматологические проявления, включавшие экхимозы, множественные стрии, акне и гирсутизм, а также лунообразное лицо (медикаментозный синдром Иценко–Кушинга).

Таким образом, приведенный случай демонстрирует естественное течение хронической СКВ, в течение 10 лет больная наблюдалась с диагнозом РА, и основным клиническим проявлением было поражение суставов. В последующем активность заболевания эффективно контролировалась с помощью ГК. Особенностью случая является неадекватно длительный прием очень высокой поддерживающей дозы ГК (5 таблеток в пересчете на преднизолон в течение 4 лет), что полностью подавило активность СКВ и повлекло за собой развитие большого числа НР (таблица), включая медикаментозный синдром Иценко–Кушинга, хроническую надпочечниковую недостаточность, катаракту, остеопороз, спондилопатию с развитием нестабильности шейного отдела позвоночника и компрессионного перелома позвонков, множественные инфаркты костного мозга, асептический некроз латеральных мыщелков бедренной и большеберцовой костей, стероидную ангиокапиллярпатию, метаболический синдром, дислипидемию.

Терапевтические и побочные эффекты ГК и их наличие у пациентки

Эффекты ГК	Комментарии по применению ГК у пациентки
Терапевтические эффекты ГК при СКВ	
Противовоспалительный эффект	Купирование активности СКВ за счет: – угнетения экспрессии антигенов класса II главного комплекса гистосовместимости, клеточных молекул адгезии (ICAM-1, ELAM-1, E-селектин), провоспалительных цитокинов (суперсемейство фактора некроза опухоли, интерлейкин-6, интерлейкин-1), циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), рецепторов эндотелина; – стабилизации сосудистой проницаемости; – усиления экспрессии липокортина-1; – ингибции функции нейтрофилов (образование супероксидных радикалов, O_2-хемотаксис, адгезия, апоптоз, фагоцитоз, метаболизм арахидоновой кислоты); – снижения миграции мононуклеаров в зону воспаления; – индукции липокортина, липомодулина, макрокортина; – ингибции представления (презентирования) антигенов макрофагами Т-лимфоцитам; – супрессии NF-κB и ЦОГ-2; – подавления синтеза цитокинов (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, интерлейкин-6 и др.); – подавления экспрессии Fc-рецепторов на мембране моноцитов; – увеличения экспрессии Fc-рецепторов на мембране фагоцитов

Продолжение таблицы

Эффекты ГК	Комментарии по применению ГК у пациентки
Противоаллергический/противозудный эффект	—
Нежелательные эффекты ГК	
Угнетение синтеза белка, его ускоренный катаболизм: задержка регенеративных процессов, подавление клеточной пролиферации и фибробластической функции	Стероидная капилляроангиопатия, миопатия, ониходистрофия
Ожирение «по верхнему типу»: перераспределение и накопление жира на животе, дорсальной части шеи, плечах, лунообразное лицо	+
Медикаментозный синдром Иценко—Кушинга	+
Угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы/недостаточность коры надпочечников (синдром отмены)	+
Нарушения высшей нервной деятельности (эйфория, психомоторное возбуждение, психоз, депрессивные состояния)	—
Гипергликемия/диабет	Стероидный диабет
Влияние на водно-солевой баланс, гиперкалиемия (остановка сердца), задержка жидкости, отеки, артериальная гипертензия	Отеки, транзиторная артериальная гипертензия
Опосредованное нарушение метаболизма мочевой кислоты (вторичная подагра)	Вторичная подагра
Атрофия мышц, миопатия	Стероидная миопатия, генерализованная амиотрофия
Резорбтивное действие при нанесении на кожу, атрофия кожи	+
Изъязвления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта	—
Остеопороз	Стероидная спондилопатия, остеопороз, компрессионный перелом Th8, Th12
Нарушения менструальной функции	Менопауза с 38 лет
Гирсутизм	+
Гиперкоагуляция	Множественные инфаркты костного мозга, посттромбофлебитическая болезнь: тромбозы задних большеберцовых, малоберцовых, подколенных, суральных, поверхностной бедренной вен с 2 сторон
Стероидная катаракта, провоцирование латентной глаукомы	+
Появление стероидных угрей, пурпуры, телеангиэктазий	+
Асептические некрозы костей	Асептический некроз латеральных мыщелков бедренной и большеберцовой костей
Атравматический разрыв сухожилий	—
Нарушение кроветворения (снижение числа эозинофилов, лимфоцитов, повышение числа нейтрофилов, эритроцитов, тромбоцитов, ретикулоцитов)	Лейкоцитоз, тромбоцитоз
Ранний атеросклероз, дислипидемия	+

демию, вторичную подагру, нарушение толерантности к глюкозе.

Несмотря на то что гормональная терапия является рутинным методом лечения СКВ, ее использование требует определенного опыта и практических навыков.

При назначении ГК необходимо оценить тяжесть течения СКВ, ее активность и предварительный прогноз. Выполнение этих задач возможно при взаимном сотрудничестве врача общего профиля, врача-ревматолога, а также самого больного.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонова В.А. Системная красная волчанка. М.: Медицина, 1972.
2. Bresnihan B. Outcome and survival in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1989;48(6):443–5.
3. Gladman D.D. Prognosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheum* 1995;7(5):402–7.
4. Monneaux F., Muller S. Molecular therapies for systemic lupus erythematosus: clinical trials and future prospects. *Arthritis Res Ther* 2009;11(3):234–44.
5. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Ковалев В.Ю. Глюкокортикоиды в ревматологии (системная и локальная терапия). М., 1998.
6. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Чикликчи А.С., Насонова В.А. Синхронная программная интенсивная терапия у больных с тяжелым течением ревматоидного артрита. *Тер архив* 2002;74(5):112–8.
7. Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник. 8-е изд., перераб., доп. и испр. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
8. Ad Hoc Working Group on Steroid-Sparing Criteria in Lupus. Criteria for steroid-sparing ability of interventions in systemic lupus erythematosus meeting. *Arthritis Rheum* 2004;50(11):3427–31.
9. Chambers S.A., Allen E., Rahman A., Isenberg D. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(6):673–5.
10. Gladman D.D., Urowitz M.B., Rahman P. et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003;30(9):1955–9.
11. Zonana-Nacach A., Barr S.G., Magder L.S., Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum* 2000;43(8):1801–8.
12. Thamer M., Hernan M.A., Zhang Y. et al. Prednisone, lupus activity and permanent organ damage. *J Rheumatol* 2009;36(3):560–4.
13. Trikudantan S., McMahon G.T. Optimum management of glucocorticoid-treated patients. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4(5):262–71.
14. Yee C.S., Crabtree N., Skan J. et al. Prevalence and predictors of fragility fractures in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005;64(1):111–3.
15. Ruiz-Irastorza G., Danza A., Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(7):1145–53.
16. Korczowska I., Olewicz-Gawlik A., Hrycaj P., Lacki J. The effect of long-term glucocorticoids on bonemetabolism in systemic lupus erythematosus patients: the prevalence of its anti-inflammatory action upon bone resorption. *Yale J Biol Med* 2003;76(2):45–54.
17. Engvall I.L., Svensson B., Tengstrand B. et al. Impact of low-dose prednisolone on bone synthesis and resorption in early rheumatoid arthritis: experiences from a two-year randomized study. *Arthritis Res Ther* 2008;10(6):R128.
18. Oniuma K., Harada Y., Nawata Y. et al. Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroids treatment. *Ann Rheum Dis* 2001;60(12):1145–8.
19. Gladman D.D., Chaudhry-Ahluwalia V., Ibañez D. et al. Outcomes of symptomatic osteonecrosis in 95 patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheum* 2001;28(10):2226–9.
20. Prasad R., Ibanez D., Gladman D., Urowitz M. The role of non-corticosteroid related factors in osteonecrosis (ON) in systemic lupus erythematosus: a nested case-control study of inception patients. *Lupus* 2007;16(3):157–62.
21. Hoes J.N., Jacobs J.W., Boers M. et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007;66(12):1560–7.
22. Burlingme M.B., Delafuente J.C. Treatment of systemic lupus erythematosus. *Drug Intell Clin Pharm* 1998;22(4):283–9.
23. Moses R.E., McCormick A., Nickey W. Fatal arrhythmia after pulse methylprednisolone therapy. *Ann Intern Med* 1981;95(6):781–2.
24. Suchman A.L., Condemi J.J., Leddy J.P. Seizure after pulse therapy with methylprednisolone. *Arthritis Rheum* 1983;26(1):117.

ОСТЕОПОРОЗ У БОЛЬНОГО МУЖСКОГО ПОЛА С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

А.А. Мурадянц, Н.А. Шостак, А.А. Кондрашов

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета ГБОУ ВПО

РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Контакты: Артем Александрович Кондрашов kaartjom@yandex.ru

В статье представлено клиническое наблюдение развития ревматоидного артрита (РА) у мужчины, осложненного остеопорозом (ОП). Рассматриваются возможные факторы риска возникновения ОП и переломов, в том числе ассоциированных с РА, необходимость оценки 10-летнего риска основных остеопоротических переломов и переломов шейки бедра в целях своевременного назначения не только препаратов кальция и витамина D для профилактики ОП, но и антиостеопоротической терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, остеопороз, калькулятор FRAX, мужской пол, гипогонадизм, бисфосфонаты

OSTEOPOROSIS IN A MALE PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (A CLINICAL CASE)

A.A. Muradyants, N.A. Shostak, A.A. Kondrashov

Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy, Faculty of Therapeutics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

The paper describes a clinical case of developing rheumatoid arthritis complicated by osteoporosis in a male. It considers the possible risk factors of osteoporosis and fractures, including those associated with rheumatoid arthritis, the necessity of assessing the 10-year risk of major osteoporotic fractures and femoral neck ones to timely use not only calcium and vitamin D preparations, but also antiosteoporotic therapy to prevent osteoporosis.

Key words: rheumatoid arthritis, osteoporosis, FRAX calculator, male sex, hypogonadism, bisphosphonates

Введение

Ревматоидный артрит (РА) является гетерогенным заболеванием, исходы которого во многом определяются своевременной диагностикой и правильно выбранной тактикой лечения. Ранняя стадия РА (в особенности первые 3 мес от начала заболевания) наиболее благоприятна для проведения эффективной базисной терапии. Однако в случаях поздних стадий РА цель терапии состоит не только в минимизации активности заболевания и уменьшении скорости прогрессирования костных деструкций, но и становится особо актуальным комплексный междисциплинарный подход к ведению больного: своевременные ортопедические манипуляции, коррекция психоэмоциональных нарушений, выявление и лечение остеопенического синдрома, контроль гастроинтестинальной и кардиоваскулярной безопасности лечения.

Развитие остеопороза (ОП) является одним из наиболее тяжелых осложнений РА, определяющих неблагоприятное течение и прогноз заболевания [1–4]. ОП при РА относится к вторичным метаболическим остеопатиям, обусловленным иммуноопосредованным нарушением костного ремоделирования с преобладанием

процессов костной резорбции, приводящим к развитию периартикулярного и системного ОП и увеличению риска развития ассоциированных с ОП переломов.

Глюкокортикоиды (ГК), часто используемые в лечении РА, обладают двояким эффектом: являются одними из эффективных препаратов в лечении РА, подавляя активность хронического воспаления, но в то же время занимают лидирующее место среди причин развития вторичного ОП [5].

Известно, что распространенность РА среди лиц мужского пола значительно меньше, имеются отличия клинических проявлений в дебюте заболевания, а развитие ОП у мужчин наступает приблизительно на 10 лет позже, чем у женщин [6]. Это заставляет многих ученых изучать гендерные особенности РА. Так, например, выявлены некоторые особенности течения РА у пациентов мужского пола: более поздний возраст начала заболевания, большая выраженность активности воспалительного процесса и частоты системных проявлений (ревматоидные узелки, снижение массы тела, поражение легких), раннее появление эрозий, а также более значительные функциональные нарушения опорно-двигательного аппарата [7–9].

Однако в последнее время большое внимание привлечено к изучению особенностей ОП у больных РА мужского пола. Известно, что определенная роль в возникновении ОП у мужчин принадлежит возрастному андрогенному дефициту: после 30–40 лет у мужчин уровень тестостерона снижается на 1–2 % в год. В возрасте от 40 до 50 лет примерно 7 % мужчин страдают гипогонадизмом, а в возрасте от 60 до 80 лет – 20 % [10, 11]. В работах D. Gordon et al. показано, что уровень тестостерона при РА коррелирует с титром ревматоидного фактора (РФ) и скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) [12].

В 2008 г. ВОЗ был разработан метод, основанный на клинической оценке риска развития переломов, – алгоритм (калькулятор) FRAX, который позволяет определить абсолютную 10-летнюю вероятность возникновения основных остеопоротических переломов и переломов шейки бедра и тем самым выявить пациентов, нуждающихся в назначении антиостеопоротической терапии еще на стадии остеопении по данным двухэнергетической рентгеновской денситометрии (DXA). РА – единственное отдельно выделенное заболевание, которое внесено в данный алгоритм как независимый фактор риска развития переломов [2, 13]. Важным аспектом ведения больного РА является настороженность врача в отношении возможного риска развития остеопоротических переломов и их профилактики, что продемонстрировано в представленном ниже клиническом наблюдении.

Пациент Г., 54 года, обратился на кафедру факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова с жалобами на боль, припухлость и ограничение движений в мелких суставах кистей и стоп, лучезапястных, плечевых, коленных, голеностопных суставах, боли в шейном и поясничном отделах позвоночника, утреннюю скованность до 3 ч, снижение веса на 5 кг за последний год.

