

Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр имени В.А. Алмазова

Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет
имени академика И. П. Павлова

Общероссийская
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЛИГА



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Баранова Е. И. (Санкт-Петербург)

Цырлин В. А. (Санкт-Петербург)

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алёхин А. Н. (Санкт-Петербург)

Атьков О. Ю. (Москва)

Багров А. Я. (США)

Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург)

Бассетти К. (Швейцария)

Галявич А. С. (Казань)

Драпкина О. М. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)

Карпов Р. С. (Томск)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Козиолова Н. А. (Пермь)

Котовская Ю. В. (Москва)

Либис Р. А. (Оренбург)

Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)

Наркевич К. (Польша)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Орлов С. Н. (Канада)

Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Хирманов В. Н. (Санкт-Петербург)

Шустов С. Б. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г. П. (Москва)

Бондаренко Б. Б. (Санкт-Петербург)

Волков В. С. (Тверь)

Гапон Л. И. (Тюмень)

Добронравов В. А. (Санкт-Петербург)

Дупляков Д. В. (Самара)

Занкетти А. (Милан, Италия)

Земцовский Э. В. (Санкт-Петербург)

Лазебник Л. Б. (Москва)

Лакатта Э. (США)

Ланфан К. (США)

Мартынов А. И. (Москва)

Моисеев В. С. (Москва)

Оганов Р. Г. (Москва)

Ощепкова Е. В. (Москва)

Панов А. В. (Санкт-Петербург)

Слайт П. (Великобритания)

Стессен Ж. (Бельгия)

Хамет П. (Канада)

Шальнова С. А. (Москва)

Шапино Д. (США)

Чурина С. К. (Санкт-Петербург)

ИЗДАЕТСЯ с 1995 года

ISSN 1607-419X (печатная версия)

ISSN 2411-8524 (электронная версия)

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-36338 от 22.05.09.
Выдано Федеральной службой
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Перечень
изданий, рекомендованных Высшей
аттестационной комиссией
ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Российский
индекс научного цитирования,
импакт-фактор РИНЦ (2014) 0,676

Периодичность — 6 выпусков в год
Тираж — 5 000 экземпляров

Директор по маркетингу
Таничева А. А.

Главный бухгалтер
Шапсон М. В.

Технический редактор
Новоселова К. О.

Корректор
Герцен К. В.

Дизайн, верстка
Морозов П. В.

Архив номеров: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru
на сайте Научной Электронной Библиотеки
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Подача рукописей:

htn.almazovcentre.ru

Переписка с авторами:

ag_journal@almazovcentre.ru

18+

Размещение рекламы:

ahleague@mail.ru

Подписка: www.ahleague.ru,
ahleague@mail.ru

по каталогу агентства «Роспечать»:
подписной индекс 36876 (стр. 84).

Тематическая рассылка по специалистам.

*Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.*

Все права защищены © 2015.
Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале,
с коммерческой целью допускается только
с письменного разрешения редакции.

Почтовый адрес редакции:

ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.

Тел./факс: 8 (812) 702-37-33.

E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

*Журнал издан при финансовой поддержке Комитета по науке и высшей школе
Правительства Санкт-Петербурга.*

**Almazov Federal North-West
Medical Research Centre**

**First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg**

All-Russian Antihypertensive League



EDITOR-IN-CHIEF

Konradi A.O. (St Petersburg)

VICE-EDITORS

Baranova E. I. (St Petersburg)

Tsyrlin V. A. (St Petersburg)

EDITOR OF THE ISSUE

Barantsevich E. R. (St Petersburg)

SCIENTIFIC EDITORS

Korostovtseva L. S. (St Petersburg)

Ratova L. G. (St Petersburg)

EDITORIAL BOARD

A. N. Alekhin (St Petersburg)
O. Y. Atkov (Moscow)
A. Y. Bagrov (USA)
E. R. Barantsevich (St Petersburg)
C. L. Bassetti (Switzerland)
A. S. Galyavich (Kazan)
O. M. Drapkina (Moscow)
A. M. Kalinina (Moscow)
M. A. Karpenko (St Petersburg)
R. S. Karpov (Tomsk)
Z. D. Kobalava (Moscow)
N. A. Koziolova (Perm)
Y. V. Kotovskaya (Moscow)
R. A. Libis (Orenburg)
O. M. Moiseeva (St Petersburg)
K. Narkiewicz (Poland)
D. V. Nebieridze (Moscow)
S. V. Nedogoda (Volgograd)
S. N. Orlov (Canada)
N. N. Petrishchev (St Petersburg)
G. I. Simonova (Novosibirsk)
V. N. Khirmanov (St Petersburg)
S. B. Shustov (St Petersburg)

EDITORIAL COUNCIL

G. P. Arutyunov (Moscow)
B. B. Bondarenko (St Petersburg)
S. K. Churina (St Petersburg)
V. A. Dobronravov (St Petersburg)
D. V. Duplyakov (Samara)
L. I. Gapon (Tyumen)
P. Hamet (Canada)
E. Lakatta (USA)
L. B. Lazebnik (Moscow)
C. Lenfant (USA)
A. I. Martynov (Moscow)
V. S. Moiseev (Moscow)
R. G. Oganov (Moscow)
E. V. Oschepkova (Moscow)
A. V. Panov (St Petersburg)
S. A. Shalnova (Moscow)
J. Shapiro (Ohio, USA)
P. Sleight (Oxford, United Kingdom)
J. A. Steassen (Leuven, Belgium)
V. S. Volkov (Tver)
A. Zanchetti (Milan, Italy)
E. V. Zemtsovskiy (St Petersburg)

SINCE 1995

ISSN 1607-419X (printed)

ISSN 2411-8524 (online)

Registration certificate
PI# FS77-36338 dated
May 22, 2009, issued
by Federal Supervisory Service
on Mass Media, Information Technologies
and Mass Communication
(Roskomnadzor)

The Journal is recommended by the High
Attestation Commission as one
of the leading scientific journals
for publications

The Journal is included
in the Russian Citation Index,
RCI impact-factor (2014) 0,676

Periodicity — 6 issues per year
Circulation 5000 copies.

Director on Marketing Tanicheva A. A.

General Accountant Shapson M. V.

Technical editor Novoselova K. O.

Proofreader Gertsen K. V.

Makeup Morozov P. V.

Archive: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru
web-site of Scientific Electronic Library
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Article submission and guidelines:

htn.almazovcentre.ru

Advertising: ahleague@mail.ru
Editors, Editorial board and Editorial
Team do not hold responsibility
for advertising materials.

Subscription: www.ahleague.ru,
ahleague@mail.ru

Rospechat catalogue #36876 (p. 84).

Direct mailing to specialists.

Copyright © 2015. For commercial re-use,
distribution, and reproduction, please,
contact ag_journal@almazovcentre.ru.
Non-commercial reuse, distribution,
and reproduction provided the original
work is properly cited, is permitted.

Editorial office: 2 Akkuratov street,
St Petersburg, 197341, Russia.

Phone/fax: +7(812)702-37-33.

E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

Содержание:

- 116** Коростовцева Л. С., Звартау Н. Э., Баранцевич Е. Р., Конради А. О. **Выбор антигипертензивного препарата в особых группах пациентов: данные доказательной медицины при сопутствующих заболеваниях нервной системы (часть 5)**
- 121** Каронова Т. Л., Шмонина И. А., Тотолян Н. А. **Рассеянный склероз и уровень обеспеченности витамином D**
- 130** Лопина Е. А., Котова А. А., Либис Р. А. **Показатели суточного мониторингирования артериального давления и состояние общих сонных артерий у больных артериальной гипертензией в раннем восстановительном периоде мозгового инсульта**
- 138** Акимова Е. В., Гакова Е. И., Каюмова М. М., Загородных Е. Ю., Каюмов Р. Х., Смазнов В. Ю., Гафаров В. В., Кузнецов В. А. **Личностная тревожность, ишемическая болезнь сердца и метаболический синдром в открытой мужской популяции: распространенность, взаимосвязи**
- 145** Абрамов Е. А., Найден Т. В., Бартош-Зеленая С. Ю., Морошкин В. С. **Структурно-функциональные изменения экстра- и интракраниальных артерий у больных ишемической болезнью сердца в разных этнических группах**
- 155** Щербак Н. С., Галагудза М. М., Юкина Г. Ю., Баранцевич Е. Р., Томсон В. В., Шляхто Е. В. **Роль АМРА-рецепторов в механизмах нейропротективного эффекта ишемического посткондиционирования головного мозга**
- 164** Порхун Ф. Н., Никитина В. В. **Проявление полиморфизма коморбидности и ее роль в патогенезе цереброваскулярных заболеваний**

Content:

- 116** Korostovtseva L. S., Zvartau N. E., Barantsevich E. R., Konradi A. O. **The choice of the antihypertensive drug in special conditions: evidence-based data in co-morbid neurology diseases (part 5)**
- 121** Karonova T. L., Shmonina I. A., Totolyan N. A. **Multiple sclerosis and vitamin D status**
- 130** Lopina E. A., Kotova A. A., Libis R. A. **Interrelation between ambulatory blood pressure indices and the lesions of the common carotid arteries in hypertensive patients at early post-stroke period**
- 138** Akimova E. V., Gakova E. I., Kayumova M. M., Zagorodnykh E. Yu., Kayumov R. Kh., Smaznov V. Yu., Gafarov V. V., Kuznetsov V. A. **Anxiety, coronary heart disease and metabolic syndrome in male population: prevalence and interrelations**
- 145** Abramov E. A., Nayden T. V., Bartosh-Zelenaya S. Yu., Moroshkin V. S. **Structural and functional changes of extra- and intracranial arteries in patients with ischemic heart disease of different ethnic groups**
- 155** Shcherbak N. S., Galagudza M. M., Yukina G. Yu., Barantsevich E. R., Thomson V. V., Shlyakhto E. V. **The role of AMPA-receptors in mechanisms of neuroprotective effect of cerebral ischemic postconditioning**
- 164** Porkhun F. N., Nikitina V. V. **Comorbidity polymorphisms and their role in the pathogenesis of cerebrovascular diseases**

Содержание:

- 168** Маслянский А. Л., Звартау Н. Э., Колесова Е. П., Безкишский Э. Н., Шевчук И. А., Васильева Е. Ю., Мазуров В. И., Конради А. О. **Оценка функционального состояния эндотелия у больных ревматологическими заболеваниями**
- 181** Ким М. В., Скорюкова С. А., Быстрова А. А., Баранова Е. И., Пчелина С. Н. **Особенности липидного обмена и сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом 2 типа, проживающих в Санкт-Петербурге, — носителей различных генотипов TaqIB полиморфизма гена белка, переносящего эфиры холестерина**
- 190** Минушкина Л. О., Савина Н. М. **Лечение больного артериальной гипертензией высокого риска: нужна ли антиагрегантная терапия?**
- 197** Козлов Е. В., Петрова М. М., Деревянных Е. В., Харьков Е. И., Яскевич Р. А., Згура Ю. А., Захарова Т. В. **Применение препарата «Нолипрел А Би-форте» у мужчин пожилого возраста с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией**
- 206** Баранцевич Е. Р., Ковальчук В. В., Овчинников Д. А., Стурова Ю. В. **Современные возможности организации реабилитации пациентов после инсульта**

Content:

- 168** Maslyanskiy A. L., Zvartau N. E., Kolesova E. P., Bezkishky E. N., Shevchuk I. A., Vasilieva E. Yu., Mazurov V. I., Konradi A. O. **Endothelial function in patients with rheumatologic diseases**
- 181** Kim M. V., Skoryukova S. A., Bystrova A. A., Baranova E. I., Pchelina S. N. **Lipid metabolism and cardiovascular diseases in population of St Petersburg citizens with type 2 diabetes mellitus and different polymorphisms of TaqIB gene encoding transporter of cholesterol esters**
- 190** Minushkina L. O., Savina N. M. **Treatment of patient with high-risk hypertension: do we need antiplatelet therapy?**
- 197** Kozlov E. V., Petrova M. M., Derevyannykh E. V., Kharkov E. I., Yaskevich R. A., Zgura Yu. A., Zakharova T. V. **Efficiency of “Noliprel A Bi-forte” in male elderly population with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant hypertension**
- 206** Barantsevich E. R., Kovalchuk V. V., Ovchinnikov D. A., Sturova Yu. V. **Modern aspects of organization of rehabilitation in stroke patients**



Глубокоуважаемые читатели!

В представленном вашему вниманию номере журнала «Артериальная гипертензия» рассматриваются вопросы взаимосвязи сердечно-сосудистой патологии и заболеваний нервной системы. Известно, что артериальная гипертензия является одним из наиболее важных факторов риска развития острых цереброваскулярных осложнений. Более того, в последние годы накоплены сведения о том, что наличие неконтролируемой артериальной гипертензии сопровождается развитием когнитивной дисфункции различной степени выраженности, вплоть до деменции; а также может усугублять течение других неврологических заболеваний. Это обуславливает сложность ведения пациента с коморбидной патологией нервной системы и требует командной работы с целью максимального снижения риска развития осложнений.

В настоящем выпуске журнала объединены работы, посвященные наиболее актуальным вопросам: выбор антигипертензивного препарата при лечении пациента с коморбидной неврологической патологией; взаимосвязь между рассеянным склерозом и уровнем обеспеченности витамином D, в настоящее время рассматриваемым в качестве важного фактора риска кардиометаболических осложнений; проблема назначения комбинированной антиагрегантной терапии пациентам высокого риска, к которым, безусловно, относится подавляющее большинство больных с перенесенными цереброваскулярными катастрофами. Мы надеемся, что вам также будут интересны и полезны

в работе результаты исследований, оценивающих различия генотипов полиморфизма гена белка, переносящего эфиры холестерина, и их взаимосвязь с цереброваскулярными событиями, особенности структурно-функциональных изменений экстра- и интракраниальных артерий в разных этнических группах. Не менее важными представляются данные о взаимосвязи состояния сонных артерий и показателей артериального давления у пациентов в раннем восстановительном периоде мозгового инсульта, выявленной коллективом авторов из Оренбурга. Важность психологической составляющей, а именно личностной тревожности, в развитии большинства сердечно-сосудистых заболеваний лишний раз подтверждают данные эпидемиологического исследования, проведенного в Тюмени. Результаты уникальной экспериментальной работы по оценке роли АМРА-рецепторов в механизмах нейропротективного эффекта ишемического посткондиционирования головного мозга могут быть интересны не только ученым-фундаменталистам, но и практикующим врачам.

Желаем вам приятного и интересного чтения и приглашаем к открытой дискуссии на страницах журнала и на новом сайте htn.almazovcentre.ru.

С уважением

член редакционной коллегии,
д. м. н., профессор
Е. Р. Баранцевич

Выбор антигипертензивного препарата в особых группах пациентов: данные доказательной медицины при сопутствующих заболеваниях нервной системы (часть 5)

Л. С. Коростовцева, Н. Э. Звартау,
Е. Р. Баранцевич, А. О. Конради

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Коростовцева Людмила Сергеевна,
ФГБУ «Северо-Западный федераль-
ный медицинский исследовательский
центр» Минздрава России, научно-
исследовательский отдел артериальной
гипертензии, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-
Петербург, Россия, 197341.
Тел.: +7(812)702-68-10.
E-mail: korostovtseva@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
03.08.14 и принята к печати 20.12.14.

Резюме

Артериальная гипертензия может выступать в роли фактора риска для некоторых заболеваний нервной системы, таких как острые нарушения мозгового кровообращения и когнитивная дисфункция (вплоть до деменции). В ряде случаев наличие сопутствующей артериальной гипертензии может затруднять лечение основного заболевания и/или усугублять его течение. В связи с этим лечение пациента с артериальной гипертензией и коморбидной патологией нервной системы является непростой задачей и требует объединения усилий неврологов и кардиологов с целью не только оптимального контроля артериального давления, но и максимального снижения риска развития неблагоприятных последствий. Существующие рекомендации по диагностике, ведению и лечению артериальной гипертензии (Объединенного национального комитета США, Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии, Американского и Международного обществ по артериальной гипертензии, национальные рекомендации Российского кардиологического общества) лишь частично затрагивают вопросы ведения пациента с артериальной гипертензией и сопутствующей неврологической патологией, преимущественно с острыми нарушениями мозгового кровообращения. В представленной статье суммированы данные, касающиеся также особенностей назначения антигипертензивной терапии при нейродегенеративных, нервно-мышечных заболеваниях, эпилепсии, мигрени и других.

Ключевые слова: нервная система, головной мозг, когнитивные функции, острые нарушения мозгового кровообращения, нейродегенеративные заболевания, антигипертензивные препараты, артериальная гипертензия.

Для цитирования: Коростовцева Л. С., Звартау Н. Э., Баранцевич Е. Р., Конради А. О. Выбор антигипертензивного препарата в особых группах пациентов: данные доказательной медицины при сопутствующих заболеваниях нервной системы (часть 5). Артериальная гипертензия. 2015;21(2):116–120.

The choice of the antihypertensive drug in special conditions: evidence-based data in co-morbid neurology diseases (part 5)

**L. S. Korostovtseva, N. E. Zvartau,
E. R. Barantsevich, A. O. Konradi**

Federal North-West Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Lyudmila S. Korostovtseva,
Federal North-West Medical Research
Centre, 2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: +7(812)702-68-10.
E-mail: korostovtseva@almazovcentre.ru

*Received 03 August 2014;
accepted 20 December 2014.*

Abstract

Hypertension is a risk factor for some neurological disorders (like stroke, transient ischemic attack, cognitive dysfunction, including the most severe forms, such as dementia). In other diseases of neurology system systemic hypertension might either contribute to the progression of the disease, or decrease the treatment efficiency. Thus, the management of hypertension in a patient with co-morbid neurological disorder is a complex task requiring the comprehensive approach and the joint efforts of both cardiologist and neurologist. This will result in the best control of hypertension and the most efficient risk reduction. The current guidelines on diagnostics, management and prevention of hypertension (by the Joint National Committee of the USA, European Society of Cardiology / European Society of Hypertension, American Society of Hypertension / International Society of Hypertension, and national guidelines by Russian Society of Cardiology) consider some issues of the management of a hypertensive patient with concomitant neurology disorder (mainly, stroke, and transient ischemic attack). The paper shows the evidence-based data on the hypertension management in co-existent neurodegenerative diseases, cognitive dysfunction, neuromuscular diseases, epilepsy, migraine etc.

Key words: neurological system, brain, cognitive function, stroke, neurodegenerative diseases, antihypertensive therapy, hypertension.

For citation: Korostovtseva LS, Zvartau NE, Barantsevich ER, Konradi AO. The choice of the antihypertensive drug in special conditions: evidence-based data in co-morbid neurology diseases (part 5). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(2): 116–120.

Введение

В существующих рекомендациях по диагностике, ведению и лечению артериальной гипертензии (АГ) [Объединенного национального комитета США (JNC8), Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии (ESC/ESH), Американского и Международного обществ по артериальной гипертензии (ASH/ISH), а также Российского кардиологического общества (РКО)] особенности лечения АГ у лиц с сопутствующими заболеваниями нервной системы рассматриваются лишь отчасти, затрагивая преимущественно только острые нарушения мозгового

кровообращения и вторичную профилактику при перенесенных инсультах и диагностированной когнитивной дисфункции [1–4]. В задачи представленной статьи входило обсуждение некоторых вопросов выбора антигипертензивного препарата [из существующих основных пяти классов препаратов: тиазидных/тиазидоподобных диуретиков, блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА), и дополнительных препаратов — препаратов центрального действия, альфа-блокаторов и других] при лечении пациента с АГ и различными неврологическими

заболеваниями, высокой встречаемостью которых обусловлена необходимость дифференцированного подхода с целью минимизации риска осложнений и достижения максимального контроля АД.

Острые нарушения мозгового кровообращения

Лечение АД в острую фазу инсультов остается предметом дебатов. Согласно существующему мнению экспертов, при повышении САД > 220 мм рт. ст. и ДАД до 120–140 мм рт. ст. целесообразно постепенное снижение АД на 10–15%, при превышении ДАД уровня 140 мм рт. ст. возможно проведение внутривенной инфузии нитропрусида натрия (в течение первых 7 суток после возникновения острого нарушения мозгового кровообращения).

С уровнем АД связаны ограничения по проведению внутривенного тромболизиса при острых нарушениях мозгового кровообращения. Так, превышение АД уровня 185/110 мм рт. ст. является противопоказанием к медикаментозному восстановлению церебрального кровотока, а после выполнения тромболизиса требуется очень строгий контроль уровня АД и удержание его в пределах < 180/100–105 мм рт. ст., по крайней мере в течение первых 24 часов [5]. При нарушениях мозгового кровообращения в острой стадии нежелательно назначение альфа-блокаторов из-за риска резкого снижения АД и гипоперфузии головного мозга.

Вторичная профилактика нарушений мозгового кровообращения

Всем пациентам с перенесенными в анамнезе нарушениями мозгового кровообращения показано назначение антигипертензивной терапии с поддержанием САД на уровне < 140 мм рт. ст., хотя у лиц пожилого возраста индивидуальный целевой уровень может быть несколько выше. С целью вторичной (как и первичной) профилактики нарушений мозгового кровообращения можно применять антигипертензивные препараты любых классов, хотя наиболее обоснованным считается назначение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — иАПФ или БРА, как в виде монотерапии, так и в комбинации с диуретиками (в частности с тиазидными и тиазидоподобными) и с антагонистами кальция [6–9].

Нейродегенеративные заболевания, нарушения когнитивной функции и поражение белого вещества головного мозга

АГ является фактором риска для различных форм деменции (для болезни Альцгеймера, сосудистой, смешанной деменции). Получены единичные свидетельства тому, что применение антигипер-

тензивной терапии способствует профилактике и уменьшению проявлений поражения белого вещества головного мозга, а также умеренному благоприятному эффекту в отношении когнитивной функции, замедляя прогрессирование когнитивных расстройств [10–12]. С другой стороны, своевременное лечение АД с достижением целевых уровней АД является важным фактором профилактики развития нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера) и когнитивных нарушений [13]. Каких-либо данных в пользу назначения препаратов отдельных классов нет, по некоторым данным предпочтение следует отдавать антагонистам кальция и блокаторами рецепторов к ангиотензину II [14]. По результатам исследований MOSES [15] и OSCAR [16], улучшение когнитивной функции у больных АД наблюдается при приеме блокаторов рецепторов ангиотензина II 1-го типа.

При болезни Альцгеймера у лиц с АД, согласно результатам отдельных небольших работ, применение блокаторов РААС, и прежде всего БРА, может иметь дополнительные благоприятные эффекты на течение нейродегенеративного заболевания [17]. В то же время применение антагонистов кальция не сопровождается замедлением прогрессирования нейрокогнитивного дефицита [18], несмотря на существующие патофизиологические предпосылки к применению блокаторов медленных кальциевых каналов (в частности, у исадипина) у пациентов с АД и болезнью Альцгеймера [19].

Известно, что при паркинсонизме противопоказано назначение препаратов центрального действия — метилдопы и резерпина.

Открытым остается вопрос о переносимости снижения АД у больных с когнитивными расстройствами и целевых уровнях АД (особенно у лиц пожилого возраста). Не вызывает сомнений утверждение, что если снижение АД сопровождается существенным ухудшением когнитивной функции, то лечение должно быть уменьшено (например, должно быть прекращено наращивание дозы препаратов или дозы должны быть снижены) или даже прервано. В дальнейшем при стабилизации состояния возможна повторная попытка достижения целевых значений АД.

Эпилепсия

Эффективное лечение АД и профилактика гипертонической энцефалопатии может иметь благоприятный эффект на течение сопутствующей эпилепсии. Однако в настоящее время не получено убедительных данных о преимуществах каких-либо классов антигипертензивных препаратов у лиц

с сочетанием АГ и эпилепсии. При эпилепсии нежелательно применение препаратов центрального действия (в частности, клонидина, моксонидина) ввиду возможного индуцирования судорожных приступов [20]. Применение короткодействующих антигипертензивных препаратов обоснованно при проведении электроконвульсивной терапии для предотвращения повышения АГ, в том числе возможно использование бета-блокаторов, антагонистов кальция, нитропрусида натрия и других [21].

Мигрень

При лечении АГ у лиц с мигренью предпочтение следует отдавать бета-блокаторам, среди которых наибольший объем доказательств получен в отношении небиволола, метопролола и пропранолола; менее изучены надолол и атенолол, а также небиволол и пиндолол. Высокоселективный бета-блокатор бисопролол не является препаратом выбора для лиц с АГ и мигренью в силу отсутствия достаточного объема доказательных данных. С целью профилактики мигреней у лиц с АГ возможно назначение блокаторов РААС; наиболее изученными к настоящему времени являются БРА кандесартан и ИАПФ лизиноприл, применение которых сопровождалось снижением частоты возникновения мигрени. Данные в отношении блокаторов медленных кальциевых каналов достаточно противоречивы, и назначение антагонистов кальция (верапамила и нимодипина) может быть оправдано при наличии других показаний к данному классу препаратов [22].

Нервно-мышечные заболевания

Данные по лечению АГ у лиц с нервно-мышечными заболеваниями крайне скудны. У пациентов этой группы возможно назначение ИАПФ. С осторожностью необходимо назначать бета-блокаторы (при необходимости, например, вследствие нарушений ритма или хронической сердечной недостаточности) и антагонисты кальция, особенно производные фенилалкиламина, вследствие возможного нарушения передачи нервного импульса; диуретики под контролем уровня электролитов, прежде всего калия, избегая гипокалиемии [23, 24].

Тревожно-депрессивные расстройства

На данный момент нет доказательств преимущества назначения какого-либо из существующих классов антигипертензивных препаратов лицам с АГ и тревожно-депрессивными расстройствами. В связи с этим выбор антигипертензивного препарата должен определяться клинической ситуацией [25]. Однако при депрессивных состояниях нежелательно назначение всех препаратов центрального

действия, а также бета-блокаторов при отсутствии других показаний к назначению этого класса лекарственных средств.

Заключение

Ведение пациента с АГ и сопутствующей патологией нервной системы является сложной задачей, требующей дифференцированного подхода, координации и согласованности действий неврологов и кардиологов, что позволит не только достигнуть оптимального контроля артериального давления, но и максимально снизить риск развития неблагоприятных последствий и ухудшения течения неврологического заболевания.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). J Am Med Assoc. 2014;311(5): 507–520.
2. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American society of hypertension and the International society of hypertension. J Hypertens. 2014;32(1):3–15.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC 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. 2013;31(7):281–357.
4. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10 (6, прил.). 64 с. [National guidelines on cardiovascular prevention. Kardovskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10 (6, suppl.). 64 p. In Russian].
5. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 1995;333(24):1581–1587.
6. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet. 2001;358(9287):1033–1041.
7. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. Br Med J. 2009;338: b1665.
8. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively- designed overviews of randomised trials. Lancet. 2003;362(9395):1527–1535.
9. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. Hypertension. 2005;46(2):386–392.

10. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVETCOG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurology*. 2008;7(8):683–689.
11. Dufouil C, Godin O, Chalmers J, Coskun O, McMahon S, Tzourio-Mazoyer N et al. Severe cerebral white matter hypersensitivities predict severe cognitive decline in patients with cerebrovascular disease history. *Stroke*. 2009;40(6):2219–2221.
12. Godin O, Tzourio C, Maillard P, Mazoyer B, Dufouil C. Antihypertensive treatment and change in blood pressure are associated with the progression of white matter lesion volumes: the Three-City (3C)-Dijon Magnetic Resonance Imaging Study. *Circulation*. 2011;123(3):266–273.
13. Schneider P, Buerger K, Teipel S, Uspenskaya O, Hartmann O, Hansson O et al. Antihypertensive therapy is associated with reduced rate of conversion to Alzheimer's disease in midregional proatrial natriuretic peptide stratified subjects with mild cognitive impairment. *Biol Psychiatry*. 2011;70(2):145–151.
14. Rodgers JE, Patterson JH. Angiotensin II-receptor blockers: clinical relevance and therapeutic role. *Am J Health Syst Pharm*. 2001;58(8):671–683.
15. Schrander J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention (MOSES study). *Stroke*. 2005;36(6):1218–1226.
16. Petrella RJ, Shlyakhto EV, Konradi AO, Berrou JP, Sedefdjan A, Pathak A. OSCAR Publication Group. Blood pressure responses to hypertension treatment and trends in cognitive function in patients with initially difficult-to-treat hypertension: a retrospective subgroup analysis of the Observational Study on Cognitive Function and SBP Reduction (OSCAR) study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(2):78–84.
17. Davies NM, Kehoe PG, Ben-Shlomo Y, Martin RM. Associations of anti-hypertensive treatments with Alzheimer's disease, vascular dementia, and other dementias. *J Alzheimers Dis*. 2011;26(4):699–708.
18. Kume K, Hanyu H, Sakurai H, Takada Y, Onuma T, Iwamoto T. Effects of telmisartan on cognition and regional cerebral blood flow in hypertensive patients with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2012;12(2):207–214.
19. Anekonda TS, Quinn JF, Harris C, Frahler K, Wadsworth TL, Woltjer RL. L-type voltage-gated calcium channel blockade with isradipine as a therapeutic strategy for Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 2011;41(1):62–70.
20. Kettenmann B, Feichtinger M, Tilz C, Kaltenhäuser M, Hummel C, Stefan H. Comparison of clonidine to sleep deprivation in the potential to induce spike or sharp-wave activity. *Clin Neurophysiol*. 2005;116(4):905–912.
21. Liu WS, Petty WC, Jeppsen A, Wade, EJ, Pace, NL. Attenuation of hemodynamic and hormonal responses to ECT with propranolol, Xylocaine, sodium nitroprusside or clonidine. *Anesth Analg*. 1984;63:244.
22. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012;78(17):1337–1345.
23. Pascuzzi RM. Medications and myasthenia gravis (a reference for health care professionals). — [Electronic resource]. URL: <http://www.myasthenia.org/LinkClick.aspx?fileticket=JufvZPPq2vg%3D>
24. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L et al. Care considerations working group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol*. 2010;9(2):177–189.
25. Johansen A, Holmen J, Stewart R, Bjerkeset O. Anxiety and depression symptoms in arterial hypertension: the influence of antihypertensive treatment. the HUNT study, Norway. *Eur J Epidemiol*. 2012;27(1):63–72.

Информация об авторах:

Коростовцева Людмила Сергеевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии, рабочая группа по сомнологии ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России;

Звартау Надежда Эдвионовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии, рабочая группа по сомнологии ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России;

Баранцевич Евгений Робертович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом неврологии ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии, заместитель директора ФГБУ «СЗФМИЦ» по науке.

Author information:

Lyudmila S. Korostovtseva, MD, PhD, Researcher, Research Department for Hypertension, Somnology Group, Federal North-West Medical Research Centre;

Nadezhda E. Zvartau, MD, PhD, Senior Researcher, Research Department for Hypertension, Research Laboratory of Pathogenesis and Therapy of Hypertension, Federal North-West Medical Research Centre;

Eugene R. Barantsevich, MD, PhD, Professor, Head, Research Department for Neurology, Federal North-West Medical Research Centre;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, Professor, Head, Research Department for Hypertension, Director General of Science, Federal North-West Medical Research Centre.

Рассеянный склероз и уровень обеспеченности витамином D

Т. Л. Каронова^{1,2}, И. А. Шмони́на², Н. А. Тотоля́н²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Шмони́на Ирина Александровна, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО СПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ул. Л. Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, Россия, 197022.
E-mail: liramad@gmail.com

Статья поступила в редакцию 10.04.15. и принята к печати 20.04.15.

Резюме

Хорошо известно, что рассеянный склероз (РС) является хроническим иммуноопосредованным заболеванием центральной нервной системы, характеризующимся поражением преимущественно белого вещества головного и спинного мозга, проявляющимся хроническим прогрессирующим течением и приводящим к необратимой инвалидизации людей молодого возраста, что определяет его высокую социальную и экономическую значимость. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о мультифакторной природе этого заболевания. Полагают, что одним из факторов риска развития РС может быть низкий уровень обеспеченности витамином D. Исследование «неклассических» эффектов витамина D, в том числе его влияния на иммунную систему, получило широкое развитие в последние годы. Обзор посвящен анализу клинических и экспериментальных данных об ассоциации дефицита витамина D и рассеянного склероза, обсуждению патогенетических аспектов влияния витамина D на течение этого заболевания, а также анализу необходимости и способов коррекции дефицита витамина D при РС. В публикации представлены данные о перспективах проведения дальнейших исследований в этой области с целью установления оптимальных доз, режима и продолжительности лечения препаратами витамина D при РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, недостаток/дефицит витамина D.

Для цитирования: Каронова Т.Л., Шмони́на И.А., Тотоля́н Н.А. Рассеянный склероз и уровень обеспеченности витамином D. Артериальная гипертензия. 2015;21(2):121–129.

Multiple sclerosis and vitamin D status

T. L. Karonova^{1,2}, I. A. Shmonina², N. A. Totolyan²

¹ Federal North-West Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Pavlov First State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Irina A. Shmonina,
Pavlov First State Medical University of
St. Petersburg, Department of Internal
Diseases with the Course of Endocrinology,
Cardiology and Functional Diagnostics
with Clinic № 1, 6–8 L. Tolstoy street,
St Petersburg, 197022 Russia.
E-mail: liramed@gmail.com

Received 10 April 2015; accepted
20 April 2015.