В сентябре 2011 г. больной впервые отметил появление болей в шейном отделе позвоночника при поворотах головы, спустя 1 мес стал отмечать боли и периодическое припухание коленных суставов. Связывал свое состояние с нагрузками на работе и переохлаждением, к врачам не обращался, самостоятельно принимал нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В ноябре 2011 г. в связи с усилением болей в коленных суставах и появлением болей в плечевых суставах обратился в поликлинику по месту жительства; был поставлен диагноз: двусторонний гонартроз, назначены НПВП, хондропротекторы. С конца декабря 2011 г. стал отмечать боль и припухание лучезапястных суставов, повышение температуры тела до 37,5 °С, ознобы, в анализах крови в поликлинике по месту жительства были выявлены увеличение СОЭ, С-реактивного белка (СРБ) и РФ. В феврале 2012 г. пациент консультирован в НИИ ревматологии РАМН, где впервые был установлен диагноз: РА, полиартрит, серопозитивный, назначен метотрексат

15 мг/нед, НПВП. В марте 2012 г. в связи с сохраняющейся высокой активностью увеличена доза метотрексата до 17,5 мг/нед, неоднократно проводилось внутрисуставное введение ГК. В июне 2012 г. появились боли, ограничение подвижности, ревматические узелки в области локтевых суставов, синовит коленных суставов, в связи с чем консультирован в Московском городском ревматологическом центре. Доза метотрексата была увеличена до 20 мг/нед, назначены метипред 8 мг/сут и диклофенак 50 мг 2 раза в день, после чего отмечено уменьшение активности РА.

После перенесенной острой респираторной вирусной инфекции в августе 2013 г. отмечается резкое ухудшение самочувствия пациента: появление болей в поясничном отделе позвоночника, усиление болей практически во всех группах суставов, постепенное снижение массы тела на 5 кг, теносиновит обоих лучезапястных суставов, синовит голеностопных суставов, в связи с чем консультирован на кафедре факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

В анамнезе также гипертоническая болезнь II стадии, II степени, риск 4 (диагностирована в 2006 г., постоянно принимает периндоприл 5 мг/сут, индапамид 1,5 мг/сут). Не курит и ранее никогда не курил. Алкоголь не употребляет. Женат, имеет 2 детей. Работает электромехаником, инвалид III группы. Заболевания опорно-двигательного аппарата у родственников отрицает. У матери в возрасте 62 лет – чрезвычайный перелом шейки левой бедренной кости (падение с высоты собственного роста).

При осмотре: общее состояние удовлетворительное. Рост 170 см, вес 71 кг. Температура тела 36,7 °С. Кожный покров и видимые слизистые оболочки чистые, нормальной окраски. Лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыханий 16 в минуту. Тоны сердца звучные, ритм правильный. Частота сердечных сокращений 78 уд/мин, артериальное давление 140/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Деформация лучезапястных, пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов II–V пальцев обеих кистей, голеностопных, плюснефаланговых суставов II–V пальцев обеих стоп за счет экссудативно-пролиферативных изменений. Сгибательная контрактура обоих локтевых суставов. Болезненность при движении и пальпации плечевых суставов. Руки отводит на 110°, сгибает правую руку на 90°, левую – на 100°. Кисть сжимает в кулак на 90 %, сила сжатия снижена. Ревматоидные узелки в области разгибательной поверхности предплечий. Синовит обоих коленных суставов, положительный симптом баллотирования надколенника с обеих сторон. Положительный симптом бокового сжатия стоп. Гипотрофия мышц бедер. Таким образом, число болезненных суставов составило 16 (из 28)

и 32 (из 68), число припухших суставов — 9 (из 28) и 13 (из 66).

Клинический анализ крови от 12.12.13: гемоглобин — 135 г/л, лейкоциты — $6,7 \times 10^9$ /л, палочкоядерные лейкоциты — 2 %, сегментоядерные — 54 %, эозинофилы — 1 %, лимфоциты — 37 %, моноциты — 8 %, СОЭ — 45 мм/ч (по Вестергрену).

Биохимический анализ крови от 13.12.13: общий белок — 70 г/л, альбумин — 43,44 г/л, аланинаминотрансфераза — 28,9 Ед/л, аспартатаминотрансфераза — 32,4 Ед/л, холестерин — 5,87 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности — 4,16 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности — 0,88 ммоль/л, кальций общий — 2,28 ммоль/л, кальций ионизированный — 1,19 ммоль/л, щелочная фосфатаза 165 Ед/л, креатинин — 67,7 мкмоль/л.

Иммунологический анализ крови от 13.12.13: СРБ — 15 мг/л, РФ — 300 Ед/л, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) — 94,6 Ед/мл.

Общий анализ мочи — без патологии.

На рентгенограмме органов грудной клетки от 12.12.13: легочные поля прозрачные, очаговых и инфильтративных изменений нет, корни структурны, не расширены. Тень сердца и аорты без особенностей.

На рентгенограммах кистей от 13.12.13: около-суставной ОП, сужение суставных щелей пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов, множественные краевые узуры (эрозии) — общее количество 7.

Интенсивность боли, оцененная пациентом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), — 64 мм, общее состояние заболевания по ВАШ — 75 мм.

Исходя из числа болезненных и припухших суставов, оценки состояния здоровья по мнению пациента и показателя СОЭ (по Вестергрену), была определена активность заболевания (DAS28 — Disease Activity Score 28) — 6,79, что соответствует высокой степени активности заболевания.

Таким образом, у пациента выявлены следующие факторы риска развития ОП и переломов:

- белая (европеоидная) раса;
- РА и ассоциированные с ним низкая физическая активность и склонность к падениям;
- наследственность (семейный анамнез ОП, в частности перелома шейки бедра);
- системный прием ГК > 3 мес;

Некоторые факторы риска развития ОП требовали исключения: гипогонадизм, дефицит витамина D, снижение клиренса креатинина и/или скорости клубочковой фильтрации (СКФ), низкая минеральная плотность костной ткани (МПК).

Гормональный статус от 22.12.13: тестостерон общий — 9,89 нмоль/л (норма > 12 нмоль/л); глобулин, связывающий половые гормоны, — 32,8 нмоль/л (норма 15–61 нмоль/л); уровень свободного тестостерона — 0,194 нмоль/л (норма > 0,225 нмоль/л), рассчитан с по-

мощью электронного калькулятора [14]. Выявленное снижение общего и свободного тестостерона можно расценить как андрогенный дефицит/гипогонадизм.

Витамин D (25 (ОН) D₃) — 13,05 нг/мл (норма > 30 нг/мл). Данный показатель был более чем в 2 раза меньше нижней границы нормы, поэтому был расценен как дефицит витамина D.

СКФ (рассчитан по формуле СКД-EPI) — 103 мл/мин/1,73 м² (норма).

Для оценки МПК пациенту 19.12.13 выполнена DXA (рис. 1): МПК шейки правой бедренной кости 0,742 г/см² (Т-критерий —1,9 SD), МПК проксимального отдела правой бедренной кости 0,935 г/см² (Т-критерий —1,1 SD), МПК поясничного отдела позвоночника 0,788 г/см² (Т-критерий —2,3 SD), что соответствует уровню остеопении.

Однако, учитывая наличие большого количества факторов риска ОП и переломов у больного РА, необходимо рассчитать 10-летний абсолютный риск основных остеопоротических переломов с использованием калькулятора FRAX [15] (рис. 2), который позволяет определить необходимость назначения антиостеопоротической терапии. Порог вмешательства на основании определения 10-летнего абсолютного риска представлен на рис. 3 и соответствует высокому риску остеопоротических переломов, требующему назначения антиостеопоротических препаратов.

В связи с жалобами на боли в нижней части спины пациенту была выполнена рентгенография поясничного отдела позвоночника в боковой проекции: повышение рентгенопрозрачности костной ткани, «рамочная» структура тел позвонков; небольшой пролапс опорных площадок тел L2, L3; деформации тел позвонков нет (индексы тел позвонков > 0,8), определяются остеофиты на передних углах тел позвонков.

Диагноз: РА, полиартрит, серопозитивный, АЦЦП-позитивный, развернутая стадия, эрозивный (рентгенологическая стадия III), активность высокая (DAS28 = 6,79), с внесуставными проявлениями (ревматоидные узелки, амиотрофический синдром). Остеопения с преимущественной потерей массы кости в поясничном отделе позвоночника (Т-критерий —2,3 SD). Десятилетний риск основных остеопоротических переломов 26 %, перелома бедренной кости — 3,6 %. Деформирующая дорсопатия. Распространенный спондилоартроз II стадии. Функциональный класс 3. Дефицит витамина D. Гипогонадизм.

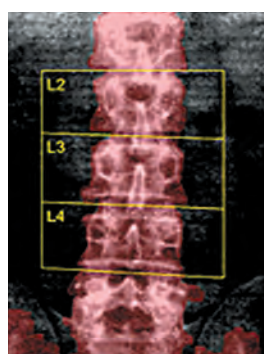
Пациенту увеличена доза метотрексата до 20 мг/нед (подкожно), назначен также гидроксихлорохин 200 мг/сут. Учитывая высокий риск переломов поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра, снижение уровня витамина D, пациенту были назначены препараты кальция и витамина D в ежедневной дозе 1500 мг и 1000 мг соответственно, а также бисфосфонаты (алендроновая кислота 70 мг/нед). В связи со снижением уровня общего и свободного тестостерона пациенту рекомендована кон-

Правое бедро



Страна: Россия		
Тип перелома	Без BMD, %	С учетом BMD, %
Остеопоротический	4,64	7,38
Бедро	0,24	1,37

Спина



10-летний прогноз риска перелома. Страна: Россия		
Тип перелома	Без BMD, %	С учетом BMD, %
Остеопоротический	18,78	NC
Бедро	4,08	NC

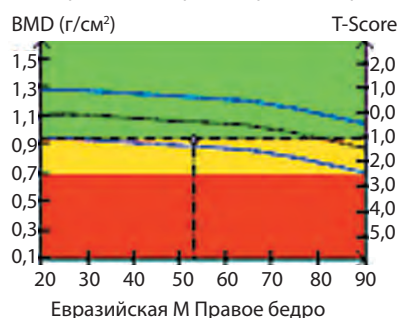
Данные денситометрии

ROI	BMD (г/см ²)	BMC (г)	Площадь (см ²)	T-score	Z-score
Шейка бедра	0,742	4,43	5,97	-1,9 (73 %)	-1,1 (82 %)
Большой вертел	0,717	9,64	13,45	-1,0 (84 %)	-0,7 (88 %)
Межвертельное пр-во	1,130	23,61	20,89	-0,9 (80 %)	-0,7 (89 %)
Все бедро	0,935	37,68	40,31	-1,1 (84 %)	-0,7 (88 %)
Уорд	0,443	0,47	1,06	NC	NC

Данные денситометрии

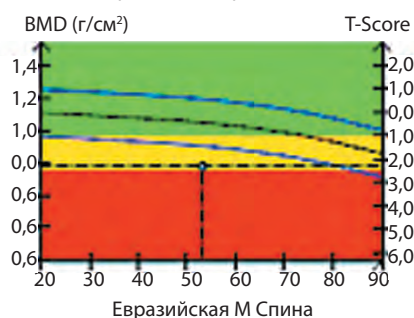
ROI	BMD (г/см ²)	BMC (г)	Площадь (см ²)	T-score	Z-score
12	0,760	12,81	16,85	-2,5 (67 %)	-2,2 (70 %)
13	0,817	15,37	18,83	-2,0 (74 %)	-1,7 (77 %)
14	0,875	15,27	19,45	-2,0 (73 %)	-1,7 (76 %)
Полный	0,788	43,46	55,14	-2,3 (78 %)	-1,9 (75 %)

Нормативная кривая Правое бедро



Евразийская М Правое бедро

Нормативная кривая Спина



Евразийская М Спина

Рис. 1. Больной Г., 54 года. Результат DXA проксимального отдела правой бедренной кости и поясничного отдела позвоночника. BMD – минеральная плотность костной ткани, BMC – минеральная костная масса

сультация уролога-андролога для решения вопроса о назначении тестостерона.

Обсуждение

Таким образом, развитие остеопенического синдрома у данного пациента ассоциировалось с такими факторами риска, как белая (европеоидная) раса, низкая МПК, наличие РА-ассоциированных факторов (активности, стадии заболевания и др.). Однако важную роль в развитии остеопении сыграли выявленные дефицит витамина D и гипогонадизм. Также, несмотря на то что снижение МПК по T-критерию достигло лишь уровня остеопении, расчет FRAX выявил высокий риск низкоэнергетических переломов, что требовало назначения антиостеопоротической терапии.

Основной задачей профилактики ОП у больных РА является своевременная диагностика и адекватная терапия, направленная на снижение активности заболевания, расширение двигательной активности пациента. Известно, что пациентам, получающим ГК на протяжении 3 и более месяцев, показано назначение витамина D и препаратов кальция в целях профилактики нарушений минерализации костной ткани [16].

Важным фактором развития ОП является гипогонадизм. Так, в исследованиях D. Vanderschueren et al. [17], W. Balkan et al. [18], K.M. Wiren et al. [19] показано, что снижение уровня тестостерона оказывает негативное влияние на костную ткань. Снижение уровня тестостерона у больных РА ассоциировано с активно-

страна: **Россия** Имя / ID: Пациент Г. О факторах риска

анкета:

1. Возраст (от 40 до 90 лет) или дата рождения
 Возраст: год: месяц: день:

2. Пол ☒ Мужской ☐ Женский

3. Вес (кг)

4. Рост (см)

5. Предшествующий перелом ☒ нет ☐ да

6. Перелом бедра у родителей ☐ нет ☒ да

7. Курение в настоящее время ☒ нет ☐ да

8. Глюкокортикоиды ☐ нет ☒ да

9. Ревматоидный артрит ☐ нет ☒ да

10. Вторичный остеопороз ☐ нет ☒ да

11. Алкоголь от 3 единиц и более в день ☒ нет ☐ да

12. Минеральная плотность кости (МПК)
 показатель T

BMI: 24.6
 The ten year probability of fracture (%)
with BMD

Major osteoporotic	26
Hip fracture	3.6

Рис. 2. Расчет 10-летнего абсолютного риска основных остеопоротических переломов и переломов проксимального отдела бедра с использованием калькулятора FRAX, валидированного для России

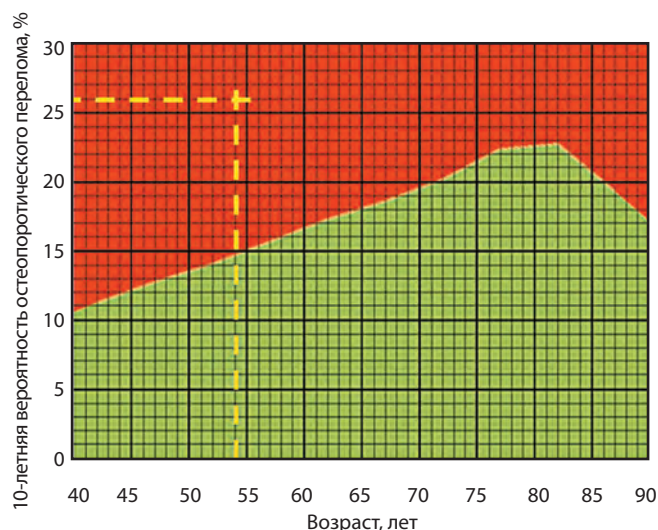


Рис. 3. Порог вмешательства на основании определения 10-летнего абсолютного риска основных остеопоротических переломов

стью заболевания, механизм реализации которого обусловлен негативным влиянием интерлейкина-1,

интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α на все звенья оси гипоталамус—гипофиз—гонады [20]. Обследование больных РА у андролога с определением фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов может позволить уточнить характер гипогонадизма (первичный или вторичный); однако у больных РА чаще имеют место оба компонента [21]. Если выраженность вторичного гипогонадизма может уменьшиться на фоне адекватной терапии РА, то первичный гипогонадизм требует междисциплинарного подхода к терапии больных (наблюдение урологом и назначение препаратов тестостерона).