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is known to be a chronic immune-mediated disease of the central nervous system characterized by lesions predominantly in white matter of the brain and spinal cord and by a chronic progression. It affects mainly young people and leads to their irreversible disability. This fact determines high social and economic significance of MS. A multifactorial nature of MS is suggested by the results of investigation, and vitamin D deficiency is presumed to be a possible risk factor. “Non-classical” effects of vitamin D, including its effect on the immune response, are widely studied in the recent years. This review is devoted to the analysis of clinical and experimental data about the association between vitamin D deficiency and MS. It also discusses the pathogenetic effect of vitamin D and analyzed the need and ways for correction of vitamin D deficiency in MS. In this publication we discuss the possible direction of further research in order to establish the optimal dosage and duration of vitamin D treatment in MS.

Key words: multiple sclerosis, vitamin D insufficiency/deficiency.

For citation: Karonova TL, Shmonina IA, Totolyan NA. Multiple sclerosis and vitamin D level. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(2):121–129.

Рассеянный склероз (РС) представляет собой хроническое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание, характеризующееся поражением преимущественно белого вещества головного и спинного мозга и проявляющееся хроническим прогрессирующим течением с обострениями и ремиссиями [1]. В настоящее время в мире насчитывается более 3 миллионов больных РС; в России их число составляет около 200 тысяч. Северо-Западный регион России считается зоной повышенного риска развития РС [2]. В связи с необратимой инвалидизацией людей преимущественно трудоспособного возраста, большими затратами на диагностику, лечение, реабилитацию больных РС представляет собой социально и экономически значимую проблему.

Результаты эпидемиологических, молекулярно-генетических и иммунологических исследований

свидетельствуют о мультифакторной природе РС. В основе заболевания лежит генетическая предрасположенность, обуславливающая aberrантный иммунный ответ в отношении ряда инфекционных триггеров, с последующим формированием хронического воспалительного демиелинизирующего процесса в центральной нервной системе, имеющего аутоиммунную направленность [3]. Среди факторов, способствующих развитию РС, важными являются и факторы внешней среды, к которым относятся инфекции (особенно вирус Эпштейна-Барр), курение, географический регион проживания и другие [4, 5]. Увеличение риска развития РС в странах с холодным и влажным климатом послужило основой для изучения вклада инсоляции и уровня обеспеченности витамином D в развитие демиелинизирующих заболеваний [1, 6].

Впервые гипотеза о недостаточности витамина D как факторе риска РС была предложена в 1960 году группой исследователей во главе с E. D. Acheson [7]. Хорошо известно, что витамин D является основным регулятором фосфорно-кальциевого обмена [8], и его дефицит, широко распространенный во всем мире, чаще встречается в широтах, расположенных выше и ниже 40-го градуса северной и южной широты [9–12]. Исследования последних лет доказали существование «неклассических» эффектов витамина D. Так, было установлено, что образование конечной активной формы — кальцитриола — и наличие рецепторов витамина D в клетках иммунной системы обеспечивает участие витамина D в регуляции иммунитета и в условиях дефицита повышает риск развития аутоиммунных заболеваний, в том числе и РС [5, 13–16].

C. J. Willer и соавторы (2005) установили, что у лиц, родившихся в весенне-летний период, риск развития РС выше, чем у тех, кто родился в осенне-зимний сезон и чей период внутриутробного развития приходился на месяцы с наибольшей инсоляцией [17]. Считается, что потребление препаратов витамина D, достаточное пребывание на солнце в детстве и подростковом возрасте, а также уровень 25(OH)D в сыворотке крови выше 100 нмоль/л ассоциированы с наименьшей заболеваемостью РС [13].

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что низкий уровень 25(OH)D в сыворотке крови связан не только с повышением риска развития рассеянного склероза, но и с прогрессированием заболевания, увеличением частоты обострений у больных РС [9, 13]. Так, группа исследователей во главе с A. Ascherio обнаружила более низкий уровень 25(OH)D в сыворотке крови у пациентов с РС во время обострений по сравнению с этим показателем у больных во время ремиссии, а также наличие взаимосвязи между уровнем обеспечения витамином D и степенью инвалидизации при прогрессирующих формах РС [5, 18].

Результаты проспективного эпидемиологического исследования, проведенного в США и включившего обследование более 7 миллионов человек, показали, что при уровне 25(OH)D более 99,2 нмоль/л риск развития РС был на 62 % ниже по сравнению с лицами, чей показатель 25(OH)D был менее 63,2 нмоль/л, а увеличение уровня 25(OH)D в сыворотке крови на каждые 50 нмоль/л сопровождается снижением риска РС на 41 % [19]. Таким образом, полученные результаты позволили авторам сделать заключение о том, что уровень 25(OH)D в сыворотке крови у молодых здоровых лиц белой расы является важным фактором риска

развития РС независимо от места рождения и географической широты проживания [18].

Известно, что ключевым звеном в патогенезе РС является активное проникновение аутореактивных Т-лимфоцитов, потенциально агрессивных к антигенам миелина, через гематоэнцефалический барьер в центральную нервную систему и персистирующее повышение продукции провоспалительных цитокинов (интерферон-гамма, интерлейкинов-1, -2, -6, -7 и других). Вместе с тем активация антигенпрезентирующих клеток, в данном случае презентирующих аутоантигены миелина и другие компоненты нервной ткани, приводит к дифференцировке и пролиферации В-лимфоцитов с последующей продукцией аутоантител [1]. На основании результатов опубликованных исследований можно предположить, что у больных РС посредством различных механизмов витамин D может играть как противовоспалительную, так и иммуномодулирующую роль [20–24]. Так, в ходе экспериментальных исследований было показано, что витамин D играет важную роль в развитии экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ) [25, 26]. Оказалось, что введение препаратов витамина D мышам до инициации заболевания препятствует индукции ЭАЭ, а если введение препаратов осуществляется после манифестации заболевания, это существенно уменьшает клинические проявления [27–33]. В отдельных исследованиях показано, что этот эффект более выражен у самок мышей, чем у самцов, и, вероятно, связан с потенцированием действия витамина D эстрогенами [34, 35]. Следует отметить, что схожий эффект витамина D описан и у женщин репродуктивного возраста [36, 37].

Считается, что при ЭАЭ противовоспалительный эффект витамина D реализуется за счет уменьшения количества макрофагов [30, 38] и/или за счет подавления выработки таких провоспалительных цитокинов, как интерферон-гамма, фактор некроза опухолей- α , интерлейкины (ИЛ)-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-12, а также стимуляции выработки противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, фактор некроза опухолей- β 1) [16, 33, 38, 39]. Кроме этого установлено, что витамин D, активизируя олигодендроциты, оказывает защитное действие на миелин [40] и обладает иммуномодулирующим действием посредством изменения баланса субпопуляций Т-лимфоцитов, а именно ингибирования развития Т-хелперов 1-го типа (Th-1), увеличения Т-хелперов 2-го типа (Th-2) и восстановления регуляторных Т-лимфоцитов [16, 41, 43]. Кроме перечисленных эффектов витамина D, также была установлена его способность стимулировать экспрессию белка кальбиндина D в различных клетках,

включая клетки нервной системы, который, посредством прямого ингибирования фермента каспазы-3, участвует в защите клеток от апоптоза [44].

В то же время имеются отдельные исследования, результаты которых свидетельствуют, что непрерывное лечение ультрафиолетовым облучением даже при небольшом транзитном повышении 25(OH)D в сыворотке крови драматично подавляет клинические признаки ЭАЭ [26]. Такие результаты наводят на мысль, что скорее всего ультрафиолетовое излучение самостоятельно, независимо от синтеза витамина D, посредством других механизмов обладает ингибирующим действием и подавляет развитие ЭАЭ [26]. В других работах обсуждается положительный эффект терапии препаратами витамина D только при сочетании с диетой, богатой кальцием. Свидетельством этому служат результаты исследования, проведенного группой авторов во главе с М. Т. Cantorna, где в условиях эксперимента только при комбинированной терапии кальцитриолом — 1,25(OH)₂D₃ и добавками кальция у мышей наблюдалась полная супрессия ЭАЭ [45]. В то же время некоторые исследователи демонстрируют и вовсе отсутствие каких-либо закономерностей между выраженностью клинических симптомов ЭАЭ и уровнем обеспеченности витамином D [46, 47].

Таким образом, несмотря на то, что ЭАЭ представляет собой экспериментальную модель, несколько отличающуюся от РС, результаты большинства проведенных исследований свидетельствуют в пользу иммуномодулирующей роли витамина D в патогенезе демиелинизирующих заболеваний.

Помимо самостоятельной роли витамина D в регуляции иммунных процессов, в литературе активно обсуждается возможный вклад генетически детерминированного состояния рецептора витамина D (VDR) в развитие различных аутоиммунных заболеваний, в том числе и РС [48–50]. Результаты в этой области весьма противоречивы. Так, по данным проведенного метаанализа, обобщившего результаты 11 молекулярно-генетических исследований с использованием дизайна «случай-контроль», включивших в общей сложности 2599 случаев и 2816 контролей, было установлено, что носительство ApaI, BsmI, FokI и TaqI полиморфных вариантов гена рецептора витамина D (VDR) не связано с риском развития РС [51]. В то же время более поздний метаанализ, включивший в общей сложности 3300 случаев и 3194 контролей из 13 исследований, выявил связь между носительством ApaI полиморфизма гена рецептора витамина D и риском РС, которая была наиболее значимой в гомозиготной и кодоминантной мо-

делях ($p = 0,013$ и $p = 0,031$ соответственно) [49]. По результатам данного метаанализа существенным фактором, увеличивающим риск РС, оказалось не только носительство AA генотипа, но и носительство FF генотипа по сравнению с носительством f аллеля (FokI полиморфизм) оказывало важный вклад в развитие РС. Что касается других известных полиморфизмов гена рецептора витамина D (TaqI и BsmI), не было получено убедительных данных об увеличении риска РС у носителей различных генотипов, однако отмечено, что отсутствие связи между носительством полиморфных вариантов TaqI полиморфизма и риском РС существенно зависит от популяции обследованных [49].

Установленный вклад дефицита витамина D в патогенез аутоиммунных заболеваний, в том числе РС, диктует необходимость изучения возможности коррекции статуса витамина D как компонента профилактических и лечебных мероприятий. Результаты интервенционных исследований на сегодняшний день весьма противоречивы (табл. 1).

Так, терапия больных РС в Финляндии витамином D в дозе 20 000 МЕ в неделю на протяжении 12 месяцев не сопровождалась замедлением прогрессии основного заболевания, однако была ассоциирована с уменьшением количества очагов, накапливающих контраст, по данным магнитно-резонансной томографии, по сравнению с группой больных, получавших стандартную терапию без витамина D [57]. Вместе с тем, по результатам других исследований, не выявлено положительного эффекта ни от приема нативных форм витамина D, ни от приема активных метаболитов [56–60]. При противоречивости данных о положительном эффекте лишь отдельные эксперты, принимая во внимание безопасность приема больших доз витамина D и его благоприятное влияние на здоровье в целом, рекомендуют добавление витамина D к стандартной терапии больным РС [61, 62]. На сегодняшний день только в официальных рекомендациях Академии неврологов Бразилии указано, что целевой уровень 25(OH)D в сыворотке крови для больных РС должен быть в диапазоне 40–100 нг/мл. Учитывая высокую распространенность дефицита витамина D у больных не только РС, но и в общей популяции, в этом руководстве рекомендован прием больших доз нативного витамина D, а именно от 5 000 до 10 000 МЕ в сутки [61]. По мнению авторов, прием витамина D в таких дозах не только безопасен, но и на протяжении 15 недель терапии способен повысить уровень 25(OH)D по крайней мере до 60 нг/мл. Однако для обоснования терапии, направленной на коррекцию статуса витамина D у больных с демиелинизирующими заболеваниями,

Таблица 1

ОПУБЛИКОВАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОСВЯЩЕННЫЕ ИЗУЧЕНИЮ РОЛИ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ВИТАМИНА D ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Авторы	Год	Число больных	Препараты витамина D, использованные для терапии	Результаты
Goldberg P. et al. [52]	1986	16	Витамин D ₃ 5 000 МЕ/день	Уменьшение количества обострений РС на фоне терапии
Mahon B. D. et al. [20]	2003	17	800 мг кальция + 1 000 МЕ/день витамина D ₃	Повышение уровня фактора некроза опухоли-β в группе больных, получавших витамин D, по сравнению с группой больных, получавших плацебо
Wingerchuk D. et al. [53]	2005	15	Кальцитриол 2,5 мкг/день	Более низкая частота обострений РС по сравнению с контрольной группой, однако при оценке с использованием Расширенной шкалы инвалидизации (EDSS) — отсутствие различий
Burton J. et al. [54]	2010	25	Витамин D ₃ 4 000–40 000 МЕ/день	Незначимое уменьшение частоты обострений РС
Smolders J. et al. [55]	2010	15	Витамин D ₃ 20 000 МЕ/день	Смещение цитокинового профиля в сторону противовоспалительных цитокинов у пациентов через 12 недель терапии витамином D ₃
Stein M. S. et al. [56]	2011	23	Витамин D ₂ , капсулы с высокой дозой 6 000 МЕ, доза подбиралась до достижения уровня 25(ОН)D в сыворотке крови в диапазоне 130–175 нмоль/л. Сравнение с ежедневной низкой дозой D ₂ (1 000 МЕ)	Не выявлено терапевтического преимущества высоких доз D ₂ по сравнению с низкими. Терапия не оказала эффекта на очаги демиелинизации по результатам МРТ
Soilu-Hanninen M. et al. [57]	2012	34	Колекальциферол (D ₃) 20 000 МЕ/нед	Тенденция к снижению инвалидизации и значимое уменьшение очагов, накапливающих контраст в T1 на МРТ
Kampman M. T. et al. [58]	2012	35	Колекальциферол (D ₃) 20 000 МЕ/нед	Не получено существенной разницы в частоте обострений РС в год, и в оценке по EDSS между исследованной группой и группой контроля

Примечание: РС — рассеянный склероз; МРТ — магнитно-резонансная томография.

необходимо проведение дальнейших исследований. По данным официального сайта Национального Института Здоровья США, на котором находится база данных о проводимых в мире исследованиях (<https://www.clinicaltrials.gov>), в настоящее время проводится более 10 клинических исследований применения препаратов витамина D при РС, некоторые из которых имеют статус «завершено», однако их результаты пока не опубликованы (табл. 2).

Дальнейшие исследования, возможно, помогут прояснить роль терапии витамином D у пациентов с РС, а также установить оптимальные дозы, режим и продолжительность лечения.

Таким образом, вклад дефицита витамина D в развитие рассеянного склероза, эффект терапии препаратами витамина D на течение заболевания и прогноз для пациентов в настоящее время остаются недостаточно изученными, что диктует необ-

**КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ,
ОЦЕНИВАЮЩИЕ ЭФФЕКТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ВИТАМИНА D
У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ
(<https://www.clinicaltrials.gov>)**

№	Название клинического исследования	Фаза	Препараты витамина D в группе лечения	Количество пациентов в исследо- вании
1	Safety and immunologic effect of low-dose versus high-dose vitamin D ₃ in relapsing remitting multiple sclerosis	I	Витамин D ₃ 10 000 МЕ один раз в день в сравнении с 1 000 МЕ один раз в день	40
2	Safety trial of high-dose oral vitamin D ₃ with calcium in multiple sclerosis	I, II	Витамин D ₃ 4 000–40 000 МЕ в сравнении с дозировкой до 4 000 МЕ	49
3	Vitamin D ₃ supplementation and the T cell compartment in multiple sclerosis (MS)		Витамин D ₃ 500 мкг/день	15
4	The effects of interferon beta combined with vitamin D on relapsing remitting multiple sclerosis patients	IV	Витамин D ₃ 800 МЕ/день + 75 000 МЕ/1 раз в 3 недели в сравнении с 800 МЕ/день + плацебо	45
5	A multicentre study of the efficacy and safety of supplementary treatment with cholecalciferol in patients with relapsing multiple sclerosis treated with subcutaneous interferon beta-1a 44 µg 3 times weekly	II	Витамин D ₃ 100 000 МЕ два раза в месяц в сочетании с Ребифом п/к 3 раза в неделю в сравнении с плацебо два раза в месяц в сочетании с Ребифом п/к 3 раза в неделю	129
6	Efficacy of Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis (EVIDIMS)	II	Масло с витамином D: 20 000 МЕ/г + капсула витамина D: 400 МЕ/г каждый второй день по сравнению с нейтральным маслом + 400 МЕ/г витамина D каждый второй день	80
7	Efficacy of Cholecalciferol (Vitamin D ₃) for Delaying the Diagnosis of MS After a Clinically Isolated Syndrome (D-Lay-MS)	III	Витамин D ₃ 100 000 МЕ каждые 14 дней по сравнению с плацебо	316
8	Vitamin D ₃ and the stress-axis in MS	II	100 мкг в день витамина D ₃ (капли) в течение 16 недель по сравнению с плацебо	80
9	Dose-related effects of vitamin D ₃ on immune responses in patients with clinically isolated syndrome	II	5 000 МЕ витамина D против 10 000 МЕ витамина D против плацебо	84
10	Supplementation of VigantOL® oil versus placebo as add-on in patients with relapsing remitting multiple sclerosis receiving Rebif® treatment	II	Витамин D ₃ 6 670 МЕ/день, затем увеличение дозы до 14 007 МЕ/день + интерферон бета-1 против плацебо + интерферон бета-1 против только интерферон бета-1	230
11	Colecalciferol as an add-on treatment to subcutaneously-administered interferon-beta-1b for treatment of multiple sclerosis (MS)	IV	Витамин D ₃ 20 000 МЕ в неделю по сравнению с плацебо	70

ходимость проведения дальнейших исследований в этой области.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Шмидт Т. Е., Яхно Н. Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2010. 272 с. [Shmidt TE, Yakhno NN. Multiple sclerosis: guide for physicians. 2nd pub. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 272 p. In Russian].
2. Гусев Е. И., Бойко А. Н., Столяров И. Д. (ред.). Рассеянный склероз: справочник. СПб: ЭЛБИ-М; 2009. С. 29–33. [Gusev EI, Boyko AN, Stolyarov ID (eds.). Multiple sclerosis: information book. St Petersburg: ELBI-M; 2009. p. 29–33. In Russian].
3. Скоромец А. А., Тотолян Н. А., Барбас И. М. Рассеянный склероз: критерии диагноза и современная терапия. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2005;3:66–76. [Skoromets AA, Totolian NA, Barbas IM. Multiple sclerosis: criteria for the diagnosis and modern therapy. New St. Petersburg Medical Journal. 2005; 3:66–76. In Russian].
4. Handel AE, Giovannoni G, Ebers GC, Ramagopalan SV. Environmental factors and their timing in adult-onset multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2010;6(3):156–66. doi: 10.1038/nrneurol.2010.1.
5. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2010;9(6):599–612. doi: 10.1016/S1474–4422 (10)70086–7.
6. Kurtzke JF. MS epidemiology worldwide. One view of current status. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1995;161:23–33.
7. Acheson ED, Bachrach CA, Wright FM. Some comments on the relationship of the distribution of multiple sclerosis to latitude, solar radiation, and other variables. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1960;35(147):132–47.
8. Haussler MR, Haussler CA, Jurutka PW, Thompson PD, Hsieh JC, Remus LS et al. The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states. *J Endocrinol*. 1997;154 Suppl: S57–73.
9. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266–81.
10. Hagenau T, Vest R, Gissel TN, Poulsen CS, Erlandsen M, Mosekilde L et al. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis. *Osteoporos Int*. 2009;20(1):133–40. doi: 10.1007/s00198–008–0626-y.
11. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Widespread vitamin D insufficiency: a new challenge for primary prevention with particular reference to multiple sclerosis. *Presse Med*. 2011;40(4 Pt 1):349–56. doi: 10.1016/j.lpm.2011.01.003.
12. Каронова Т. Л., Гринёва Е. Н., Никитина И. Л., Цветкова Е. В., Тодиева А. М., Беляева О. Д. и соавт. Распространенность дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска. Остеопороз и остеопатии. 2013;3:3–7. [Karonova TL, Grineva EN, Nikitina IL, Tsvetkova EV, Todieva A. M., Beliaeva OD et al. The prevalence of vitamin D deficiency in the North-West region of the Russian Federation among the residents of St. Petersburg and Petrozavodsk. *Osteoporosis and osteopathy*. 2013;3:3–7. In Russian].
13. Munger KL, Ascherio A. Risk factors in the development of multiple sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2007;3(5):739–48. doi: 10.1586/1744666X.3.5.739.
14. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain*. 2010;133(Pt 7):1869–88. doi: 10.1093/brain/awq147.
15. Hanwell HE, Banwell B. Assessment of evidence for a protective role of vitamin D in multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812(2):202–12. doi: 10.1016/j.bbadis.2010.07.017.
16. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10(4):482–96. doi: 10.1016/j.coph.2010.04.001.
17. Willer CJ, Dyment DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC. Canadian Collaborative Study Group. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *Br Med J*. 2005;330(7483):120.
18. Ascherio A, Munger KL, White R, Kochert K, Simon KC, Polman CH et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol*. 2014;71(3):306–14. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5993.
19. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *J Am Med Assoc*. 2006;296(23):2832–8.
20. Mahon BD, Gordon SA, Cruz J, Cosman F, Cantorna MT. Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol*. 2003;134 (1–2):128–32.
21. Correale J, Ysraelit MC, Gaitan MI. Vitamin D-mediated immune regulation in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2011;311(1–2):23–31. doi: 10.1016/j.jns.2011.06.027.
22. Royal W, Mia Y, Li H, Naunton K. Peripheral blood regulatory T cell measurements correlate with serum vitamin D levels in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2009;213(1–2):135–41. doi: 10.1016/j.jneuroim.2009.05.012.
23. Bartosik-Psujek H, Tabarkiewicz J, Pocinska K, Stelmasiak Z, Rolinski J. Immunomodulatory effects of vitamin D on monocyte-derived dendritic cells in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010;16(12):1513–6. doi: 10.1177/1352458510379611.
24. Lysandropoulos AP, Jaquière E, Jilek S, Pantaleo G, Schluep M, Du Pasquier RA. Vitamin D has a direct immunomodulatory effect on CD8+ T cells of patients with early multiple sclerosis and healthy control subjects. *J Neuroimmunol*. 2011;233(1–2):240–4. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.11.008.
25. Pierrot-Deseilligny C. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2009;256(9):1468–79. doi: 10.1007/s00415–009–5139-x.
26. Becklund BR, Hansen DW Jr, Deluca HF. Enhancement of 1,25-dihydroxyvitamin D3-mediated suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by calcitonin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(13):5276–81. doi: 10.1073/pnas.0813312106.
27. Branisteanu DD, Waer M, Sobis H, Marcelis S, Vandeputte M, Bouillon R. Prevention of murine experimental allergic encephalomyelitis: cooperative effects of cyclosporine and 1 alpha, 25- (OH)2D3. *J Neuroimmunol*. 1995;61(2):151–60.
28. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93(15):7861–4.
29. Lemire JM, Archer DC. 1,25-dihydroxyvitamin D3 prevents the in vivo induction of murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest*. 1991;87(3):1103–7.
30. Nashold FE, Miller DJ, Hayes DE. 1,25-dihydroxyvitamin D3 treatment decreases macrophage accumulation of mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*. 2000;103(2):171–9.
31. Nashold FE, Hoag KA, Goverman J, Hayes CE. Rag-1-dependent cells are necessary for 1,25-dihydroxyvitamin D3 prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*. 2001;119(1):16–29.
32. Nataf S, Garcion E, Darcy F, Chabannes D, Muller JY, Brachet P. 1,25-dihydroxyvitamin D3 exerts regional effects in the

central nervous system during experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1996;55(8):904–14.

33. Pedersen LB, Nashold FE, Spach KM, Hayes CE. 1,25-dihydroxyvitamin D3 reverses experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting chemokines synthesis and monocyte trafficking. *J Neurosci Res*. 2007;85(11):2480–90.

34. Spach KM, Hayes CE. Vitamin D3 confers protection from autoimmune encephalomyelitis only in female mice. *J Immunol*. 2005;175(6):4119–26.

35. Spach KM, Nashold FE, Dittel BN, Hayes CE. IL-10 signaling is essential for 1,25-dihydroxyvitamin D3-mediated inhibition of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. 2006;177(9):6030–7.

36. Tjellesen L, Christiansen C, Hummer L, Larsen NE. Unchanged biochemical indices of bone turnover despite fluctuations in 1,25-dihydroxyvitamin D during the menstrual cycle. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1983;102(3):476–80.

37. van Hoof HJ, van der Mooren MJ, Swinkels LM, Sweep CG, Merkus JM, Benraad TJ. Female sex hormone therapy increases serum free 1,25-dihydroxyvitamin D3: a 1-year prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50(4):511–6.

38. Spach KM, Pedersen LB, Nashold FE, Kayo T, Yandell BS, Prolla TA et al. Gene expression analysis suggests that 1,25-dihydroxyvitamin D3 reverses experimental autoimmune encephalomyelitis by stimulating inflammatory cell apoptosis. *Physiol Genomics*. 2004;18(2):141–51.

39. Cantorna MT, Woodward WD, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a positive regulator for the two anti-encephalitogenic cytokines TGF- β 1 and IL-4. *J Immunol*. 1998;160(11):5314–9.

40. Chaudhuri A. Why we should offer routine vitamin D supplementation in pregnancy and childhood to prevent multiple sclerosis. *Med Hypotheses*. 2005;64(3):608–18.

41. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2004;229(11):1136–42.

42. Muthian G, Raikwar HP, Rajasingh J, Bright JJ. 1,25-dihydroxyvitamin D3 modulates JAK-STAT pathway in IL-12/IFN γ axis leading to Th1 response in experimental allergic encephalomyelitis. *J Neurosci Res*. 2006;83(7):1299–309.

43. Mattner F, Smirardo S, Galbiati F, Muller M, Di Lucia P, Poliani PL et al. Inhibition of Th1 development and treatment of chronic-relapsing experimental allergic encephalomyelitis by a non-hypercalcemic analogue of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Eur J Immunol*. 2000;30(2):498–508.

44. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289(1):F8–28.

45. Cantorna MT, Humpal-Winter J, DeLuca HF. Dietary calcium is a major factor in 1,25-dihydroxycholecalciferol suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *J Nutr*. 1999;129(11):1966–71.

46. Fernandes de Abreu DA, Ibrahim EC, Boucraut J, Khrestchatisky M, Féron F. Severity of experimental autoimmune encephalomyelitis is unexpectedly reduced in mice born to vitamin D-deficient mothers. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;121(1–2):250–3. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.006.

47. DeLuca HF, Plum LA. Vitamin D deficiency diminishes the severity and delays onset of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Arch Biochem Biophys*. 2011;513(2):140–3. doi: 10.1016/j.abb.2011.07.005.

48. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta*. 2006;371(1–2):1–12.

49. Tizaoui K, Kaabachi W, Hamzaoui A, Hamzaoui K. Association between vitamin D receptor polymorphisms and multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis of case-

control studies. *Cell Mol Immunol*. 2015;12(2):243–52. doi: 10.1038/cmi.2014.47.

50. Wöbke TK, Sorg BL, Steinhilber D. Vitamin D in inflammatory diseases. *Front Physiol*. 2014;5:244. doi: 10.3389/fphys.2014.00244.

51. Huang J, Xie ZF. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and multiple sclerosis risk: A meta-analysis of case-control studies. *J Neurol Sci*. 2012;313(1–2):79–85. doi: 10.1016/j.jns.2011.09.024.

52. Goldberg P, Fleming MC, Picard EH. Multiple sclerosis: decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D. *Med Hypotheses*. 1986;21(2):193–200.

53. Wingerchuk DM, Lesaux J, Rice GP, Kremenchutzky M, Ebers GC. A pilot study of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(9):1294–6.

54. Burton JM, Kimball S, Vieth R, Bar-Or A, Dosch HM, Cheung R et al. A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74(23):1852–9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e1cec2.

55. Smolders J, Peelen E, Thewissen M, Cohen Tervaert JW, Menheere P, Hupperts R et al. Safety and T cell modulating effects of high dose vitamin D3 supplementation in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2010;5(12):e15235. doi: 10.1371/journal.pone.0015235.

56. Stein MS, Liu Y, Gray OM, Baker JE, Kolbe SC, Ditchfield MR et al. A randomized trial of high-dose vitamin D2 in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;77(17):1611–8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182343274.

57. Soilu-Hänninen M, Aivo J, Lindstrom BM, Elovaara I, Sumelahti ML, Farkkila M et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon β -1b in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(5):565–71. doi: 10.1136/jnnp-2011-301876.

58. Kampman MT, Steffensen LH, Mellgren SI, Jorgensen L. Effect of vitamin D3 supplementation on relapses, disease progression, and measures of function in persons with multiple sclerosis: exploratory outcomes from a double-blind randomised controlled trial. *Mult Scler*. 2012;18(8):1144–51. doi: 10.1177/1352458511434607.

59. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ashtari F, Dehghan H. Effects of adjunct low-dose vitamin D on relapsing-remitting multiple sclerosis progression: preliminary findings of a randomized placebo-controlled trial. *Mult Scler Int*. 2012;2012:452–541. doi: 10.1155/2012/452541.

60. James E, Dobson R, Kuhle J, Baker D, Giovannoni G, Ramagopalan SV. The effect of vitamin D-related interventions on multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. *Mult Scler*. 2013;19(12):1571–9. doi: 10.1177/1352458513489756.

61. Brum DG, Comini-Frota ER, Vasconcelos CC, Dias-Tosta E. Supplementation and therapeutic use of vitamin D in patients with multiple sclerosis: Consensus of the Scientific Department of Neuroimmunology of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014;72(2):152–6. doi: 10.1590/0004-282X20130252.

62. Hughes S. Vitamin D for all to prevent MS? 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) [Internet]. Medscape; October 03, 2013 [cited 2015 Apr 20]. Available from: http://www.medscape.com/viewarticle/812045#vp_1

Информация об авторах:

Каронова Татьяна Леонидовна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией клинической эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Шмони́на Ирина Александровна — аспирант кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Тото́лян Наталья Агафоновна — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии с клиникой ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information:

Tatiana L. Karonova, MD, PhD, DMSc, Head, Scientific Research Laboratory of Clinical Endocrinology of Endocrinology Institute, Federal North-West Medical Research Centre; Assistant Professor, Department of Internal Diseases № 2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic № 1, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg;

Irina A. Shmonina, MD, PhD student, Department of Internal Diseases № 2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic № 1, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg;

Natalia A. Totolyan, MD, PhD, DMSc, Professor, Department of Neurology and Neurosurgery with Clinic, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg.

Показатели суточного мониторирования артериального давления и состояние общих сонных артерий у больных артериальной гипертензией в раннем восстановительном периоде мозгового инсульта

Е. А. Лопина¹, А. А. Котова², Р. А. Либис¹

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областная клиническая больница № 2», Оренбург, Россия

Контактная информация:

Лопина Екатерина Анатольевна,
ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России,
кафедра госпитальной терапии, пр. Гагарина, д. 23, Оренбург, Россия, 460040.
Тел.: +7(3532)35-70-15.
E-mail: ekaterina_lopina@mail.ru

Статья поступила в редакцию
03.03.15 и принята к печати 22.04.15.

Резюме

Цель исследования — оценить вариабельность артериального давления (АД) по результатам суточного мониторирования АД (СМАД) и его корреляцию с состоянием стенки сонных артерий у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), находящихся в раннем восстановительном периоде мозгового инсульта. **Материалы и методы.** Обследовано 90 человек. Всем пациентам проводили антропометрию, СМАД, ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий, натошак определяли уровень глюкозы крови и показатели липидного спектра. **Результаты.** При изучении связи между показателями СМАД и состоянием стенки сонных артерий нами определена значимая взаимосвязь между вариабельностью систолического АД (САД) днем и диаметром общей сонной артерии (ОСА) ($R = 0,5$; $p < 0,05$). Определена отрицательная корреляция между вариабельностью САД ночью и скоростью кровотока по ОСА ($R = -0,5$; $p < 0,05$) и положительная — между индексом времени САД днем и индексом резистивности наружных сонных артерий ($R = 0,61$; $p < 0,05$). Среднее амбулаторное САД имеет прямую взаимосвязь средней силы с индексом резистивности наружной сонной артерии и со скоростью кровотока по ОСА ($R = 0,52$; $p < 0,05$). Корреляция средней силы выявлена также между степенью ночного снижения САД и толщиной комплекса «интима-медиа» ($R = -0,62$; $p < 0,001$). Взаимосвязь также определена между степенью ночного снижения диастолического АД и скоростью кровотока по ОСА ($R = 0,65$; $p < 0,05$). **Заключение.** При проведении СМАД у всех пациентов с АГ, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, несмотря на достижение целевых уровней АД, отмечается нарушение суточного профиля АД. Выявлена взаимосвязь выраженности атеросклероза ОСА не только с показателями липидного обмена, возраста, но и с показателями СМАД. Оценка эффективности гипотензивной терапии у пациентов, страдающих АГ и перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, должна проводиться с учетом показателей СМАД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, острое нарушение мозгового кровообращения, суточное мониторирование артериального давления, сонные артерии.

Для цитирования: Лопина Е. А., Котова А. А., Либис Р. А. Показатели суточного мониторирования артериального давления и состояние общих сонных артерий у больных артериальной гипертензией в раннем восстановительном периоде мозгового инсульта. Артериальная гипертензия. 2015;21(2):130–137.

Interrelation between ambulatory blood pressure indices and the lesions of the common carotid arteries in hypertensive patients at early post-stroke period

E. A. Lopina¹, A. A. Kotova², R. A. Libis¹

¹ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

² Regional Hospital № 2, Orenburg, Russia

Corresponding author:

Ekaterina A. Lopina,
Orenburg State Medical University,
23 Gagarina avenue, Orenburg, Russia,
460040.
Phone: +7(3532)35–70–15.
E-mail: ekaterina_lopina@mail.ru

Received 03 March 2015;
accepted 22 April 2015.