Использование алгоритма FRAX особенно актуально у пациентов со снижением МПК до уровня остеопении и имеющих помимо РА другие факторы риска развития ОП и ассоциированных с ним переломов.

В целом лечение ОП у больных РА мужского пола не отличается от терапии первичного ОП у мужчин [22]. Среди лекарственных средств препаратами выбора являются бисфосфонаты, имеющие на сегодняшний день наиболее доказанную эффективность.

ЛИТЕРАТУРА

- Oelzner P., Schwabe A., Lehmann G. et al. Significance of risk factors for osteoporosis is dependent on gender and menopause in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2008;28(11):1143–50.
- Kim S.Y., Schneeweiss S., Liu J. et al. Risk of osteoporotic fracture in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2010;12(4):R154.
- Haugeberg G., Orstavik R.E., Uhlig T. et al. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis: results from a population-based cohort of 366 patients followed up for two years. *Arthritis Rheum* 2002;46(7):1720–8.
- Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporosis Int* 2011;22(2):421–33.
- Pereira R.M., Carvalho J.F., Canalis E. Glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatic diseases. *Clinics (Sao Paulo)* 2010;65(11):1197–205.
- Cawthon P.M. Gender differences in osteoporosis and fractures. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469(7):1900–5.

7. Jawaheer D., Lum R.F., Gregersen P.K., Criswell L.A. Influence of male sex on disease phenotype in familial rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(10):3087–94.
8. Weyand C.M., Schmidt D., Wagner U., Goronzy J.J. The influence of sex on the phenotype of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41(5):817–22.
9. Раскина Т.А., Летаева М.В. Минеральная плотность костной ткани у мужчин при различных клинических вариантах ревматоидного артрита. *Науч-практ ревматол* 2011;(2):21–4.
10. Harman S.M., Metter E.J., Tobin J.D. et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(2):724–31.
11. Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J. et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2536–59.
12. Gordon D., Beastall G.H., Thomson J.A. Sturrock R.D. Androgenic status and sexual function in males with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Q J Med* 1986;60(231):671–9.
13. Kanis J.A., Johnell O., Odén A. et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19(4):385–97.
14. <http://www.issam.ch/freetesto.htm>.
15. <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13>.
16. Grossman J.M., Gordon R., Ranganath V.K. et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62(11):1515–26.
17. Vanderschueren D., Vandenput L., Boonen S. et al. Androgens and bone. *Endocr Rev* 2004;25(3):389–425.
18. Balkan W., Burnstein K.L., Schiller P.C. et al. Androgen-induced mineralization by MC3T3-E1 osteoblastic cells reveals a critical window of hormone responsiveness. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;328(3):783–9.
19. Wiren K.M. Androgens and bone growth: it's location, location, location. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5(6):626–32.
20. Edwards C.J., Williams E. The role of interleukin-6 in rheumatoid arthritis-associated osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010;21(8):1287–93.
21. Kalyani R.R., Gavini S., Dobs A.S. Male hypogonadism in systemic disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36(2):333–48.
22. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ПРАМИПЕКСОЛА НА РАННЕЙ СТАДИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Н.В. Федорова, Е.Н. Губанова

Центр экстрапирамидных заболеваний нервной системы, кафедра неврологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

Контакты: Наталия Владимировна Федорова natalia.fedorova@list.ru

В статье рассматривается клинический случай ранней стадии смешанной формы болезни Паркинсона (БП) с выраженными аффективными нарушениями и синдромом беспокойных ног. Назначение 3 мг пролонгированной формы прамипексола однократно в сутки значительно улучшило состояние больной, привело к регрессу двигательных симптомов и аффективных нарушений. Приводятся данные об эффективности агонистов дофаминовых рецепторов в лечении БП и преимуществах пролонгированных форм препаратов.

Ключевые слова: агонисты дофаминовых рецепторов, прамипексол, болезнь Паркинсона, депрессия

USE OF EXTENDED-RELEASE PRAMIPEXOLE IN EARLY-STAGE PARKINSON'S DISEASE: DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE

N.V. Fedorova, Ye.N. Gubanova

Center of Extraparapidal Diseases, Department of Neurology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

The paper considers a clinical case of early-stage mixed Parkinson's disease (PD) with significant affective disorders and restless legs syndrome. Once-daily extended-release pramipexole 3 mg significantly improved a patient's status and led to regression of movement and affective disorders. The paper gives data on the efficacy of dopamine receptor agonists in treating PD and the benefits of their extended-release formulations.

Key words: dopamine receptor agonists, pramipexole, Parkinson's disease, depression

Введение

Раннее начало терапии болезни Паркинсона (БП) должно обеспечивать улучшение повседневной активности и качества жизни больных, замедлять прогрессирование заболевания и предотвращать в будущем развитие моторных флуктуаций и дискинезий. При выборе противопаркинсонического препарата учитывают многие факторы: возраст больного, степень тяжести заболевания, наличие или отсутствие когнитивных и аффективных расстройств, сопутствующие заболевания, социально-экономические факторы. Традиционно терапия ранних стадий болезни начинается с назначения агонистов дофаминовых рецепторов (АДАР), амантадинов, ингибиторов моноаминоксидазы, реже — холинолитиков.

Приводим описание клинического наблюдения.

Больная П., 52 года, страдает БП в течение 3 лет. Дебют заболевания — с тремора правой руки; через год присоединились скованность правых конечностей, выра-

женная депрессия, апатия, нарушения сна. Больная говорила своим родственникам, что в последнее время ее перестали радовать приятные мелочи, радостные события в семейной жизни; она стала равнодушна к своим близким, перестала читать, общаться с друзьями. В течение последнего года пациентку беспокоят неприятные ощущения в нижних конечностях типа «стягивание» и «скручивание», возникающие в вечернее и ночное время, когда пациентка находится в покое или лежит в кровати. Для облегчения этих неприятных ощущений она вынуждена вставать с постели и переминаться с ноги на ногу или ходить по комнате, что приносит ей временное улучшение. Эти ощущения в ногах значительно нарушали период засыпания, по утрам больная чувствовала себя разбитой и нетрудоспособной. В течение 3 лет пациентка категорически отказывалась от посещения невролога и приема каких-либо лекарственных средств, мотивируя это тем, «что ей уже ничем нельзя помочь, она больна неизлечимым заболеванием и скоро умрет».

При осмотре в Центре экстрапирамидных заболеваний нервной системы: легкая гипомимия, микрография. Мелкоразмашистый тремор покоя правой руки, легкая гипокинезия правых конечностей, умеренное повышение мышечного тонуса по экстрапирамидному типу в правых конечностях. При ходьбе слегка «подтаскивает» правую ногу. Постуральной нестабильности нет. Сухожильные рефлексы сохранены, чувствительных расстройств нет. Эмоционально неустойчива, во время осмотра неоднократно плачет, отмечается сниженный фон настроения.

Диагноз: БП, смешанная форма, I степень тяжести. Аффективные расстройства (депрессия, апатия, ангедония). Синдром беспокойных ног (СБН).

Проведено дополнительное исследование с применением шкалы, оценивающей качество жизни; унифицированной шкалы оценки БП; шкал тревоги, депрессии, оценки нарушений сна и дневной сонливости.

После осмотра с больной проведена психотерапевтическая беседа, пациентка получила напечатанные популярные пособия для больных с информацией о природе БП, ее клинических проявлениях, методах лечения заболевания. Был назначен прамипексол (Мирапекс ПД) 1 раз в день с постепенным увеличением дозы 1 раз в неделю от 0,375 до 3 мг/сут. Больная согласилась принимать один лекарственный препарат однократно в сутки. При осмотре через 3 мес отмечено значительное уменьшение выраженности гипокинезии, ригидности правых конечностей, нормализация почерка, полный регресс тремора. При осмотре улыбается, отмечает улучшение настроения, нормализацию сна. Неприятные ощущения, возникающие в покое в вечернее время в ногах, полностью регрессировали. Вновь стала ходить в гости, посещать театры и кино, записалась в спортклуб, бассейн. Динамика основных показателей шкал представлена в таблице.

Обсуждение

Таким образом, у больной с ранней стадией БП на фоне выраженной депрессии, апатии и ангедонии отмечалась низкая приверженность терапии с отрицанием ее возможной эффективности. Психотерапия

и назначение прамипексола пролонгированного действия 1 раз в сутки привели к контролю как моторных, так и немоторных проявлений БП, в том числе и СБН.

Для повышения сниженной дофаминергической активности с 1971 г. в качестве терапии БП применяются АДАР, которые напрямую стимулируют дофаминергические рецепторы, воспроизводя эффект дофамина. Фармакологический эффект препаратов этого класса осуществляется в обход дегенерирующих нигростриарных нейронов и не связан с превращением леводопы в дофамин. На ранних стадиях БП АДАР сопоставимы по эффективности с леводопой. Кроме того, их раннее назначение приводит к уменьшению риска возникновения моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. Они эффективно контролируют основные симптомы БП, в том числе и тремор, уменьшают выраженность депрессии и тревоги, которые часто сопутствуют БП.

Период полужизни АДАР последнего поколения в 3–4 раза превышает период полужизни стандартных препаратов леводопы. Это обеспечивает более продолжительную, близкую к физиологическим условиям стимуляцию дофаминергических рецепторов, предупреждает или уменьшает выраженность уже развившихся двигательных флуктуаций и лекарственных дискинезий, связанных с колебанием уровня концентрации леводопы в крови и изменением чувствительности дофаминергических рецепторов.

АДАР не конкурируют с белками пищи при транспорте через желудочно-кишечный тракт и гематоэнцефалический барьер в отличие от препаратов леводопы. Кроме того, у АДАР более длительный период полужизни в плазме, этот класс лекарственных средств обеспечивает более длительную, близкую к физиологическим условиям, избирательную стимуляцию дофаминовых рецепторов. Многие контролируемые проспективные исследования продемонстрировали, что начальная монотерапия агонистами по сравнению с терапией леводопой значительно уменьшает риск и отодвигает сроки появления моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий [1, 2]. При метаболизме АДАР не образуются свободные

Показатели шкал на фоне терапии прамипексолом (Мирапекс ПД 3 мг однократно в сутки) у больной БП

Шкала	Показатели до лечения, баллы	Показатели на фоне терапии, баллы	Улучшение, %
Шкала оценки качества жизни (PDQ-39)	32	20	37,5
Шкала депрессии Гамильтона	11	4	50
Шкала тревоги Тейлора	21	11	48
Питтсбургская шкала качества сна (PSQI)	11	4	64
Шкала сонливости Эпворта (ESS)	4	2	50
Рейтинговая шкала болезни Паркинсона (UPDRS; I, II и III части)	32	16	50

радикалы, которые могут ускорять апоптоз нейронов при БП.

Прямых сравнительных исследований эффективности различных АДАР не проводилось, что затрудняет выявление их специфических свойств. Некоторые данные позволяют предполагать определенные различия их клинического эффекта у больных БП. Например, было выявлено, что прамипексол обладает антидепрессивным и антитреморным эффектами [3, 4].

Прамипексол (Мирапекс ПД) — неэрголиновый АДАР, является синтетическим производным амнобензотиазола. Препарат избирательно воздействует на D2- и D3-рецепторы, лишь незначительно связываясь с недофаминергическими рецепторами. Важно, что прамипексол не взаимодействует с D1-рецепторами, стимуляция которых, согласно экспериментальным данным, приводит к развитию лекарственных дискинезий.

Период полувыведения прамипексола составляет 8–12 ч. Клиническая эффективность прамипексола доказана в большом количестве длительных и коротких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований при лечении ранних и развернутых стадий БП.

Благодаря селективной стимуляции D3-рецепторов в мезолимбической дофаминергической системе прамипексол положительно влияет на нейропсихологические нарушения и уменьшает степень депрессивного синдрома (связывание с D3-рецепторами обеспечивает антидепрессивный и антиангедонический эффекты).

При БП в 40–90 % случаев (по данным различных авторов) развиваются аффективные нарушения (тревога, депрессия). Основными причинами депрессии при БП являются биохимические нарушения (недостаток синтеза норадреналина и серотонина), а также появление психологической реакции больного на наличие хронического прогрессирующего неизлечимого заболевания и неблагоприятные социально-экономические перспективы. Депрессия при БП ухудшает повседневную активность, качество жизни больных, а также приверженность пациента назначенной терапии. Кроме того, депрессия отягощает течение заболевания и является одним из факторов риска развития в последующем когнитивных нарушений. Таким образом, важно, чтобы назначенная больному терапия АДАР вызвала уменьшение степени выраженности не только двигательных, но и аффективных расстройств.