Abstract

Objective. To study the variability of blood pressure (BP) based on ambulatory BP monitoring and its correlation with the state of the walls of the carotid arteries in hypertensive post-stroke patients. **Design and methods.** Anthropometry, fasting blood glucose tests and lipid profile, BP monitoring, doppler ultrasound of the carotid arteries were performed in 90 subjects. **Results.** There is a positive correlation between indicators of ambulatory BP monitoring and the state of the walls of the carotid arteries, in particular, between daytime variability of systolic BP (SBP) and the diameter of the common carotid arteries ($R = 0,5$; $p < 0,05$). A negative correlation between nocturnal SBP variability and blood flow velocity in the common carotid arteries ($R = -0,5$; $p < 0,05$) and a positive relation between daytime time index of SBP and resistivity index in external carotid arteries ($R = 0,61$; $p < 0,05$) were determined. Mean ambulatory SBP level is directly correlated with the resistivity index of the internal carotid arteries and blood flow velocity in the common carotid arteries ($R = 0,52$; $p < 0,05$). There is a correlation between the degree of nocturnal SBP reduction and intima-media thickness ($R = -0,62$; $p < 0,001$). Correlation was determined between the degree of nocturnal diastolic BP reduction and blood flow velocity in the common carotid arteries ($R = 0,65$; $p < 0,05$). **Conclusions.** There is a violation of circadian BP profile in all hypertensive patients after stroke, despite achieved target levels of BP. There is a correlation between the severity of atherosclerotic lesions of common carotid arteries and lipid metabolism, age, as well as with ambulatory BP indices. Thus, 24-hour BP parameters should be considered when evaluating the effectiveness of antihypertensive therapy in hypertensive post-stroke patients.

Key words: hypertension, stroke, ambulatory blood pressure monitoring, carotid arteries.

For citation: Lopina EA, Kotova AA, Libis RA. Interrelation between ambulatory blood pressure indices and the lesions of the common carotid arteries in hypertensive patients at early post-stroke period. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(2): 130–137.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из лидирующих причин общей заболеваемости и смертности населения развитых стран [1]. Данное

заболевание остается независимым и важнейшим фактором риска развития инсульта, инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Проведенные исследования по эпидемиологии

и контроль АД в России продемонстрировали ее высокую распространенность — 40,8%, то есть более 42 миллионов человек [3]. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) в условиях обычной жизнедеятельности человека открывает дополнительные диагностические возможности, позволяя более точно верифицировать начальные отклонения в суточном ритме и величине АД, точнее отражая тяжесть АД и ее прогноз [4].

Известно, что структурные изменения стенки общей сонной артерии (ОСА) зависят в том числе от тяжести и длительности АД и во многом определяют риск развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у этих пациентов. В клинике наиболее доступным и информативным способом оценки выраженности ремоделирования ОСА является оценка толщины комплекса «интимедиа» (КИМ). Вопрос о значимости отдельных показателей СМАД и их связи с выраженностью ремоделирования ОСА по-прежнему актуален. Особый интерес и практическую значимость он приобретает у пациентов, перенесших ОНМК.

Цель исследования — оценить вариабельность АД по результатам СМАД и его корреляцию с состоянием стенки сонных артерий у пациентов с АД, находящихся в раннем восстановительном периоде мозгового инсульта.

Материалы и методы

Обследовано 90 человек, среди которых 46 мужчин и 44 женщины в возрасте от 40 до 78 лет

(средний возраст — $58,7 \pm 9,46$ года), страдающих АД и перенесших ОНМК по ишемическому типу давностью не более 6 месяцев.

Диагноз АД устанавливали в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) (2003, 2007). Подтверждение диагноза инфаркта головного мозга базировалось на результатах компьютерной или магнитно-резонансной томографии.

Оценка неврологического статуса проводилась с использованием шкалы NIHSS (Шкала инсульта Национального Института Здоровья США, Т. Brot и соавторы, 1989) при включении в исследование. Определяли уровень общего холестерина (ОХС), липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, глюкозы натощак. Клиническое АД измеряли аппаратом «Watch BP O3» (Microlife, Швейцария). СМАД проводили с помощью аппарата BPLab (ООО «Петр Телегин», Россия) с расчетом общепринятых показателей [5, 6]. Ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий выполнялось на аппарате «SonoScape S40» датчиком 10 МГц. Во время исследования определялись толщина КИМ на задней стенке ОСА на 2 см ниже места бифуркации, индекс резистивности и скорость кровотока по сонным артериям [7].

В исследование не включались пациенты с тяжелой хронической почечной недостаточностью, определяемой по уровню креатинина сыворотки крови > 250 ммоль/л, с заболеваниями печени, определяемыми по повышению уровня аспартат-аминотрансферазы или аланинаминотрансферазы

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Мужчины/женщины, n (%)	46 (51,1)/44 (48,9)
По степени артериальной гипертензии, n (%)	
1	32 (35,5)
2	22 (24,4)
3	36 (40,1)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	26 (28,8)
Сахарный диабет, n (%)	16 (17,7)
Фибрилляция предсердий, n (%)	4 (4,4)
Рост, см, M $\pm$ SD	167,3 $\pm$ 8,6
Вес, кг, M $\pm$ SD	81,6 $\pm$ 15,0
ОТ/ОБ, см, M _p [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	0,95 [0,9; 1,0]
ИМТ, кг/м ² , M $\pm$ SD	29,3 $\pm$ 4,7
ЛПНП, ммоль/л, M $\pm$ SD	2,9 $\pm$ 0,9
ЛПВП, ммоль/л, M $\pm$ SD	1,45 $\pm$ 0,4
ТГ, ммоль/л, M $\pm$ SD	1,8 $\pm$ 1,2
ОХС, ммоль/л, M $\pm$ SD	5,4 $\pm$ 1,3
Глюкоза натощак, ммоль/л, M $\pm$ SD	5,5 $\pm$ 1,6

Примечание: ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ИМТ — индекс массы тела; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; ОХС — общий холестерин.

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Показатель	Результат
Среднее САД днем, мм рт. ст., $M \pm SD$	$130,5 \pm 16,15$
Среднее ДАД днем, мм рт. ст., $M \pm SD$	$79,5 \pm 10,28$
Среднее САД ночью, мм рт. ст., $M \pm SD$	$118,28 \pm 26,3$
Среднее ДАД ночью, мм рт. ст., $M \pm SD$	$71,5 \pm 11,3$
Вариабельность САД днем, мм рт. ст., $M_e [Q_{25}; Q_{75}]$	$11,6 [10,0; 16,0]$
Вариабельность ДАД днем, мм рт. ст., $M_e [Q_{25}; Q_{75}]$	$9,0 [8,0; 11,2]$
Вариабельность САД ночью, мм рт. ст., $M_e [Q_{25}; Q_{75}]$	$10,1 [9,0; 13,0]$
Вариабельность ДАД ночью, мм рт. ст., $M_e [Q_{25}; Q_{75}]$	$8,0 [6,9; 10,6]$
Индекс времени САД днем, %, $M_e [Q_{25}; Q_{75}]$	$16,0 [1,0; 42,9]$
Индекс времени ДАД днем, %, $M_e [Q_{25}; Q_{75}]$	$8,7 [0,4; 43,0]$
Индекс времени САД ночью, %, $M_e [Q_{25}; Q_{75}]$	$45,0 [8,8; 85,6]$
Индекс времени ДАД ночью, %, $M_e [Q_{25}; Q_{75}]$	$16,0 [0; 76,0]$
Среднее ПАД, мм рт. ст., $M \pm SD$	$51,36 \pm 12,2$
Величина подъема САД утром, мм рт. ст., $M \pm SD$	$30,0 [16,0; 41,0]$
Величина подъема ДАД утром, мм рт. ст.	$26,0 [16,0; 32,0]$
Скорость подъема САД утром, мм рт. ст.	$8,5 [2,0; 16,0]$
Скорость подъема ДАД утром, мм рт. ст.	$7,0 [4,7; 11,0]$
Степень ночного снижения САД, %, $M \pm SD$	$7,03 \pm 5,13$
Степень ночного снижения ДАД, %, $M \pm SD$	$10,8 \pm 5,9$

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление.

более чем в 2 раза от верхней границы нормы, а также те, кто не мог или выразил нежелание дать добровольное информированное согласие.

Статистическая обработка проводилась при помощи программного обеспечения Statistica 6.0. Для проверки статистических гипотез о виде распределения был применен критерий Шапиро-Уилка. При уровне статистической значимости $p > 0,05$ распределение считалось приближенным к нормальному. В случае нормального распределения количественные величины были представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение и в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля) — при распределении, отличном от нормального. Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака, частота проявления признака в процентах. Взаимосвязь признаков определена методом Спирмена. Величину уровня значимости p принимали равной 0,05, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Все пациенты, принимавшие участия в исследовании, имели длительный (от 3 до 15 лет) анамнез АГ.

Из анамнеза известно, что у 26 (28,8%) больных была диагностирована ишемическая болезнь сердца, у 16 (17,7%) — сахарный диабет, у 3 (3,3%) пациентов — пароксизмальная форма фибрилляции предсердий за период наблюдения, у 1 (1,1%) человека — постоянная форма фибрилляции предсердий. У 31 (34%) пациента при осмотре выявлено ожирение с индексом массы тела (ИМТ) $> 30 \text{ кг/м}^2$.

Пациенты, участвующие в исследовании, имели легкие неврологические нарушения от 0 до 3 баллов, в среднем $2,0 [0; 3,0]$ балла (по шкале NIHSS).

Всем пациентам с начала периода наблюдения проводилась стандартная антигипертензивная терапия с использованием ингибиторов ангиотен-

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СОННЫХ АРТЕРИЙ
У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ
ПЕРИОДЕ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

Показатель	Результат	
Наличие стеноза, %	32 %	
Наличие гемодинамически значимого стеноза (более 50 %), %	13,2 %	
Наличие бляшек, %	45,3 %	
Толщина КИМ, мм, M ± SD	1,15 ± 0,28	
ОСА	Справа	Слева
Диаметр артерии, мм, M ± SD	6,2 ± 0,92	6,13 ± 0,91
Скорость кровотока, см/с, M ± SD	74,8 ± 15,87	79,2 ± 17,7
Индекс резистивности, M ± SD	0,8 ± 0,06	0,78 ± 0,07
НСА		
Диаметр артерии, мм, M ± SD	3,8 ± 0,55	3,67 ± 0,69
Скорость кровотока, см/с, M ± SD	78,9 ± 25,3	70,6 ± 12,9
Индекс резистивности, M ± SD	0,86 ± 0,05	0,85 ± 0,06
ВСА		
Диаметр артерии, мм, M ± SD	4,92 ± 0,74	4,74 ± 0,8
Скорость кровотока, см/с, M ± SD	59,3 ± 22,4	62,5 ± 18,5
Индекс резистивности, M ± SD	0,7 ± 0,08	0,67 ± 0,09

Примечание: КИМ — комплекс «интима-медиа»; ОСА — общая сонная артерия, НСА — наружная сонная артерия; ВСА — внутренняя сонная артерия.

зинпревращающего фермента или антагонистов рецепторов к ангиотензину II, диуретиков, блокаторов медленных кальциевых каналов, бета-адреноблокаторов для достижения рекомендуемого уровня АД (140/80 мм рт. ст. и ниже) [8].

Липидоснижающую терапию статинами получали 81,6 % пациентов.

Целевой уровень АД был достигнут у 62 пациентов (68,9 %), у 28 человек (31,1 %) АД было выше 140/90 мм рт. ст.

Средние показатели офисного систолического АД (САД) составили $134,5 \pm 23,9$ мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) $81,2 \pm 13,5$ мм рт. ст.

Показатели СМАД представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, несмотря на оптимальные показатели САД и ДАД в течение суток, у данной категории пациентов отмечается повышенный уровень индекса времени САД и ДАД ночью — 45,0 [8,8; 85,6] и 16,0 [0; 76,0] % соответственно, что свидетельствует о недостаточной эффективности проводимой антигипертензивной терапии. Также отмечается недостаточное снижение АД ночью, большинство пациентов относится к категории non-dipper по САД (60 %). Нестабильность этих показателей увеличивает риск возникновения сосудистых катастроф [9].

При проведении СМАД нами зарегистрировано достижение целевых уровней среднесуточного АД, однако обнаружено отклонение отдельных показателей, таких как вариабельность, степень

ночного снижения и индекс времени АД, которые являются самостоятельными предикторами церебральных сосудистых осложнений и смерти на фоне АГ [10, 11]. Патологические показатели СМАД ассоциированы с развитием атеросклероза сонных артерий [10, 12]. АГ способствует усугублению атеросклеротических изменений сонных артерий, являющихся причиной ишемического инсульта в 90–95 % случаев [12, 13].

Структурно-функциональное состояние сонных артерий у пациентов с АГ в раннем восстановительном периоде ОНМК представлено в таблице 3.

При проведении корреляционного анализа выявлена взаимосвязь между возрастом пациента и следующими показателями: средним САД ночью ($R = 0,4$; $p < 0,05$) и средним суточным пульсовым АД ($R = 0,35$; $p < 0,05$). Обнаружена прямая взаимосвязь между ИМТ и средним САД ночью ($R = 0,4$; $p < 0,05$). Также выявлена корреляция между отношением окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ): со средним суточным ДАД ($R = 0,3$; $p < 0,05$), с индексом времени ДАД днем и ночью ($R = 0,31$; $p < 0,05$), с уровнем глюкозы крови натощак ($R = 0,38$; $p < 0,001$). Корреляции выявлены между уровнем ОХС и средним суточным САД ($R = 0,57$; $p < 0,05$), степенью снижения САД и ДАД ночью ($R = -0,38$; $p < 0,05$).

По данным литературы, немаловажную роль в развитии АГ играют антропометрические (рост, вес, ОТ/ОБ) и биохимические показатели (уро-

вень глюкозы натощак, липидограмма), которые выступают как самостоятельные факторы риска развития сосудистых катастроф [14]. С возрастом усугубляется течение АГ, отмечается нарастание массы тела, нарушается обмен холестерина. АГ в сочетании с нарушениями углеводного и липидного обменов приводит к экспоненциальному росту риска сердечно-сосудистых осложнений. Помимо коррекции АГ, актуальной и фармакологически обоснованной представляется риск-стратегия, обеспечивающая профилактику церебροкардиальных осложнений [1, 3].

При изучении связи между показателями СМАД и состоянием стенки сонных артерий нами определена значимая взаимосвязь между вариабельностью САД днем и диаметром ОСА ($R = 0,5$; $p < 0,05$). Определена отрицательная взаимосвязь: между вариабельностью САД ночью и скоростью кровотока по ОСА ($R = -0,5$; $p < 0,05$); между индексом времени САД днем и индексом резистивности наружных сонных артерий ($R = 0,61$; $p < 0,05$). Прямая корреляция средней силы выявлена между уровнем среднего амбулаторного САД с индексом резистивности внутренней сонной артерии и со скоростью кровотока по ОСА ($R = 0,52$; $p < 0,05$). Взаимосвязь средней силы также выявлена между степенью ночного снижения САД и толщиной КИМ ($R = -0,62$; $p < 0,001$). Корреляция определена между степенью ночного снижения ДАД и скоростью кровотока по ОСА ($R = 0,65$; $p < 0,05$).

Показатели СМАД тесно связаны с изменениями в органах-мишенях, включая коронарные и церебральные артерии, и позволяют наблюдать динамику в процессе лечения и оценивать антигипертензивный эффект терапии [15]. Изменчивость суточного профиля АД оказывает повреждающее воздействие на состояние сонных артерий. Вариабельность АД в течение суток приводит к изменению КИМ и индекса резистивности. Недостаточное снижение АД ночью сопровождается также утолщением сосудистой стенки, что является прямым доказательством неадекватного контроля АГ. При проведении корреляционного анализа не обнаружена взаимосвязь между средним офисным АД и толщиной КИМ, что позволяет говорить об отсутствии влияния сиюминутного уровня АД на состояние сосудистой стенки, а изменчивость АД в течение суток в большей степени связана с утолщением КИМ.

При рассмотрении влияния антропометрических и биохимических данных на состояние сосудистой стенки и кровотока в сонных артериях выявлена следующая взаимосвязь: ОТ/ОБ имеет обратную связь средней силы со скоростью кровотока по внутренней и наружной сонным артериям

($R = -0,4$; $p < 0,05$), положительную связь средней силы с индексом резистивности ОСА, наружной сонной артерии, внутренней сонной артерии ($R = 0,44$; $p < 0,05$) и корреляцию с диаметром ОСА ($R = 0,32$; $p < 0,05$). Обнаружена значимая связь между уровнем ОХС и с толщиной КИМ ($R = 0,32$; $p < 0,05$), со скоростью кровотока по внутренним сонным артериям ($R = 0,43$; $p < 0,05$).

Сонные артерии являются своего рода «окном», позволяющим увидеть ранние проявления атеросклероза [8], обусловленные изменением липидного профиля. Пациенты с АГ, предрасположенные к ожирению, имеют изменения в сонных артериях в виде замедления скорости кровотока, увеличения диаметра и индекса резистивности сосудов.

В исследовании ELSA изучалось влияние САД (150–210 мм рт. ст.) и ДАД (95–115 мм рт. ст.) на толщину КИМ. В конце периода наблюдения была выявлена связь толщины КИМ с возрастом, мужским полом, средним пульсовым АД, вариабельностью САД, клиническим САД.

В исследовании Kuopio Ischemic Heart Disease Study у 1165 мужчин в возрасте от 42 до 65 лет выявлено утолщение КИМ в 2,61 раза у пациентов, страдающих АГ, по сравнению с группой контроля, куда вошли люди, не страдающие данным заболеванием.

Данные исследования подтверждают взаимосвязь между показателями СМАД с состоянием сосудистой стенки сонных артерий. В дальнейшем необходимы более масштабные проспективные исследования для более точного прогнозирования и профилактики осложнений АГ.

Выводы

1. При проведении СМАД у всех пациентов с АГ, перенесших ОНМК, несмотря на достижение целевых уровней АД, отмечается нарушение суточного профиля АД.
2. Выявлена взаимосвязь выраженности атеросклероза ОСА не только с показателями липидного обмена и возраста, но и с показателями СМАД.
3. Оценка эффективности гипотензивной терапии у пациентов с АГ, перенесших ОНМК, должна проводиться с учетом показателей СМАД.

Конфликт интересов / References

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Либис Р. А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЭ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;4:4–14. [Boitsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, Libis RA et al. An arterial hypertension among persons of 25–64 years: prevalence, awareness, treatment and control. On ESSE research materials. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular therapy and prevention. 2014;4:4–14. In Russian].
2. Смирнова М. И., Оганов Р. Г., Горбунов В. М., Деев А. Д., Андреева Г. Ф. Скрытая эффективность лечения артериальной гипертонии: частота и предикторы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;6:11–17. [Smirnova MI, Oganov RG, Gorbunov VM, Deev AD, Andreeva GF. Hidden efficiency of treatment of an arterial hypertension: frequency and predictors. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular therapy and prevention. 2011;6:11–17. In Russian].
3. Филиппов Е. В., Якушин С. С. Распространенность артериальной гипертонии и особенности ведения больных с артериальной гипертонией и различным риском сердечно-сосудистых осложнений. Медицинский совет. 2013;9:65. [Filippov EV, Yakushin SS The prevalence of hypertension and particularly the management of patients with hypertension and risk of various cardiovascular complications. Meditsinskiy Sovet = Medical Council. 2013;9:65. In Russian].
4. Кисляк О. А., Постникова С. Л., Копелев А. А. Результаты оценки вариабельности артериального давления и степени его снижения в ночные часы в программе ОРИГИНАЛ. Артериальная гипертония. 2013;13(10):29–32. [Kislyak OA, Postnikova SL, Kopelev AA. The results of evaluation of blood pressure variability and the degree of reduction in the night hours in the program ORIGINAL. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2013;13(10):29–32. In Russian].
5. Струтынский А., Баранова А., Бородин С., Борискина Т., Глазунова Е. Вегетативная регуляция функций сердечно-сосудистой системы при гипертоническом кризе и остром мозговом инсульте. Врач. 2012;4:23–26. [Strutynsky A, Baranova A, Borodin S, Boriskina T, Glasunova E. Vegetative regulation of functions of cardiovascular system at hypertensive crisis and an acute brain stroke. Vrach = The Doctor. 2012;4:23–26. In Russian].
6. Абилова Э. С., Горбунов В. М., Егоркина Н. В. Суточное мониторирование показателей артериальной ригидности при оценке эффективности антигипертензивной терапии. Артериальная гипертония. 2010;6:21–28. [Abirova ES, Gorbunov VM, Egorkina NV. Daily monitoring of indicators of an arterial rigidnost at an assessment of efficiency of hypotensive therapy. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2010;6:21–28. In Russian].
7. Bots M, Hoes A, Koudstant P, Hofman A. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction the Rotterdam Study. Circulation. 1997;96(5):1432–1437.
8. Recommendations ESH/ESC for diagnosis and treatment of hypertension. Journal of Hypertension 2013;31(7):1281–1357.
9. Носов В. П., Боровков Н. Н., Козенкова Н. И. Взаимосвязь вариабельности артериального давления и состояния кровотока в сонных артериях у больных артериальной гипертонией пожилого возраста. Артериальная гипертония. 2005;10(1):41–44. [Nosov VP, Borovkov NN, Kozenkova NI. Relationship variability of blood pressure and blood flow state in the carotid arteries in elderly patients with arterial hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2005;10(1):41–44. In Russian].
10. Хурс Е. М., Андреев П. В., Поддубная А. В., Евсина М. Г., Смоленская О. Г. Количественные критерии диагноза артериальной гипертонии по данным суточного мониторирования артериального давления. Артериальная гипертония. 2010;16(1):104–107. [Churs EM, Andreyev PV, Poddubnaya AV, Evsina MG, Smolenskaya OG. Quantitative criteria of the diagnosis of an arterial hypertension according to ambulatory blood pressure monitoring. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2010;16(1):104–107. In Russian].
11. Парфенов В. А., Вербицкая С. В. Профилактика инсульта на основе снижения артериального давления и исследование POWER. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;1:64–68. [Parfenov VA, Verbitskaya SV. Prevention of stroke by lowering blood pressure and research POWER. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2013;1:64–68. In Russian].
12. Шевченко О. П., Праскурничий Е. А., Шевченко А. О. Ожирение, артериальная гипертония и атеросклероз. Метаболический синдром. М.: Реафарм; 2004. 142 с. [Shevchenko O. P., Praskurnichiy E. A., Shevchenko of A. O. Obesity, arterial hypertension and atherosclerosis. Metabolic syndrome. Moscow: Reafarm; 2004. 142 p. In Russian].
13. Ефимова Л. П., Кондратьева А. М., Шабетник О. И. Оценка эффективности реабилитационных мероприятий у больных гипертонической болезнью, перенесших инсульт, в условиях специализированного центра. Вестник новых медицинских технологий. 2007; XIV (3):92–94. [Efimova LP, Kondratieva AM, Shabetnik OI. Evaluating the effectiveness of rehabilitation in patients with hypertension, stroke, in a specialized center. Bulletin of new medical technologies. 2007; XIV(3):92–94. In Russian].
14. Либис Р. А., Исаева Е. Н. Возможность применения индекса висцерального ожирения в диагностике метаболического синдрома и прогнозировании риска его осложнений. Российский кардиологический журнал. 2014;9:48–53. [Libis RA, Isaeva EN. Possibility of application of an index of visceral obesity in diagnostics of a metabolic syndrome and forecasting of risk of its complications. Rossiiskii Kardiologicheskii Zhurnal = The Russian Cardiological Journal. 2014;9:48–53. In Russian].
15. Шляхто Е. В., Конради А. О. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2002; 5:232–234. [Shlyakhto EV, Konradi AO. Remodeling of the heart in hypertension. Heart: journal for practitioners. 2002;5:232–234. In Russian].
16. Ахунова С. Ю., Кирилюк И. П., Прокопьева С. Н. Практические аспекты метода суточного мониторирования артериального давления. Практическая медицина. 2011;52:141–145. [Akhunova SY, Kirilyuk IP, Prokopeva SN. Practical aspects of the method of ambulatory blood pressure monitoring. Prakticheskaya Meditsina = Practical Medicine. 2011;52:141–145. In Russian].
17. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В. Мониторирование артериального давления. Методические аспекты и клиническое значение. 1999. 234 с. [Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV. Monitoring of arterial pressure. Methodical aspects and clinical value. 1999. 234 p. In Russian].
18. Бартош Л. Ф., Гречишкина О. А., Мельникова Л. В., Осипова Е. В. Значение скоростных параметров в общих сонных артериях для прогнозирования степени риска сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертонией. Вестник новых медицинских технологий. 2010; XVII(3):85–86. [Bartosh LF, Grechishkina OA, Melnikova LV, Osipova E. V. The value of the velocity parameters in the common carotid artery to predict the risk of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension. Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologii = Bulletin of New Medical Technology. 2010; XVII(3):85–86. In Russian].

19. Остроумова О. Д., Жукова О. В., Ерофеева А. Г., Отдельнов А. В. Толщина комплекса «интима-медиа» сонных артерий у больных АГ — возможности фиксированной комбинации Логимакс. Русский медицинский журнал. Независимое издание практикующих врачей. 2014. [Ostroumova OD, Zhukova OV, Erofeyeva AG, Otdelnov AV. Thickness of a complex of intima-media of carotids at sick AH — possibilities of the fixed combination of Logimaks. Russian Medical Journal. The Independent Edition of the Practicing Doctors. 2014. In Russian].

20. Chalmers J, Chapman N. Challenges for the prevention of primary and secondary stroke. *Blood Pressure*. 2001;10(5–6):344–351.

21. ESH guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the second international consensus conference on home blood pressure. *Monitoring J Hypertens*. 2008;26(8):505–1530.

22. Morgan T, Menard J, Brunner H. 24-hour supervision blood pressure and ratios FAILURE: PIC. *J Hum Hypertens*. 1998;12(1):45–48.

23. Luders S. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan comparison with nitrendipine for secondary prevention of stroke (MOSES). *Stroke*. 2005;36(6):1218–1226.

24. Шляхто Е. В., Конради А. О. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2003;9(3):81–88. [Shlyakhto EV, Konradi AO. Causes and consequences of activation of the sympathetic nervous system in hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2003;9(3):81–88. In Russian].

Информация об авторах:

Лопина Екатерина Анатольевна — аспирант кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России;

Котова Анна Александровна — врач функциональной диагностики ГБУЗ «ОКБ № 2»;

Либис Роман Аронович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России.

Author information:

Ekaterina A. Lopina, MD, Postgraduate Student, Hospital Therapy Department, Orenburg State Medical University;

Anna A. Kotova, MD, Doctor of Functional Diagnostics, Regional Hospital № 2;

Roman A. Libis, MD, PhD, Professor, Head, Department of Internal Diseases, Orenburg State Medical University.

Личностная тревожность, ишемическая болезнь сердца и метаболический синдром в открытой мужской популяции: распространенность, взаимосвязи

Е. В. Акимова^{1,2}, Е. И. Гакова^{1,2}, М. М. Каюмова^{1,2},
Е. Ю. Загородных^{1,2}, Р. Х. Каюмов^{1,2},
В. Ю. Смазнов¹, В. В. Гафаров², В. А. Кузнецов¹

¹ Филиал Научно-исследовательского института кардиологии
«Тюменский кардиологический центр», Тюмень, Россия

² Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-
сосудистых заболеваний (НИИ терапии и профилактической
медицины, НИИ кардиологии, филиал НИИ кардиологии),
Тюмень, Россия

Контактная информация:

Акимова Екатерина Викторовна,
Филиал НИИ кардиологии «Тюменский
кардиологический центр», ул. Мельни-
кайте, д. 111, г. Тюмень, Россия, 625026.
E-mail: akimova@cardio.tmn.ru

Статья поступила в редакцию
27.10.14 и принята к печати 10.03.15.

Резюме

Цель исследования — установить ассоциации распространенности ишемической болезни сердца (ИБС) и метаболического синдрома (МС) с высоким уровнем личностной тревожности (ЛТ) в открытой популяции у мужчин 25–64 лет среднеурбанизированного сибирского города. **Материалы и методы.** Одномоментное эпидемиологическое исследование было проведено на репрезентативной выборке, сформированной из избирательных списков лиц мужского пола 25–64 лет одного из административных округов Тюмени. Для анализа использованы эпидемиологические критерии оценки ИБС, критерии МС IDF (2005), шкала самооценки Спилбергера. **Результаты.** В открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города у мужчин 25–64 лет с высоким уровнем ЛТ установлено увеличение шансов развития «определенной» ИБС и ИБС по расширенным эпидемиологическим критериям. **Выводы.** Наличие МС в молодом возрасте (25–44 лет) сопряжено с более низким уровнем ЛТ, а в зрелом возрасте (55–64 лет) — с более высоким уровнем. В открытой популяции у мужчин 25–64 лет определена ассоциация высокого уровня ЛТ с кластерами МС: комбинации абдоминального ожирения (АО) с гипертриглицеридемией и артериальной гипертензией (АГ), АО с гипохолестеринемией липопротеинов высокой плотности и АГ, АО с АГ и гипергликемией.

Ключевые слова: эпидемиологическое исследование, открытая популяция, среднеурбанизированный сибирский город, личностная тревожность, ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром.

Для цитирования: Акимова Е. В., Гакова Е. И., Каюмова М. М., Загородных Е. Ю., Каюмов Р. Х., Смазнов В. Ю. и др. Личностная тревожность, ишемическая болезнь сердца и метаболический синдром в открытой мужской популяции: распространенность, взаимосвязи. Артериальная гипертензия. 2015;21(2):138–144.

Anxiety, coronary heart disease and metabolic syndrome in male population: prevalence and interrelations

E. V. Akimova^{1,2}, E. I. Gakova^{1,2}, M. M. Kayumova^{1,2},
E. Yu. Zagorodnykh^{1,2}, R. Kh. Kayumov^{1,2},
V. Yu. Smaznov¹, V. V. Gafarov², V. A. Kuznetsov¹

¹ Tyumen Cardiology Center, Tyumen Scientific Institute of Cardiology, Tyumen, Russia

² Laboratory of the Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Tyumen Center of Internal Diseases, Tyumen Scientific Institute of Cardiology, Tyumen, Russia

Corresponding author:

Ekaterina V. Akimova, Tyumen Cardiology Center, Tyumen Scientific Institute of Cardiology, 111 Mel'nikayte street, Tyumen, 625026 Russia.

E-mail: akimova@cardio.tmn.ru

Received 27 October 2014;
accepted 10 March 2015.

Abstract

Objective. The aim of the study was to assess the prevalence of coronary artery disease (CAD) and metabolic syndrome (MS) with high level of anxiety trait (AT) in open male population aged 25–64 of averaged urbanized Siberian city. **Design and methods.** Single epidemiological study was performed based on representative selection formed from voting lists of men aged 25–64 of one of the administrative districts of Tyumen. For analysis, we used epidemiological criteria for CAD estimation, and IDF criteria for MS (2005) and Spilberger self-rating scale. **Results.** The chances for development of «certain» CAD and CAD based on the expanded epidemiological criteria increase in open population of an averaged urbanized Siberian city in men aged 25–64 years with high level of AT. MS is closely related to the lower level of AT in young people (25–44 years old), and to the higher level of AT in older people (aged 55–64 years). **Conclusions.** In open male population aged 25–64 years, high level of AT is associated with clusters of MS: combination of abdominal obesity (AO) with hypertriglyceridemia and hypertension (HTN), AO with hypo-high-density lipoprotein cholesterol and HTN, AO with HTN and hyperglycemia.

Key words: epidemiological study, open population, averaged urbanized Siberian city, anxiety trait, coronary artery disease, metabolic syndrome.

For citation: Akimova EV, Gakova EI, Kayumova MM, Zagorodnykh EYu, Kayumov RKh, Smaznov VYu et al. Anxiety, coronary heart disease and metabolic syndrome in male population: prevalence and interrelations. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(2):138–144.

Введение

Термин «тревожность» (как черта личности) характеризует относительно устойчивую степень выраженности восприятия угрозы своему «я» в различных ситуациях и склонность реагировать на них усилением состояния тревоги [1]. В то же время тревожность — это фактор, способный в острой стрессовой ситуации проявляться как адаптационный синдром. Хроническая тревога рассматривается как донозологический синдром, приводящий к развитию психосоматической патологии. Описан синдром психоэмоционального напряжения, проявляющегося повышением уровня личностной и реактивной тревожности, снижением эмоциональной стабильности,

уровня социальной адаптации, преобладанием тонуса симпатической системы с изменениями гемодинамики, сдвигом спектра липопротеинов в сторону атерогенных фракций. Подобные изменения наблюдались при изучении эмоционального напряжения и адаптации к стрессовым нагрузкам [2].

На основании результатов проспективных исследований показано, что высокий уровень тревожности повышает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как фатальных, так и нефатальных. Так, I. Kawachi и соавторы в течение 32 лет проводили наблюдение за когортой, включавшей 1869 мужчин, не имеющих в анамнезе ССЗ. У мужчин с высоким уровнем тревожности риск

развития фатальных ССЗ повышался в 2,3 раза, риск внезапной коронарной смерти — в 5,73 раза. В среднем показано повышение риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 1,5–3,8 раза при выявлении тревожных расстройств или умеренной/сильной тревоги по специальным шкалам [3]. По данным В. В. Гафарова и соавторов, максимальный относительный риск инфаркта миокарда у лиц с высоким уровнем личностной тревожности (ЛТ) наблюдался в возрасте 25–44 лет [4].