Международные двойные слепые контролируемые исследования выявили наличие дозозависимого антидепрессивного эффекта прамипексола как при лечении психиатрических больных с депрессией, так и при терапии больных БП с аффективными нарушениями. При этом фармакотерапевтический эффект прамипексола был выше, чем у антидепрессантов флу-

оксетина и сертралина [3]. Кроме того, был выявлен и антиангедонический эффект прамипексола [5].

Прамипексол значительно уменьшает выраженность тремора при БП и позволяет добиться улучшения качества жизни больных с курабельной дрожательной формой заболевания [4]. Тремор встречается у 70–75 % больных БП, при этом он часто имеет постуральный и кинетический компоненты, что в значительной степени ограничивает качество жизни пациентов.

Одним из важных аргументов в пользу целесообразности начала терапии БП с назначения АДАР является их возможный нейропротекторный эффект. Патологические механизмы нейродегенерации реализуются с помощью оксидантного стресса, образования свободных радикалов, развития митохондриальной и протеосомальной дисфункций, а также воспалительных процессов [6]. Многочисленные исследования выявили антиоксидантные свойства АДАР *in vitro* и *in vivo*. Прямое воздействие на митохондриальные мембранные потенциалы и ингибирование апоптоза — еще один механизм нейропротекторного эффекта АДАР. Взаимодействие с пресинаптическими дофаминергическими ауторецепторами приводит к уменьшению кругооборота дофамина; в результате окисления эндогенного дофамина образуются свободные радикалы, таким образом, АДАР предотвращают повреждение нейронов. Более того, агонисты связывают супероксидные и гидроксильные радикалы и противодействуют воздействию различных токсинов [7].

Нейропротекторный эффект прамипексола подтвержден в экспериментальных исследованиях на животных и в культуре дофаминергических нейронов (*in vivo*, *in vitro*). Его связывают с уменьшением синаптического кругооборота дофамина; стимуляцией D1-рецепторов; синтезом белков с антиоксидантными свойствами, а также со стимуляцией аутоτροφической активности нейронов, снижением тонуса расторможенных при БП подкорковых структур (субталамического ядра) и уменьшением выработки глутамата.

Однако к недостаткам короткодействующих АДАР можно отнести колебания концентрации препарата в плазме при трехкратном приеме в течение суток; снижение концентрации лекарственного средства в ночное время, что ухудшает контроль моторных и немоторных ночных симптомов. В клинической практике препараты с длительным периодом полужизни и продолжительными фармакодинамическими свойствами, как правило, требуют меньшей кратности приема в течение суток, что увеличивает комплаентность и комфортность терапии для больных БП.

С 2009 г. в странах Европы и США в клинической практике стал применяться прамипексол с постепенным высвобождением активного вещества, который назначается больным один раз в сутки. К преимуществам прамипексола пролонгированного действия

относится стабильная концентрация препарата в плазме, 24-часовая продолжительность действия, а также возможность увеличения комплаентности (приверженности больного терапии).

Необходимость увеличения приверженности больных лечению является важной проблемой фармакотерапии БП. Низкая приверженность лечению пациентов с БП связана со многими факторами: сложным режимом приема препаратов; необходимостью комбинации различных лекарственных средств; периодом титрации доз при введении нового противопаркинсонического средства; частым изменением схемы приема препаратов лечащим врачом в зависимости от клинической эффективности терапии и наличия побочных эффектов. Кроме того, аффективные расстройства (тревога, депрессия, апатия) и когнитивные нарушения при БП часто приводят к преждевременному отказу от приема лекарственных средств или изменению схемы терапии самим пациентом. В одном из исследований было установлено: из 39 больных 50 % пропускают прием одной дозы; а 20 % — прием трех и более доз противопаркинсонического препарата в течение одной недели наблюдения [8]. Проведенное исследование в Великобритании и Европе выявило, что пациенты с БП предпочитают однократный прием препарата трехкратному [9].

С 2012 г. прамипексол постепенного высвобождения появился в России под названием Мирапекс® ПД в таблетках с тремя дозировками: 0,375 мг; 1,5 мг; 3 мг.

Таблетки пролонгированного действия следует принимать один раз в день, в одно и то же время дня. Таблетки проглатывают целиком, запивая водой; их нельзя разжевывать, разламывать или измельчать; они могут приниматься независимо от приема пищи. Пациентов, которые уже принимают таблетки Мирапекса, можно перевести на таблетки пролонгированного действия Мирапекс ПД на следующий день в той же дозе.

При начале терапии Мирапексом ПД дозу следует постепенно увеличивать, начиная со стартовой 0,375 мг в день и затем повышая каждые 5–7 дней. Для предотвращения нежелательных побочных эффектов дозу следует подбирать до достижения максимального терапевтического эффекта.

В описании клинического случая больной с ранней стадией БП было отмечено наличие вторичного СБН, основными проявлениями которого являются неприятные ощущения в ногах, заставляющие пациента совершать облегчающие состояние движения нижними конечностями. Эти ощущения возникают

в покое, ухудшаются в ночное время, хотя в тяжелых случаях могут возникать и днем (во время просмотра телевизионных передач, в период полета в самолете и длительного вождения автомобиля). Обычно симптомы выражены в нижних конечностях, но в некоторых случаях вовлекаются руки и туловище.

Дофаминергическая дисфункция в патогенезе СБН играет центральную роль, особенно нисходящие диэнцефально-спинальные дофаминергические проекции, источником которых являются дофаминергические нейроны, расположенные в каудальном отделе таламуса, гипоталамуса и сером веществе среднего мозга вокруг водопровода мозга. Одна из теорий развития СБН предполагает роль нарушений супраспинальных механизмов модуляции боли, вовлекающих базальные ганглии и нисходящие дофаминергические пути. Ключевая роль дисфункции дофаминергической системы в патогенезе СБН подтверждается уменьшением симптомов при назначении дофаминергических средств (агонистов дофаминовых рецепторов и препаратов леводопы). Многие исследователи отмечают роль нарушения метаболизма железа в экстрапирамидной системе при СБН. Железо является кофактором фермента, который участвует в синтезе дофамина; кроме того, железо входит в состав структуры белка дофаминовых рецепторов [10].

Дофаминергические препараты (АДАР, леводопа) наиболее широко изучены при СБН и являются препаратами первого выбора для лечения как первичного, так и вторичного синдромов. Прамипексол уменьшает сенсорные и моторные проявления, степень тяжести СБН, улучшает объективные и субъективные показатели сна [11].

Постепенное высвобождение активного вещества из депо таблетки прамипексола пролонгированного действия обеспечивает более продолжительный период полужизни препарата в плазме и более стабильную концентрацию в течение суток, что обеспечивает реализацию концепции постоянной дофаминергической стимуляции постсинаптических рецепторов для профилактики возникновения и терапии уже развившихся моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. Кроме того, прамипексол пролонгированного действия, вероятно, обеспечивает лучший контроль ночных моторных и немоторных симптомов, аффективных расстройств и СБН у больных БП. Большим преимуществом прамипексола постепенного высвобождения является однократный прием в течение суток, что значительно увеличивает приверженность лечению больных БП.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. A randomized controlled trial comparing pramipexole with levodopa in early Parkinson's disease: design and methods of the CALM-PD Study. Parkinson Study Group. Clin Neuropharmacol 2000;23(1):34–44.
2. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: A randomized controlled trial. JAMA 2000;284(15):1931–8.
3. Corrigan M.H., Denahan A.Q., Wright C.E. et al. Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. Depress Anxiety 2000;11(2):58–65.
4. Pogarell O., Gasser T., van Hilten J.J. et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomized, double blind, placebo controlled multicentre study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72(6):713–20.
5. Lemke M.R., Brecht H.M., Koester J. et al. Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinson's disease during treatment with pramipexole. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2005;17(2):214–20.
6. Lev N., Djaldetti R., Melamed E. Initiation of symptomatic therapy in Parkinson's disease: dopamine agonists vs. levodopa. J Neurol 2007;254 suppl 5:19–26.
7. Iravani M.M., Haddon C.O., Cooper J.M. et al. Pramipexole protects against MPTP toxicity in non-human primates. J Neurochem 2006;96:1315–21.
8. Grosset K.A., Bone I., Grosset D.G. Suboptimal medication adherence in Parkinson's disease. Mov Disord 2005;20(11):1502–7.
9. Grosset D., Antonini A., Caneci M. et al. Adherence to antiparkinson medication in a multicenter European study. Mov Disord 2009;24(6):826–32.
10. Earley C.J., Connor J.R., Beard J.L. et al. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. Neurology 2000;54(8):1698–700.
11. Левин О.С. Подходы к диагностике и лечению синдрома беспокойных ног. Трудный пациент 2009;4–5(7):4–10.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ НЕОМЫЛЯЕМЫХ СОЕДИНЕНИЙ АВОКАДО/СОЕВЫХ БОБОВ И ИХ СОЧЕТАНИЯ С ВНУТРИСУСТАВНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННЫХ И ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ

Е.И. Шмидт, И.В. Белозерова

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы

Контакты: Евгения Исааковна Шмидт evgeniya.shmidt@gmail.com

Цель исследования — оценка сравнительной эффективности и переносимости неомыляемых соединений авокадо/соевых бобов (НСАС) и их сочетания с внутрисуставным введением гиалуроновой кислоты у пациентов с остеоартрозом (ОА) коленных и тазобедренных суставов.

Материалы и методы. Проведено наблюдательное рандомизированное неинтервенционное исследование без применения плацебо. В исследование включены 18 больных, рандомизированных в 2 группы по 9 человек в каждой. В одной группе больные получали наряду с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) терапию только НСАС, в другой — НСАС в сочетании с внутрисуставным введением гиалуроновой кислоты. Лечение проводилось в течение 6 мес с последующим 6-месячным наблюдением. Результаты оценивались по индексу WOMAC. Учитывались мнение пациента и врача в отношении эффективности лечения, а также изменение потребности в приеме НПВП в процессе лечения и по истечении периода наблюдения.

Результаты. Постепенное уменьшение боли, скованности, нарушения функции суставов (по визуально-аналоговой шкале) наблюдались в обеих группах уже через 1 мес лечения. Эта тенденция сохранялась на протяжении 3 мес. Через 6 мес лечения в группе сочетанной терапии наблюдалось некоторое нарастание показателей боли, скованности, нарушения функции суставов, тогда как в группе больных, получавших монотерапию, показатели продолжали снижаться. Через 6 мес после окончания лечения исследуемые показатели в группе монотерапии НСАС увеличились вдвое, а в группе сочетанного лечения остались на уровне визита окончания лечения. Тем не менее в обеих группах через полгода после окончания 6-месячной терапии показатели уровня боли, скованности, нарушения функции суставов оставались значительно более низкими, чем до начала лечения. Отмечена хорошая переносимость НСАС как в качестве монотерапии, так и при сочетанном применении НСАС с гиалуроновой кислотой. Значительное уменьшение потребности пациентов обеих групп в приеме НПВП, а в ряде случаев возможность отказаться от их применения доказывают эффективность как монотерапии НСАС, так и сочетания НСАС с гиалуроновой кислотой. Важным результатом настоящего исследования явилась хорошая переносимость обоих исследуемых препаратов.

Заключение. Результаты проведенного исследования подтвердили эффективность НСАС для лечения ОА коленных и тазобедренных суставов как при умеренном, так и при тяжелом его течении. Сочетание гиалуроновой кислоты с НСАС обеспечивает большую продолжительность достигнутого эффекта по сравнению с монотерапией НСАС (в течение 12 мес, минимум 6 мес после окончания лечения) независимо от тяжести и продолжительности ОА.

Ключевые слова: остеоартроз, неомыляемые соединения авокадо/соевых бобов, гиалуроновая кислота

COMPARATIVE EFFICACY AND TOLERABILITY OF AVOCADO/SOYBEAN UNSAPONIFIABLES AND THEIR COMBINATION WITH INTRA-ARTICULAR HYALURONIC ACID IN PATIENTS WITH KNEE AND HIP OSTEOARTHRISIS

Ye. I. Shmidt, I. V. Belozerova

N. I. Pirogov City Clinical Hospital One, Moscow Healthcare Department

Objective: to evaluate the comparative efficacy and tolerability of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) and their combination with intra-articular hyaluronic acid in patients with knee and hip osteoarthritis (OA).

Subjects and methods. A randomized observational non-interventional non-placebo controlled trial was conducted. It included 18 patients who were randomized to 2 groups with 9 in each. One patient group took only ASU along with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs); the other received ASU in combination with intra-articular hyaluronic acid. Their treatment was performed for 6 months, followed by a 6-month follow-up. The results were assessed by the WOMAC index. Account was taken of the opinions of a patient and his/her physician on therapeutic effectiveness, as well as altered needs for NSAIDs during treatment and after the follow-up.

Results. There was a gradual reduction in joint pain, stiffness, and dysfunction (as shown by the visual analog scale) in both groups just one month posttherapy. This trend remained for 3 months. After 6 months of therapy, there were slight increases in the values of joint pain, stiffness, and dysfunction in the combined therapy group whereas the values continued to decrease in the monotherapy group. Six months after termination of treatment, the examined values doubled in the ASU monotherapy group and remained at posttreatment visit levels in the combined therapy group. Just the same, six months after termination of 6-month therapy, both groups displayed the significantly lower values of pain, stiffness, and dysfunction than those prior to treatment. ASU used both alone and in combination with hyaluronic acid was noted to be well tolerated. The considerable reduction in the needs for NSAIDs in both groups and, in a number of cases, the possibility of reducing their intake proved the efficiency of ASU used alone and in combination with hyaluronic acid. The important result of this trial was the good tolerability of both test drugs.

Conclusion. The results of the performed trial provided support for the efficacy of ASU in treating both moderate and severe knee and hip OA. Hyaluronic acid in combination with ASU ensures a longer duration of the achieved effect than that of ASU monotherapy (during 12 months, a minimum of 6 months after termination of treatment) regardless of the severity and duration of OA.