Вместе с тем исследований на открытых популяциях, показывающих взаимосвязь высокого уровня ЛТ с распространенностью ИБС, крайне мало [4, 5], а ассоциации высоких уровней ЛТ и различных кластеров метаболического синдрома (МС) на популяционном уровне в литературе не показаны, что определяет актуальность настоящего исследования.

Цель исследования — установить степень сопряженности распространенности ИБС и МС с высоким уровнем ЛТ в открытой популяции у мужчин 25–64 лет среднеурбанизированного сибирского города.

Материалы и методы

Одномоментное эпидемиологическое исследование было проведено на репрезентативной выборке, сформированной из избирательных списков граждан одного из административных округов города Тюмени среди лиц мужского пола в количестве 1000 человек, по 250 человек в каждом из четырех десятилетий жизни (25–34, 35–44, 45–54, 55–64 года). Отклик составил 85,0 % — 850 участников.

Выделение различных форм ИБС осуществлялось на основании стандартных методов (вопросник Всемирной организации здравоохранения для оценки стенокардии напряжения, электрокардиограмма покоя и кодирование по Миннесотскому коду, МК), используемых в эпидемиологических исследованиях. Выделяли «определенную» ИБС (ОИБС) и «возможную» ИБС (ВИБС).

Для оценки МС использованы критерии IDF (2005) — абдоминальное ожирение (АО), оцениваемое как окружность талии ≥ 94 см для мужчин европейской расы, плюс 2 из следующих критериев: содержание триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л, содержание холестерина липопротеинов высокой плотности $< 1,0$ ммоль/л или гиполипидемическая терапия, артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст. или предшествующая антигипертензивная терапия, гликемия $\geq 5,6$ ммоль/л или наличие сахарного диабета 2-го типа.

Для проведения оценки ЛТ предлагался бланк шкалы самооценки Спилбергера в адаптации Ю. Л. Ханина, состоящий из 20 утверждений [6]. Для ответа на каждое утверждение предусмотрено 4 градации по степени интенсивности проявления тревоги: 1 — «почти никогда», 2 — «иногда», 3 — «часто», 4 — «почти никогда». При анализе результатов самооценки имелось в виду, что общий итоговый показатель мог находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов, при этом чем выше итоговый показатель, тем выше уровень ЛТ. При интерпретации показателей использовали следующие ориентировочные оценки тревожности: до 30 баллов — низкая ЛТ, 31–44 балла — умеренная ЛТ, 46 и более — высокая ЛТ.

Математическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета прикладных программ статистической обработки медицинской информации SPSS, версия 11.5, «Statistica 7.0». При обработке полученных данных для стандартизации показателей использовалась возрастная структура городского населения страны в диапазоне 25–64 лет. Для проверки статистической значимости различий между группами использовался критерий Хи-квадрат (χ^2) Пирсона с применением поправки Бонферрони, анализ дисперсии Крускал-Уоллиса. При значениях $p \leq 0,05$ различия и взаимосвязи считались статистически значимыми. Ассоциация высокого уровня ЛТ с ИБС и МС оценивалась с помощью расчета отношений шансов (ОШ) и их 95-процентных доверительных интервалов (ДИ).

Результаты и обсуждение

Распространенность ИБС по расширенным эпидемиологическим критериям в открытой популяции города Тюмени составила 12,4 %, по строгим критериям (ОИБС) — 6,6 %, по нестрогим критериям (ВИБС) — 5,7 % [7].

Распространенность МС в открытой тюменской популяции среди мужчин 25–64 лет по классификации IDF (2005) составила 15,0 %. Наиболее частыми кластерами МС при сочетании трех компонентов являлась комбинация распространенности артериальной гипертензии (АГ), АО и гипергликемии (11,2 %), при сочетании четырех компонентов МС — комбинация распространенности тех же компонентов и гипертриглицеридемии (2,5 %) [8].

Установили, что распространенность высокого уровня ЛТ у мужчин 25–64 лет среднеурбанизированного города Западной Сибири достигла 36,6 % (табл. 1). С увеличением возраста высокий уровень ЛТ нарастал, достигая своего максимума в группе 55–64 лет сравнительно с молодыми возрастными

Таблица 1

**УРОВНИ ЛИЧНОСТНОЙ ТРЕВОЖНОСТИ У МУЖЧИН 25–64 ЛЕТ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА**

Возрастные группы, годы	Низкий		Средний		Высокий	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
25–34 года	16	9,0	110	62,1	51	28,8
35–44 года	14	6,1	137	60,1	77	33,8
45–54 года	18	7,8	120	51,9	93	40,3
55–64 года	16	7,5	91	42,5***	107	50,0***
25–64 года	64	7,5	458	53,9	328	38,6
■		7,6		55,8		36,6

Примечание: Значимость различий показателей обозначена звездочкой в верхнем регистре справа между возрастной группой 25–34 лет и другими возрастными группами; в нижнем регистре справа — между возрастной группой 35–44 лет и другими возрастными группами; в нижнем регистре слева — между возрастными группами 55–64 и 25–64 лет: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; ■ — стандартизованный по возрасту показатель.

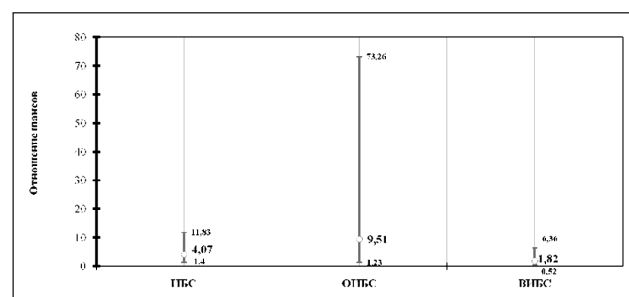
группами 25–34 лет (28,8–50,0%, $p < 0,001$) и 35–44 лет (33,8–50,0%, $p < 0,01$). С группой 45–54 лет по высокому уровню ЛТ в старшей возрастной категории 55–64 лет не было выявлено существенных различий. Общепопуляционный показатель ЛТ по высокому уровню тревоги имел статистически значимые различия со старшей возрастной группой 55–64 лет, существенно не различаясь с другими возрастными категориями.

В каждой из четырех возрастных групп существенно большая доля лиц характеризовалась высоким уровнем ЛТ, по сравнению с долей лиц, имеющих низкий уровень ЛТ или ее отсутствием (соответственно в возрастных группах 25–34, 35–44, 45–54, 55–64 лет: 28,8–9,0; 33,8–6,1; 40,3–7,8 и 50,0–7,5%, $p < 0,001$) (табл. 1).

Следовательно, распространенность ЛТ как одного из показателей социального стресса в открытой популяции города Тюмени была высока. Следует сказать, что 2008 год — это год начала мирового экономического кризиса, когда происходила ломка социальных и экономических устоев в России. Значимость социального стресса в формировании личности и эмоционального состояния в период проведения настоящего исследования подтверждается и предыдущими нашими работами, где обоснована взаимосвязь некоторых факторов хронического социального стресса (социального градиента, стресса в семье и на рабочем месте, социальной поддержки) с распространенностью ССЗ [7, 9]. Исследование распространенности ЛТ у мужчин 25–64 лет мегаполиса — города Новосибирска — впервые провели В. В. Гафаров и соавторы, а в популяции мужчин среднеурбанизированного сибирского города Томска — И. А. Трубачева и соавторы [4, 10].

Сравнительный анализ с данными новосибирских и томских авторов показывает, что частота встречаемости высокого уровня ЛТ в трех популяциях была практически одинакова, однако как в нашем исследовании, так и в томской популяции высокий уровень ЛТ чаще регистрировался у мужчин старшей возрастной группы (55–64 года), в новосибирском исследовании — у молодых мужчин (25–34 года) и в возрасте 45–54 лет [4, 9, 10]. Складывается впечатление, что в условиях мегаполиса наиболее чувствительными к ломке социальных и экономических устоев, которые происходили в России, оказались мужчины молодого возраста, а в условиях среднеурбанизированных городов — мужчины старшего возраста.

Рисунок. Ассоциации развития ишемической болезни сердца и высоких уровней личностной тревожности у мужчин 25–64 лет



Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОИБС — определенная ишемическая болезнь сердца; ВИБС — возможная ишемическая болезнь сердца.

На рисунке показано, что при оценке взаимосвязи личностной тревожности и ИБС по расширенным эпидемиологическим критериям ОШ составило 4,07 (95% ДИ = 1,40 ± 11,83, $p < 0,05$), то есть у лиц с ИБС 25–64 лет высокие уровни ЛТ встречались

значимо чаще, чем у лиц без ИБС. Такая же закономерность наблюдалась и при рассмотрении влияния ЛТ на развитие ОИБС, причем в группе мужчин с ОИБС и ЛТ ОШ увеличилось более чем в два раза сравнительно с группой мужчин с наличием ИБС по расширенным эпидемиологическим критериям. Так, в общей популяции 25–64 лет у мужчин с ОИБС по критериям МК имели место значимые различия распространенности высокого уровня ЛТ сравнительно с группой без ОИБС — ОШ 9,51 (95% ДИ = 1,23 ± 73,26, $p < 0,05$). У лиц с ВИБС и ЛТ различия с группой сравнения (без ВИБС) по ОШ были статистически незначимыми.

В младших возрастных группах 25–34 и 35–44 лет у лиц с наличием ИБС, ОИБС и ВИБС не было выявлено высоких уровней ЛТ. В старших возрастных группах 45–54 и 55–64 лет было получено ОШ в группах с наличием ВИБС, ИБС по расширенным эпидемиологическим критериям и высокими градациями ЛТ, однако различия с группами мужчин соответственно без ИБС и без ВИБС оказались незначимыми (рис.).

Среди путей влияния хронической тревоги на возникновение и течение ИБС выделяют усиление атерогенеза, провокацию острых коронарных эпизодов и изменение поведения [11]. У пациентов

с тревогой определяется дисбаланс вегетативной нервной системы с активизацией симпатического отдела и увеличением образования катехоламинов [12]. Повышенная частота удлиненного интервала Q-T у пациентов с тревогой может увеличить риск желудочковых аритмий и внезапной смерти [13].

При анализе в популяции категорий лиц с наличием и отсутствием МС была выявлена тенденция к росту доли лиц с высоким уровнем ЛТ при наличии МС (37,9–41,9%, $p > 0,05$). В младших возрастных категориях (25–34 и 35–44 года) у лиц с отсутствием МС по критериям IDF высокий уровень ЛТ выявлялся чаще, чем у лиц с наличием МС (соответственно 2,0–6,8%, $p < 0,05$; 3,4–10,3%, $p < 0,01$). Вместе с тем в старшей возрастной категории 55–64 лет высокий уровень ЛТ, напротив, чаще был выявлен у лиц с наличием МС сравнительно с группой мужчин без МС (23,0–10,3%, $p < 0,001$). Следовательно, при наличии МС в молодом возрасте (25–44 лет) отмечалось снижение уровня ЛТ в 3,2 раза, в старшем возрасте (55–64 лет) — в 2,2 раза рост уровня ЛТ.

В таблице 2 представлена распространенность развернутой формулы МС по критериям IDF в сочетании с распространенностью разных уровней ЛТ в открытой популяции у мужчин 25–64 лет.

Таблица 2

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РАЗВЕРНУТОЙ ФОРМУЛЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА
В СОЧЕТАНИИ С РАЗНЫМИ УРОВНЯМИ ЛИЧНОСТНОЙ ТРЕВОЖНОСТИ У МУЖЧИН 25–64 ЛЕТ**

Сочетания компонентов МС	n	Низкая ЛТ		Средняя ЛТ		Высокая ЛТ	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
АО + ГТГ + гипоХС ЛПВП (МС1)	4	—	—	1	25,0	3	75,0
АО + ГТГ + АГ (МС2)	55	6	10,9	30	54,5***	19	34,5**
АО + ГТГ + гиперГЛ (МС3)	22	2	9,1	12	54,5**	8	36,4
АО + гипоХС ЛПВП + АГ (МС4)	23	1	4,3	12	53,2**	10	43,5**
АО + гипоХС ЛПВП + гиперГЛ (МС5)	4	—	—	3	75,0	1	25,0
АО + АГ + гиперГЛ (МС6)	95	8	8,4	46	48,4***	41	43,2**
АО + ГТГ + гипоХС ЛПВП + АГ (МС7)	3	—	—	1	33,3	2	66,7
АО + ГТГ + гипоХС ЛПВП + гиперГЛ (МС8)	1	—	—	1	100,0	—	—
АО + ГТГ + АГ + гиперГЛ (МС9)	21	2	9,5	11	52,4**	8	38,1
АО + гипоХС ЛПВП + АГ + гиперГЛ (МС10)	3	—	—	3	100,0	—	—
АО + ГТГ + гипоХС ЛПВП + АГ + гиперГЛ (МС11)	1	—	—	1	100,0	—	—
Нет МС	702	51	7,3	385	54,8	266	37,9

Примечание: Звездочками обозначена значимость различий показателей метаболического синдрома со средним и высоким уровнями личностной тревожности в сравнении с показателями метаболического синдрома с низким уровнем личностной тревожности: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$. МС — метаболический синдром; ЛТ — личностная тревожность; АО — абдоминальное ожирение; ГТГ — гипертриглицеридемия; гипоХС — гипохолестеринемия; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; гиперГЛ — гипергликемия; АГ — артериальная гипертензия.

При комбинациях трех, четырех и пяти компонентов МС в зависимости от уровней ЛТ в открытой популяции преобладали средний и высокий уровни ЛТ.

Так, при распространенности каждой из одиннадцати рассматриваемых форм МС в сочетании со средним уровнем ЛТ имели место более высокие показатели, чем при сочетании распространенности этих форм МС с низким уровнем ЛТ (при их наличии). Статистически значимые различия распространенности разных форм МС в сочетании с высоким и низким уровнями ЛТ отмечались в трех случаях: при комбинациях АО с гипертриглицеридемией и АГ (МС2: 34,5–10,9 %, $p < 0,01$), АО с гипохолестеринемией липопротеинов высокой плотности и АГ (МС4: 43,5–4,3 %, $p < 0,001$), АО с АГ и гипергликемией (МС6: 43,2–8,4 %, $p < 0,01$).

Существенных различий показателей распространенности МС в зависимости от среднего и высокого уровней ЛТ в мужской популяции не было установлено (табл. 2). Преобладания какой-либо из форм МС при низком, среднем или высоком уровнях ЛТ, а также сравнительно с общепопуляционными показателями («нет МС» и «есть МС») в мужской популяции также не определялось (табл. 2).

Значение социального и эмоционального стресса для развития ССЗ и, в частности, МС, установлено многими исследователями [1, 13, 14]. В литературе рассматриваются две основные позиции в отношении воздействия психосоциальных факторов на развитие ССЗ. Согласно концепции, разработанной Н. Sharber и М. Blohmke (1977), психосоциальные факторы являются ведущими в иерархии факторов риска ССЗ, поскольку приводят к возникновению поведенческих и соматических факторов риска и, в конечном итоге, к клинической манифестации заболевания [11, 14]. По мнению других авторов, влияние психосоциальных факторов на ССЗ опосредовано через поведенческие факторы риска. Показано, что длительное психоэмоциональное напряжение, состояние депрессии, тревоги, может привести к переяданию, повышению интенсивности курения, снижению физической активности, злоупотреблению алкоголем. Обе точки зрения представляются достаточно убедительными. Уместно допустить, что прямые или опосредованные механизмы влияния психосоциальных факторов обладают синергическим эффектом в отношении развития ССЗ.

Выводы

1. В открытой популяции у мужчин 25–64 лет с высоким уровнем ЛТ установлено увеличение шансов развития «определенной» ИБС и ИБС по расширенным эпидемиологическим критериям.

2. В открытой популяции у мужчин среднеурбанизированного сибирского города при наличии МС в молодом возрасте (25–44 лет) высокий уровень ЛТ снижается, а в старшем возрасте (55–64 лет) — повышается.

3. В открытой популяции у мужчин 25–64 лет установлена ассоциация высокого уровня ЛТ с кластерами МС: комбинации АО с гипертриглицеридемией и АГ, АО с гипохолестеринемией липопротеинов высокой плотности и АГ, АО с АГ и гипергликемией.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

- McNally RJ. Information-processing abnormalities in anxiety disorders: implications for cognitive neuroscience. *Cognit Emot*. 1998;12:479–495.
- Воробьева О. В. Психовегетативный синдром, ассоциированный с тревогой (вопросы диагностики и терапии). *Российский Медицинский Журнал*. 2006;14 (23):1696–1699. [Vorobieva OV. Psychovegetative syndrome caused by anxiety (diagnosis and therapy). *Russian Medical Journal*. 2006;14 (23):1696–99. In Russian].
- Kawachi I, Sparrow D, Vokonas PS, Weiss ST. Symptoms of anxiety and risk of coronary heart disease. *The Normative Aging Study*. *Circulation*. 1994;90:2225–2229.
- Гафаров В. В., Громова Е. А., Гагулин И. В., Гафарова А. В. Личностная тревожность и ишемическая болезнь сердца. *Терапевтический архив*. 2005;12:25–29. [Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, Gafarova AV. Association between the trait anxiety and coronary artery disease. *Terapevticheskii Arkhiv = Therapeutic Archive*. 2005;12:25–29. In Russian].
- Трубачева И. А., Перминова О. А. Десятилетний итог работы группы эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний отделения амбулаторной и профилактической кардиологии ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН Сибирский медицинский журнал (Томск). 2007;3:58–62. [Trubacheva IA, Perminova OA. Results of a 10-year study of epidemiology and prevention of cardiovascular diseases of the outpatient consultation and preventive cardiology department of the Institute of Cardiology of Tomsk Scientific Center of the Siberian branch of the Russian Academy of Medical Sciences. *Siberian Journal of Medicine (Tomsk)*. 2007;3:58–62. In Russian].
- Ханин Ю. Л. О срочной диагностике состояния личности в группе. Теория и практика физической культуры. 1977;8:8–11. [Khanin Y. Urgent diagnostics of personality state in a group. *Theory and practice of physical culture*. 1977;8:8–11. In Russian].
- Акимова Е. В., Смазнов В. Ю., Каюмова М. М., Гакова Е. И., Акимов А. М., Гафаров В. В. и др. Некоторые параметры хронического социального стресса в открытой популяции — ассоциации с распространенностью ишемической болезни сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):28–31. [Akimova EV, Smaznov VYu, Kayumova MM,

Gakova EI, Akimov AM, Gafarov VV et al. Some parameters of chronic social stress in open population — association with the prevalence of coronary artery disease. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2014;13(6):28–31. In Russian].

8. Акимов Е. В., Каюмов Р. Х., Гакова Е. И., Смазнов В. Ю., Гафаров В. В., Кузнецов В. А. Популяционные характеристики метаболического синдрома в открытой мужской популяции. *Кардиология*. 2014;6:58–61. [Akimov E, Kayumov R, Gakova E, Smaznov VYu, Gafarov VV, Kuznetsov VA. Population characteristics of metabolic syndrome in open male population. *Kardiologiya*. 2014;6:58–61. In Russian].

9. Акимов Е. В., Каюмова М. М., Гакова Е. И., Смазнов В. Ю., Гафаров В. В., Кузнецов В. А. Ассоциации ишемической болезни сердца с некоторыми психосоциальными факторами риска в мужской популяции 25–64 лет. *Кардиология*. 2012;12:12–16. [Akimov EV, Kayumova MM, Gakova EI, Smaznov VYu, Gafarov VV, Kuznetsov VA. Association of ischemic heart disease with some psychosocial risk factors in male population aged 25–64 years. *Kardiologiya*. 2012;12:12–16. In Russian].

10. Трубочева И. А. Популяционные закономерности сердечно-сосудистого риска у мужчин 25–64 лет среднеурбанизированного города Западной Сибири: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Томск, 2008. [Trubacheva IA. Population aspects of cardiovascular disease in men aged 25–64 years of moderately urbanized city in West Siberia: author's abstract, PhD (DSc) degree thesis. Tomsk, 2008. In Russian].

11. Kubzansky LD, Kawachi I, Spiro A, Weiss ST. Is worrying bad for your heart? A prospective study of worry and coronary heart disease in the Normative Aging Study. *Circulation*. 1997;95:818–824.

12. Krantz D, Helmers K, Bairey CN, Carney RM. Cardiovascular reactivity and mental stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Psychosom Med*. 1991;53:1–12.

13. Fava M, Abraham M, Pava J, Rossetti E. Cardiovascular risk factors in depression. The role of anxiety and anger. *Psychosomatics*. 1996;37:31–37.

14. Гафаров В. В., Громова Е. А., Кабанов Ю. Н., Гагулин И. В. Личность и ее взаимодействие с социальной средой: непроторенная дорога. Новосибирск: СО РАН, 2008. [Gafarov VV, Gromova EA, Kabanov YuN, Gagulin IV. The interactions between personality and society: a pathless way. Novosibirsk: SB RAMS, 2008. In Russian].

15. Оганов Р. Г., Погосова Г. В. Стресс: что мы знаем сегодня об этом факторе риска? Рациональная фармакология в кардиологии 2007;3:60–67. [Oganov RG, Pogosova GV. Stress: What do we know about the risk factor nowadays? *Rational Pharmacology in Cardiology*. 2007;3:60–67. In Russian].

Информация об авторах:

Акимов Е. В. — доктор медицинских наук, заведующая лабораторией эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Филиала НИИ кардиологии «Тюменский кардиологический центр»;

Гакова Екатерина Ивановна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Филиала НИИ кардиологии «Тюменский кардиологический центр»;

Каюмова Марина Михайловна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Филиала НИИ кардиологии «Тюменский кардиологический центр»;

Загородных Елена Юрьевна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Филиала НИИ кардиологии «Тюменский кардиологический центр»;

Каюмов Рашат Хамитович — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Филиала НИИ кардиологии «Тюменский кардиологический центр»;

Смазнов Владислав Юрьевич — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог Филиала НИИ кардиологии;

Гафаров Валерий Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель Межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний;

Кузнецов Вадим Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного отдела инструментальных методов исследования, директор филиала НИИ кардиологии «Тюменский кардиологический центр».

Author information:

Ekaterina V. Akimov, MD, PhD, Head, Laboratory of Epidemiology and Cardiovascular Diseases Prevention, Tyumen Cardiology Center, Scientific Institute of Cardiology;

Ekaterina I. Gakova, MD, Senior Researcher, Laboratory of Epidemiology and Cardiovascular Diseases Prevention, Tyumen Cardiology Center, Scientific Institute of Cardiology;

Marina M. Kayumova, MD, Researcher, Laboratory of Epidemiology and Cardiovascular Diseases Prevention, Tyumen Cardiology Center, Scientific Institute of Cardiology;

Elena Y. Zagorodnykh, MD, Junior Researcher, Laboratory of Epidemiology and Cardiovascular Diseases Prevention, Tyumen Cardiology Center, Scientific Institute of Cardiology;

Rishat K. Kayumov, MD, Junior Researcher, Laboratory of Epidemiology and Cardiovascular Diseases Prevention, Tyumen Cardiology Center, Scientific Institute of Cardiology;

Vladislav Y. Smaznov, MD, PhD, Cardiologist, Scientific Institute of Cardiology;

Valery V. Gafarov, MD, PhD, Professor, Head, Interdepartmental Laboratory of Cardiovascular Diseases Epidemiology, Scientific Institute of Cardiology;

Vadim A. Kuznetsov, MD, PhD, Professor of Cardiology, Head, Scientific Department of Instrumental Research Methods, Director, Tyumen Cardiology Center, Scientific Institute of Cardiology.

Структурно-функциональные изменения экстра- и интракраниальных артерий у больных ишемической болезнью сердца в разных этнических группах

Е. А. Абрамов¹, Т. В. Найден²,
С. Ю. Бартош-Зеленая², В. С. Морошкин³

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Холмская центральная районная больница», Сахалин, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Найден Татьяна Викторовна,
ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, Россия, 191015.
Тел.: +7(812)275-19-33,
+7(812)275-19-33.
E-mail: kazimir_gizm@mail.ru

Статья поступила в редакцию
11.11.14 и принята к печати 01.02.15.

Резюме

Цель исследования — изучить структурно-функциональные изменения экстра- и интракраниальных артерий у больных разных этнических групп с ишемической болезнью сердца (ИБС) перед предстоящим коронарографическим исследованием и планируемым оперативным вмешательством. **Материалы и методы.** Обследовано 120 пациентов с ИБС, стенокардией напряжения II–III функциональных классов, из них 50 больных корейской этнической группы в возрасте от 54 до 73 лет (средний возраст $62,5 \pm 1,0$ года) и 70 пациентов славянской этнической принадлежности в возрасте от 53 до 74 лет ($63,2 \pm 1,1$ года), жителей Сахалинской области. Все пациенты получали стандартную гипотензивную, гиполипидемическую и антиагрегантную терапию. Всем пациентам проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных артерий по стандартной методике с использованием режимов энергетического и цветового доплеровского картирования и спектральным анализом кровотока. При выявлении выраженных стенозов сонных артерий, а также при наличии в анамнезе транзиторных нарушений мозгового кровообращения осуществлялось транскраниальное дуплексное сканирование церебральных артерий. **Результаты.** Гипертоническая болезнь III стадии диагностирована у 89 % обследованных первой группы и у 81 % во второй; сахарный диабет 2-го типа — у 29 % и 22 % соответственно. Значимых различий среднего систолического артериального давления и уровня глюкозы крови натощак не выявлено. У пациентов южноазиатского происхождения отмечалось более высокое содержание триглицеридов и более низкие значения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности. **Выводы.** При мультифокальном атеросклерозе структурно-функциональные изменения экстра- и интракраниальных артерий у пациентов с ИБС необходимо оценивать в соответствии с этнической принадлежностью. Для лиц южноазиатской этнической принадлежности с ИБС характерна меньшая толщина комплекса «интима-медиа» ($1,02 \pm 0,01$ и $1,07 \pm 0,02$ мм в правой и левой ОСА соответственно) по сравнению со славянами ($1,13 \pm 0,02$ и $1,23 \pm 0,01$ мм), несмотря на более выраженную атерогенность липидограммы, свойственной метаболическому синдрому. Пациенты южноа-

зиатской этнической принадлежности в 2 раза чаще имели значимые ($> 70\%$) стенотические поражения и в 1,7–2,0 раза чаще — патологические деформации сонных артерий, что может служить объяснением более частых нарушений мозгового кровообращения у них в сравнении с лицами европейского происхождения (14 против 9%).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, дуплексное сканирование экстра- и интракраниальных артерий, резерв мозгового кровообращения.

Для цитирования: Абрамов Е. А., Найден Т. В., Бартош-Зеленая С. Ю., Морошкин В. С. Структурно-функциональные изменения экстра- и интракраниальных артерий у больных ишемической болезнью сердца в разных этнических группах. Артериальная гипертензия. 2015;21(2):145–154.

Structural and functional changes of extra- and intracranial arteries in patients with ischemic heart disease of different ethnic groups

E. A. Abramov¹, T. V. Nayden²,
S. Yu. Bartosh-Zelenaya², V. S. Moroshkin³

¹ Holmsk Central Regional Hospital, Sakhalin, Russia

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

³ Federal North-West Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Tatiana V. Nayden, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, 41 Kirochnaya street, St Petersburg, 191015 Russia.

Phone: +7(812)275–19–33,
+7(812)275–19–33.

E-mail: kazimir_gizm@mail.ru

Received 11 November 2014;
accepted 01 February 2015.

Abstract

Objective. The structural and functional changes in extra- and intracranial arteries in patients from different ethnic groups with coronary artery disease (CAD) before coronary arteriography and operative intervention were studied. **Design and methods.** We examined 120 patients with CAD including 50 patients of Korean nationality aged 54–73 years (average age $62,5 \pm 1,03$ years) and 70 patients of Slavic ethnicity aged 53–74 years (mean age $63,2 \pm 1,1$ years), residents of the Sakhalin Region. All patients received standard antihypertensive, lipid-lowering and antiplatelet therapy. Duplex scanning of extracranial arteries was performed using B-mode, power and color Doppler-mode with spectral analysis of the blood flow. In case of severe stenosis of carotid arteries and in patients with a history of transient ischemic attacks transcranial duplex scanning was performed. **Results.** Hypertension stage III was diagnosed in 89% patients of South Asian ethnicity and in 81% Slavs, and type 2 diabetes mellitus — in 29 and 22%, respectively. There were no significant differences in mean systolic blood pressure and fasting blood glucose level between the groups. Patients of South Asian ethnicity had higher triglyceride levels and lower values of high-density lipoprotein cholesterol. **Conclusions.** Ethnicity should be considered when multifocal atherosclerosis structural and functional changes in extra- and intracranial arteries are assessed in patients with CAD. Patients of South Asian ethnicity with CAD show reduced thickness of intima-media complex ($1,02 \pm 0,01$ and $1,07 \pm 0,02$ mm in the right and left CCA, respectively) compared with the Slavs ($1,13 \pm 0,02$ and $1,23 \pm 0,01$ mm), although they had more pronounced atherogenic lipid changes inherent to metabolic syndrome. Patients of South Asian ethnicity had 2-fold higher risk of stenotic

lesions (> 70 %) and 1,7–2,0-fold risk of pathological deformations of the carotid arteries, which could explain higher rate cerebral circulation disorders in this population compared to those in Caucasians (14 vs. 9 %).

Key words: extra- and intracranial arteries, atherosclerotic stenosis, kinking, reserve of cerebral circulation, coronary artery disease, duplex scanning with colour Doppler.

For citation: Abramov EA, Nayden TV, Bartosh-Zelenaya SYu, Moroshkin VS. Structural and functional changes of extra- and intracranial arteries in patients with ischemic heart disease of different ethnic groups. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(2):145–154.

Введение

Мультифокальный атеросклероз (МФА) является актуальной проблемой здравоохранения в развитых странах и причиной заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии.

Согласно данным современной статистики, изолированное атеросклеротическое поражение одного анатомо-функционального артериального бассейна встречается в два раза реже, нежели сочетанное поражение нескольких бассейнов. Частота сочетанного поражения коронарного русла и брахиоцефальных артерий (БЦА) составляет, по разным данным, 25–87 % случаев [1, 2]. Среди больных ишемической болезнью сердца (ИБС) у 16 % выявляются гемодинамически значимые стенотические поражения магистральных артерий шеи. Сочетание поражения коронарного русла и БЦА связано с повышением смертности как от инфаркта миокарда, так и от острого нарушения мозгового кровообращения [3]. Патологические сосудистые деформации чаще имеют бессимптомное течение, но при сочетании с атеросклеротическим поражением могут способствовать возникновению транзиторных нарушений мозгового кровообращения. Частота выявления патологических извитостей БЦА с помощью дуплексного сканирования (ДС) составляет 5–7 % случаев среди взрослого населения [4, 5].

Существенную роль при развитии транзиторных ишемических атак (ТИА) и ишемических инсультов играют как степень стенозирования сосуда, так и структурная характеристика атеросклеротических бляшек (АСБ). При сопоставлении данных ДС с результатами морфологических исследований при нарушениях мозгового кровообращения было установлено, что наиболее эмболоопасными являются экзонегативные («мягкие») и гетерогенные АСБ [6]. В свою очередь, в ходе рандомизированных исследований, проведенных в конце XX века в США и Европе (NASCET, ESCT, 1991), было доказано, что принципиально важным является разделение стенозирующих поражений по степени на поражения, не превышающие 50 % просвета сосуда и в большинстве случаев не подлежащие хирургической коррекции, и стенозы более 70 %,

как правило, являющиеся объектом хирургического лечения в связи с увеличением риска ишемических осложнений.

В современной литературе подчеркивается взаимосвязь частоты встречаемости заболеваний, обусловленных МФА, и их осложнений с этнической принадлежностью. Так, смертность от ИБС среди выходцев из Южной Азии, проживающих в Великобритании, выше, чем среди британцев европейского происхождения. Среди афроамериканцев также отмечается более высокая смертность от острого нарушения мозгового кровообращения по сравнению с европейской популяцией [2, 3]. В ходе исследований, проведенных в Индии и Европе, выявлена меньшая распространенность периферического атеросклероза у лиц южноазиатского происхождения в сравнении с европейцами, как в общей популяции, так и среди пациентов с сахарным диабетом и ИБС [4]. При анализе гендерных различий степени риска развития ИБС в этнических группах в ходе эпидемиологических исследований получены данные о значимом преобладании риска ИБС среди мужчин в европейской популяции, тогда как в азиатской этнической группе степень риска ИБС у мужчин и женщин различалась в меньшей степени [5–7]. Отмечается значительная неоднородность факторов риска в южноазиатских этнических группах, что может служить материалом для проведения дальнейших исследований по установлению связи между заболеваниями, ассоциированными с МФА, и этнической принадлежностью.

Понимание эпидемиологии МФА в этнических группах является актуальным, учитывая, что доля этнических меньшинств в Европе и Северной Америке непрерывно увеличивается. Согласно последнему докладу ООН, Российская Федерация занимает второе место в статистике глобальной миграции. Численность иностранных мигрантов в 2011 году составила 11 миллионов человек. С тех пор, по данным официальной статистики Федеральной миграционной службы, опубликованным в 2012 году, на территорию Российской Федерации въехало около 16 миллионов, а в 2013 году — 17 миллионов иностранных граждан. В Сахалин-

ской области популяция жителей южноазиатского происхождения занимает второе место по численности населения после славян [7].

Целью данной работы является оценка структурно-функциональных изменений экстра- и интракраниальных артерий у больных ИБС разных этнических групп перед предстоящим коронарографическим исследованием и планируемым оперативным вмешательством.

Материалы и методы

Было обследовано 120 пациентов, жителей Сахалинской области, с ИБС, стенокардией напряжения II–III функциональных классов, из них 50 больных корейской национальности (1-я группа) в возрасте от 54 до 73 лет (средний возраст $62,5 \pm 1,0$ года) и 70 пациентов славянской этнической принадлежности (2-я группа) в возрасте от 53 до 74 лет (средний возраст $63,2 \pm 1,1$ года). В состав 1-й группы вошли 30 мужчин (60%) и 20 женщин (40%), во 2-ю группу включены 43 мужчины (61%) и 27 женщин (39%). Иммигранты из стран Южной Азии являлись жителями Сахалинской области не менее чем в 2 поколениях.

Продолжительность анамнеза ИБС варьировала от нескольких дней до 18 лет и составляла в среднем $14,2 \pm 1,3$ года. В прошлом инфаркт миокарда различной локализации перенесли 38 человек, из них 22 — из 1-й группы и 16 — из 2-й группы.

Гипертоническая болезнь III стадии была выявлена у 89% обследованных южноазиатской группы и у 81% славян. Средний уровень систолического артериального давления значимо не различался в обеих группах и составил $144,7 \pm 7,4$ мм рт. ст. в группе корейцев и $142,8 \pm 6,1$ мм рт. ст. в группе славян ($p < 0,001$). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как отношение массы тела в килограммах к росту в метрах, возведенному в квадрат. Для измерения роста и массы тела использовали ростомер РЭП (Россия) и весы ВМЭН-150. Средний показатель ИМТ пациентов славянской этнической принадлежности с ИБС составил $31,9 \pm 0,7$ кг/м² и был значимо выше среднего ИМТ среди больных корейской национальности ($27,8 \pm 0,7$; $p < 0,001$). У пациентов славянского происхождения также отмечены более высокие значения окружности талии — показателя абдоминального ожирения ($109,3 \pm 1,2$ и $99,2 \pm 1,7$ см соответственно; $p < 0,001$). Отношение окружности талии к окружности бедер в исследуемых группах статистически не различалось. К категории курящих относили лиц, выкуривающих более 1 сигареты в сутки, при этом курение в анамнезе констатируется у 32

(46%) обследованных больных славянской этнической принадлежности и у 18 (36%) лиц корейской национальности. Сахарный диабет 2-го типа был выявлен при обследовании у 14 (28%) пациентов корейской национальности и у 15 (21%) больных славянской этнической принадлежности. У лиц южноазиатского происхождения преходящие нарушения мозгового кровообращения в прошлом отмечены у 7 (14%) обследованных. Среди пациентов славянской этнической принадлежности данные о перенесенных ТИА имели 6 (9%) человек.

Анализ липидного спектра сыворотки крови включал определение уровня общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП соответственно), триглицеридов (ТГ) и расчет индекса атерогенности. Содержание ХС и ХС ЛПВП определяли ферментативным колориметрическим методом с использованием наборов фирмы «DiaSys» (Германия) в плазме венозной крови, взятой после 12-часового голодания. Уровень ХС ЛПОНП (мг/дл) рассчитывали по формуле: $\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ}/5$. Для расчета уровня ХС ЛПНП использовали формулу W. T. Friedewald (1972): $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ХС ЛПОНП})$ [8]. Коэффициент атерогенности (КА), характеризующий соотношение атерогенных и антиатерогенных фракций холестерина, определяли по формуле, предложенной А. Н. Климовым (1977): $\text{КА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП})/\text{ХС ЛПВП}$ [9]. В качестве критериев дислипидемии использовали уровень $\text{ТГ} > 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл) и $\text{ХС ЛПВП} < 0,9$ ммоль/л (35 мг/дл) у мужчин и $< 1,0$ ммоль/л (39 мг/дл) у женщин (Международная Ассоциация диабетологов, International Diabetes Federation, 2009) [10]. Согласно указанным критериям, дислипидемия определялась приблизительно одинаково часто как среди корейцев (41 пациент — 81% случаев), так и среди славян (63 человека — 90% случаев). В то же время пациенты корейской этнической принадлежности с ИБС имели существенно более низкий уровень ХС ЛПВП $1,02 \pm 0,04$ ммоль/л и более высокий уровень ТГ ($2,12 \pm 0,05$ ммоль/л) по сравнению с пациентами славянского происхождения ($1,15 \pm 0,03$ и $1,91 \pm 0,03$ ммоль/л соответственно, $p < 0,05$).

Определение содержания глюкозы в плазме венозной крови утром натощак проводили глюкозооксидазным методом с помощью аппарата «Sapphire-400» (Япония). Гипергликемию натощак констатировали при обнаружении концентрации глюкозы $\geq 5,6$ ммоль/л, согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (1999–2006). Значимых различий по частоте выявления гипер-

гликемии натощак в обеих группах не выявлено: повышенный уровень глюкозы в группе корейцев выявлен у 24 пациентов (48%), а в группе славян — у 31 пациента (44% случаев, $p < 0,001$).

Все пациенты получали стандартную терапию, включая β -адреноблокаторы, нитраты, антиагреганты, статины. В состав гипотензивной терапии также входили ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. У части пациентов, в зависимости от наличия тех или иных показаний, вместо ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента применяли блокаторы рецепторов к ангиотензину II (20 человек, 17%) и блокаторы кальциевых каналов (16 человек, 13%).

Ультразвуковое ДС сонных артерий проводилось на ультразвуковых сканерах Acuson X-300 (США) двумя независимыми исследователями с использованием линейного датчика с частотой 7,5 МГц, а также конвексного датчика 3,0–5,0 МГц. Исследование выполнялось по стандартной методике в В-режиме с использованием режимов энергетического и цветового доплеровского картирования со спектральным анализом кровотока.

Были обследованы общая сонная артерия (ОСА), внутренняя сонная артерия (ВСА), наружная сонная артерия (НСА) и позвоночная артерия (ПА) в экстракраниальных сегментах справа и слева, а также левая подключичная артерия (ПКА) и брахицефальный ствол (БЦС). Проводилась оценка состояния просвета артерий, количественных и качественных показателей кровотока по данным спектрального анализа кривой доплеровского сдвига частот. На уровне бифуркации ОСА, на расстоянии, соответственно, 1 и 2 см от нее в проксимальном направлении на задней стенке сосуда измеряли толщину комплекса «интима-медиа» (КИМ). Значение толщины КИМ рассчитывалось как расстояние между двумя линиями раздела сред: от границы раздела между внутренней выстилкой сосуда (интимой) и просветом сосуда до границы между медией и адвентицией артерии [11]. При наличии бляшки в зоне измерений толщины КИМ оценка производилась на участке, ближайшем к целевому сегменту и свободном от АСБ.

При обнаружении в ходе исследования локального утолщения стенки артерии, превышающего на 50% и более толщину прилегающего неизменного КИМ, выступающего в просвет сосуда и отличающегося по структуре от неизменной стенки артерии и/или увеличения толщины КИМ более 1,5 мм, констатировали наличие АСБ [12]. Оценивались количество, локализация и структурные характеристики АСБ в сонных артериях на участках, доступных визуализации.

Степень нарушения проходимости просвета артерий при наличии АСБ оценивалась в В-режиме по диаметру и по площади стенозирования в зоне максимального сужения, а также с помощью оценки градиента локальной скорости кровотока в зоне стеноза, что принималось во внимание при интерпретации результатов исследования. Выявленные в ходе ультразвукового ДС стенозические поражения были подразделены, согласно классификации NASCET (1991), на стенозы до 40, 40–69 и $> 70\%$ площади просвета артерий.

Регистрировали наличие гипоплазии, а также деформации экстракраниальных сосудов. Характер деформации определяли в соответствии с классификацией Weibel J., Fields W. S. (1965), согласно которой выделяют три типа деформаций сонных артерий: извитость, петлеобразование и перегиб [13]. Под извитостью артерии понимают ее S- или C-образную деформацию под углом более 90° . Подобные деформации, как правило, не сопровождаются нарушениями кровотока. Петлеобразование определяют при наличии круговой деформации с образованием петли, которая может приводить к нарушению мозгового кровообращения. Перегибом называют деформацию артерии под углом менее 90° со стенозированием ее просвета и формированием соответствующих нарушений кровотока. Согласно Национальным рекомендациям по ведению пациентов с заболеваниями БЦА (2013), критериями гемодинамической значимости патологической деформации считали увеличение локальной скорости кровотока в зоне деформации более 150 см/с и/или более чем в 2,5 раза по сравнению с проксимальным интактным отделом артерии, а также регистрацию турбулентного кровотока [12].

Определяли величину диаметра просвета ОСА, ВСА, НСА, ПА в сегментах V1 и V2. При наличии асимметрии отмечали различия скоростных характеристик кровотока. Величина асимметрии скорости кровотока более 30% считалась отличной от нормы. При уменьшении диаметра ПА до 2 мм и менее, по рекомендации, предложенной Верещагиным Н. В. (1980), констатировали наличие гипоплазии сосуда [14].

При выявлении у пациентов выраженных стенозов сонных артерий, а также при наличии в анамнезе ТИА осуществлялось транскраниальное ДС сосудов секторальным датчиком в частотном диапазоне 1,7–3,5 МГц с использованием транстемпорального доступа. Проводилась оценка скоростных показателей кровотока по средней, передней, задней мозговой и основной артериям. Для оценки цереброваскулярной реактивности (ЦВР) применяли пробы с гипер- и гипokaпнической нагрузкой,

а также тест с компрессией ОСА и последующей оценкой изменения пиковой систолической скорости в средней мозговой артерии.

Для статистической обработки полученных данных использовали стандартный пакет прикладных программ «Statistica 6.0». С целью определения вида распределения данных применяли критерий Шапиро-Уилка. Непрерывные количественные переменные представляли в виде медианы и 25-го и 75-го процентилей. Анализ различий в двух независимых группах проводился с помощью рангового U-критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средние значения величины КИМ правой и левой ОСА у больных ИБС корейской этнической принадлежности были существенно ниже ($1,02 \pm 0,01$ и $1,07 \pm 0,02$ мм), чем у пациентов славянской этнической группы ($1,13 \pm 0,02$ и $1,23 \pm 0,01$ мм, $p < 0,001$). Необходимо отметить, что толщина КИМ была выше среди лиц европейского происхождения, тогда как атерогенные изменения липидограммы (характерные для метаболического синдрома гипертриглицеридемия и гипоальфахолестеринемия) были более выражены среди пациентов южноазиатской этнической принадлежности, а изменения липидного спектра в целом регистрировались в обеих группах с одинаковой частотой. При сопоставлении величины КИМ среди мужчин и женщин южноазиатской и славянской этнической принадлежности были выявлены те же различия, что и в общей популяции. Полученные данные согласуются с результатами других исследований, согласно которым у европейцев среднее значение толщины КИМ существенно выше, чем у выходцев из Южной Азии [17]. Напротив, по данным

N. Chaturvedi N. и соавторов (2007), величина КИМ в общих сонных артериях не различалась в группах пациентов южноазиатского и европейского происхождения [18].

При сравнении частоты стенотических поражений БЦА различной степени в исследуемых группах, значимые различия в основном регистрировались при увеличении степени поражения. Частота значимого стенозирования ОСА и ВСА ($> 70\%$) среди пациентов южноазиатской этнической группы была выше в 2,6 и 2,3 раза соответственно, чем среди пациентов славянского происхождения. Напротив, по данным других авторов, частота выявления гемодинамически значимых стенозов БЦА среди коренных жителей Дальнего Востока и лиц славянского происхождения значимо не различалась [19]. В работах Р. С. Bennett и соавторов (2009) отмечается более высокая частота оперативных вмешательств при некоронарном атеросклерозе у азиатов европейского происхождения по сравнению с коренным населением, что позволяет предположить меньшую частоту встречаемости значимых поражений у последних [20]. Тем не менее, в литературе практически нет разногласий по поводу существенного преобладания частоты острых и хронических нарушений церебрального кровообращения в южноазиатских этнических группах в сравнении с популяцией европейской этнической принадлежности.

Варианты атеросклеротических изменений экстракраниальных артерий у больных ИБС южноазиатского и славянского происхождения, а также частота их обнаружения приведены в таблице 1.

Патологические деформации магистральных артерий шеи занимают второе место после атеросклероза среди причин возникновения нарушений мозгового кровообращения. Чаще всего они являют-

Таблица 1

ВАРИАНТЫ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Уровень и степень стенозирования	Количество пациентов южноазиатского происхождения	Количество пациентов славянского происхождения, %	Статистическая значимость, р
ОСА, $< 40\%$	20 (40,0%)	36 (51,4%)	*
ОСА, 40–69%	9 (18,0%)	9 (12,8)	*
ОСА, $> 70\%$	13 (26,0%)	7 (10,0%)	0,04
ВСА, $< 40\%$	23 (46,0%)	26 (37,1%)	*
ВСА, 40–69%	20 (40,0%)	19 (27,1%)	0,04
ВСА, $> 70\%$	5 (10,0%)	3 (4,3%)	0,03
ПКА, БЦС	8 (16,0%)	9 (12,8%)	*

Примечание: ОСА — общая сонная артерия; ВСА — внутренняя сонная артерия; ПКА — подключичная артерия; БЦС — брахицефальный ствол; * — статистически незначимые изменения.

Таблица 2

**ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ДЕФОРМАЦИЙ ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ
У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В РАЗНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУППАХ**

Артерия	Вид деформации	Количество корейцев с ИБС, n (%)	Количество славян с ИБС, n (%)	Статистическая значимость, p
ОСА	S-образная ($> 90^\circ$)	23 (46,0%)	26 (37,1%)	0,05
Правая и левая ОСА	S-образная ($> 90^\circ$)	16 (32,0%)	13 (18,6%)	0,03
ВСА	C- и S- извитость ($> 90^\circ$)	18 (36,0%)	18 (25,7%)	0,03
ВСА	Петлеобразная	14 (28,0%)	11 (15,7%)	0,04
ВСА	Перегиб ($< 90^\circ$)	15 (30,0%)	10 (14,3%)	0,02
ПА	Дистоция входа в костный канал	8 (16,0%)	8 (11,4%)	*
Правая и левая ПА	Дистоция входа в костный канал	3 (6,0%)	1 (1,4%)	0,01
ПА, 1-й сегмент	C- и S-извитость ($> 90^\circ$)	9 (18,0%)	7 (10,0%)	0,04
ПА, 1-й сегмент	Петлеобразная	2 (4,0%)	2 (2,9%)	*
ПА	Гипоплазия	5 (10,0%)	4 (5,7%)	0,04

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОСА — общая сонная артерия; ВСА — внутренняя сонная артерия; ПА — позвоночная артерия; * — статистически незначимые различия.

ся врожденными. В то же время другие авторы [21, 22] связывают появление извитостей БЦА с удлинением экстракраниальных артерий и последующим формированием изгибов на фоне артериальной гипертензии. На начальных этапах данные изменения носят компенсаторный характер, постепенно переходя в морфологические изменения, которые в свою очередь приводят к нарушениям гемодинамики.

В исследуемых группах частота выявления S-образных деформаций ОСА, S-, C- и петлеобразных извитостей, а также перегибов ВСА была в 1,7–2,0 раза выше у пациентов корейской национальности по сравнению с лицами европейского происхождения. Дистоция входа ПА в костный канал, гипоплазия и деформация ПА в 1,7–3,0 раза чаще отмечались также у пациентов южноазиатской этнической принадлежности. Данные о частоте встречаемости тех или иных деформаций в сонных и позвоночных артериях у пациентов разных этнических групп с ИБС представлены в таблице 2.

Так как в настоящем исследовании уровень систолического артериального давления значительно не различался в рассматриваемых группах, можно предполагать наличие других, вероятно, генетически обусловленных факторов формирования разли-

чий по частоте выявления сосудистых деформаций, связанных с этнической принадлежностью. В числе данных факторов Р. С. Bennet и соавторы (2009) отмечают повышенный уровень С-реактивного белка, в меньшей степени — фибриногена и гомоцистеина в некоторых группах азиатского происхождения [17].

Деформации в бассейне сонных и подключичных артерий в обеих группах в целом наблюдались в 1,6 раза чаще, чем в бассейне ПА: 54 (45%) против 35 (29%) пациентов соответственно, что может быть также связано с особенностями гемодинамики, в том числе с более высоким давлением и увеличением объемного кровотока в сонных артериях.

Необходимо отметить, что в области перегибов и петлеобразных деформаций у всех обследованных пациентов определялись локальные гемодинамические нарушения, сопровождавшиеся изменением скоростных и спектральных характеристик кровотока. Спектр кровотока в области указанных деформаций характеризовался увеличением пиковой систолической скорости, изменением систолической, диастолической и средней составляющих, отсутствием спектрального окна, а также уплощением огибающей спектра.

В зонах перегиба и петлеобразной деформации сосудов регистрировался турбулентный кровоток, а максимальная систолическая скорость кровотока возрастала по отношению к проксимальному сегменту сосуда в среднем в 1,5–2,0 раза, что согласуется с данными других исследователей [22]. Следует отметить, что изменения систолической скорости кровотока зависели от вида и степени выраженности деформации: при петлеобразной извитости увеличение ЛСК было в среднем на 30 % меньше, чем при перегибе. Полученные результаты свидетельствуют о наличии в зоне перегиба гемодинамического барьера, который при определенных условиях, увеличивающих гемодинамическую нагрузку, может способствовать снижению объемного кровотока в сосуде. При сопоставлении анамнестических данных с результатами обследования было отмечено, что у 7 (14 %) пациентов с ИБС южноазиатского происхождения и 6 (9 %) пациентов европейской этнической группы, имевших патологическую деформацию экстракраниальных сосудов, ранее отмечались транзиторные нарушения мозгового кровообращения.

При анализе результатов оценки ЦВР у 76 (63 %) больных ИБС обеих групп было выявлено, что у 27 человек (23 %) показатели реактивности не были изменены, ТИА в анамнезе у них не регистрировались. У 40 пациентов (53 % случаев) отмечено умеренное снижение ЦВР, а у 9 (12 %) — выраженное снижение. В 88 % случаев нарушение ЦВР было обусловлено снижением резерва вазодилатации. Все пациенты с выраженным снижением ЦВР имели в анамнезе указания на наличие ТИА, что совпадает с данными других исследований [23, 24]. Таким образом, снижение резервов сосудистой реактивности может ассоциироваться с повышенным риском ишемических событий в церебральном бассейне.

Одним из важных факторов, влияющих на прогноз цереброваскулярных осложнений при ИБС и артериальной гипертензии, является функциональное состояние механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения. По нашим данным, у 43 (93 %) обследованных больных ИБС с субклиническим атеросклерозом БЦА при пробах с компрессией ОСА выявлено снижение функционального резерва мозгового кровообращения. У больных ИБС корейской и славянской этнической принадлежности после компрессионной пробы снижение пиковой систолической скорости кровотока в одноименной средней мозговой артерии составило в среднем $49,5 \pm 7,2$ и $43,2 \pm 5,6$ см/с соответственно. В литературе имеются указания, что снижение систолической скорости кровотока в средней

мозговой артерии более чем на 50 % от исходной величины в ответ на компрессию одноименной ОСА свидетельствует о снижении коллатерального резерва мозгового кровообращения и толерантности головного мозга к развитию ишемии [25, 26, 27]. Как следствие, нарушается чувствительность церебральных сосудов к метаболической регуляции, что приводит к ограничению компенсаторных возможностей к вазодилатации в случае снижения перфузионного давления и увеличивает риск развития церебральных осложнений.

Согласно исследованиям Wang T. Y. и соавторов (2007), Natori S. и соавторов (2006), жителей США азиатской этнической принадлежности характеризует большая частота развития цереброваскулярных осложнений, включая субарахноидальное и внутримозговое кровоизлияние, чем американцев европейского происхождения [28, 29]. У больных ИБС снижение коллатерального резерва мозгового кровообращения в большинстве случаев регистрировалось при наличии извитостей магистральных артерий шеи, что согласуется с данными когортного исследования SABRE (2013) о связи снижения ЦВР у пациентов с атеросклеротическими стенозами и/или деформациями экстракраниальных отделов БЦА и ремоделированием левого желудочка.

Выводы

1. При мультифокальном атеросклерозе структурно-функциональные изменения экстра- и интракраниальных артерий у пациентов с ИБС необходимо оценивать в соответствии с этнической принадлежностью.

2. Для лиц южноазиатской этнической принадлежности с ИБС свойственна меньшая толщина КИМ ($1,02 \pm 0,01$ и $1,07 \pm 0,02$ мм в правой и левой ОСА соответственно) по сравнению со славянами ($1,13 \pm 0,02$ и $1,23 \pm 0,01$ мм), несмотря на более выраженную атерогенность липидограммы, свойственной метаболическому синдрому.

3. У пациентов южноазиатской этнической принадлежности в 2 раза чаще выявляются значимые (> 70 %) стенотические поражения и в 1,7–2,0 раза чаще — патологические деформации сонных артерий, что может служить объяснением более частых нарушений мозгового кровообращения в этой группе в сравнении с лицами европейского происхождения (14 % против 9 %).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Морошкин В. С., Моисеева О. М., Панов А. В., Морошкина Н. В., Зуева И. Б. Состояние экстра- и интракраниального кровотока у больных ишемической болезнью сердца. Артериальная гипертензия. 2012;18(2):153–157. [Moroshkin VS, Moiseeva OM, Panov AV, Moroshkina NV, Zueva IB. Extra- and intracranial circulation in patients with ischemic heart disease. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2012;18(2):153–157. In Russian].
2. Шаврин А. П., Хомаева Я. Б., Головской Б. В. Взаимосвязь толщины комплекса «интима-медиа» сонных артерий, сосудистого микровоспаления и уровня артериального давления. Артериальная гипертензия. 2011;17(3):229–235. [Shavrin AP, Khovaeva YB, Golovskoy BV. Relationship between carotid intima-media complex thickness, vascular microinflammation, and blood pressure level. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2011;17(3):229–235. In Russian].
3. Комаров А. Л., Панченко Е. П. Частота поражений различных сосудистых бассейнов и медикаментозное лечение больных с высоким риском атеротромботических осложнений. Российские результаты международного исследования AGATA. Кардиология. 2004;11:39–44. [Komarov AL, Panchenko EP. Occurrence of different vascular lesions in high risk patients. Results of the Russian part of the international trial AGATA. Kardiologiya = Cardiology. 2004;11:39–44. In Russian].
4. Nikonenko AS, Gubka AV, Masterukhin AN, Gubka VA. Estimation of the cerebral hemodynamics in patients with pathological kinking of arteries originated from the aortal arch according to angiography. Klin Khir. 2000;10(1):5–7.
5. Illuminati G, Calw FG, Papaspyropoulos V, Montesano G, D'Urso A. Revascularization of the internal carotid artery for isolated, stenotic, and symptomatic kinking. Arch Surg. 2003;138(2):192–197.
6. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N et al. Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004–2006). Cerebrovasc Dis. 2007;23(1):75–80.
7. Зайончковская Ж. А., Тюрюканова Е. В. Миграция и демографический кризис в России. Фонд «Новая Евразия», Центр миграционных исследований, Институт народнохозяйственного прогнозирования РАН. М., 2010: 39. [Zayonchkovskaya JA, Tjurjucanova EV. Migration and demographic crisis in Russia. Fund «New Eurasia», Institut of Economic Forecasting Russian Academy of sciences. 2010: 39. In Russian].
8. Friedewald W. T., Levy R. I., Fredrickson D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin. Chem., 1972, 18(6):499–502.
9. Климов А. Н. Эпидемиология и факторы риска ишемической болезни сердца. Ленинград: Медицина; 1989. [Klimov AN. Epidemiology and risk factors for the coronary heart disease. Leningrad: Meditsina; 1989. In Russian].
10. Alberti K. G., Eckel R. H., Grundi S. M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation, 2009, 120(16): 1640–1645.
11. Peters SA, den Ruijter HM, Grobbee DE, Bots ML. Results from a carotid intima-media thickness trial as a decision tool for launching a large-scale morbidity and mortality trial. Circ Cardiovasc Imaging. 2013;1(6):20–25.
12. Национальные рекомендации по ведению пациентов заболеваниями брахиоцефальных артерий (Российский согласительный документ). — М.: Изд-во НИССХ им. А. Н. Бакулева РАМН; 2013. 72 с. [National guidelines on management of patients with the lesions of brachiocephalic arteries (Russian consensus). — Moscow: Publishing House NCSSH n. a. AN Bakulev RAMS; 2013. 72p. In Russian].
13. Weibel J, Fields W. S. Tortuosity, coiling and kinking of the internal carotid artery. Etiology and radiographic anatomy. Neurology (Min-neap). 1965; 15(1): 7–18.
14. Верещагин Н. В. Патология вертебробазилярной системы и нарушения мозгового кровообращения. — М.: Медицина; 1980. 310 с. [Vereshchagin NV. Pathology of vertebrobasilar system and the disorders of cerebral circulation. — Moscow: Meditsina; 1980. 310 p. In Russian].
15. Bennett PC, Gill PS, Silverman S, Blann AD, Chackathayil J, Lip GY. Hemostatic cardiovascular risk factors, common carotid-intima medial thickness and peripheral arterial disease in South Asians and African Caribbeans: a substudy to the Ethnic-Echocardiographic Heart of England Screening (E-ECHOS) study. J Thromb Haemost. 2011 Apr;9(4):645–52. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04190.
16. Rabanal KS, Lindman AS, Selmer RM, Aamodt G. Ethnic differences in risk factors and total risk of cardiovascular disease based on the Norwegian CONOR study. Eur J Prevent Cardiol. 2013;20(6):1013–1021.
17. Criqui MH, Vargas V, Denenberg JO, Ho E, Allison M, Langer RD et al. Ethnicity and peripheral arterial disease: the San Diego Population Study. Circulation. 2005;112(17):2703–2707.
18. Chaturvedi N, Coady E, Mayet J, Wright AR, Shore AC, Byrd S et al. Indian Asian men have less peripheral arterial disease than European men for equivalent levels of coronary disease. Atherosclerosis. 2007;193(1):204–212.
19. Bild DE, Detrano R, Peterson D, Guerci A, Liu K, Shahar E et al. Ethnic differences in coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Circulation. 2005;111(10):1313–1320.
20. Bennett PC, Gill PS, Silverman S, Blann AD, Lip GY. Ethnic differences in common carotid intima-media thickness, and the relationship to cardiovascular risk factors and peripheral arterial disease: the Ethnic-Echocardiographic Heart of England Screening Study. QJM. 2011;104(3):245–254.
21. Мельникова Л. В., Бартош Ф. Л., Бартош Л. Ф. Структурно-функциональные изменения стенки общих сонных и плечевых артерий при гипертонической и ишемической болезни сердца. Кардиология. 2009;9(1):17–20 [Melnikova LV, Bartosh FL, Bartosh LF Structural and functional changes of the carotid and brachial arterial wall in patients with hypertension and coronary artery disease. Kardiologiya = Cardiology. 2009;9(1):17–20].
22. Johnston SC, Albers GW, Gorelick PB, Cumbler E, Klingman J, Ross MA et al. National Stroke Association recommendations for systems of care for transient ischemic attack. Ann Neurol. 2011;69(5):872–877.
23. Richman RM, Bermingham M, Ko JR, Mahajan D, Steinbeck KS, Caterson ID Cardiovascular risk factors in elderly Koreans in Australia and Korea. Asia Pacific J Clin Nutr. 2000;9(1):46–52.
24. Ahn S, Park YJ, Min SI et al. High prevalence of peripheral arterial disease in Korean patients with coronary or cerebrovascular disease. J Korean Med Sci. 2012;27(6):625–629.
25. Feder G, Crook AM, Magee P, Banerjee S, Timmis AD, Hemingway H. Ethnic differences in invasive management of coronary disease: prospective cohort study of patients undergoing angiography. Br Med J. 2002;324(1):511–516.
26. Oliviero U, Scherillo G, Casaburi C, Di Martino M, Di Gianni A, Serpico R et al. Prospective evaluation of hypertensive patients with carotid kinking and coiling: an ultrasonographic 7-year study. Angiology. 2003;54(2):169–175.
27. Лелюк С. Э., Лелюк В. Г., Скворцова В. И. Эндovasкулярная коррекция при атеросклеротических поражениях

ях артерий дуги аорты. Consilium medicum. 2011;2:6–14 [Leluk CE, Leluk VG, Skvortsova VI. Endovascular correction of atherosclerotic lesions of the arcus aortic branches. Consilium medicum. 2011;2:6–14].

28. Wang TY, Chen AY, Roe MT, Alexander KP, Newby LK, Smith SC Jr et al. Comparison of baseline characteristics, treatment patterns, and in-hospital outcomes of Asian versus non-Asian white Americans with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes from the CRUSADE quality improvement initiative. Am J Cardiol. 2007;100(1):391–396.

29. Natori S, Lai S, Finn JP, Gomes AS, Hundley WG, Jerosch-Herold M et al. Cardiovascular function in multi-ethnic study of atherosclerosis: normal values by age, sex, and ethnicity. Am J Roentgenol. 2006;186(6, S.2):357–365.

Информация об авторах:

Абрамов Евгений Анатольевич — врач-кардиолог ГБУЗ «Холмская ЦРБ»;

Найден Татьяна Викторовна — аспирант кафедры функциональной диагностики ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Бартош-Зеленая Светлана Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры функциональной диагностики ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Морошкин Виктор Сергеевич — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России.

Author information:

Evgeny A. Abramov, MD, Cardiologist, Holmsk Central Regional Hospital;

Tatiana V. Nayden, MD, Postgraduate Student, Department of Functional Diagnostics, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Svetlana Yu. Bartosh-Zelenaya, MD, PhD, Professor, Department of Functional Diagnostics, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Viktor S. Moroshkin, MD, PhD, Senior Researcher, Federal North-West Medical Research Centre.

Роль АМРА-рецепторов в механизмах нейропротективного эффекта ишемического посткондиционирования головного мозга

Н. С. Щербак^{1,2}, М. М. Галагудза^{1,2}, Г. Ю. Юкина¹,
Е. Р. Баранцевич^{1,2}, В. В. Томсон¹, Е. В. Шляхто^{1,2}

¹ Государственное бюджетное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Щербак Наталья Сергеевна,
ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: ShcherbakNS@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
10.11.14 и принята к печати 20.02.15.

Резюме

Цель исследования — изучить роль АМРА-рецепторов в реализации нейропротективного эффекта ишемического посткондиционирования (ИПостК) при обратимой глобальной ишемии переднего мозга у монгольских песчанок. **Материалы и методы.** Обратимую глобальную ишемию головного мозга моделировали двухсторонней окклюзией общих сонных артерий у монгольских песчанок в течение 7 минут. ИПостК было индуцировано тремя 15-секундными эпизодами реперфузии/реокклюзии. Антагонист АМРА-рецепторов NBQX вводили однократно внутривентрикулярно на второй минуте ишемии в дозе 30 мг/кг. В раннем и отдаленном реперфузионном периоде оценивали количество жизнеспособных нейронов в СА1, СА2, СА3 и СА4 полях гиппокампа. **Результаты.** Обратимая 7-минутная ишемия спустя 48 часов реперфузии приводила к значимому уменьшению числа жизнеспособных нейронов в полях СА1 и СА3 гиппокампа, в отдаленном реперфузионном периоде (7 суток) значимое уменьшение числа жизнеспособных нейронов отмечалось в полях СА1, СА3 и СА4. Применение ИПостК приводило к увеличению числа жизнеспособных нейронов в полях СА1 и СА3 гиппокампа в раннем реперфузионном периоде и в полях СА1, СА3 и СА4 — в позднем. Совместное применение ИПостК и антагониста АМРА-рецепторов NBQX сопровождалось ослаблением нейропротективного эффекта первого до уровня, сопоставимого по выраженности с эффектом отдельного применения антагониста АМРА-рецепторов NBQX для нейронов СА1 и СА3 полей гиппокампа. **Выводы.** В механизмы реализации нейропротективного эффекта ИПостК наряду с другими процессами вовлечена активация АМРА-рецепторов.

Ключевые слова: ишемия-реперфузия, ишемическое посткондиционирование, АМРА-рецепторы, NBQX, головной мозг, гиппокамп, песчанки монгольские.

Для цитирования: Щербак Н. С., Галагудза М. М., Юкина Г. Ю., Баранцевич Е. Р., Томсон В. В., Шляхто Е. В. Роль АМРА-рецепторов в механизмах нейропротективного эффекта ишемического посткондиционирования головного мозга. Артериальная гипертензия. 2015;21(2):155–163.

The role of AMPA-receptors in mechanisms of neuroprotective effect of cerebral ischemic postconditioning

N. S. Shcherbak^{1,2}, M. M. Galagudza^{1,2}, G. Yu. Yukina¹,
E. R. Barantsevich^{1,2}, V. V. Thomson¹, E. V. Shlyakhto^{1,2}

¹ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

² North-West Federal Medical Research Centre, St Petersburg,
Russia

Corresponding author:

Natalia S. Shcherbak,
Institute of Experimental Medicine,
Federal North-West Medical Research
Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: ShcherbakNS@yandex.ru

Received 10 November 2014;
accepted 20 February 2015.