Key words: osteoarthritis, avocado/soybean unsaponifiables, hyaluronic acid

Введение

Остеоартроз (ОА) — одно из самых распространенных заболеваний костно-мышечной системы, основными проявлениями которого являются боль в суставах различной интенсивности и нарушение их функции, приводящее к ограничению, а иногда к полной потере трудоспособности. Наиболее часто к инвалидизации пациентов с ОА приводит поражение тазобедренных и коленных суставов, частота встречаемости которого среди взрослого населения достигает 11–24 % [1, 2]. Основной целью лечения ОА является улучшение качества жизни пациента, складывающееся из уменьшения боли и увеличения подвижности суставов. В современных условиях, выбирая из множества лекарственных препаратов, обладающих как симптоматическим (обезболивающим и противовоспалительным), так и структурно-модифицирующим эффектом при ОА, врачу необходимо руководствоваться сочетанием наибольшей эффективности с максимальной безопасностью выбранной им комбинации препаратов. Кроме того, необходимо учитывать, что основную часть пациентов с ОА составляют лица пожилого и старческого возраста, страдающие различными сопутствующими заболеваниями, требующими приема чаще всего нескольких жизненно важных лекарственных средств, что создает опасность полипрагмазии.

В своей повседневной клинической практике мы применяли различные препараты, обладающие структурно-модифицирующим действием при ОА, а также комбинации этих препаратов. Неомыляемые соединения авокадо/соевых бобов (НСАС), к которым относится препарат пиаскледин, привлекательны своей хорошей переносимостью (практически отсутствуют побочные эффекты), удобством применения (прием 1 капсулы (300 мг) в сутки во время еды). Что касается эффективности НСАС, то она была доказана в целом ряде клинических исследований [3]. Известно, что НСАС благодаря механизму своего действия обладают не только структурно-модифицирующим,

но и симптоматическим (обезболивающим и противовоспалительным) эффектом [4], что позволяет уменьшить потребность в приеме обезболивающих противовоспалительных препаратов [5]. Целесообразным представляется сочетание структурно-модифицирующих средств с локальным применением препаратов гиалуроновой кислоты.

Материалы и методы

В целях подтверждения эффективности выбора терапевтической комбинации НСАС с внутрисуставным введением гиалуроновой кислоты, а также в целях сравнения эффективности и переносимости НСАС в качестве монотерапии и в данной комбинации у пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов мы провели наблюдательное рандомизированное исследование без применения плацебо. В исследование были включены 18 пациентов с ОА коленных или тазобедренных суставов, диагностированным в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов. В качестве препарата гиалуроновой кислоты применялся гиалган. Все пациенты были разделены на 2 группы по 9 человек в каждой. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, продолжительности болезни и рентгенологической стадии ОА. В 1-ю группу включены 7 женщин и 2 мужчины в возрасте от 55 до 72 лет (средний возраст составил 62,4 года) со средней продолжительностью заболевания 7,9 года (от 1 до 20 лет). Во 2-й группе было 8 женщин и 1 мужчина в возрасте от 37 до 70 лет (средний возраст составил 55,4 года) со средней продолжительностью заболевания 5,6 года (от 6 мес до 10 лет). Среди больных 1-й группы было 2 пациента с коксартрозом и 7 — с гонартрозом, во 2-й группе — 3 и 6 пациентов соответственно. В обеих группах в 2 случаях из 9 определена III рентгенологическая стадия ОА, у остальных пациентов — II стадия (таблица). Условия включения больных в исследуемую группу: наличие боли при движении в оцениваемом суставе более 40 мм по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) через 48 ч после

последнего приема болеутоляющих средств либо через 5 дней после последнего приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); отсутствие у пациентов хондрокальциноза, гемохроматоза, отсутствие в анамнезе травмы сустава, хирургического вмешательства по поводу гонартроза. Необходимым условием включения в настоящее исследование было подписание пациентом информированного согласия. В исследование не включались пациенты, получавшие терапию так называемыми хондропротекторами менее чем за 6 мес до начала исследования, получавшие ранее НСАС по поводу ОА, терапию глюкокортикостероидами в любом виде, а также те пациенты, которым ранее проводилось внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты. В исследование также не включались пациенты с тяжелыми сопутствующими хроническими заболеваниями.

В 1-й группе пациенты получали НСАС в дозе 300 мг/сут (1 капсула) в сочетании с внутрисуставным введением гиалуроновой кислоты (гиалган) в тазобедренный или коленный сустав — 1 раз в неделю на протяжении 4 нед. Больные 2-й группы получали терапию НСАС по 300 мг (1 капсула в день) в течение 6 мес. Период наблюдения по окончании лечения составил 6 мес. Пациенты осматривались врачом до начала лечения, через 1, 3, 6 и 12 мес от момента начала лечения. Результаты оценивались по индексу WOMAC. Учитывалось мнение пациента и врача в отношении эффективности лечения, а также изменение потребности в приеме НПВП в процессе лечения и по истечении периода наблюдения. Особое внимание обращалось на переносимость исследуемых препаратов.

Несмотря на то что обе группы пациентов практически не отличались по стадии ОА, выраженности боли по ВАШ к моменту включения в исследование, следует отметить, что средний возраст (62,4 года) и средняя продолжительность болезни (7,9 года) в группе сочетанной терапии превышали аналогичные показатели в группе монотерапии НСАС (55,4 и 5,6 года соответственно). Средние показатели скованно-

сти и нарушения функции суставов на первом визите, как и суммарный индекс WOMAC, также свидетельствуют о более тяжелом течении ОА в 1-й группе.

Для обработки данных использовались методы описательной статистики.

Результаты и обсуждение

Через 1 мес лечения (визит 2) боль в обеих группах одинаково уменьшилась почти в 3 раза. Эта тенденция сохранялась на протяжении 3 мес (визит 3). После 6 мес лечения (визит 4) в группе сочетанной терапии средний показатель боли вновь увеличился с 64,4 мм по ВАШ до 97,8 мм, тогда как во 2-й группе показатель боли продолжал снижаться и достиг 49 мм по ВАШ к моменту окончания лечения. Через 6 мес после окончания лечения (визит 5) боль в группе монотерапии НСАС увеличилась вдвое, а в группе сочетанного лечения показатель боли остался на уровне предыдущего визита (визит окончания лечения). Тем не менее в обеих группах через полгода после окончания 6-месячной терапии показатель уровня боли оставался значительно более низким, чем до начала лечения.

Аналогичная тенденция прослеживается в отношении средних показателей скованности. Скованность постепенно уменьшалась в обеих группах больных, однако достигнутый результат сохранялся практически неизменным в группе комбинированного лечения, тогда как в группе пациентов, получавших только пиаскледин, скованность через полгода после окончания лечения вновь усилилась, хотя и не достигла исходного уровня. Та же динамика прослеживается в отношении среднего показателя нарушения функции и среднего показателя суммарного индекса WOMAC. Динамика показателей боли (рис. 1), скованности, нарушения функции (рис. 2), суммарного индекса WOMAC (рис. 3) свидетельствует об эффективности лечения как в группе монотерапии пиаскледина, так и в группе комбинированного лечения. Показатель нарушения функции в группе комбинированного лечения через 6 мес улучшился на 32,2 %, через

Характеристика обследованных больных

Показатель	1-я группа	2-я группа
Число больных, <i>n</i>	9	9
Мужчины/женщины, <i>n</i>	2/7	1/8
Средний возраст, годы ($M_{cp} \pm \sigma$)	62,4 $\pm$ 4,2	55,4 $\pm$ 6,3
Средняя продолжительность болезни, годы ($M_{cp} \pm \sigma$)	7,9	5,6
Коксартроз, <i>n</i>	2	3
Гонартроз (одно-, двусторонний), <i>n</i>	7	6
II/III рентгенологическая стадия (Kellgren—Lawrence), <i>n</i>	7/2	7/2

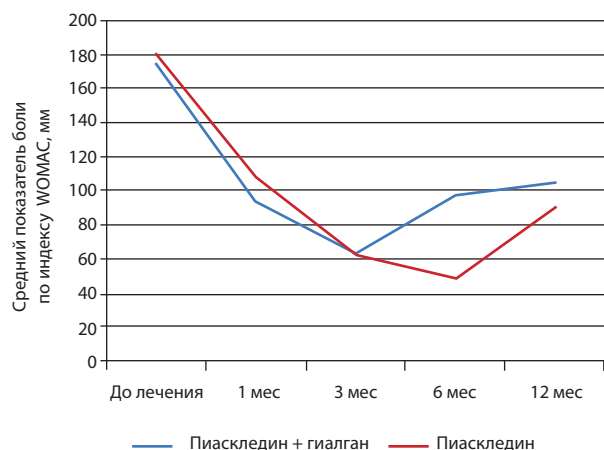


Рис. 1. Динамика показателей боли по индексу WOMAC

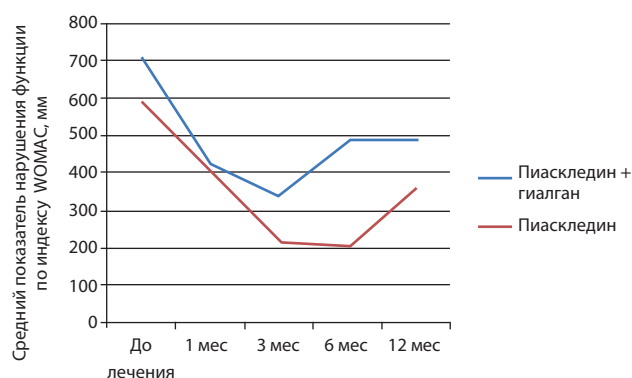


Рис. 2. Динамика нарушения функциональной способности суставов

12 мес — на 30,3 % (по сравнению с исходным уровнем), в группе монотерапии НСАС — на 64,8 % и 38,9 % соответственно. Суммарный индекс WOMAC в группе комбинированного лечения через 6 мес уменьшился на 35,4 %, через 12 мес — на 33,2 %; в группе монотерапии — на 63,5 % и 42,4 % соответственно. На основании полученных результатов можно предположить, что гиалуроновая кислота в сочетании с НСАС обеспечивает большую продолжительность достигнутого эффекта даже в более тяжелых случаях ОА.

Переносимость лечения НСАС как в качестве монотерапии, так и при сочетанном применении НСАС с гиалуроновой кислотой была хорошей у всех 18 пациентов. Нежелательных явлений в ходе исследования не было отмечено ни у одного пациента из обеих групп.

В группе больных, получавших НСАС, мнения врача и пациентов в отношении эффективности лечения полностью совпали — улучшение отмечено у 8 пациентов, отсутствие эффекта — у 1 пациента. Среди больных, получавших комбинированное лечение, улучшение отмечено самими пациентами в 8 случаях из 9, тогда как врачом лечение оценено как эффективное только в 7 случаях.

На первом визите (до начала лечения исследуемыми препаратами) все пациенты в обеих группах сообщили,

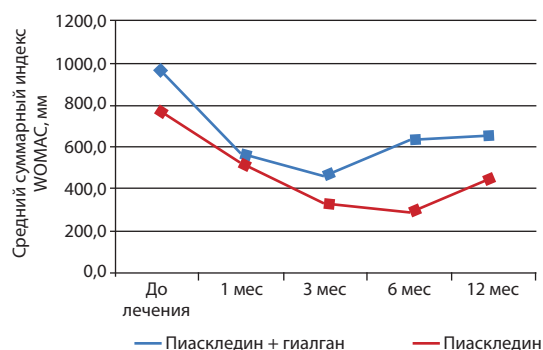


Рис. 3. Динамика суммарного индекса WOMAC

что боль в суставах вынуждает их ежедневно принимать НПВП (диклофенак, нимесулид, мелоксикам). Через 3 мес после начала лечения в 1-й группе (комбинированная терапия) 4 из 9 больных смогли отказаться от регулярного приема НПВП и принимали эти препараты только по мере необходимости, 1 пациент полностью перестал нуждаться в приеме обезболивающих препаратов. Во 2-й группе (монотерапия НСАС) через 3 мес лечения 2 больных смогли сократить частоту приема НПВП в связи с уменьшением болевого синдрома. Через 6 мес в группе комбинированного лечения 3 больных принимали НПВП нерегулярно, 1 больной не нуждался в обезболивающих препаратах. Во 2-й группе через 6 мес применения 2 больных смогли полностью обходиться без НПВП, у 5 пациентов резко сократилась потребность в приеме НПВП, и только 2 больных продолжали принимать НПВП регулярно. Через 1 год после начала исследования, т. е. через 6 мес после окончания приема НСАС, в 1-й группе (НСАС + гиалуроновая кислота) 4 из 9 больных не испытывали потребности в регулярном приеме НПВП, тогда как в группе больных, получавших только НСАС, к регулярному приему НПВП вернулся лишь 1 пациент.

Заключение

Результаты проведенного нами исследования подтверждают эффективность НСАС для лечения ОА коленных и тазобедренных суставов как при умеренном, так и при тяжелом его течении. Терапевтический эффект НСАС сохраняется на протяжении всего периода лечения, в последующем постепенно ослабевает в течение 6-месячного периода наблюдения, однако не возвращается к исходному уровню.

На основании полученных результатов можно предположить, что гиалуроновая кислота в сочетании с НСАС обеспечивает большую продолжительность достигнутого эффекта в течение 12 мес (минимум 6 мес после окончания лечения) независимо от тяжести и продолжительности ОА.

Значительное уменьшение потребности пациентов обеих исследуемых групп в приеме НПВП, а в ряде случаев возможность отказаться от их применения служат подтверждением эффективности выбранной

схемы лечения. Несомненным достоинством как НСАС, так и гиалуроновой кислоты является их хоро-

шая переносимость, что также подтверждено результатами настоящего исследования.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Pereira D., Peleteiro B., Araújo J. et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19(11):1270–85.
2. Bijlsma J.W., Berenbaum F., Lefeber F.P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet* 2011;377(9783):2115–26.

3. Pavelka K., Coste P., Geher P., Krejci G. Efficacy and safety of piacledine 300 versus chondroitin sulfate in a 6 months plus 2 months observation in patients with osteoarthritis of the knee. *Clin Rheumatol* 2010;29(6):659–70.
4. Boileau C., Martel-Pelletier J., Brunet J. et al. Oral treatment with PD-0200347, an $\alpha 2$ delta ligand, reduces the development of experimental

osteoarthritis by inhibiting metalloproteinases and inducible nitric oxide synthase gene expression and synthesis in cartilage chondrocytes. *Arthritis Rheum* 2005;52(2):488–500.
5. Scanzello C.R., Moskowitz N.K., Gibofsky A. The post-NSAID era: what to use now for the pharmacologic treatment of pain and inflammation in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2008;10(1):49–56.

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ В СПИНЕ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ПОДХОДЫ К КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

М.Ю. Мартынов

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Контакты: Михаил Юрьевич Мартынов m-martin@inbox.ru

В статье рассмотрены вопросы связи между болевым синдромом в спине и выраженностью изменений позвоночника при остеохондрозе, а также особенности и характеристики болевого синдрома. Представлены данные, позволяющие рассматривать остеохондроз позвоночника как дегенеративно-дистрофический процесс, сочетающийся с компенсаторной перестройкой позвоночно-двигательного сегмента, прежде всего диска, и направленный на адаптацию функциональных возможностей позвоночного столба в целом. Освещены вопросы терапии болевого синдрома в спине комбинированным назначением нестероидных противовоспалительных препаратов и комплекса витаминов группы В (B_1 , B_6 и B_{12}).

Ключевые слова: боль в спине, остеохондроз, нестероидные противовоспалительные препараты, витамины группы В

SPINAL PAIN SYNDROME: DEVELOPMENT MECHANISMS AND APPROACHES TO COMBINATION THERAPY

M. Yu. Martynov

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

The paper considers an association between spinal pain syndrome and the magnitude of vertebral column changes in osteochondrosis and the specific features and characteristics of pain syndrome. It gives the data that allow the consideration of spinal osteochondrosis as a degenerative and dystrophic process that is concurrent with the compensatory rearrangement of a vertebral motor segment, chiefly a disk, and aimed at adapting the functional capacities of the vertebral column as a whole. The issues of therapy for spinal pain syndrome with a combination of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and a vitamin B (B_1 , B_6 , and B_{12}) complex are covered.

Key words: spinal pain, osteochondrosis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, vitamin B group

Особенности болевого синдрома в спине

Боль сопровождает многие двигательные расстройства. Особенно часто болевые ощущения возникают в спине. По данным эпидемиологических исследований, почти 100 % людей старше 45 лет хотя бы однократно испытывали боль в спине [1]. Это одна из самых частых причин временной нетрудоспособности. Боль в области спины может локализоваться на разных уровнях: окципито-атланта-аксиальном, шейно-грудном, грудном, пояснично-крестцовом и крестцово-копчиковом. Однако чаще всего болевой синдром локализуется в пояснично-крестцовой области. Значительная частота поражений пояснично-крестцового отдела позвоночника связана с рядом особенностей, среди которых большое значение имеют конституциональные факторы, в частности строение позвонков, связочного аппарата и позвоночника в целом, возрастные изменения межпозвонковых дисков, особенности испытываемых нагрузок и биомеханики позвоночника [2, 3].

Существует много различных определений, характеристик и классификаций боли в области спины. По течению выделяют острую (продолжительность несколько дней, по отдельным классификациям — до 4–6 нед), подострую (6–12 нед) и хроническую боль (более 12 нед).

Острая боль при болевых синдромах в спине и в целом имеет физиологическое значение, она сигнализирует об остром воздействии патологического агента. Эта кратковременная и весьма локализованная боль, которая в большинстве случаев подвергается модификации через несколько секунд, сопровождается сокращением мышц (вздрагивание, отдергивание конечностей от источника боли), не нарушает трофику тканей, стимулирует регенеративные процессы и в абсолютном большинстве случаев имеет адаптационное значение [4, 5].

Хроническая боль, появляющаяся через некоторое время (обычно несколько десятков секунд и более) от момента повреждения, суммируется по интенсивности, характеризуется расширенной зоной восприя-

тия. Для появления вторичной боли требуется более интенсивное раздражение, хотя не обязательно сопровождающееся нарушением целостности покровных тканей. В результате хронизации боли возникает тоническое сокращение мышц, тормозится активность восстановительных процессов, ухудшается трофика тканей. Хроническая боль является дезадаптирующей, дезинтегрирующей в деятельности многих функциональных систем.

Следует подчеркнуть, что острая боль информирует о наступившем повреждении, а хроническая — регистрирует его и напоминает о продолжающемся повреждении.

В настоящее время установлено, что острая боль принимается и проводится определенными рецепторами и путями, к которым соответственно относятся болевые рецепторы (свободные окончания) и спиноталамические пути — тонкие миелинизированные А-волоконна, передающие без задержки информацию о повреждении, его размерах и локализации [6].

Хроническая боль имеет более сложные пути проведения, которые включают полинейрональные афферентные тракты. Необходимо отметить, что пути проведения этой боли могут включать как соматические волокна, т.е. общие с острой болью, так и вегетативные волокна типа В и С, которые передают сигналы медленной диффузной, особенно неприятной боли, постоянно напоминающей организму о повреждении [6].

Важно отметить, что практически в любой ситуации имеет место сочетание этих видов болей, при этом острая адаптируется после повторных болевых раздражителей.

Механизмы развития болевого синдрома в спине

Структура болевого синдрома в спине является весьма сложной. На различных этапах заболевания ведущую роль в возникновении, поддержании и нарастании болевого синдрома могут играть нестабильность или блокада позвоночно-двигательного сегмента, грыжа диска, сдавливание венозных сплетений, артроз фасеточных суставов, особенности строения позвоночного канала [5]. При возникновении болевого синдрома в области спины значение имеют не только механические факторы, но и иные причины, в частности отек, воспалительная реакция, локальный дисбаланс медиаторов и другие факторы. Кроме этого, важную роль играет локальное напряжение мышц, что усиливает и формирует дополнительные потоки болевых импульсов с активацией центральных структур, развитием порочных кругов и хронизацией болевого синдрома [7]. Определенное значение в развитии и выраженности болевого синдрома могут также иметь врожденные особенности строения нижних конечностей, позвонков и позвоночника в целом. Значение остеохондроза позвоночника как ведущего этиологического фактора болей в спине и нарушений функций

позвоночника в настоящее время во многом пересматривается [8, 9]. Клиническая практика показывает, что часто при наличии выраженных рентгенологических определяемых дегенеративных изменений в позвонках жалобы на боль минимальны или отсутствуют. В то же время при отсутствии значительных изменений в позвонках на рентгеновских снимках интенсивность болевого синдрома может быть значительной. В целом необходимо отметить, что в каждом клиническом случае болевой синдром имеет своеобразие, определенную динамику и развитие во времени, прогноз и требует дифференцированного подхода к лечению.

Остеохондроз и болевой синдром в спине

Имеющиеся к настоящему времени клинические, нейрофизиологические и рентгенологические данные позволяют рассматривать остеохондроз позвоночника как дегенеративно-дистрофический процесс, сочетающийся с компенсаторной перестройкой позвоночно-двигательного сегмента (ПДС), прежде всего диска, и направленный на адаптацию функциональных возможностей позвоночного столба в целом [5, 7]. Считается, что в результате этой перестройки увеличивается опорная способность пораженной кости, т.е. возникает ортопедическая компенсация. Остеохондроз диска как многофакторный процесс выключает из биомеханики позвоночника дефектный ПДС.

В развитии остеохондроза играют роль различные факторы и несколько групп причин. В наиболее общем смысле это все патологические ситуации, возникающие в разных возрастных аспектах человека [2].

Первая группа причин — это врожденные, чаще всего дизонтогенетические причины: аномалии развития отдельных позвонков и их соединений, аномалии суставного тропизма, недоразвитие отдельных элементов позвонка, диска и др.

Вторая группа причин — это приобретенные нарушения; потеря диском эластических функций при перегрузках отдельных сегментов. Как правило, страдают диски наиболее напряженных отделов — ниже-шейного и ниже-поясничного. Известно, что неблагоприятные статико-динамические условия функционирования отдельных ПДС приводят к деполимеризации мукополисахаридов коллагена и эластических волокон диска, что сопровождается уменьшением гидрофильности тканей и снижением их упругости. Из-за значительной потери механической прочности диска и еще не развившегося фиброза (оссификации) диска создаются условия его прорыва с формированием протрузии или пролапса.

Третья группа причин включает травматические поражения позвоночника. В этом отношении наиболее значимы поражения диска (грыжа Шморля), переломы дужек, истинный травматический спондилез, переломы тел и др.

Четвертая группа — дисметаболические изменения костной ткани вследствие различных обменных нарушений. Эта группа включает заболевания с разной этиологией, объединенные близким по патофизиологии механизмом перестройки структуры костной ткани (формирование кости с измененной архитектоникой). К этой группе заболеваний можно отнести остеохондропатии, гормональные спондилопатии, изменения позвонков при мукополисахаридозах и других болезнях обмена веществ и прочие состояния. Ряд исследований дает основание предполагать, что остеохондроз в группе этих заболеваний выступает в качестве стабилизирующего фактора, способствует ограничению подвижности в целом блоке ПДС.

В ответ на воздействие указанных выше этиологических факторов ПДС претерпевают определенную функционально-структурную перестройку, основные этапы которой, по Г.А. Иваничеву [5], включают гиперфункцию, дисфункцию, дистрофию и консолидацию ПДС. Следует отметить, что зачастую граница между этапами (особенно первым и вторым) является условной, между ними имеется динамическое равновесие с определенной возможностью обратного развития изменений.

1. Гиперфункция ПДС рассматривается как реализация защитных мер в ответ на изменение функции. Это включение физиологических мер компенсации или саногенетических реакций. На этом этапе отмечается изменение физиологического состояния активных элементов локомоторной системы, естественной частью которых является ПДС. В этот период начинается происходить перестройка и формирование нового стереотипа движений в пораженной зоне, т.е. изменения некоторых слагаемых двигательного стереотипа. Продолжительность этого этапа может быть значительной (годы и десятилетия).

2. Дисфункция ПДС наступает вследствие недостаточности компенсаторных процессов при превышении активности патологических факторов. Многими авторами этот этап рассматривается как условно патологический. Проявляется он перегрузкой сегментарной и региональной мускулатуры, формированием миогенных, фасциальных, связочных пусковых точек и зон. В результате действия этих факторов патологическим образом меняется комплекс двигательных штампов, появляются несвойственные особенности движений, т.е. формируется стойкий неправильный двигательный стереотип. На этом этапе характерным является формирование функциональных блокад ПДС как меры неспецифической защитной реакции.

3. Дистрофия ПДС рассматривается как этап патогенетических процессов. В этот период происходит выраженная структурная перестройка элементов локомоторной системы при декомпенсации физиологических мер защиты. Клинически и рентгенологически

на этом этапе отмечаются дегенеративные изменения ПДС и позвоночного столба. В межпозвонковом диске могут развиваться грыжи, отмечаться его разрушение, формирование компрессионных и рефлекторных синдромов. Важно отметить, что кроме позвонка и диска одновременно в патологический процесс могут вовлекаться суставно-связочный аппарат, костная ткань. В результате происходит стойкая патологическая перестройка.

4. Консолидация ПДС — заключительный этап, включающий оссификацию диска с исключением ПДС из движения. При этом повышенная биомеханическая нагрузка практически всегда переносится на соседние ПДС. Это означает, что соседние сегменты оказываются в условиях первого этапа перегрузок, что может быть причиной развития остальных этапов перестройки.

Лечение болевого синдрома в спине

Многокомпонентность болевого синдрома и стадийность процесса обуславливают важность сочетанного проведения медикаментозной и немедикаментозной терапии [10, 11]. Чрезвычайно важными являются ограничение физической нагрузки в острый период, иммобилизация вовлеченных сегментов, формирование правильного двигательного стереотипа и лечебная гимнастика. Во всех случаях необходимо рассмотреть возможность проведения массажа, мануальной терапии, рефлексотерапии для купирования болевого синдрома.

Наряду с этим комплексом большое, а в ряде случаев ведущее значение имеет проведение медикаментозного лечения, которое должно быть направлено как на снятие болевого синдрома, так и на улучшение кровоснабжения, трофики и метаболизма в пораженном сегменте и корешке. На выбор схемы медикаментозного лечения в значительной степени влияют возраст и пол пациента, сопутствующая патология, одновременный прием пациентом других препаратов. У женщин важным фактором, модулирующим назначение лекарственных препаратов, является беременность и кормление грудью [10].

Наибольшее распространение в лечении болевого синдрома получили средства из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Длительность применения НПВП зависит от выраженности и продолжительности болевого синдрома [12, 13]. При остро возникшей боли в спине достаточно кратковременного (несколько дней) применения препаратов этой группы. В ряде случаев, особенно при наличии интенсивной корешковой боли, длительность лечения может достигать 3–4 нед. Одним из серьезных осложнений НПВП является их отрицательное влияние на желудочно-кишечный тракт.

Повышение эффективности НПВП может быть достигнуто назначением высоких доз витаминов группы В (B_1 , B_6 , B_{12}) (препарат Мильгамма) [12, 14].

Применение витаминов группы В распространено в клинической практике как метод лечения больных при заболеваниях периферической нервной системы, в том числе при болевых синдромах в связи с поражением позвоночника [15]. Витамины группы В имеют широкий спектр фармакодинамических свойств и участвуют в качестве коферментов во многих обменных процессах. В частности, считается, что витамин В₁, в том числе в сочетании с витаминами В₆ и В₁₂, может оказывать тормозящее влияние на прохождение болевых импульсов на уровне задних рогов спинного мозга и зрительных бугров [16, 17]. Комплекс витаминов группы В усиливает действие основных антиноцицептивных медиаторов и способствует более активной регенерации нервных волокон [18]. В последние годы появились новые, высокоэффективные формы этих средств, в частности биологически активная жирорастворимая форма тиамин (витамин В₁) — бенфотиамин, активность которого по сравнению с водорастворимыми формами тиамин выше в 8–10 раз, а возможности проникновения в нервную клетку и превращения в активный метаболит

тиамина еще выше. Бенфотиамин в сочетании с пиридоксином содержится в препарате Мильгамма композитум, выпускаемом немецкой компанией Верваг Фарма.