Abstract

Objective. The purpose of the study is to explore the role of AMPA receptors in the neuroprotective effect of ischemic postconditioning (IPost) in the model of reversible global forebrain ischemia in Mongolian gerbils. **Design and methods.** Reversible global cerebral ischemia was induced by bilateral occlusion of common carotid arteries in Mongolian gerbils for 7 minutes. IPost was induced by three 15-s episodes of reperfusion/reocclusion. Antagonist of AMPA receptors NBQX was administered intraperitoneally at 2nd minute of ischemia at a dose of 30 mg/kg. In the early and delayed reperfusion period, the number of viable neurons in the CA1, CA2, CA, and CA4 fields of the hippocampus was estimated. **Results.** Reversible 7 minutes ischemia followed by 48 hours of reperfusion resulted in a significant reduction in the number of viable neurons in the fields CA1 and CA3 of the hippocampus, while in the late reperfusion period a significant reduction in the number of viable neurons was observed in fields CA1, CA3 and CA4. Application of IPost has led to an increase in the number of viable neurons in fields CA1 and CA3 in the early reperfusion period and in fields CA1, CA3 and CA4 — in delayed period. AMPA receptor antagonist NBQX attenuated neuroprotective effect of IPost to a level comparable with the effect of a separate application of NBQX for neurons in the CA1 and CA3 fields of the hippocampus. **Conclusions.** Along with other mechanisms, the activation of AMPA receptors might be implicated in the mechanisms of cerebral IPost.

Key words: ischemia-reperfusion, ischemic postconditioning, AMPA receptors, NBQX, brain, hippocampus, Mongolian gerbil.

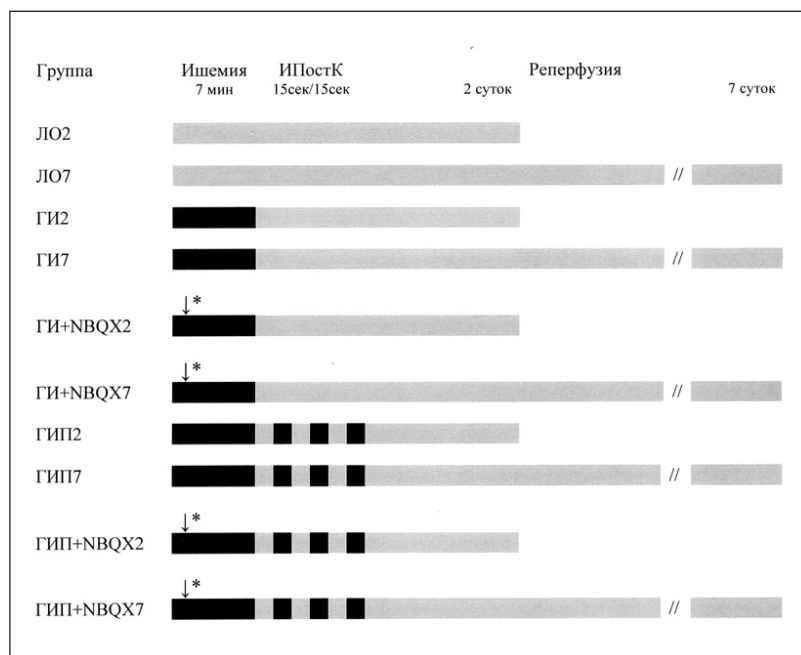
For citation: Shcherbak NS, Galagudza MM, Yukina GYu, Barantsevich ER, Thomson VV, Schlyakhto EV. The role of AMPA-receptors in mechanisms of neuroprotective effect of cerebral ischemic postconditioning. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(2):155–163.

Введение

Острые нарушения церебрального кровообращения остаются основной причиной инвалидизации и смертности, представляя серьезную медико-социальную проблему во всем мире. Несмотря на значительные успехи в понимании патогенеза ишемического и реперфузионного повреждения головного мозга, применение стандартной терапии не всегда оказывается успешным. Поэтому поиск новых способов и подходов, направленных на огра-

ничение площади повреждения, представляется актуальным [1]. Одним из таких воздействий является ишемическое посткондиционирование (ИПостК) головного мозга, которое воспроизводится путем создания нескольких кратковременных эпизодов ишемии в раннем реперфузионном периоде после тестовой ишемии [2]. Сегодня активно изучаются механизмы формирования устойчивости нервной ткани к реперфузионному повреждению при применении ИПостК с целью дальнейшего внедрения

Рисунок. Схема протокола эксперимента, направленного на изучение роли AMPA-рецепторов в реализации нейропротективного эффекта ишемического посткондиционирования на модели глобальной ишемии-реперфузии переднего мозга у монгольских песчанок



Примечание: ИПостК — ишемическое посткондиционирование; ↓* — внутрибрюшинное введение NBQX в дозе 30 мг/кг; ЛО2 (n = 8) — группа ложнооперированных животных; длительность реперфузионного периода после проведения хирургических манипуляций составляла 2 суток; ЛО7 (n = 7) — ложнооперированные животные, длительность реперфузии — 7 суток; ГИ2 (n = 7) — ишемия + реперфузия в течение 2 суток + физиологический раствор в объеме, соответствующем объему анализируемого вещества; ГИ7 (n = 7) — то же, что и в предыдущей группе, но длительность реперфузии — 7 суток; ГИ+NBQX2 (n = 8) — ишемия + реперфузия 2 суток + NBQX; ГИ + NBQX7 (n = 7) — то же, что и в предыдущей группе, но длительность реперфузии — 7 суток; ГИП2 (n = 8) — ишемия + ИПостК + реперфузия в течение 2 суток + физиологический раствор в объеме, соответствующем объему анализируемого вещества; ГИП7 (n = 7) — то же, что и в предыдущей группе, но длительность реперфузии — 7 суток; ГИП + NBQX2 (n = 7) — ишемия + ИПостК + реперфузия 2 суток + NBQX; ГИП + NBQX7 (n = 7) — то же, что и в предыдущей группе, но длительность реперфузии — 7 суток.

данного протективного воздействия в клиническую практику. Имеющиеся в литературе данные позволяют предположить, что одним из механизмов нейропротективного эффекта ИПостК может являться ослабление проявлений феномена эксайтотоксичности. Наряду с NMDA- и каинатными рецепторами, ключевая роль в реализации эксайтотоксичности принадлежит постсинаптическим рецепторам альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоты (AMPA-рецепторам) [3]. Целый ряд работ свидетельствует о том, что применение блокаторов AMPA-рецепторов в периоде реперфузии способствует сохранению жизнеспособности нейронов [4–6]. При этом роль AMPA-рецепторов в механизмах формирования нейропротективного эффекта ИПостК головного мозга остается неизученной.

Цель исследования — изучить роль AMPA-рецепторов в реализации нейропротективного эффекта ИПостК при обратимой глобальной ишемии переднего мозга у монгольских песчанок.

Материалы и методы

Все эксперименты были проведены в соответствии с рекомендациями Этических комитетов ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России и ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России, а также в соответствии с «Руководством по использованию лабораторных животных и уходу за ними» (публикация Национального Института Здоровья США № 85–23).

Исследование выполнено на самцах монгольской песчанки (*Meriones unguiculatus*) массой 60–80 г, наркотизированных хлоралгидратом (450 мг/кг, внутрибрюшинно). Обратимую глобальную ишемию переднего мозга моделировали двухсторонней окклюзией общих сонных артерий на 7 минут с последующей реперфузией в течение 48 часов или 7 суток (рис.). Протокол ИПостК включал 3 эпизода реперфузии-ишемии по 15/15 секунд, выполненных непосредственно после завершения 7-минутной ишемии. Антагонист AMPA-рецепторов NBQX (2,3-дигидрокси-6-нитро-7-сульфамоил-бензо (Ф) ксиноксалин, Abcam, США)

вводили однократно внутривенно на второй минуте от начала ишемии в дозе 30 мг/кг. Животные были случайным образом разделены на следующие экспериментальные группы: 1) ЛО2 ($n = 8$) — в группу входили ложнооперированные животные; длительность реперфузионного периода после проведения хирургических манипуляций составляла 2 суток. Животным внутривенно вводили физиологический раствор в объеме, соответствующем объему анализируемого вещества; 2) ЛО7 ($n = 7$) — то же, что и в предыдущей группе, но длительность реперфузии составляла 7 суток; 3) ГИ2 ($n = 7$) — ишемия + реперфузия в течение 2 суток + физиологический раствор в объеме, соответствующем объему анализируемого вещества; 4) ГИ7 ($n = 7$) — то же, что и в предыдущей группе, но длительность реперфузии составляла 7 суток; 5) ГИ+NBQX2 ($n = 8$) — ишемия + реперфузия 2 суток + NBQX; 6) ГИ + NBQX7 ($n = 7$) — то же, что и в предыдущей группе, но длительность реперфузии составляла 7 суток; 7) ГИП2 ($n = 8$) — ишемия + ИПостК + реперфузия в течение 2 суток + физиологический раствор в объеме, соответствующем объему анализируемого вещества; 8) ГИП7 ($n = 7$) — то же, что и в предыдущей группе, но длительность реперфузии составляла 7 суток; 9) ГИП + NBQX2 ($n = 7$) — ишемия + ИПостК + реперфузия 2 суток + NBQX; 10) ГИП + NBQX7 ($n = 7$) — то же, что и в предыдущей группе, но длительность реперфузии составляла 7 суток.

Температура тела животных поддерживалась на уровне $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$. После завершения реперфузионного периода животных повторно наркотизировали и декапитировали, извлекали мозг из полости черепа, выделяли его сегменты, содержащие гиппокамп, фиксировали их в 10-процентном нейтральном формалине и заливали в парафин по стандартной методике. Для морфометрической оценки фронтальные срезы толщиной 3 мкм, соответствующие стереотаксическому атласу монгольской песчанки (*bregma* $-1,7 \pm 0,2$ мм) [7], окрашивали толуидиновым синим по методу Ниссля; под световым микроскопом DM750 (Leica, Германия) на нескольких срезах гиппокампа при увеличении $\times 400$ подсчитывали количество сохранивших жизнеспособность пирамидных нейронов в полях СА1, СА2, СА3 и СА4 гиппокампа. Полученный показатель пересчитывали на 1 мм пирамидного слоя гиппокампа. Учитывались клетки, сохранившие жизнеспособность и содержащие в площади среза ядрышко [8]. Жизнеспособность нейронов оценивали в соответствии со следующими критериями: четко очерченное ядро эллипсоидной или округлой формы; ясно различимые ядрыш-

ки, расположенные в центре ядра; ядро немного темнее, чем окружающий нейропил; цитоплазма нейронов четко отграничена от окружающего нейропила [9].

Результаты обрабатывались статистически с вычислением среднего арифметического и его стандартной ошибки. Поскольку распределение анализируемых величин является нормальным, значимость различий между группами оценивали с помощью параметрического *t*-критерия Стьюдента с использованием программы «Statistica 6.0». Различия учитывались как значимые при $p < 0,05$.

Результаты

При изучении морфологических особенностей нейронов гиппокампа в группах ложнооперированных песчанок (ЛО2 и ЛО7) не наблюдалось дистрофических изменений или потери жизнеспособности пирамидных нейронов в анализируемых полях гиппокампа. Через 48 часов после моделирования глобальной ишемии переднего мозга в группе ГИ2 в различных полях гиппокампа отмечались нейроны с морфологическими изменениями и перикеллюлярный отек. При этом в полях СА1 и СА3 отмечалась наибольшая редукция числа морфологически неизмененных пирамидных нейронов. Число жизнеспособных нейронов в полях СА1 и СА3 снижалось на 75,1 % ($p < 0,001$) и 45,1 % ($p < 0,01$) соответственно при сравнении с группой ЛО2 (табл.). В полях СА2 и СА4 гиппокампа ишемия и реперфузия в течение 48 часов приводила к менее выраженному повреждению, так как число жизнеспособных нейронов в этих полях при сравнении с группой ЛО2 уменьшалось на 1,8 и 9,8 % соответственно ($p > 0,05$) (табл.). Увеличение реперфузионного периода до 7 суток (группа ГИ7) приводило к нарастанию редукции числа жизнеспособных нейронов гиппокампа. В наибольшей степени страдали нейроны полей СА1, СА3 и СА4, в которых число жизнеспособных нейронов уменьшалось на 80,3 % ($p < 0,001$), 55,6 % ($p < 0,01$) и 21,7 % ($p < 0,05$) соответственно. При этом уменьшение числа жизнеспособных нейронов в поле СА2 было статистически незначимым ($p > 0,05$) (табл.).

Применение антагониста AMPA-рецепторов NBQX приводило к увеличению числа жизнеспособных пирамидных нейронов в полях СА1 и СА3 гиппокампа. Так, в группе ГИНBQX2 отмечалось увеличение числа жизнеспособных нейронов в поле СА1 и СА3 на 46,9 % ($p < 0,01$) и 15,5 % ($p < 0,05$) соответственно при сравнении с группой ГИ2 (табл.). В полях СА2 и СА4 применение NBQX не приводило к существенному изменению числа жизне-

Таблица

**КОЛИЧЕСТВО ЖИЗНЕСПОСОБНЫХ НЕЙРОНОВ В РАЗЛИЧНЫХ ПОЛЯХ ГИППОКАМПА
МОНГОЛЬСКИХ ПЕСЧАНОК В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГРУППАХ
С ПРИМЕНЕНИЕМ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ
И АНТАГОНИСТА АМРА-РЕЦЕПТОРОВ NBQX ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

Экспериментальная группа	Количество жизнеспособных нейронов/мм			
	поле гиппокампа			
	CA1	CA2	CA3	CA4
ЛО2	354,4 ± 8,8	210,2 ± 10,4	212,4 ± 9,8	128,4 ± 11,3
ЛО7	348,8 ± 10,4	214,4 ± 10,8	206,4 ± 9,4	136,3 ± 9,8
ГИ2	87,7 ± 10,4**	206,4 ± 9,6	116,8 ± 9,7*	115,8 ± 11,4
ГИ7	68,7 ± 10,8 ^{aaa}	204,8 ± 10,7	91,6 ± 9,6 ^{aa}	106,7 ± 9,6 ^a
ГИ + NBQX2	128,9 ± 11,7 ^{##}	208,7 ± 11,4	134,9 ± 8,9 [#]	114,6 ± 10,4
ГИ + NBQX7	104,5 ± 10,6 ^{φφ}	209,4 ± 9,4	123,4 ± 9,9 ^{φφ}	108,9 ± 8,6
ГИП2	179,7 ± 9,8 ^{###}	209,8 ± 11,6	177,6 ± 10,7 ^{##}	122,7 ± 10,6
ГИП7	136,4 ± 11,2 ^{φφ}	211,5 ± 10,6	138,7 ± 9,8 ^{φφ}	124,8 ± 10,6 ^φ
ГИП + NBQX2	118,6 ± 9,8 ^{##, β}	207,6 ± 9,8	133,9 ± 11,6 ^β	120,4 ± 9,2
ГИП + NBQX7	97,6 ± 10,4 ^{**}	205,9 ± 11,4	119,8 ± 10,6 [*]	126,1 ± 11,4 ^{**} , v

Примечание: ЛО2 (n = 8) — группа ложнооперированных животных; длительность реперфузионного периода после проведения хирургических манипуляций составляла 2 суток; ЛО7 (n = 7) — ложнооперированные животные, длительность реперфузии — 7 суток; ГИ2 (n = 7) — ишемия + реперфузия в течение 2 суток + физиологический раствор в объеме, соответствующем объему анализируемого вещества; ГИ7 (n = 7) — то же, что и в предыдущей группе, но длительность реперфузии — 7 суток; ГИ+NBQX2 (n = 8) — ишемия + реперфузия 2 суток + NBQX; ГИ + NBQX7 (n = 7) — то же, что и в предыдущей группе, но длительность реперфузии — 7 суток; ГИП2 (n = 8) — ишемия + ИПостК + реперфузия в течение 2 суток + физиологический раствор в объеме, соответствующем объему анализируемого вещества; ГИП7 (n = 7) — то же, что и в предыдущей группе, но длительность реперфузии — 7 суток; ГИП + NBQX2 (n = 7) — ишемия + ИПостК + реперфузия 2 суток + NBQX; ГИП + NBQX7 (n = 7) — то же, что и в предыдущей группе, но длительность реперфузии — 7 суток; * — $p < 0,01$ при сравнении с группой ЛО2; ** — $p < 0,001$ при сравнении с группой ЛО2; ^a — $p < 0,05$ при сравнении с группой ЛО7; ^{aa} — $p < 0,01$ при сравнении с группой ЛО7; ^{aaa} — $p < 0,001$ при сравнении с группой ЛО7; [#] — $p < 0,05$ при сравнении с группой ГИ2; ^{##} — $p < 0,01$ при сравнении с группой ГИ2; ^{###} — $p < 0,001$ при сравнении с группой ГИ2; ^φ — $p < 0,05$ при сравнении с группой ГИ7; ^{φφ} — $p < 0,01$ при сравнении с группой ГИ7; ^β — $p < 0,01$ при сравнении с группой ГИП2; ^{*} — $p < 0,05$ при сравнении с группой ГИП7; ^{**} — $p < 0,01$ при сравнении с группой ГИП7; ^v — $p < 0,05$ при сравнении с группой ГИ + NBQX7.

способных нейронов при сравнении с группой ГИ2 ($p > 0,05$) (табл.). В отдаленном реперфузионном периоде, а именно через 7 суток после реперфузии, при применении NBQX в полях CA1 и CA3 также отмечалось существенное увеличение числа жизнеспособных нейронов. Так, число жизнеспособных пирамидных нейронов в группе ГИНBQX7 в полях CA1 и CA3 было выше на 52,1 % ($p < 0,01$) и 34,7 % ($p < 0,01$) соответственно, чем в группе ГИ7 (табл.). При этом в полях гиппокампа CA2 и CA4 отмечалось увеличение числа жизнеспособных нейронов только на 2,2 и 2,1 % соответственно, при сравнении с группой ГИ7 ($p > 0,05$) (табл.).

Применение ИПостК ко вторым суткам реперфузии в группе ГИП2 способствовало увеличению числа жизнеспособных нейронов при сравнении с группой ГИ2 (табл.). При этом наибольшее увеличение жизнеспособных нейронов было характерно для полей CA1 и CA3 гиппокампа, а именно на 104,9 % ($p < 0,001$) и 52,1 % ($p < 0,01$) соответственно, а для полей CA2 и CA4 — только

на 1,6 % ($p > 0,05$) и 5,9 % ($p > 0,05$) соответственно при сравнении с группой ГИ2 (табл.). В отдаленном реперфузионном периоде после применения посткондиционирующих стимулов существенное сокращение редукции жизнеспособных нейронов отмечалось уже в трех полях гиппокампа — CA1, CA3 и CA4 на 98,5 % ($p < 0,01$), 51,4 % ($p < 0,01$) и 16,9 % ($p < 0,05$) соответственно; при этом в поле CA2 увеличение числа жизнеспособных нейронов при сравнении с группой ГИ7 было незначимым (табл.).

Совместное применение антагониста АМРА-рецепторов NBQX и ИПостК при морфометрическом анализе спустя 48 часов реперфузионного периода обнаруживало увеличение числа жизнеспособных нейронов в полях CA1 и CA3 на 35,2 % ($p < 0,01$) и 14,6 % ($p < 0,05$) соответственно, в сравнении с группой ГИ2 и существенно меньше — на 51,5 % ($p < 0,01$) и 32,6 % ($p < 0,01$) соответственно, чем в группе ГИП2, а также статистически неразличимо при сравнении с группой ГИ + NBQX2 ($p > ,05$).

Количество жизнеспособных нейронов полей СА2 и СА4 гиппокампа в группе ГИП + NBQX2 значимо не отличалось от аналогичных показателей при сравнении с группами ГИ2, ГИП2 и ГИ + NBQX2 ($p > 0,05$) (табл.).

В отдаленном реперфузионном периоде совместное применение антагониста AMPA-рецепторов NBQX и ИПостК в полях СА1 и СА3 гиппокампа способствовало увеличению числа морфологически неизмененных нейронов на 42,1 % ($p < 0,01$) и 30,8 % ($p < 0,01$) соответственно при сравнении с группой ГИ7; уменьшению на 28,4 % ($p < 0,01$) и 13,6 % ($p < 0,05$) при сравнении с группой ГИП7 и значимо не отличалось от показателей в группе ГИ + NBQX7 ($p > 0,05$) (табл.). Количество жизнеспособных нейронов в поле СА2 в группе ГИП + NBQX7 значимо не отличалось от аналогичных показателей при сравнении с группами ГИ7, ГИП7 и ГИ + NBQX7 ($p > 0,05$) (табл.). В поле СА4 совместное применение ИПостК и NBQX в отдаленном реперфузионном периоде приводило к значимому увеличению жизнеспособных нейронов на 18,2 % ($p < 0,01$) при сравнении с группой ГИ7, при этом показатель в группе ГИП + NBQX7 был на 13,6 % ($p < 0,05$) выше, чем в группе ГИ + NBQX7, и статистически не отличался от показателя в группе ГИП7 ($p > 0,05$) (табл.).

Обсуждение

Обратимая 7-минутная ишемия переднего мозга у монгольских песчанок приводила к интенсивной гибели нейронов в полях СА1 и СА3 гиппокампа. Известно, что нейроны этих областей являются наиболее уязвимыми к повреждающему действию ишемии/реперфузии [10]. Выраженные морфологические изменения нейронов и редукция числа жизнеспособных нейронов отмечались ко вторым суткам с последующим нарастанием клеточной гибели к 7-м суткам реперфузионного периода. Нарастание проявлений повреждения в постишемическом периоде объясняется феноменом отсроченной гибели нейронов [8]. Блокада AMPA-рецепторов веществом NBQX, введенным на второй минуте обратимой ишемии переднего мозга у монгольских песчанок, предотвращала гибель нейронов полей СА1 и СА3 гиппокампа как в раннем, так и в отдаленном реперфузионном периоде. При этом нейропротективный эффект для нейронов поля СА4 не был установлен. Полученные нами результаты согласуются с результатами исследований, полученных ранее с использованием различных экспериментальных моделей ишемии головного мозга у грызунов, в которых было показано, что введение NBQX в реперфузионном

периоде способствует выживанию нейронов [5, 6, 11]. Однако следует отметить, что в ранее проведенных исследованиях NBQX вводили в различные сроки реперфузионного периода после обратимой ишемии головного мозга, и эти сроки реперфузии в ряде исследований существенно разнятся [4–6, 11]. Наличие нейропротективного эффекта NBQX для нейронов СА1 и СА3 гиппокампа и отсутствие такового для нейронов поля СА4 может объясняться различной чувствительностью областей гиппокампа к действию ишемии-реперфузии, использованной дозой, а также проявлением пластичности нейронов гиппокампа, поскольку известно, что блокада AMPA-рецепторов влияет на нейротрансмиссию и синаптическую пластичность в гиппокампе [12].

AMPA-рецепторы опосредуют быструю возбуждающую синаптическую передачу сигналов в центральной нервной системе и представляют собой гетеротетрамерные комплексы, формируемые комбинацией четырех субъединиц 1–4 (GluR1–GluR4) [13]. AMPA-рецепторы пирамидных нейронов гиппокампа преимущественно состоят из GluR1, GluR2 и GluR3 субъединиц [14]. Известно, что феномен эксайтотоксичности занимает ключевое место среди ранних механизмов необратимого ишемического повреждения нейронов центральной нервной системы [15]. Ишемическая деполяризация нейронов вызывает интенсивное высвобождение глутамата из глутаматэргических терминалей в синаптическую щель, который активирует AMPA-рецепторы, в результате чего происходит открытие натриевых каналов, резкое увеличение концентрации ионов натрия в цитоплазме нейронов и развитие внутриклеточного отека [15]. Результаты недавних исследований предполагают наличие дополнительного механизма повреждения, вызванного неконтролируемой активацией AMPA-рецепторов. Изначально предполагалось, что AMPA-рецепторы являются непроницаемыми для Ca^{2+} , но результаты исследования Hollmann M. и соавторов [16] установили, что в некоторых случаях AMPA-рецепторы могут обладать значительной проницаемостью для Ca^{2+} , причем это зависит от состава субъединиц в тетрамерной структуре AMPA-рецептора. AMPA-рецепторы, содержащие GluR2 субъединицу, обладают низким уровнем проницаемости для Ca^{2+} , в то время как AMPA-рецепторы, не содержащие в своей структуре GluR2, являются гораздо более проницаемыми для Ca^{2+} [16, 17]. Во взрослом мозге почти 100 % митохондриальной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), кодирующей GluR2, редактируется в Q/R сайте, соответствующем 607 остатку, в результате чего геномный глутамин (Q 607) пре-

образуется в кодон аргинина (R) [17]. Субъединица GluR2 (R) формирует Ca^{2+} -непроницаемые каналы, в то время как субъединица GluR2 (Q) формирует каналы, проницаемые для Ca^{2+} . Таким образом, AMPA-рецепторы в большинстве нейронов взрослого гиппокампа являются гетеромерными структурами, содержат GluR2 субъединицу и обладают низкой проницаемостью для Ca^{2+} [18]. Известно, что глобальная ишемия головного мозга снижает уровень мРНК GluR2 в нейронах поля CA1 гиппокампа [6]. Эти сведения привели к возникновению «GluR2 гипотезы», которая предполагает, что отсутствие GluR2 субъединицы способствует повышению проницаемости AMPA-рецепторов для Ca^{2+} и определяет селективную гибель нейронов после ишемии [19].

Применение ИПостК приводило к увеличению числа жизнеспособных нейронов в полях CA1 и CA3 в раннем реперфузионном периоде и в полях CA1, CA3 и CA4 в отдаленном реперфузионном периоде. Этот факт согласуется с результатами ряда исследований, в которых на различных экспериментальных моделях было показано, что применение ИПостК приводит к цитопротективному эффекту для отдельных структур головного мозга [20].

Результаты нашего исследования показали, что совместное применение ИПостК и антагониста AMPA-рецепторов NBQX приводило к некоторому ослаблению нейропротективного эффекта ИПостК как в раннем, так и в отдаленном периоде реперфузии только для полей CA1 и CA3 гиппокампа. При этом для поля CA4 такой закономерности обнаружить не удалось. В другом исследовании на модели глобальной ишемии головного мозга у крыс было установлено, что после 20-минутной ишемии в зоне CA1 гиппокампа наблюдается существенное понижение уровня внеклеточного Ca^{2+} с параллельным повышением внутриклеточного Ca^{2+} . При этом наибольшая степень сдвигов отмечалась при продолжительности реперфузии от 2 до 6 часов, а уровень изменения существенно коррелирует со степенью повреждения поля CA1 к седьмому дню реперфузионного периода. При этом применение NBQX полностью устраняло эти сдвиги [21]. Таким образом, активация AMPA-рецепторов способствует повышению внутриклеточного Na^+ и Ca^{2+} в постишемическом периоде. Можно предположить, что короткие ишемические стимулы, выполненные в раннем реперфузионном периоде, способствуют адаптации потенциалзависимых кальциевых каналов в периоде реперфузии, а полная блокировка AMPA-рецепторов способствует

разбалансировке процесса, что в конечном итоге приводит к частичной потере нейропротективного эффекта от применения ИПостК. Вторым возможным механизмом, способствующим ослаблению нейропротективного эффекта ИПостК на фоне блокады AMPA-рецепторов для нейронов полей CA1 и CA3, может служить следующее предположение. Несмотря на то, что ишемия резко активизирует глутаматные рецепторы и провоцирует NMDA-рецептор-зависимую гибель нейронов, в нейронах полей гиппокампа CA1 и CA3, а также в нейронах Girus dentate при ишемии наблюдается понижение активности и пониженная регуляция NMDA и AMPA/каинатных рецепторов [22]. Можно предположить, что ишемические стимулы поддерживают уровень активности AMPA/каинатных рецепторов на определенном уровне, которая стимулирует или способствует запуску других цитопротективных механизмов. Такое предположение выдвинуто на основе данных других исследователей, которые изучали вклад AMPA/каинатных рецепторов в нейрогенез в нормальном и ишемизированном гиппокампе у монгольских песчанок [23]. Было установлено, что нейрогенез имеет место после глобальной ишемии, а также блокады глутаматных рецепторов у нормальных животных, и было выдвинуто предположение, что глобальная ишемия приводит к хронической даун-регуляции глутаматных рецепторов, которая стимулирует нейрогенез и синаптогенез. Авторы, основываясь на своих результатах, предположили, что антагонисты глутаматных рецепторов предотвращают нейрогенез и синаптогенез после глобальной ишемии путем блокирования хронической даун-регуляции глутаматных рецепторов [23].

Также необходимо отметить, что к эндогенным способам формирования толерантности нейронов головного мозга к повреждающему действию ишемии/реперфузии относится ишемическое preconditioning (ИПреК). Некоторые авторы выдвигают предположение, что в основе формирования толерантности нейронов при ИПостК и ИПреК могут лежать сходные механизмы [24]. Однако результаты, полученные нами по ослаблению нейропротективного эффекта ИПостК при совместном применении с антагонистом AMPA-рецепторов, отличаются от результатов, полученных другими авторами при совместном применении ИПреК также с антагонистами AMPA-рецепторов [25]. Так, при моделировании обратимой глобальной ишемии переднего мозга у монгольских песчанок совместное применение ИПреК и таких антагонистов AMPA-рецепторов, как LY293558 и LY300164, не оказывало эффекта

на индукцию ишемической толерантности. При этом авторы сделали вывод, что AMPA-рецепторы не вовлечены в формирование ишемической толерантности нейронов при применении ИПРек [25]. Необходимо отметить, что различия в полученных результатах в первую очередь могут быть объяснены различиями в использованных антагонистах. Также следует принять во внимание, что ИПРек в первую очередь способствует формированию устойчивости к повреждающему действию ишемии, в то время как применение ИПостК направлено на уменьшение тяжести реперфузионного повреждения, поэтому индукторы и триггеры данных процессов могут существенно отличаться, в то время как механизмы формирования конечных эффектов могут быть сходными. Например, при применении ИПРек и ИПостК было показано сходство в уровнях экспрессии белков, вовлеченных в механизмы апоптоза, в результате чего авторы сделали вывод о том, что оба способа эндогенной нейропротекции имеют одинаковые антиапоптотические эффекты при ишемии-реперфузии [26].

Таким образом, в нашем исследовании было установлено, что ИПостК при ишемии-реперфузии головного мозга обладает выраженным нейропротективным эффектом, который проявляется в сохранении жизнеспособности нейронов СА1, СА3 и СА4 полей гиппокампа. Нейропротективный эффект от применения антагониста AMPA-рецепторов NBQX выявлялся только для нейронов наиболее чувствительных к действию ишемии-реперфузии областей гиппокампа — поля СА1 и СА3. Совместное применение ИПостК и антагониста AMPA-рецепторов NBQX сопровождалось ослаблением нейропротективного эффекта первого до уровня, сопоставимого по выраженности с эффектом отдельного применения антагониста AMPA-рецепторов NBQX для нейронов СА1 и СА3 полей гиппокампа. Проведенное исследование позволяет предположить, что в механизмы реализации нейропротективного эффекта ИПостК, наряду с другими факторами, вовлечена активация AMPA-рецепторов. Однако данное предположение нуждается в дальнейшем подтверждении с использованием различных протоколов ИПостК на различных моделях ишемии-реперфузии головного мозга, а также с использованием иных фармакологических «инструментов», позволяющих модулировать активность AMPA-рецепторов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Financial support

Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ (НШ-1611.2014.7) и гранта РФФИ № НК 13–04–00793/14. / The study was supported by the Grant of President of Russian Federation for the leading scientific schools (SS-1611.2014.7) and grant of Russian Fundamental Research Foundations 13–04–00793/14.

Список литературы / References

1. Шляхто Е. В., Баранцевич Е. Р., Щербак Н. С., Галагудза М. М. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга. Часть 1. Вестник РАМН. 2012;(6):42–50. [Shlyakhto EV, Barantsevich ER, Shcherbak NS, Galagudza MM. Molecular mechanisms of development of cerebral tolerance to ischemia. Part 1. Vestn Ross Akad Med Nauk. 2012;(6):42–50. In Russian].
2. Zhao H. Ischemic postconditioning as a novel avenue to protect against brain injury after stroke. J Cereb Blood Flow Metab. 2009;29(5):873–85.
3. Harukuni I, Bhardwaj A. Mechanisms of brain injury after global cerebral ischemia. Neurol Clin. 2006;24(1):1–21.
4. Sheardown MJ, Suzak PD, Nordholm L. AMPA but not NMDA receptor antagonism is neuroprotective in gerbil ischemia, even when delayed 24 h. Eur J Pharmacol. 1993; 236(3):347–53.
5. Kawasaki-Yatsugi S, Yatsugi S, Koshiya K, Shimizu-Sasamata M. Neuroprotective effect of YM90K, an AMPA-receptor antagonist, against delayed neuronal death induced by transient global cerebral ischemia in gerbils and rats. Jpn J Pharmacol. 1997;74(3):253–260.
6. Gorter JA, Petrozzino JJ, Aronica EM, Rosenbaum DM, Opitz T, Bennett MV et al. Global ischemia induces downregulation of GluR2 mRNA and increases AMPA receptor-mediated Ca²⁺ influx in hippocampal CA1 neurons of gerbil. J Neurosci. 1997; 17(16):6179–88.
7. Loskota WJ, Lomax P, Verity MA. A stereotaxic atlas of the mongolian gerbil brain. Ann Arbor Science Publishers. Ann Arbor, Mich. USA. 1974.
8. Kirino T, Tamura A, Sano K. A reversible type of neuronal injury following ischemia in the gerbil hippocampus. Stroke. 1986;17(3):455–459.
9. Stummer W, Weber K, Tranmer B, Baethmann A, Kempster O. Reduced mortality and brain damage after locomotor activity in gerbil forebrain ischemia. Stroke. 1994;25(9):1862–1869.
10. Radenovic L, Selakovic V, Janac B, Andjus PR. Neuroprotective efficiency of NMDA receptor blockade in the striatum and CA3 hippocampus after various durations of cerebral ischemia in gerbils. Acta Physiol Hung. 2011; 98 (1):32–44.
11. Buchan AM, Li H, Cho S, Pulsinelli WA. Blockade of the AMPA receptor prevents CA I hippocampal injury following severe but transient forebrain ischemia in adult rats. Neurosci Lett. 1991;132(2):255–258.
12. Chittajallu R, Braighwaite SP, Clarke VR, Henley JM. Kainate receptors: units, synaptic localization and function. Trends Pharmacol Sci. 1999;20 (1):26–35.
13. Hollmann M, Heinemann S. Cloned glutamate receptors. Annu Rev Neurosci. 1994;17:31–108.
14. Wenthold RJ, Petralia RS, Blahos J, Niedzielski AS. Evidence for multiple AMPA receptor complexes in hippocampal CA1/CA2 neurons. J Neurosci. 1996;16 (6):1982–1989.

15. Hazell AS. Excitotoxic mechanisms in stroke: an update of concepts and treatment strategies. *Neurochem Int.* 2007;50 (7–8):941–953.

16. Hollmann M, Hartley M, Heinemann S. Ca²⁺ permeability of KA-AMPA-gated glutamate receptor channels depends on subunit composition. *Science.* 1991;252(5007):851–853.

17. Burnashev N. Calcium permeability of glutamate-gated channels in the central nervous system. *Curr Opin Neurobiol.* 1996;6(3):311–317.

18. Geiger JR, Melcher T, Koh DS, Sakmann B, Seeburg PH, Jonas P et al. Relative abundance of subunit mRNAs determines gating and Ca²⁺ permeability of AMPA receptors in principal neurons and interneurons in rat CNS. *Neuron.* 1995;15(1):193–204.

19. Peng PL, Zhong X, Tu W, Soundarapandian MM, Molner P, Zhu D et al. ADAR2-dependent RNA editing of AMPA receptor subunit GluR2 determines vulnerability of neurons in forebrain ischemia. *Neuron.* 2006;49 (5):719–733.

20. Щербак Н. С., Галагудза М. М., Кузьменков А. Н., Овчинников Д. А., Юкина Г. Ю., Баранцевич Е. Р. Морфофункциональные изменения зоны CA1 гиппокампа у монгольских песчанок при применении ишемического посткондиционирования. *Морфология.* 2012;142(5):12–16. [Shcherbak NS, Galagudza MM, Kuz'menkov AN, Ovchinnikov DA, Yukina GYu, Barantsevich ER. Morpho-functional changes of hippocampal CA1 area in Mongolian gerbils after ischemic postconditioning. *Morfologiya.* 2012;142(5):12–16. In Russian]

21. Andine P, Jacobson I, Hagberg H. Enhanced calcium uptake by CA1 pyramidal cell dendrites in the postischemic phase despite subnormal evoked field potentials: Excitatory amino acid receptor dependency and relationship to neuronal damage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1992;12(5):773–783.

22. Aoyagi A, Saito H, Abe K, Nishiyama N. Early impairment and late recovery of synaptic transmission in the rat dentate gyrus following transient forebrain ischemia in vivo. *Brain Res.* 1998;799:130–137.

23. Bernabeu R, Sharp FR. NMDA and AMPA/kainate glutamate receptors modulate dentate neurogenesis and CA3 synapsin-I in normal and ischemic hippocampus. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2000;20(12):1669–1680.

24. Dirnagl U, Becker K, Meisel A. Preconditioning and tolerance against cerebral ischaemia: from experimental strategies to clinical use. *Lancet Neurol.* 2009;8:398–412.

25. Bond A, Lodge D, Hicks CA, Ward MA, O'Neill MJ. NMDA receptor antagonism, but not AMPA receptor antagonism attenuates induced ischaemic tolerance in the gerbil hippocampus. *Eur J Pharmacol.* 1999;380(2–3):91–99.

26. Ding ZM, Wu B, Zhang WQ, Lu XJ, Lin YC, Gene YJ et al. Neuroprotective effects of ischemic preconditioning and postconditioning on global brain ischemia in rats through the same effect on inhibition of apoptosis. *Int J Mol Sci.* 2012;13 (5):6089–6101.

Информация об авторах:

Щербак Наталия Сергеевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Института сердечно-сосудистых заболеваний ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории нанотехнологий Института экспериментальной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России;

Галагудза Михаил Михайлович — доктор медицинских наук, руководитель Института экспериментальной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России, профессор кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Юкина Галина Юрьевна — кандидат биологических наук, заведующая лабораторией патоморфологии Научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Баранцевич Евгений Робертович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и мануальной медицины ФПО ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, заведующий научно-исследовательским отделом ангионеврологии ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России;

Томсон Владимир Викторович — доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Шляхто Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России, заведующий кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information:

Natalia S. Shcherbak, MD, PhD, Senior Researcher, Institute of Cardiovascular Diseases, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Leading Researcher, Laboratory of Nanotechnology, Institute of Experimental Medicine, Federal North-West Medical Research Centre;

Michael M. Galagudza, MD, PhD, Head, Institute of Experimental Medicine, Federal North-West Medical Research Centre, Professor, Department of Pathophysiology First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Galina Yu. Yukina, PhD, Head, Laboratory of Pathomorphology Research Center, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Eugene R. Barantsevich, MD, PhD, Professor, Head, Department of Neurology and Manual Medicine FPO, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Head, Research Department of Angioneurology, Federal North-West Medical Research Centre;

Vladimir V. Thomson, MD, PhD, Professor, Director of Research Center, Federal North-West Medical Research Centre;

Eugene V. Shlyakhto, MD, PhD, Professor, Academician of RAS, General Director, Federal North-West Medical Research Centre, Head, Department of Internal Diseases #1, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.

Проявление полиморфизма коморбидности и ее роль в патогенезе цереброваскулярных заболеваний

Ф. Н. Порхун, В. В. Никитина

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Никитина Вероника Владленовна,
Кафедра неврологии и мануальной медицины факультета последипломного образования ГБОУ ВПО СПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ул. Л. Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, Россия, 197022.
E-mail: nikitina_veronik@mail.ru

Статья поступила в редакцию
05.10.14 и принята к печати 17.01.15.

Резюме

Актуальность. Гипергомоцистеинемия (ГГ) в настоящее время рассматривается в качестве фактора риска развития генерализованного атеросклероза артерий, ишемической болезни сердца, ишемических мозговых инсультов. **Цель исследования** — улучшить диагностику цереброваскулярных заболеваний путем анализа клинических, лабораторных, инструментальных показателей пациентов с наличием или отсутствием ГГ. **Материалы и методы.** Обследовано 242 пациента. Основным критерием отбора в группу наблюдения было наличие у больных цереброваскулярных заболеваний с ГГ различной степени тяжести и без ГГ. Выполнялись клиническое обследование и нейровизуализационное обследование (магнитно-резонансная и/или компьютерная томография головного мозга). Также проводилась оценка уровня общего гомоцистеина (оГци) в плазме крови с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографе Agilent 1100 с фотометрическим детектированием. **Результаты.** В неврологическом статусе пациентов преобладали синдромы поражения интеллектуально-мнестических функций, пирамидной системы в виде центральных гемипарезов, мозжечковой атаксии, корешковые синдромы. **Выводы.** Результатом данного исследования является расширение арсенала диагностических методик и возможность выполнения оценки степени тяжести у исследованных больных.

Ключевые слова: гипергомоцистеинемия, цереброваскулярное заболевание, диагностика, прогноз.

Для цитирования: Порхун Ф. Н., Никитина В. В. Проявление полиморфизма коморбидности и ее роль в патогенезе цереброваскулярных заболеваний. Артериальная гипертензия. 2015;21(2):164–167.

Comorbidity polymorphisms and their role in the pathogenesis of cerebrovascular diseases

F.N. Porkhun, V.V. Nikitina

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Veronika V. Nikitina, Department of Neurology and Manual Medicine, Faculty of Postgraduate Studies, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, 6–8 L. Tosltov street, St Petersburg, 197022 Russia.

E-mail: nikitina_veronik@mail.ru

Article received 05 October 2014;
accepted 17 January 2015.

Abstract

Background. Hyperhomocysteinemia (HH) is considered a risk factor for generalized atherosclerosis, coronary artery disease, ischemic cerebrovascular events. **Objective.** To improve diagnostics and primary and secondary prevention of cerebrovascular diseases based on the complex analysis of physical examination, blood tests, instrumental examination in patients with and without HH. **Design and methods.** Altogether we examined 242 patients. The main inclusion criteria was the presence of chronic cerebrovascular diseases with or without HH of various severity. All subjects underwent physical examination and neurovisualizing tests (magnetic resonance imaging and/or computer scan of the brain). Total homocystein level was assessed by the high-performance liquid chromatography (Agilent 1100) with the photometry detection. **Results.** Cognitive decline, pyramidal insufficiency (central hemiplegia, cerebellar ataxia), and radicular syndrome were the predominant neurological findings. **Conclusion.** The result of this study is to expand the range of diagnostic methods and the ability to perform the assessment of the severity of neurological decline taking into account the novel risk factors (such as homocysteine).

Key words: hyperhomocysteinemia, cerebrovascular disease, diagnostics, prognosis.

For citation: Porkhun FN, Nikitina VV. Comorbidity polymorphisms and their role in the pathogenesis of cerebrovascular diseases. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(2):164–167.

Введение

Одним из приоритетных направлений медицины является борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1–3], и артериальная гипертензия является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний среди взрослого населения развитых стран [4]. В качестве одного из факторов риска в настоящее время рассматривается гипергомоцистеинемия (ГГ), которая способствует развитию генерализованного атеросклероза артерий, ишемической болезни сердца, ишемических мозговых инсультов [5].

Цель исследования — улучшить диагностику цереброваскулярных заболеваний, выполняя статистический анализ клинических, лабораторных, инструментальных показателей пациентов с наличием или отсутствием ГГ.

Материалы и методы

Нами обследовано 242 пациента. Основным критерием отбора в группу наблюдения было наличие у больных цереброваскулярных заболеваний с ГГ различной степени тяжести и без ГГ. Пациенты были распределены на 4 группы: нулевую (0) группу составили пациенты

с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии (ДЭП) с ГГ, 1-ю группу — лица с последствиями острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по типу ишемии в вертебрально-базилярном бассейне и/или каротидном бассейне с ГГ, вторую — пациенты с ДЭП без ГГ, третью группу — лица с последствиями ОНМК по типу ишемии в вертебрально-базилярном бассейне и/или каротидном бассейне без ГГ. Пациенты 1-й и 3-й групп наблюдались в период 6–24 месяцев после перенесенного ОНМК. Пациенты всех групп были сопоставимы по возрасту. Пациенты с гипертонической болезнью различной выраженности составили 90,1 % обследованных. Диагнозы заболеваний у неврологических больных были верифицированы клинически и с помощью методов нейровизуализации: магнитно-резонансной и/или компьютерной томографии головного мозга. Выполнялось исследование общего гомоцистеина (оГци) в плазме крови с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографе Agilent 1100 с фотометрическим детектированием [1, 6].

Статистическая обработка проведена с использованием лицензионной программы Excel, «Statistica», SAS. Данные выражали в виде средних арифметических и ошибок средних. Сравнение полученных данных осуществляли с использованием критериев в случае анализа параметрических показателей критерием Стьюдента, ANOVA. Дисперсионный анализ попарного сравнения данных проводился с помощью критерия Шеффе.

Результаты

В работе проведен анализ результатов исследования 242 пациентов с цереброваскулярными заболеваниями за 2004–2014 годы. В неврологическом статусе пациентов преобладали синдромы поражения интеллектуально-мнестических функций, пирамидной системы, в виде центральных гемипарезов, мозжечковой атаксии, корешковые синдромы. По результатам исследования наиболее тяжелые глазодвигательные расстройства регистрируются у больных 1-й группы по сравнению с обследуемыми второй ($p < 0,01$) и нулевой групп ($p < 0,05$). Самое значительное влияние вредных привычек и профессиональных вредностей на тяжесть течения заболевания зарегистрировано у пациентов с ГГ. Самое значительное влияние на тяжесть течения заболевания зарегистрировано у пациентов 2-й и 3-й групп по результатам анализа ультразвуковой диагностики брахиоцефальных артерий (БЦА), транскраниальной доплерографии (ТКДГ), уровня атерогенного индекса в плазме

крови. Дополнительно проведен дискриминантный анализ показателей клинического обследования, лабораторных и инструментальных исследований у пациентов 1-й и 3-й групп. Процент правильной классификации (точность диагностики) составил 90,5 %: для 1-й группы — 88,1 %; для 2-й группы — 92,9 %. $D = 2,36 \times KC - 0,38 \times KK-F - 2,95 \times KBC + 1,07 \times Гл\ p-ва - 0,79 \times Нейровизуализ.$ — 7,14 $\times CD + 0,89$, если $D > 0$, имеют место последствия ишемического мозгового инсульта (ИМИ) с ГГ, при $D < 0$ — больные перенесли ИМИ без ГГ. При этом KC — коэффициент коморбидности Cirs; $KK-F$ — коэффициент коморбидности Kaplan-Feinstein; KBC — кохлеовестибулярный синдром (0 — норма; 1 — односторонний кохлеовестибулярный синдром; 2 — двусторонний кохлеовестибулярный синдром); $Гл\ p-ва$ — глазодвигательные расстройства (0 — норма; 1 — внутренняя офтальмопатия; 2 — наружная офтальмопатия; 3 — тотальная офтальмопатия; 4 — поражение корешков черепных (III, IV, VI) пар глазодвигательных нервов; 5 — поражение ядер черепных (III, IV, VI) пар глазодвигательных нервов); $Нейровизуализ.$ — результаты нейровизуализационных исследований головного мозга у больных (0 — норма; 1 — проявления дисциркуляторной энцефалопатии; 2 — заместительная гидроцефалия; 3 — перивентрикулярный лейкоареоз структур головного мозга; 4 — лакунарные очаги в веществе головного мозга; 5 — постишемические очаги в веществе головного мозга); CD — различные типы течения сахарного диабета у пациентов (0 — норма; 1 — сахарный диабет 2-го типа; 2 — сахарный диабет 2-го типа с инсулинотерапией; 3 — сахарный диабет 1-го типа).

Выводы

Результатом данного исследования является расширение арсенала диагностических методик и возможность выполнения оценки степени тяжести поражения у обследованных больных путем комплексного анализа наиболее информативных показателей [2]. Выполнение всех перечисленных диагностических тестов позволяет улучшить диагностику, первичную и вторичную профилактику патологических состояний.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Жлоба А. А., Блашко Э. Л., Никитина В. В. Лабораторная диагностическая технология выявления гипергомоцистеинемии. № ФС 2009/309 от 04.09.09. [Zhloba AA, Blashko EL, Nikitina VV. Technology of laboratory diagnostics of hyperhomocysteinemia. № FS 2009/309, 04.09.09. In Russian].
2. Никитина В. В., Баранцевич Е. Р., Жлоба А. А., Белякова Л. А., Порхун Ф. Н. Заявка на изобретение «Способ диагностики тяжести последствий ишемического инсульта» № 2014121615. Приоритет от 27.05.2014. [Nikitina VV, Barantsevich ER, Zhloba AA, Belyakova LA, Porkhun FN. An application for an invention "A method for diagnostics of the severity of post-stroke consequences", № 2014121615. Priority dated 27.05.2014. In Russian].
3. Оганов Р. Г. Кардиология. М.: Медицинская книга; 2006. 678 с. [Oganov RG. Cardiology. Moscow: Meditsinskaya Kniga; 2006. 678 p. In Russian].
4. Титов В. И., Белова И. В. Изолированная систолическая артериальная гипертензия. Рос. мед. журнал. 2005;3:44–48. [Titov VI, Belova IV. Isolated systolic hypertension. Rossiiskii Meditsinskii Zhurnal = Russian Medical Journal. 2005;3:44–48. In Russian].
5. McKay DL, Perrone G, Rasmussen H, Dallal G, Blumberg JB. Multivitamin/mineral supplementation improves plasma B-vitamin status and homocysteine concentration in healthy older adults consuming a folate-fortified diet. J Nutr. 2000;130 (12):3090–3096.
6. Zhloba AA, Blashko EL. Liquid chromatographic determination of total homocysteine in blood plasma with photometric detection. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2004;800(1–2):275–280.

Информация об авторах:

Порхун Федор Николаевич — невролог, старший лаборант кафедры неврологии и мануальной медицины ФПО ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Никитина Вероника Владленовна — доктор медицинских наук, доцент по нервным болезням, ведущий научный сотрудник, ассистент кафедры неврологии и мануальной медицины ФПО ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information:

Veronika V. Nikitina, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Associate Professor of Neurology, Department of Neurology and Manual Medicine, Faculty of Postgraduate Studies, the First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Fedor N. Porkhun, MD, Neurologist, Assistant, Department of Neurology and Manual Medicine, Faculty of Postgraduate Studies, the First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.

Оценка функционального состояния эндотелия у больных ревматологическими заболеваниями

А. Л. Маслянский, Н. Э. Звартау, Е. П. Колесова,
Э. Н. Безкишский, И. А. Шевчук, Е. Ю. Васильева,
В. И. Мазуров, А. О. Конради

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Маслянский Алексей Леонидович,
ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: esc_4@mail.ru

Статья поступила в редакцию
01.02.15. и принята к печати 20.04.15.

Резюме

Актуальность. Известно, что одной из лидирующих причин смертности у пациентов с ревматологической патологией являются сердечно-сосудистые заболевания и их осложнения. В связи с высокой актуальностью этой проблемы ученые различных стран в последние десятилетия изучают причины возникновения и быстрого прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний среди ревматологических пациентов. Одним из самых распространенных процессов, протекающих у данной когорты, является атеросклероз. Исследования последних лет показали, что традиционные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний играют далеко не ведущую роль в столь агрессивном характере атеросклеротического процесса. В связи с этим интересен поиск других факторов. Особого внимания заслуживает воспаление, которое характерно как для ревматологических заболеваний, так и для развития атеросклеротического поражения. Поэтому интерес представляет изучение ассоциации маркеров воспаления с изменением эндотелиальной функции как одного из ранних предикторов атеросклеротического процесса у больных ревматологическими заболеваниями. **Цель исследования** — изучить функциональное состояние эндотелия с использованием различных маркеров у больных системной красной волчанкой (СКВ), системной склеродермией (ССД), анкилозирующим спондилоартритом (АС) и ревматоидным артритом (РА) в зависимости от типа ревматологического заболевания. **Материалы и методы.** В исследование было включено 213 больных РЗ, 63 пациента без ревматологической патологии с наличием более чем 2 факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и 10 здоровых добровольцев. У всех пациентов определялись маркеры эндотелиальной дисфункции [гомоцистеин, асимметричный диметиларгинин (АДМА), эндотелин 1–21; молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа — vascular cell **adhesion** molecule 1, 1sVCAM-1; молекула межклеточной адгезии 1-го типа — intercellular **adhesion** molecule 1, sICAM-1] и индекс реактивной гиперемии (EndoPat 2000, Itamar Medical). **Результаты.** Профиль маркеров ЭД отличается при различных ревматологических заболеваниях, однако наиболее информативным показателем является уровень АДМА, особенно при подтипах, важным аспектом патогенеза которых является наличие аутоантител (СКВ, РА, ССД).

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, ревматологические заболевания, индекс реактивной гиперемии, асимметричный диметиларгинин, АДМА, эндотелин 1–21, адгезионные молекулы, sICAM-1, sVCAM-1, гомоцистеин.

Для цитирования: Маслянский А. Л., Звартау Н. Э., Колесова Е. П., Безкишкий Э. Н., Шевчук И. А., Васильева Е. Ю., Мазуров В. И., Конради А. О. Оценка функционального состояния эндотелия у больных ревматологическими заболеваниями. Артериальная гипертензия. 2015;21(2):168–180.

Endothelial function in patients with rheumatologic diseases

A. L. Maslyanskiy, N. E. Zvartau, E. P. Kolesova,
E. N. Bezkishky, I. A. Shevchuk, E. Yu. Vasilieva,
V. I. Mazurov, A. O. Konradi

Federal North-West Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Aleksey L. Maslyanskiy,
Federal North-West Medical Research
Centre, 2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: esc_4@mail.ru

Received 01 February 2015;
accepted 20 April 2015.

Abstract

Background. Cardiovascular diseases and their complications occupy one of the leading positions among causes of death in patients with rheumatologic diseases (RD), though the precise underlying mechanisms explaining fast progression of cardiovascular diseases are unknown. Early onset and high progression rate of atherosclerosis are the most common features, which cannot be fully explained by traditional cardiovascular risk factors. Inflammation, which is present in all RD and is involved in the pathogenesis of atherosclerosis, may contribute to the development of cardiovascular complications. Evaluation of the association between inflammation and endothelial dysfunction (an early predictor of atherosclerosis) may facilitate the understanding this mechanism. **The objective** of our study was to assess endothelial function in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), systemic sclerosis (SSc), ankylosing spondylitis (AS) and rheumatoid arthritis (RA) and to evaluate the significance of various markers of endothelial dysfunction (ED), depending on the type of RD. **Design and methods.** The study enrolled 213 patients with various RD, 63 patients with ≥ 2 cardiovascular risk factors without RD and 10 healthy volunteers. Markers of endothelial dysfunction — homocysteine, asymmetric dimethylarginine (ADMA), endothelin 1–21, vascular cell **adhesion** molecule 1, sVCAM-1; intercellular **adhesion** molecule 1, sICAM-1 — and reactive hyperemia index (EndoPat 2000, Itamar Medical) were assessed in all patients. **Results.** The profile of ED markers differs in various RD, however, the most universal indicator is the ADMA level, especially in autoimmune RD with circulating autoantibodies (SLE, RA, SSc).

Key words: endothelial dysfunction, rheumatic diseases, reactive hyperemia index, asymmetric dimethylarginine, ADMA, endothelin 1–21, adhesion molecules, sICAM-1, sVCAM-1, homocysteine.

For citation: Maslyanskiy AL, Zvartau NE, Kolesova EP, Bezkishky EN, Shevchuk IA, Vasilieva EYu, Mazurov VI, Konradi AO. Endothelial function in patients with rheumatologic diseases. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(2):168–180.

Введение

В настоящее время убедительно доказано, что уровень сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных ревматологическими заболеваниями (РЗ) значительно превышает популяционный. Высокая частота кардиоваскулярных ослож-

нений при большинстве РЗ — системной красной волчанке (СКВ), системной склеродермии (ССД), анкилозирующем спондилоартрите (АС), ревматоидном артрите (РА) — позволяет считать поражение сердечно-сосудистой системы одним из универсальных системных проявлений воспалительных РЗ.

В то же время существующие представления о поражении сердца у больных РЗ не позволяют объяснить феномен высокой сердечно-сосудистой смертности, так как структурные изменения миокарда, перикарда или клапанное поражение часто выявляются только при эхокардиографии и редко сопровождаются гемодинамическими нарушениями.

В связи с этим особого внимания заслуживают исследования последних лет, которые показали, что ведущей причиной снижения продолжительности жизни при РЗ являются кардиоваскулярные осложнения, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов и тромбозами. С одной стороны, это можно объяснить большей частотой традиционных факторов риска (ТФР), прежде всего дислипидемии, которая встречается у подавляющего большинства пациентов с РЗ. Однако, с другой стороны, после исключения всех ТФР вероятность развития атеротромбоза остается повышенной, что дает основание предположить ведущую роль факторов, обусловленных самим заболеванием и принимающих участие в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов. Поэтому неудивительно, что на сегодняшний день наиболее привлекательной является гипотеза о роли воспаления как связующего звена между РЗ и атеросклерозом, который характеризуется быстрым прогрессированием у ревматологических больных, где посредником выступают медиаторы воспаления и провоспалительные цитокины.

Одним из ранних предикторов развития атеросклеротического процесса является эндотелиальная дисфункция (ЭД). По данным разных авторов, она присутствует у больных РА, СКВ, ССД, а также у больных АС, хотя в отношении последней группы пациентов результаты исследований немногочисленны. Изучение и понимание причин ЭД при РЗ представляется перспективным, так как позволит выявить механизмы быстро прогрессирующего атеросклеротического процесса, а следовательно, и высокой сердечно-сосудистой смертности, тем более что у ревматологических больных изменение функции эндотелия представляет собой уникальный «перекресток» патогенетических путей, с одной стороны, определяющих прогрессирование иммунновоспалительного процесса (траффик иммуннокомпетентных клеток в органы-мишени, антигенпрезентирующая функция и продукция цитокинов активированными эндотелиоцитами), с другой, приводящих к ускоренному прогрессированию атеросклероза и повышению риска его осложнений (снижение антитромбогенного потенциала эндотелиальной выстилки, субэндотелиальная аккумуляция окисленных липопротеинов низкой плотности, пенистых клеток, клеток воспаления).

Целью настоящей работы было оценить особенности функции эндотелия при различных РЗ. Наша гипотеза состояла в том, что у ревматологических больных могут быть нарушены разнообразные функции эндотелия, при этом значимость различных маркеров ЭД может зависеть от типа РЗ. Поэтому мы включали пациентов с СКВ, ССД, АС, РА и оценивали не только NO-продуцирующую функцию (эндотелийзависимая вазодилатация), но и маркеры, в большей степени характеризующие процессы активации эндотелиальных клеток под влиянием провоспалительных цитокинов (растворимые формы адгезионных молекул: молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа — vascular cell adhesion molecule 1, 1sVCAM-1; молекулы межклеточной адгезии 1-го типа — intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1), маркеры, отражающие токсические влияния на эндотелий — гомоцистеин и асимметричный диметиларгинин (АДМА), а также эндотелин 1–21 — преимущественно локальный регуляторный (вазоконстрикторный) фактор, продуцируемый эндотелием в условиях выраженной гипоксии.

Материалы и методы

Исследуемые группы

За период с 2010 по 2013 год на базе двух ревматологических стационаров Санкт-Петербурга и Ленинградской области (ревматологические отделения ФГБУ «СЗФМИЦ» и Ленинградской областной клинической больницы), а также поликлиники ФГБУ «СЗФМИЦ» было обследовано 286 больных, которые распределялись в три исследуемые группы.

Основную группу составили больные аутоиммунными ревматологическими заболеваниями: РА, ССД, СКВ, АС. Для исключения влияния ТФР сердечно-сосудистых заболеваний были сформированы группа сравнения и группа контроля.

В группу сравнения включались пациенты в возрасте от 25 до 70 лет с несколькими ТФР (артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, курение, возраст, мужской пол и так далее).

Критериями не включения в основную группу и группу сравнения были:

- наличие ишемической болезни сердца, аритмий, инфаркта миокарда и инсульта в анамнезе;
- наличие атеросклеротического поражения периферических артерий нижних конечностей;
- наличие почечной и печеночной недостаточности и других тяжелых сопутствующих заболеваний, которые могли бы оказать влияние на исследуемые параметры.

Дополнительным критерием не включения для больных РЗ были указания на использование в анамнезе любых биологических препаратов.

Группа контроля состояла из 10 человек, клинически здоровых, не более чем с одним фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Все пациенты были осмотрены ревматологом и кардиологом с целью верификации/исключения ревматологической патологии, оценки активности РЗ, выявления сердечно-сосудистых факторов риска.

Верификация ревматологического диагноза осуществлялась: для больных ССД — в соответствии с критериями ARA/ACR 1980 года, для больных АС — в соответствии с модифицированными (Нью-Йоркскими) критериями 1984 года, для больных СКВ — согласно пересмотренным критериям ACR 1997 года, для больных РА — в соответствии с классификационными критериями ACR 2010 года.

Оценка активности и степени тяжести РЗ, в соответствии с рекомендациями ведущих отечественных и зарубежных ревматологических ассоциаций, проводилась с использованием композитных индексов, количественно оценивающих активность заболевания, степень и характер вовлечения внутренних органов, выраженность функциональных нарушений.

Соответственно, у больных ССД подсчитывались кожный счет Роднана и индекс активности болезни Валентини; у больных АС были использованы суммарный показатель самочувствия пациентов (индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), метрولوجический индекс BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index), позволяющий проводить количественную оценку подвижности позвоночника, и BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), оценивающий функциональную способность пациента с помощью 10 визуальных аналоговых шкал [8, 9].

У больных РА активность суставного синдрома была оценена с помощью индекса DAS28, у больных СКВ активность заболевания оценивалась с помощью шкал SLEDAI-2K (Systemic lupus erythematosus disease activity index) и Eclam (European Consensus Lupus Activity Measurement Index), также оценивался индекс повреждения (SLICC) — (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus).

Оценка риска сердечно-сосудистых заболеваний

Для оценки наличия сердечно-сосудистых факторов риска проводились: сбор анамнеза, общий осмотр с определением антропометрических параметров — роста, веса, индекса массы тела по Кетле

(ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$); ожирение определялось при ИМТ $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$, абдоминальное ожирение диагностировалось при окружности талии $\geq 102 \text{ см}$ у мужчин и $\geq 88 \text{ см}$ у женщин), уровня артериального давления (в соответствии с рекомендациями Европейского общества по артериальной гипертензии 2007 года). Уровни глюкозы, общего холестерина, С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ) определялись с использованием автоматического анализатора «Arhitect 8000» (Abbot, США) с помощью коммерческого набора реагентов. Кардиоваскулярный риск рассчитывался с помощью Фрамингемской шкалы.

Оценка функционального состояния эндотелия

Оценка функционального состояния эндотелия (индекса реактивной гиперемии) проводилась с использованием аппаратного обеспечения EndoPat 2000 (Израиль). За нижнюю границу нормы индекса реактивной гиперемии при нормальной эндотелиальной функции было выбрано значение 1,67, которое было определено Bonetti и соавторами (2004) при сравнении метода EndoPAT с катетеризацией коронарных артерий, которая является золотым стандартом определения эндотелиальной дисфункции [11]. Индекс меньше 1,67 говорит о наличии эндотелиальной дисфункции, индекс от 1,67 до 2 является серой зоной, а индекс больше 2 обозначает отсутствие эндотелиальной дисфункции. При использовании границы нормы индекса реактивной гиперемии в 1,67 чувствительность EndoPAT™ составляет 82 %, а специфичность — 77 %.

Для оценки уровней маркеров эндотелиальной функции использовался метод иммуноферментного анализа. Были использованы коммерческие тест-системы: Axis Shield Diagnostics Ltd. (Норвегия) для определения уровня гомоцистеина, Immunodiagnostik (Германия) — для исследования уровня АДМА, Biomedica Medizinprodukte GmbH (Австрия) — для детекции эндотелина 1–21, Bender MedSystems (Австрия) — для изучения уровней sICAM1 и sVCAM1. Все тест-системы использовались в соответствии с рекомендациями изготовителя.

Статистическая обработка данных

В связи с тем, что распределение изучаемых параметров отличалось от нормального, для описания данных были использованы медианы (Me) с интерквартильным размахом (Iq25–Iq75). Анализ качественных сравнений проводился с помощью таблиц сопряженности, использовался двухсторонний критерий Фишера. Для проведения множественных

сравнений количественных признаков использован критерий Краскелла-Уоллиса. Апостериорные сравнения (post hoc) выполнены с помощью теста Данна. Корреляционный анализ проводился с вычислением непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена — r .

С целью выявления многомерных взаимосвязей использован GLM-анализ (общая линейная модель, general linear models). Перед проведением анализа

переменные, характеризующиеся ненормальным распределением, подвергнуты процедуре преобразования Бокса-Кокса.

Результаты

Характеристика исследуемых групп

В исследование было включено 213 больных РЗ, 63 пациента без ревматологической патологии с наличием более чем 2 факторов риска

Таблица 1

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

Параметр	ССД (n = 67)	АС (n = 46)	РА (n = 49)	СКВ (n = 51)	Группа сравне- ния (n = 63)	Кон- троль (n = 10)	Значение p
	1	2	3	4	5	6	
Пол мужской/ женский	3/64	32/14	7/42	3/48	23/40	5/5*	p < 0,01 при сравнении: 1 подгруппы с 5, 2 и 6 подгруппами; 2 — с 3, 4 и 5; 3 — с 5 и 6
Возраст, лет	53 (42–60)	37 (32–48)	55 (48–59)	36 (27–45)	51 (44–56)	25 (21–30)	p < 0,01 при сравнении 1 подгруппы с 2, 4 и 5 подгруппами
Длительность ревматологического заболевания, годы	5 (3–9)	7 (4–12)	7 (4–13)	5 (3–12)			p > 0,05
Курящие/некурящие, %	14/67	23/46	13/49	10/51	13/63	4/10	p < 0,01 при сравнении 2 подгруппы с 1, 4 и 5 подгруппами
Артериальная гипертензия да/нет, %	33/67	21/46	21/49	19/51	32/63	0/10	p > 0,05 при сравнении 1–5 подгрупп
Индекс массы тела (кг/м ²)	24,2 (21,2–27,5)	24,8 (22,4–27,5)	25,4 (23,1–28,3)	23,6 (20,9–26,6)	28,9 (26,0–32,5)		p < 0,01 при сравнении 5 подгруппы с 1–4 подгруппами
Общий холестерин, ммоль/л	5,4 (4,3–6,3)	4,7 (3,6–5,3)	5,1 (4,6–6,0)	5,1 (4,5–6,0)	5,3 (4,4–6,0)		p < 0,01 при сравнении 5 подгруппы с 1–4 подгруппами
Уровень глюкозы, ммоль/л	4,8 (4,4–5,2)	5,1 (4,8–5,4)	4,8 (4,5–5,1)	4,6 (4,4–4,8)	5,4 (5,0–5,7)		p < 0,01 при сравнении 5 подгруппы с 1–4 подгруппами
10-летний сердечно-сосудистый риск (Framingham score)	7,2 (2,9–14,3)	6,2 (3,5–13,5)	8,2 (3,3–24,2)	2,2 (1–6,7)	7,4 (5,3–9,9)		p < 0,01 при сравнении 4 подгруппы с 1, 2, 3 и 5 подгруппами

Примечание: ССД — системная склеродермия; АС — анкилозирующий спондилоартрит; РА — ревматоидный артрит; СКВ — системная красная волчанка.