Одним из эффективных сочетаний в комбинированной терапии болевых синдромов в спине является совместное назначение витаминов группы В (В₁, В₆ и В₁₂) с обезболивающими препаратами, в частности с лидокаином (препарат Мильгамма). Имеются инъекционная форма препарата и форма для приема внутрь. Инъекционные назначения рекомендуется применять при острых случаях и для достижения максимально быстрого обезболивающего эффекта, поскольку наличие лидокаина позволяет усиливать лечебное действие витаминов и достигать быстрого и достаточного эффективного обезболивающего эффекта. После купирования острого болевого синдрома показан сочетанный курс лечения. Необходимо отметить, что одновременное применение НПВП и витаминов группы В, а также лидокаина позволяет уменьшить дозу НПВП, минимизировать их побочные действия и улучшить анальгетический эффект [12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Manchikanti L., Singh V., Datta S. et al. Comprehensive review of epidemiology, scope, and impact of spinal pain. *Pain Physician* 2009;12(4):E35–70.
2. Pengel L.H., Herbert R.D., Maher C.G., Refshauge K.M. Acute low back pain: systematic review of its prognosis. *BMJ* 2003;327(7410):323.
3. Веселовский В.П. Практическая вертеброневрология и мануальная терапия. Рига, 1991.
4. Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. В.Л. Голубева. М.: МЕДпресс-информ, 2010.
5. Иваничев Г.А. Мануальная медицина. Казань, 2000.
6. Jensen M.P., Dworkin R.H., Gammaitoni A.R. et al. Assessment of pain quality in chronic neuropathic and nociceptive pain clinical trials with the Neuropathic Pain Scale. *J Pain* 2005;6(2):98–106.
7. Попелянский Я.Ю., Штульман Д.Р. Боли в шее, спине и конечностях. В кн.: *Болезни нервной системы*. Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. М.: Медицина, 2001. С. 293–316.
8. van Tulder M., Becker A., Bekkering T. et al. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2006; 15 Suppl 2:S169–91.
9. Vining R., Potocki E., Seidman M., Morgenthal A.P. An evidence-based diagnostic classification system for low back pain. *J Can Chiropr Assoc* 2013;57(3):189–204.
10. Данилов А.Б. Алгоритм диагностики и лечения боли в нижней части спины с точки зрения доказательной медицины. *Атмосфера. Нервные болезни* 2010;(4): 11–8.
11. Камчатнов П.Р. Применение препаратов Мильгамма и Мильгамма композитум у пациентов с болью в спине. *Мед вестн* 2010;(4–5):509–10.
12. Khan T.A., Ahmad A., Haider I.Z. Treatment of acute lumbago; low dose diclofenac sodium with vitamin-B complex compared with diclofenac alone. *Professional Med J* 2008;15(4):440–4.
13. Mauro G.L., Martorana U., Cataldo P. et al. Vitamin B12 in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2000;4(3):53–8.
14. Rocha-Gonzalez H.I., Teran-Rosales F., Reyes-Garcia G. et al. B vitamins increase the analgesic effect of diclofenac in the rat. *Proc West Pharmacol Soc* 2004;47:84–7.
15. Левин О.С., Мосейкин И.А. Комплекс витаминов группы В (Мильгамма) в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии. *Журн неврол психиатр им. С.С. Корсакова* 2009; 109(10):30–5.
16. Fu Q.G., Carstens E., Stelzel B., Zimmermann M. B vitamins suppress spinal dorsal horn nociceptive neurons in the cat. *Neurosci Lett* 1988;95(1–3):192–7.
17. Bromm K., Herrmann W.M., Schulz H. Do the B vitamins exhibit antinociceptive efficacy in men? Results of a placebo-controlled study. *Neuropsychobiology* 1995;31(3):156–65.
18. Bartoszyk G.D., Wild A. B-vitamins potentiate the antinociceptive effect of diclofenac in carrageenin-induced hyperalgesia in the rat tail pressure test. *Neurosci Lett* 1989;101(1):95–100.

ВОЗМОЖНОСТИ ЛОКАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПОЯСНИЧНОЙ БОЛИ

А.В. Чугунов¹, А.Ю. Чугунов¹, Х.Я. Умарова²

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва;

²кафедра госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии, пропедевтики внутренних болезней
и общего ухода за больными терапевтического профиля медицинского факультета
ФГБОУ ВПО «Чеченский государственный университет», Грозный

Контакты: Хади Ясуевна Умарова khadi700@mail.ru

Поясничная боль (ПБ) — один из наиболее распространенных болевых синдромов, обусловленных суставно-мышечной патологией. Для лечения пациентов с ПБ используются анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), миорелаксанты и немедикаментозные средства терапии. Достаточная эффективность такого рода терапии убедительно подтверждена результатами клинических исследований, основные ее положения нашли свое отражение в ряде региональных и международных рекомендаций по ведению пациентов с ПБ. Наряду с достаточной эффективностью НПВП, их назначение, особенно длительное, ассоциировано с широким спектром побочных эффектов. Повышение эффективности лечения пациентов с ПБ нередко достигается за счет применения локальных лекарственных форм. Рассматривается возможность применения нового отечественного препарата Нанопласт форте для лечения пациентов с ПБ.

Ключевые слова: поясничная боль, дорсопатия, лечение, трансдермальные лекарственные формы, Нанопласт форте

POSSIBILITIES OF LOCAL THERAPY FOR LOW BACK PAIN

A.V. Chugunov¹, A.Yu. Chugunov¹, Kh.Ya. Umarova²

¹Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, Faculty of Therapeutics, N.I. Pirogov
Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Department of Hospital Therapy with Courses of Outpatient Therapy, Internal Propedeutics and General Care
of Therapeutic Patients, Medical Faculty, Chechen State University, Grozny

Low back pain (LBP) is one of the most common pain syndromes caused by musculoarticular pathology. Analgesics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), myorelaxants, and non-drug therapies are used to treat patients with LBP. The sufficient efficiency of this type of therapy is strongly supported by the results of clinical trials; its fundamentals have been embodied in a number of regional and international guidelines for the management of patients with LBP. Alongside the sufficient efficacy of NSAIDs, their use, their long-term use in particular, is associated with a wide range of adverse reactions. The increased efficiency of treatment in patients with LBP is frequently achieved by the application of topical dosage forms. Whether the new Russian drug Nanoplast forte may be used to treat patients with LBP is considered.

Key words: low back pain, dorsopathy, treatment, transdermal formulations, Nanoplast forte

Введение

Поясничная боль (ПБ) является одним из наиболее распространенных в клинической практике суставно-мышечных болевых синдромов. ПБ характеризуется широкой распространенностью в популяции, склонностью к рецидивированию, ассоциирована с частой временной утратой трудоспособности и значительными материальными затратами [1]. Эффективность проводимой терапии в значительной степени определяется сроками начала лечения и адекватностью обезболивающего и противовоспалительного действий. Своевременное купирование болевого синдрома способно обеспечить сокращение сроков времен-

ной нетрудоспособности и расходов на проводимую терапию [2]. Важно также, что адекватно выбранная терапевтическая тактика снижает вероятность формирования хронического болевого синдрома.

Проблемы терапии поясничной боли

Для купирования ПБ наиболее часто применяются анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). При их недостаточной эффективности, в соответствии с региональными рекомендациями некоторых государств, применяются слабые опиоиды. На сегодняшний день как анальгетики, так и НПВП хорошо зарекомендовали себя при лечении

пациентов с ПБ, в первую очередь — при остром болевом синдроме, относительно ниже их эффективность у больных с подострой ПБ. Продemonстрирована возможность снижения интенсивности болевого синдрома при их применении, сокращение длительности обострения, уменьшение сроков временной нетрудоспособности [3]. Однако отсутствуют сведения о том, что применение противоболевых или противовоспалительных препаратов способно уменьшить риск наступления повторного обострения, увеличить продолжительность периода ремиссии.

Важно, что применение НПВП тесно связано с риском возникновения нежелательных побочных эффектов. Показано, что при применении неселективных ингибиторов циклооксигеназы 1-го и 2-го типов достоверно возрастает риск гастроинтестинальных осложнений [4]. Риск развития таких серьезных осложнений терапии, как язвенное кровотечение, связанной с ним необходимости восполнения кровопотери или оперативного лечения возрастает пропорционально длительности приема препаратов [5]. Применение неселективных ингибиторов циклооксигеназы ассоциировано с риском нарушения функции печени и почек. Как сами НПВП, так и некоторые их метаболиты способны оказать повреждающее действие на клетки печени, причем токсический эффект имеет дозозависимый характер, вероятность его возникновения и степень выраженности нарастают по мере увеличения интенсивности воздействия препарата на организм — при длительном применении его в высоких дозах [6].

Применение селективных ингибиторов циклооксигеназы 2-го типа связано с повышением риска развития нежелательных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, в частности возникновения тромботических осложнений с развитием острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта [7]. Вероятность атеротромботических осложнений выше как у пациентов, перенесших ранее эпизоды коронарной или церебральной ишемии, так и у лиц, имеющих факторы сердечно-сосудистого риска [8]. Систематическое применение таких НПВП ассоциировано с тенденцией к повышению артериального давления, особенно у пациентов с имеющейся артериальной гипертензией [9].

Локальные лекарственные формы

В целях снижения риска развития нежелательных побочных эффектов назначение НПВП комбинируется с другими лекарственными средствами для потенцирования лечебного эффекта и немедикаментозной терапией [10]. Одним из путей повышения эффективности проводимого лечения при снижении лекарственной нагрузки на организм пациента и, соответственно, риска развития нежелательных побочных эффектов является использование трансдермальных

лекарственных форм для местного применения — гелей, кремов, мазей, аппликаций, содержащих обезболивающий препарат (наиболее часто — НПВП) и вещество, обеспечивающее его прохождение через неизменные кожные покровы. Имеются данные о том, что усиление терапевтического эффекта может быть достигнуто при дополнительном использовании электро- или фонофоретического воздействия, облегчающего прохождение препарата под кожные покровы в ткани. Исключительно важной особенностью применения таких лекарственных форм является преимущественно локальное действие, при том что в кровоток возможно попадание лишь незначительного количества лекарственного препарата. Соответственно, системные эффекты их применения, в том числе негативные, оказываются минимальными. Эффективность применения локальных форм НПВП хорошо известна, к их преимуществам относятся противоболевой эффект, отсутствие системного действия, низкий риск развития нежелательных побочных эффектов [11]. Наибольший эффект от применения таких лекарственных форм достигается у пациентов с умеренно выраженным болевым синдромом, при наличии локальной ПБ без корешкового синдрома, а также у больных, которые продолжают вести активный образ жизни, не прекращают трудовую деятельность.

Важно, что скорость наступления, выраженность и длительность противоболевого эффекта трансдермальных лекарственных форм НПВП в значительной степени определяются характером основного действующего вещества. Достижение противоболевого эффекта определяется локальной концентрацией лекарственного препарата, его способностью проникать в подлежащие ткани. В свою очередь, способность преодолевать неизменные кожные покровы в первую очередь зависит от размеров молекулы действующего вещества, и, соответственно, чем меньше его молекулярная масса, тем успешнее преодоление кожного барьера. Так, показано, что при молекулярной массе, превышающей 400 г/моль, активное вещество не проникает через кожный барьер и действие его реализуется только в поверхностно расположенных тканях [11]. Важной является способность препарата проникать через плотные глубокие слои дермы, представляющей собой мощный барьер для многих химических веществ, и далее в еще более глубоко расположенные ткани, достигая мышц, сухожилий, суставов, являющихся источником болевых ощущений при ПБ.

Нанопласт форте

В этой связи значительный интерес представляют трансдермальные лекарственные формы, способные оказывать местное воздействие, локально в строго ограниченных пределах повышать температуру тканей, оказывая тем самым лечебный эффект. Представителем таких лекарственных средств является отече-

ственный препарат Нанопласт форте, который в 2009 г. был разрешен Росздравнадзором к использованию в качестве лечебного продукта при различных острых и хронических болевых синдромах [12]. Пластырь Нанопласт форте представляет собой тонкую гибкую пластину, изготовленную на основе гипоаллергенного полимерного материала. На эту пластину нанесен мелкодисперсный порошок, содержащий редкоземельные магнитные структуры. Отличительной особенностью Нанопласта форте является наличие наночастиц, что позволяет максимально полно использовать физические свойства материала. Полимерная структура с нанесенным на нее нанопорошком фиксирована на клейкой основе телесного цвета и закрыта защитным бумажным слоем, сохраняющим целостность терапевтической системы. Непосредственно перед употреблением бумажная пленка удаляется, и пластырь наносится на поверхность болезненной области.

После удаления герметичной пленки нанопорошок нагревается за счет контакта с теплыми кожными покровами, вследствие чего начинает сам испускать волны инфракрасного диапазона. Благодаря оригинальной конструкции лечебной системы и использованию при ее разработке современных технологий выделение тепла носит равномерный постоянный характер. Вследствие этого достигается стабильное глубокое прогревание области, на которую был нанесен пластырь. Помимо термического эффекта Нанопласт форте оказывает локальное терапевтическое воздействие и магнитным полем.

Благодаря сочетанию термического и магнитного эффектов реализуются разнообразные клинические эффекты Нанопласта форте. Препарат обладает обезболивающей и противовоспалительной способностью, при его воздействии улучшаются локальное кровообращение и отток лимфы, а также венозный отток. Вследствие прогревания и уменьшения интенсивности болевого синдрома наступает миорелаксирующее действие, что имеет исключительно большое значение при мышечно-тонических синдромах, в частности при ПБ. Комбинированный противовоспалительный и мышечно-расслабляющий эффект способствует восстановлению функции опорно-двигательного аппарата, уменьшению выраженности последствий как острых закрытых травм мягких тканей и других элементов опорно-двигательного аппарата, так и хронической травматизации, обусловленной дегенеративными поражениями позвонков и межпозвонковых дисков.

Имеется значительный опыт клинического применения Нанопласта форте у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, сопровождающимися болевым мышечно-тоническим синдромом. Одно из наиболее крупных исследований было посвящено изучению эффективности и переносимости Нанопласта форте у пациентов с остеоартрозом колен-

ных суставов [13]. Проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. В качестве плацебо использовался пластырь без нанесенного слоя магнитных частиц. В исследование были включены 120 больных остеоартрозом коленных суставов (60 — основная группа и 60 — группа сравнения) с интенсивностью боли не менее 40 мм по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), на протяжении не менее 4 нед до начала исследования получавших НПВП по поводу остеоартроза. В исследование не включали больных с вторичным остеоартрозом и такими ревматическими заболеваниями, как ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева, синовит коленных суставов, требующий введения кортикостероидов, а также с поражением кожных покровов в области пораженных суставов. В качестве критериев эффективности терапии анализировали уменьшение интенсивности боли на основании индекса WOMAC и ВАШ не менее чем на 50 % от исходного уровня. Период наблюдения составил 14 дней. При анализе полученных результатов было установлено, что начиная с 4-го дня терапии у больных основной группы имело место достоверное уменьшение интенсивности боли по сравнению с исходным уровнем (отличия носили достоверный характер), в последующем наблюдалось нарастание противовоспалительного эффекта. Необходимо отметить, что в группе сравнения уменьшения выраженности боли зарегистрировано не было. На фоне лечения в основной группе больных достоверно уменьшилась утренняя скованность суставов и увеличилась их функциональная активность, что позволяет предположить не только симптоматический противовоспалительный эффект Нанопласта форте, но и наличие присущего ему воздействия на неболевые проявления патологии. Общее состояние больных основной группы, как по субъективной оценке, так и по мнению врача, достоверно улучшилось. Применение Нанопласта форте сопровождалось достоверным снижением потребности пациентов в приеме НПВП, что заключалось в отсутствии необходимости их приема или снижении дозы принимаемых препаратов. Указанный эффект отсутствовал в группе сравнения. При общей оценке эффективности терапии оказалось, что у 82 % пациентов основной группы имело место значительное улучшение, тогда как в группе плацебо в 52 % случаев эффект от лечения отсутствовал, а 5 % больных отметили ухудшение своего состояния. Важным результатом исследования помимо подтверждения высокой терапевтической эффективности явилось установление факта хорошей переносимости лечения и отсутствия развития нежелательных явлений.

Также имеются данные о том, что применение Нанопласта форте оказывает положительный эффект при болевых синдромах у пациентов с дегенеративными заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в частности плечевого сустава, при миозитах и ми-

офасциальном синдроме различного генеза, заболеваниях и поражениях мягких тканей без признаков септических осложнений [14]. Анализ результатов проведенных ранее исследований как с использованием препарата Нанопласт форте, так и других лекарственных форм для локального трансдермального применения позволяет рассматривать его в качестве эффективного средства для лечения пациентов с суставно-мышечной патологией, в частности с ПБ [15, 16]. Отмечается не только противоболевое действие препарата, но и его миорелаксирующий эффект, особенно важный у пациентов со спондилогенными дорсопатиями. Кроме того, авторы указывают на такое важное свойство Нанопласта форте, как снижение потребности пациентов в приеме НПВП и других противоболевых средств, что, соответственно, уменьшает риск побочных эффектов терапии, снижает лекарственную нагрузку на организм. По мнению исследователей, возможно проведение комбинированного лечения, что обеспечивает практическое осуществление принципа индивидуализированной терапии [15].

В другом недавно опубликованном анализе литературных данных, посвященном проблеме скелетно-мышечной боли, в частности болевым синдромам, обусловленным патологией позвоночника и межпозвонковых дисков, отмечается необходимость проведения систематического комплексного лечения [16]. Указывается возможность комбинированного применения трансдермальных лекарственных форм, в частности Нанопласта форте, и других препаратов, в том числе НПВП в виде энтеральных и парентеральных форм. Такие комбинации характеризуются хорошей переносимостью и низкой вероятностью лекарственных взаимодействий. Одновременно при ПБ необходимо использование широкого спектра немедикаментозного лечения, включая физиотерапевтические процедуры, массаж, мануальную терапию, применение фиксирующих поясов и других защитных приспособлений. В литературе имеется целый ряд указаний на эффективность такого рода предупреждения обострений болевого синдрома. Предполагается, что целесообразность их использования особенно значима в период повышенных физических нагрузок, в случае необходимости длительного пребывания в неудобном, вынужденном положении, при выполнении определенных видов работ (поднимание и перенос тяжестей, статическое напряжение и др.). Естественно, использование средств механической защиты ни в коей мере не исключает применения адекватно подобранных систематических физических упражнений, целью которых является формирование и укрепление мускулатуры, повышение мобильности позвонков, улучшение амортизирующих свойств позвоночника.

Помимо суставной боли и ПБ, возможность применения Нанопласта форте рассматривается и при

спондилогенной цервикалгии, болевом синдроме шейной локализации, обусловленном дегенеративным поражением суставов, связок, межпозвонковых дисков шейного отдела позвоночника [17]. По мнению Е.А. Смирновой, препарат может использоваться в рамках комплексной терапии у больных со спондилогенной цервикалгией как в качестве монотерапии (при умеренно выраженном болевом синдроме), так и в комбинации с другими препаратами при более интенсивной боли.

В комплексной терапии пациентов с ПБ возможно также применение препаратов, обладающих свойствами хондропротекторов (глюкозамин, хондроитин сульфат, а также их комбинация). Указанные препараты хорошо зарекомендовали себя при лечении пациентов с остеоартрозом, в частности с поражением коленных и тазобедренных суставов. Вместе с тем имеются сообщения и об их эффективности у пациентов с ПБ. Вероятно, возможно их одновременное применение с препаратом Нанопласт форте.

Нанопласт форте характеризуется удобством применения для пациента. После удаления защитного слоя пластырь фиксируется на сухом участке кожи над болезненной зоной, рекомендуется не снимать его в течение 12 ч. Специальной обработки кожных покровов перед нанесением пластыря не требуется. Наносить следующий пластырь следует не ранее чем через 6 ч после снятия предыдущего. Целесообразно нанесение пластыря курсами в среднем до 9 дней. Больного необходимо информировать, что в ходе применения пластыря Нанопласт форте возможно появление чувства легкого жжения и тепла в области его лечебного воздействия. Больной должен понимать, что такая реакция является нормальной и не требует прекращения лечения. Нанопласт форте обеспечивает сохранение комфортного, привычного для пациента образа жизни во время его использования. Ограничения повседневной активности в период лечения могут быть связаны исключительно с имеющимся болевым синдромом, для купирования которого, как уже отмечалось выше, могут быть использованы соответствующие лекарственные средства. Нежелательно на область применения Нанопласта форте наносить трансдермальные формы НПВП (мази, гели, кремы), а также местнораздражающие препараты.

Заключение

Таким образом, распространенность ПБ в популяции, высокий риск возникновения рецидивов, связанные с ней прямые и косвенные затраты на ведение больных позволяют рассматривать ПБ как серьезную медико-социальную проблему. Сложным является вопрос о выборе рациональной терапии, так как применение широкого спектра препаратов, традиционно назначаемых для купирования ПБ, ассоциировано с риском развития побочных эффектов. В этой связи

несомненный интерес представляют те формы лекарственных средств, которые способны оказывать свое действие локально, не вызывая системных эффектов, в том числе негативных, даже в условиях комбинированной терапии. Нанопласт форте может рассматриваться в качестве средства для лечения пациентов с ПБ,

так как его применение способствует купированию болевого синдрома, снижению исходно повышенного мышечного тонуса (миофасциальный синдром), хорошо переносится и может сочетаться с применением других способов терапии. Дальнейшие исследования позволят уточнить показания к его применению.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Есин Р.Г., Есин О.Р., Ахмадеева Г.Д., Салихова Г.В. Боль в спине. Казань: Казанский полиграфкомбинат, 2010.
2. Mafi J.N., McCarthy E.P., Davis R.B., Landon B.E. Worsening trends in the management and treatment of back pain. *JAMA Intern Med* 2013;173(17):1573–81.
3. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Трубецкая Е.А. Пациент с болью в спине: возможности терапии. *Нервно-мышечные болезни* 2013;(2):20–7.
4. Garcia Rodriguez L.A., Hernandez-Diaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology* 2001;12(5):570–6.
5. Schaffer D., Florin T., Eagle C. et al. Risk of serious NSAID-related gastrointestinal events during long-term exposure: a systematic review. *Med J Aust* 2006;185(9):501–6.
6. Каратеев А.Е., Насонова В.А. НПВП-ассоциированная гепатопатия: проблема нимесулида. *Науч-практ ревматол* 2003;(4):87–91.
7. McGettigan P., Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS Med* 2013;10(2):e1001388.
8. Fosbøl E.L., Folke F., Jacobsen S. et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs among healthy individuals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3(4):395–405.
9. Bavry A.A., Khaliq A., Gong Y. et al. Harmful effects of NSAIDs among patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med* 2011;124(7):614–20.
10. Батышева Т.Т., Отческая О.В., Хозова А.А. и др. Эффективность применения комбинации препаратов артрозан и комбилипен у пациентов с острой болью в нижней части спины. *Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова* 2011; (9 выпуск 2):41–4.
11. Mason L., Moore R.A., Edwards J.E. et al. Topical NSAIDs for acute pain: a meta-analysis. *BMC Fam Pract* 2004; (5):10.
12. <http://nanoplast-forte.ru/products2.html>.
13. Цветкова Е.С., Денисов Л.Н., Шостак Н.А., Шмидт Е.И. Трансдермальная терапия остеоартроза коленных суставов: новое направление. *Consilium Medicum* 2012;14(2):25–30.
14. Котова О.В. Альтернативные методы лечения боли в шее. *Новая аптека* 2011; (3):93–6.
15. Котова О.В. Боль в нижней части спины. *Новая аптека* 2012;(19):48–52.
16. Пилипович А.А. Болит спина – измени жизнь! *Новая аптека* 2012;(11):102–7.
17. Смирнова Е.А. Возвращая радость жизни без боли. *Новая аптека* 2013;(3): 64–7.

РЕЦЕНЗЕНТЫ ЖУРНАЛА «КЛИНИЦИСТ» в 2013 г.

Борисова Марина Ильинична (Москва)
Гамбарян Маринэ Генриевна (Москва)
Ефремов Николай Сергеевич (Москва)
Иванов Денис Сергеевич (Москва)
Камчатнов Павел Рудольфович (Москва)
Клименко Алеся Александровна (Москва)
Колос Игорь Петрович (Москва)
Концевая Анна Васильевна (Москва)
Копылов Филипп Юрьевич (Москва)
Краснова Татьяна Николаевна (Москва)
Кутишенко Наталья Петровна (Москва)
Левина Юлия Викторовна (Москва)
Марцевич Сергей Юрьевич (Москва)
Метельская Виктория Алексеевна (Москва)

Мешков Алексей Николаевич (Москва)
Мясоедова Светлана Евгеньевна (Иваново)
Павлова Мария Геннадиевна (Москва)
Первова Екатерина Владимировна (Москва)
Поляков Вячеслав Алеевич (Москва)
Пономарев Владимир Борисович (Нью-Йорк)
Поскребышева Александра Сергеевна (Москва)
Правдюк Наталья Григорьевна (Москва)
Ребров Андрей Петрович (Саратов)
Решетняк Татьяна Магомедалиевна (Москва)
Синопальников Александр Игоревич (Москва)
Чипигина Наталия Семеновна (Москва)
Якушин Сергей Степанович (Рязань)

Редакция журнала «Клиницист» сердечно благодарит
глубокоуважаемых рецензентов за плодотворную работу,
позволившую значительно улучшить качество статей.

Надеемся на продолжение сотрудничества.

Желаем успехов, интересных творческих планов.

*С уважением, главный редактор
заслуженный врач РФ,
проф. Н.А. Шостак*

ОБУЧЕНИЕ И СТАЖИРОВКИ ВРАЧЕЙ

за рубежом

Лучшая медицинская практика в Европе на базе ведущих медицинских клиник Франции, Германии, США, Испании, Японии, Китая, Швейцарии, Израиля и др.



ПРОГРАММЫ ОБУЧЕНИЯ:

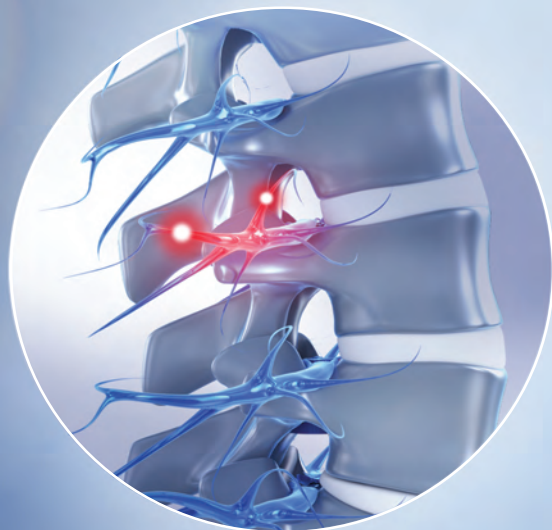
- По индивидуально разработанным программам для врачей и среднего медперсонала
- Стажировки на базе клиник
- Участие в школе-семинаре (выездные, телеобучение)
- Участие в показательных операциях университетских клиник

Заявку на обучение можно подать по

тел.: +7 (495) 419 – 02 – 99

e-mail: info@protiv-raka.ru

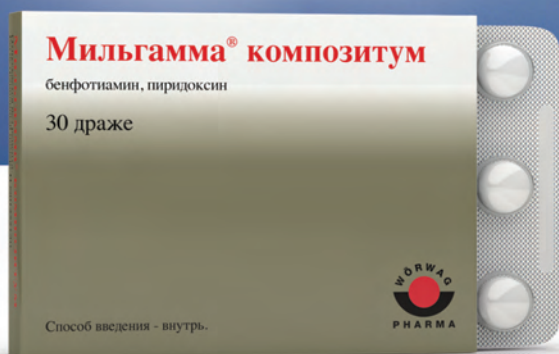
www.mctoday.ru



Повреждение
нервных волокон —
причина болей
в спине и шее

БОЛЬ в спине и шее?

лечить,
а не просто снимать
СИМПТОМЫ!



Способ введения - внутрь.
Регистрационный номер: П № 012551/01 от 29.12.2006

Мильгамма® композитум
Способствует восстановлению нервных волокон

Курс лечения от 30 дней.



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.