Таблица 2

КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Индекс/характеристика	Результат
Системная склеродермия (n = 67)	
Диффузная форма, %	31/67; 46,26 %
Кожный счет по Роднану, баллы Me (Ir25–Ir75)	16,0 (9,0–22,0)
Индекс Валентини, баллы Me (Ir25–Ir75)	3,5 (2,5–4,5)
Анкилозирующий спондилоартрит (n = 46)	
Индекс BASDAI (активность AC), баллы Me (Ir25–Ir75)	5,7 (3,5–7,3)
Индекс BASMI, баллы Me (Ir25–Ir75)	2,0 (1,0–3,0)
Индекс BASFI, баллы Me (Ir25–Ir75)	3,7 (2,8–5,3)
Системная красная волчанка (n = 51)	
Индекс SLEDAI, (активность СКВ), баллы Me (Ir25–Ir75)	4,0 (2,0–8,0)
Индекс ECLAM, баллы Me (Ir25–Ir75)	2,0 (1,0–4,0)
Индекс SLICC, баллы Me (Ir25–Ir75)	1,0 (0,0–2,0)
Ревматоидный артрит (n = 49)	
Индекс DAS28 (активность РА), баллы Me (Ir25–Ir75)	4,9 (4,1–5,6)
Клинико–иммунологический вариант РА:	
РФ+	39/49; 79,59 %
АЦЦП+	35/49; 71,42 %
Индекс DAS28 (активность РА), баллы Me (Ir25–Ir75)	4,9 (4,1–5,6)

Примечание: AC — анкилозирующий спондилоартрит; СКВ — системная красная волчанка; РА — ревматоидный артрит; РФ+ — ревматоидный фактор; АЦЦП+ — антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду.

сердечно-сосудистых заболеваний и 10 здоровых добровольцев. Общая характеристика представлена в таблице 1.

Ожидаемо, что подгруппа AC состояла преимущественно из молодых мужчин, в то время как в других подгруппах преобладали пациенты женского пола и более старшего возраста. Больные AC, РА, ССД и группы сравнения были сопоставимы по 10-летнему фрамингемскому кардиоваскулярному риску, хотя профиль факторов риска у больных данных подгрупп существенно различался (большая частота ожирения, повышения уровня общего холестерина и глюкозы в группе сравнения). У больных СКВ суммарный показатель кардиоваскулярного риска оказался значимо меньше.

Основные характеристики больных РЗ представлены в таблице 2.

Таким образом, когорты ревматологических пациентов составили преимущественно больные с высокой и средней степенями активности иммуновоспалительного процесса.

Оценка эндотелиальной функции

Результаты оценки различных показателей эндотелиальной функции представлены на рисунке 1.

1. При проведении множественных сравнений методом ANOVA Краскелла-Уоллиса с посттестовой коррекцией Данна было показано, что группа

больных ССД характеризуется существенно более низкими значениями индекса RHI в сравнении с больными РА ($p < 0,001$) и AC ($p < 0,0001$).

2. У больных ССД индекс RHI оказался значимо ниже в сравнении с лицами из группы со множественными факторами риска ($p < 0,001$) и из группы контроля ($p < 0,001$). У больных РА индекс RHI существенно уступал значениям в контрольной группе ($p < 0,05$).

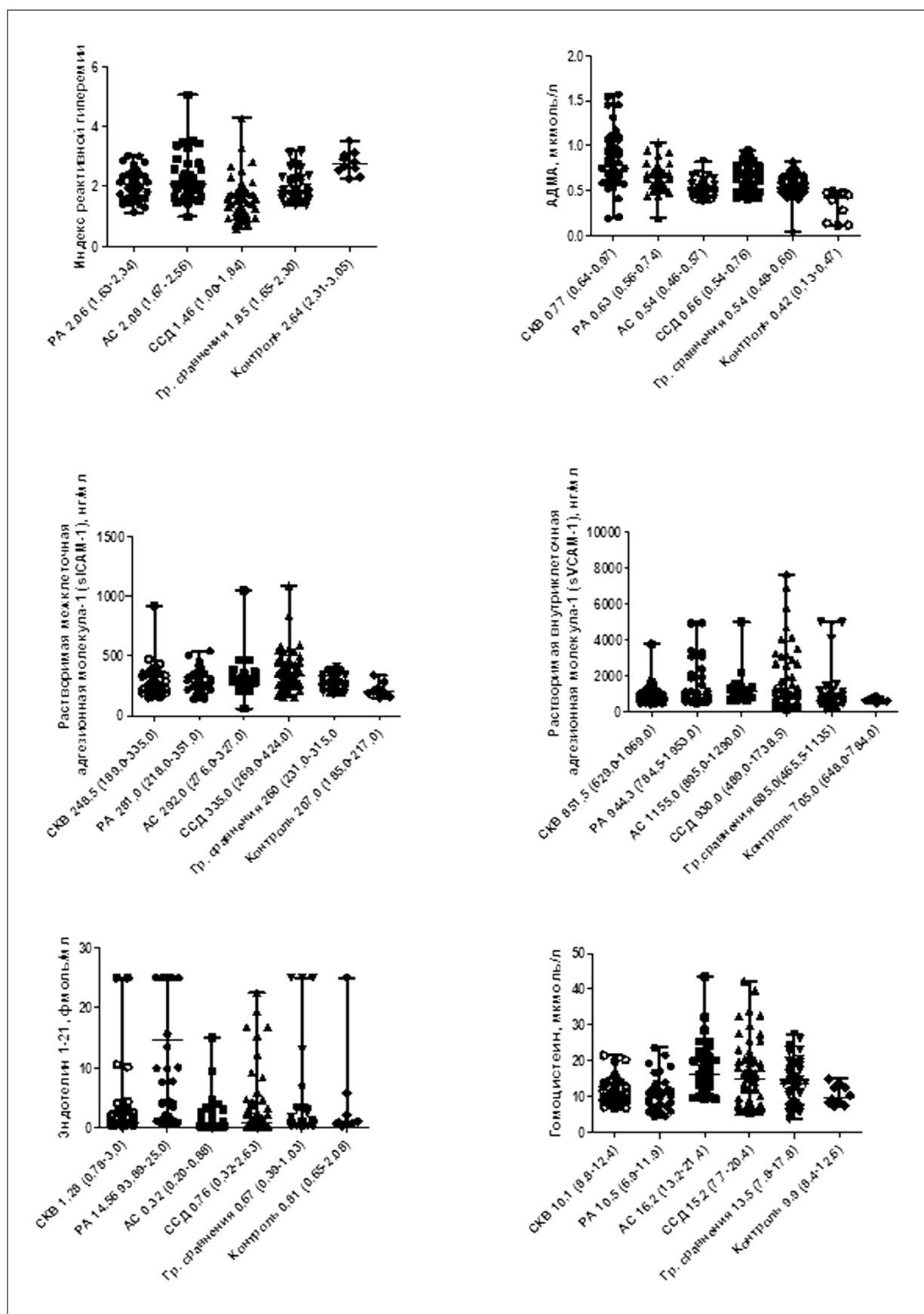
3. Выявить значимых различий между группами больных AC, РА и больными с множественными ТФР кардиоваскулярной патологии не удалось.

АДМА

1. У больных СКВ значение АДМА оказалось наибольшим, превысив таковое у пациентов с ССД ($p < 0,05$), РА ($p < 0,05$) и AC ($p < 0,0001$). У больных ССД оно не отличалось от показателей у больных РА, но значимо превышало его у больных AC ($p < 0,0001$). У больных РА, как и при ССД, уровень АДМА значимо превысил таковой при AC ($p < 0,001$).

2. У больных СКВ, ССД и РА уровни АДМА значимо превышали показатели у лиц с множественными классическими факторами риска и группой контроля (для больных СКВ $p < 0,0001$ и $p < 0,0001$; для больных ССД $p < 0,001$ и $p < 0,0001$, для больных РА $p < 0,05$ и $p < 0,0001$ соответственно).

Рисунок 1. Результаты оценки эндотелиальной функции в исследуемых группах



Примечание: РА — ревматоидный артрит; АС — анкилозирующий спондилоартрит; ССД — системная склеродермия; Гр. сравнения — пациенты без ревматологических заболеваний, но с 2 и более факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний; СКВ — системная красная волчанка.

Различия в уровнях АДМА между больными АС, лицами с множественными ТФР и группой контроля оказались статистически незначимыми.

3. Была выявлена тенденция к обнаружению более высокого уровня АДМА в группе лиц с множественными ТФР кардиоваскулярной патологии в сравнении со здоровыми донорами (группа контроля) при $p = 0,1$. Таким образом, уровни АДМА оказались наибольшими в подгруппах больных РЗ (СКВ, РА, ССД), важным аспектом патогенеза которых является наличие аутоантител.

sICAM-1

1. У больных ССД уровни sICAM-1 значимо превышали таковые у больных РА ($p < 0,05$) и больных СКВ ($p < 0,0001$), однако не отличались от показателей у больных АС.

2. У больных ССД уровни sICAM существенно превышали значения у больных с множественными ТФР кардиоваскулярной патологии ($p < 0,001$) и у лиц контрольной группы ($p < 0,0001$). У больных АС sICAM-1 также оказался повышен в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$), но не лиц с ТФР.

sVCAM-1

1. Нам не удалось выявить значимых различий уровней sVCAM-1 между больными РЗ.

2. У больных АС и РА уровни sVCAM-1 существенно показатели у лиц с множественными ТФР кардиоваскулярной патологии ($p < 0,0001$ и $p < 0,05$ соответственно). У больных АС отмечена тенденция к более высокому уровню sVCAM-1 в сравнении с пациентами из группы контроля ($p = 0,1$). Другие различия с контрольной группой были незначимы.

Гомоцистеин

1. У больных ССД и АС уровни гомоцистеина существенно превышали таковые у больных РА ($p < 0,05$ и $p = 0,0001$). Также у больных АС выявлено повышение уровня гомоцистеина в сравнении с больными СКВ ($p = 0,0001$).

2. У больных АС показатели гомоцистеина были существенно по сравнению с лицами с множественными факторами риска кардиоваскулярной патологии ($p < 0,05$) и со здоровыми лицами группы контроля ($p < 0,05$). Другие различия оказались незначимыми.

Эндоотелин 1–21

1. У больных РА содержание эндоотелина 1–21 оказалось достоверно существенно больше, чем у больных СКВ ($p < 0,001$), ССД ($p < 0,0001$) и АС ($p < 0,0001$). У больных СКВ содержание эндо-

тина 1–21 значимо превысило таковое у больных АС ($p < 0,0001$).

2. У больных РА содержание эндоотелина 1–21 значимо превышало таковое у лиц с множественными классическими факторами риска кардиоваскулярной патологии ($p = 0,0001$), а также здоровых лиц группы контроля (тенденция при $p < 0,1$).

Таким образом, из маркеров дисфункции эндотелия для больных ССД наибольшее значение имели RNI, sICAM, АДМА и гомоцистеин, для больных СКВ — АДМА и эндоотелин 1–21, для РА — АДМА, sVCAM-1 и эндоотелин 1–21, а для АС — sICAM, sVCAM-1 и гомоцистеин. Обращают на себя внимание три аспекта:

- различный профиль маркеров ЭД при различных РЗ;
- малая значимость «золотого стандарта» — RNI — для оценки эндотелиальной функции при большинстве РЗ;
- значимое повышение уровня АДМА при всех РЗ (СКВ, РА, ССД), важным звеном патогенеза которых является наличие аутоантител, в то время как профиль других маркеров различался.

Так как известно, что на уровень АДМА могут оказывать влияние и ТФР, проводился ГЛМ-анализ с коррекцией по классическим факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний, по которым группы исходно различались между собой. Результаты показали, что даже после исключения влияния традиционных факторов риска (возраст, пол) уровень АДМА у больных СКВ, ССД и РА значимо превышает таковой у лиц группы сравнения и контроля ($F(5,246) = 18,121$; $p = 0,000001$).

На следующем этапе анализа мы решили оценить, существует ли ассоциация между маркерами ЭД и клинической активностью РЗ.

Оказалось, что у больных ССД уровни АДМА и sICAM не только выше, чем в группах сравнения и контроля, но и отмечается их взаимосвязь с клинической активностью заболевания: уровень АДМА был ассоциирован со значениями индекса активности Валентини ($r = 0,28$, $p = 0,02$), а уровень sICAM — с показателем распространенности поражения кожи у больных ССД, оцениваемым по кожному счету Роднана ($r = 0,2753$, $p = 0,040$), индексом активности Валентини ($r = 0,2855$, $p = 0,0292$) и СОЭ ($r = 0,2817$, $p = 0,0230$).

Схожая картина наблюдалась и у пациентов с РА: более высокие уровни АДМА коррелировали с уровнем СРБ ($r = 0,3055$, $p = 0,051$), числом припухших суставов ($r = 0,3425$, $p = 0,04$), определялась тенденция к ассоциации с композитным индексом активности DAS28 ($r = 0,2988$, $p = 0,064$), хотя

взаимосвязи уровня АДМА и композитного индекса активности DAS28 выявить не удалось ($r = 0,2222$, $p = 0,1737$). Высокий уровень эндотелина 1–21 был ассоциирован с числом припухших суставов ($r = 0,3702$, $p = 0,04$).

Интересно, что более высокие уровни АДМА и эндотелина 1–21 у больных СКВ не коррелировали с композитными индексами, характеризующими активность заболевания, а были ассоциированы преимущественно с острофазовыми показателями: АДМА — с уровнем СРБ ($r = 0,2972$, $p = 0,0360$), эндотелин 1–21 — со значением СОЭ ($r = 0,3334$, $p = 0,030$). Это было справедливо и для sICAM, который коррелировал со значением СОЭ ($r = 0,3606$, $p = 0,018$) и СРБ ($r = 0,3513$, $p = 0,022$). С клинической активностью заболевания были ассоциированы уровни sVCAM-1 — с индексами активности SLEDAI ($r = 0,2802$, $p = 0,070$) и ECLAM ($r = 0,2933$, $p = 0,062$), а также уровни гомоцистеина — индексы SLEDAI ($r = 0,2737$, $p = 0,054$) и ECLAM ($r = 0,2792$, $p = 0,049$).

У больных АС более высокий уровень sICAM-1 также был ассоциирован только с острофазовыми показателями, а не с композитными индексами клинической активности (СРБ: $r = 0,3107$, $p = 0,051$). В то же время АДМА, уровень которого был наименьшим в данной подгруппе по сравнению с пациентами с другими РЗ, был ассоциирован с индексом BASMI, характеризующим выраженность ограничения подвижности позвоночника, обусловленного заболеванием ($r = 0,4343$, $p = 0,0018$); была выявлена тенденция к корреляции с композитным индексом активности BASDAI ($r = 0,2627$, $p = 0,1101$), а также связь с уровнем СРБ ($r = 0,3107$, $p = 0,050$).

Обсуждение

ЭД считается одним из наиболее ранних патогенетических событий, определяющих возникновение и прогрессирование атеросклеротического процесса, который лежит в основе высокой сердечно-сосудистой смертности больных РЗ.

Одним из очень интересных результатов настоящего исследования было то, что «золотой стандарт» оценки эндотелиальной функции (индекс реактивной гиперемии) при РЗ оказался достаточно малоинформативным и позволил определить наличие ЭД преимущественно только в подгруппе ССД. В остальных подгруппах различий в индексе реактивной гиперемии у больных РЗ и пациентов с множественными факторами риска выявлено не было, хотя следует отметить, что у больных АС эндотелиальная функция была даже лучше, чем в группе сравнения. Последний факт представляет интерес, так как данные литературы по оценке

ЭД именно у больных АС крайне противоречивы: некоторые исследователи получали положительные результаты, в то время как в других работах не удавалось выявить значимых различий между больными АС и контрольной группой, тщательно подобранной по возрасту, полу и структуре факторов риска.

Довольно неожиданным результатом было то, что при оценке лабораторных маркеров ЭД наиболее информативным показателем был АДМА, хотя следует отметить, что ранее другие исследователи сообщали о повышении данного показателя у больных РА, СКВ, ССД, АС, но без анализа совместно с другими циркулирующими маркерами ЭД. Повышение уровня АДМА было наиболее выраженным в подгруппах больных ССД, РА и СКВ и сохраняло свою значимость даже после введения поправки на классические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, для которых известно о наличии ассоциации с уровнем АДМА. Важно отметить, что повышение данного маркера регистрировалось при РЗ, особенностями которых являются участие в иммунопатогенезе β -клеток и продукция болезнеспецифических аутоантител. В то же время больные АС не отличались от лиц с множественными сердечно-сосудистыми факторами риска, хотя значения АДМА были существенно выше по сравнению с контролем.

Можно предположить, что выявленное по данным оценки индекса реактивной гиперемии и уровня АДМА менее выраженное нарушение функции эндотелия у больных АС согласуется с представлением о более низком показателе сердечно-сосудистой смертности при АС по сравнению с некоторыми другими РЗ [20].

С учетом существенной гетерогенности РЗ в отношении основных иммунопатогенетических механизмов, спектра преимущественно поражаемых органов-мишеней, характера применяемой терапии можно было предполагать выявление различной структуры патологических проявлений РЗ, связанных с повышением уровня АДМА у больных различными нозологическими формами. Данное предположение оправдалось. Так, у больных ССД была отмечена взаимосвязь уровней АДМА с композитными и биохимическими параметрами активности заболевания: значениями индекса активности Валентини, уровнем давления в легочной артерии, СРБ и СОЭ. У больных АС наблюдалась взаимосвязь между уровнем АДМА и индексом BASMI, характеризующим выраженность ограничения подвижности позвоночника, и СРБ; у больных РА — с отдельными лабораторными и клиническими параметрами, характеризующими актив-

ность иммуновоспалительного процесса (уровнем СРБ и числом припухших суставов, хотя значимой взаимосвязи между АДМА и композитным индексом активности DAS28 продемонстрировать не удалось). У больных СКВ уровни АДМА были ассоциированы со значениями СРБ и СОЭ. В то же время результаты опубликованных к настоящему времени работ, посвященных оценке взаимосвязи между уровнем АДМА и основными характеристиками иммуновоспалительного процесса у больных РЗ, в целом могут быть оценены как неоднозначные. Так, польскими авторами при обследовании группы из 20 больных ранним РА удалось выявить взаимосвязь между уровнем АДМА и специфическими для данного заболевания аутоантителами к циклическому цитруллинированному пептиду, но не с оцениваемыми параметрами активности — индексом DAS28 и СРБ. Группе британских исследователей, обследовавших 67 пациентов с длительно текущим РА, также не удалось показать существование взаимосвязи между уровнем АДМА и оцениваемыми параметрами активности заболевания: СРБ, СОЭ, DAS28, хотя активность заболевания была сравнительно низкой. Возможно, это имеет значение, так как другой группе польских исследователей удалось выявить взаимосвязь между уровнем АДМА и такими показателями, как DAS28, СРБ и уровень фибриногена у 46 больных РА, характеризовавшихся высокой активностью заболевания. Еще одной исследовательской группе при обследовании 29 больных РА в сравнении с 29 лицами контрольной группы удалось выявить значимое различие уровня АДМА у больных РА с высокой активностью заболевания ($DAS28 > 5,1$) в сравнении с пациентами с низкой активностью заболевания ($DAS28 < 5,1$) в пользу первой из групп, хотя корреляции между уровнями АДМА и параметрами активности РА не было. Ранее были получены данные о выявлении взаимосвязи между уровнем АДМА и повышением давления в легочной артерии у больных ССД. Исследования, выполненные у 39 больных ССД, указывают на существование значимой ассоциации между уровнями АДМА и маркерами ремоделирования соединительнотканного матрикса — сывороточной концентрации тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1. Это может косвенно указывать на связь между АДМА и активностью иммуновоспалительного процесса у больных ССД. Однако исследований, посвященных оценке этого предположения, в доступной литературе не встречается. При оценке уровней АДМА в сопоставлении с параметрами активности и тяжести течения АС одна из групп исследователей выявила положительную ассоциацию между уровнями АДМА и СОЭ и от-

рицательную — с подвижностью грудной клетки при дыхании, но связи с индексами BASMI, BASFI, BASDAI и уровнем СРБ выявлено не было. При оценке параметров активности АС и взаимосвязи с уровнем АДМА у 30 больных (из 78 пациентов) с наиболее высокими показателями активности заболевания (кандидатов на терапию биологическими препаратами) уровень АДМА значимо коррелировал с индексом активности BASDAI. При оценке 107 больных СКВ была выявлена взаимосвязь между уровнем АДМА и композитным индексом оценки активности СКВ SLEDAI, индексом повреждения SDI и уровнем аутоантител к двухцепочечной дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК). Сходные данные были получены египетскими исследователями при анализе группы, включавшей 45 больных. Была выявлена положительная ассоциация между уровнем АДМА и значениями индекса SLEDAI, уровнем аутоантител к двухцепочечной ДНК, СОЭ и отрицательная — с С3 компонентом комплемента. Хотя имеющиеся разночтения между результатами исследований достаточно существенны, вероятно, они преимущественно могут быть объяснены различиями в критериях включения больных, преобладанием больных с различной длительностью заболевания и/или активности в различных когортах и малым объемом выборки. В целом имеющиеся данные согласуются с представлением о наличии взаимосвязи между уровнем АДМА и активностью воспалительного процесса у больных РЗ. Так как ведущая роль в механизмах инициации, хронизации и прогрессирования иммуновоспалительного процесса у больных РЗ принадлежит цитокинам, мы планируем сопоставить уровни основных провоспалительных цитокинов и АДМА у обследованных больных РЗ.

Можно предположить, что вазотоксические и проатерогенные эффекты АДМА зависят как от концентрации данной молекулы, так и от времени воздействия ее на сосудистую стенку, и реализуются в контексте влияния других проатерогенных факторов, как воспалительной, так и невоспалительной природы. Ранее, на примере проспективного наблюдения за когортой пациентов с хронической почечной недостаточностью — реципиентов аллотрансплантата почки, было показано, что независимый проатерогенный эффект повышения АДМА становится значимым лишь после 25 месяцев мониторинга. С этой точки зрения представляется более вероятным выявить эффекты АДМА в когорте длительно болеющих у 78 пациентов, характеризующихся высокой активностью заболевания, с ТФР, сопоставимых с факторами риска в реальной популяции (дан-

ные условия, согласно нашему предположению, делают сосудистую стенку более уязвимой), и, по возможности, не получавших на предыдущих этапах лечения мощную противовоспалительную терапию. Мы полагаем, что именно эти характеристики изучаемых нами больных РЗ позволили выявить проатерогенные эффекты повышенных концентраций АДМА.

Что касается других циркулирующих маркеров эндотелиальной дисфункции, то они оказались менее унитарными для ревматологических больных по сравнению с АДМА, и их профиль различался в зависимости от типа РЗ. Для больных ССД наибольшее значение имели индекс реактивной гиперемии, гомоцистеин и уровень sICAM, который был ассоциирован с основными показателями активности — кожным счетом Роднана и индексом активности Валентини; а для РА — sVCAM-1 и эндотелин 1–21. Согласно опубликованным данным, у больных РА уровни sICAM-1 и sVCAM-1 коррелируют с острофазовыми маркерами, то есть повышены исходно и снижаются на фоне лечения, что отразилось и в нашем исследовании в виде корреляции с уровнем СРБ. Высокий уровень эндотелина 1–21 ассоциирован с числом припухших суставов, что согласуется с некоторыми исследованиями, в которых была показана ассоциация показателя с параметрами суставного синдрома (индекс DAS28) и уровнем васкулоэндотелиального ростового фактора (VEGF). Мы полагаем, что у больных РА повышение уровня эндотелина может отражать процессы ишемии/неоваскуляризации, идущие в тканях паннуса, чем и обусловлены выявленные взаимосвязи данного маркера с параметрами активности суставного синдрома. У больных СКВ отмечалось выраженное повышение эндотелина 1–21, однако он был ассоциирован только с острофазовыми показателями. В то же время менее выраженное повышение уровня sVCAM-1 коррелировало с индексами активности заболевания — SLEDAI и ECLAM. Так как sVCAM-1 и sICAM-1 могут синтезироваться широким спектром клеток, среди которых можно отметить гладкомышечные клетки и моноциты, они не являются абсолютно эндотелиоспецифичными. Ранее было показано, что sVCAM-1 (но не sICAM-1) способен преимущественно экспрессироваться тканями атеросклеротической бляшки. Данный факт может быть соотнесен с обнаружением негативной прогностической значимости sVCAM-1 у больных СКВ. При обследовании 208 больных СКВ было выявлено, что только базальный уровень sVCAM-1, в отличие от других исследованных маркеров дисфункции эндотелия (гомоцистеин, фактор фон Виллебранда,

цистатин С, провоспалительные цитокины), предсказывал повышение кардиоваскулярной смертности. Согласно данным литературы, при изучении 69 больных СКВ sVCAM-1 был ассоциирован с активностью заболевания.

Таким образом, согласно имеющимся данным, уровни sVCAM-1 могут быть вовлечены в патогенез поражения сосудистой стенки у больных диффузными заболеваниями соединительной ткани. У больных АС отмечались высокие уровни sICAM, sVCAM-1 и гомоцистеина, и из них только для уровня sICAM была найдена ассоциация с острофазовыми показателями, но не с композитными индексами клинической активности. Отдельно следует отметить уровни гомоцистеина, так как в литературе описано их повышение как у больных АС, так и у лиц с РА и СКВ, и ССД [34, 35]. В нашем исследовании наибольшее повышение уровня гомоцистеина было выявлено у больных АС, несколько меньшее — у больных ССД, и они существенно превышали показатели у больных РА. Известно, что на уровни гомоцистеина оказывает негативное влияние терапия антагонистами фолиевой кислоты (сульфасалазин, метотрексат), тогда как прием фолиевой кислоты приводит к уменьшению выраженности гипергомоцистеинемии. Учитывая, что всем больным РА терапия метотрексатом проводилась в комбинации с низкими дозами фолиевой кислоты, тогда как 35/46 больных АС получали терапию сульфасалазином без сопровождения фолатами, это могло объяснить причину наблюдаемых межгрупповых различий.

Выводы

Таким образом, результаты исследования показали, что наиболее информативным показателем ЭД при РЗ является уровень АДМА, особенно при подтипах, важным аспектом патогенеза которых является наличие аутоантител (СКВ, РА, ССД).

Профиль маркеров ЭД отличается у разных РЗ (ССД — RHI, sICAM, АДМА и гомоцистеин; СКВ — АДМА и эндотелин 1–21; РА — АДМА, sVCAM-1 и эндотелин 1–21; АС — sICAM, sVCAM-1 и гомоцистеин). Выраженность повышения уровня различных маркеров не всегда коррелирует с клинической активностью заболевания, хотя часто ассоциирована с уровнем острофазовых показателей.

Для лучшего понимания механизмов воздействия на функцию эндотелия планируется сопоставить уровни болезнеспесифичных провоспалительных цитокинов, аутоантител с маркерами ЭД у обследованных больных РЗ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Roifman I, Beck PL, Anderson TJ, Eisenberg MJ, Genest J. Chronic inflammatory diseases and cardiovascular risk: a systematic review. *Can J Cardiol*. 2011;27(2):174–182.
2. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Cerinic MM, Ronda N et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation*. 2005;112(21):3337–3347.
3. Doria A, Pauletto P. The heart in systemic autoimmune diseases. Amsterdam, London. Elsevier; 2004. 260 p.
4. Svenungsson E, Jensen-Ustad K, Heimbürger M, Silveira A, Hamsten A, de Faire U et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation*. 2001;104(16):1887–1893.
5. Frostegard J. Rheumatic diseases: insights into inflammation and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(5):892–893.
6. Szekanecz Z, Koch AE. Vascular involvement in rheumatic diseases: vascular rheumatology. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):224.
7. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1980;23(5):581–590.
8. Bijlsma JWJ. EULAR compendium on rheumatic diseases. London: Br Med J Publishing; 2009.
9. Hudson M, Steele R, Baron M. Update on indices of disease activity in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;37(2):93–98.
10. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G 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):1105–1187.
11. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR Jr, Kuvin JT, Lerman A et al. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(11):2137–2141.
12. Dunn OJ. Multiple contrasts using rank sums. *Technometrics*. 1964;5:241–252.
13. Bodnar N, Kerekes G, Seres I, Paragh G, Kappelmayer J, Nemethne ZG et al. Assessment of subclinical vascular disease associated with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2011;38(4):723–729.
14. Sari I, Okan T, Akar S, Cece H, Altay C, Secil M et al. Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(3):283–286.
15. Erre GL, Sanna P, Zinellu A, Ponchietti A, Fenu P, Sotgia S et al. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels and atherosclerotic disease in ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *Clin Rheumatol*. 2011;30(1):21–27.
16. Turiel M, Atzeni F, Tomasoni L, de Portu S, Delfino L, Bodini BD et al. Non-invasive assessment of coronary flow reserve and ADMA levels: a case-control study of early rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(7):834–839.
17. Bultink IE, Teerlink T, Heijst JA, Dijkman B, Voskuyl A. Raised plasma levels of asymmetric dimethylarginine are associated with cardiovascular events, disease activity, and organ damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(9):1362–1365.
18. Kemeny-Beke A, Gesztelyi R, Bodnar N, Zsuga J, Kerekes G, Zsuga M et al. Increased production of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in ankylosing spondylitis: association with other clinical and laboratory parameters. *Joint Bone Spine*. 2011;78(2):184–187.
19. Sobczak A, Goniewicz ML, Szoltysek-Boldys I. ADMA and SDMA levels in healthy men exposed to tobacco smoke. *Atherosclerosis*. 2009;205(2):357–359.
20. Siervo M, Bluck LJ. In vivo nitric oxide synthesis, insulin sensitivity, and asymmetric dimethylarginine in obese subjects without and with metabolic syndrome. *Metabolism*. 2012;61(5):680–688.
21. Kaprove RE, Little AH, Graham DC, Rosen P. Ankylosing spondylitis: survival in men with and without radiotherapy. *Arthritis Rheum*. 1980;23(1):57–61.
22. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(3):174–176.
23. Surdacki A, Martens-Lobenhoffer J, Wloch A, Glusko P, Rakowski T, Dubiel E et al. Plasma asymmetric dimethylarginine is related to anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis of short duration. *Metabolism*. 2009;58(3):316–318.
24. Dimitroulas T, Sandoo A, Veldhuijzen van Zanten JJ, Smith J, Hodson J, Metsios G, et al. Predictors of asymmetric dimethylarginine levels in patients with rheumatoid arthritis: the role of insulin resistance. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(3):176–181.
25. Kwasny-Krochin B, Glusko P, Undas A. Plasma asymmetric dimethylarginine in active rheumatoid arthritis: links with oxidative stress and inflammation. *Pol Arch Med Wewn*. 2012;122(6):270–276.
26. Klimek E, Skalska A, Kwasny-Krochin B, Surdacki A, Sulicka J, Korkosz M et al. Differential associations of inflammatory and endothelial biomarkers with disease activity in rheumatoid arthritis of short duration. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:681–635.
27. Blaise S, Maas R, Trocme C, Kom G, Roustit M, Carpentier P et al. Correlation of biomarkers of endothelium dysfunction and matrix remodeling in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2009;36(5):984–988.
28. Korkosz M, Gasowski J, Surdacki A, Leszczyński P, Katarzyna Pawlak-Bus, Sławomir Jeka et al. Disparate effects of anti-TNF-alpha therapies on measures of disease activity and mediators of endothelial damage in ankylosing spondylitis. *Pharmacol Rep*. 2013;65(4):891–897.
29. Cobanoglu AK, Gungor O, Kircelli F, Altunel E, Asci G, Ozbek S et al. Role of asymmetric dimethylarginine in the progression of carotid atherosclerosis in renal transplant patients. *Int Urol Nephrol*. 2013;45(5):1463–1469.
30. Kuryliszyn-Moskal A, Klimiuk PA, Sierakowski S. Serum soluble adhesion molecules sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin in patients with systemic rheumatoid arthritis. *Pol Merkur Lekarski*. 2004;17(100):353–356.
31. Kuryliszyn-Moskal A, Klimiuk PA, Sierakowski S, Ciolkiewicz M. A study on vascular endothelial growth factor and endothelin-1 in patients with extra-articular involvement of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2006;25(3):314–319.
32. Constans J, Conri C. Circulating markers of endothelial function in cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2006;368(1–2):33–47.
33. Gustafsson JT, Simard JF, Gunnarsson I, Pettersson S, Moller S, Fei GZ et al. Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2): R46.
34. Pizarro S, Monarrez Espino J, Ruiz A, Jara LJ, Nava A, Riebeling-Navarro C. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 indicates SLE disease activity and specific organ involvement. *Rev Alerg Mex*. 2007;54(6):189–195.

35. Wei JC, Jan MS, Yu CT, Huang YC, Yang CC, Tsou HK et al. Plasma homocysteine status in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2007;26(5):739–742.

36. Caramaschi P, Martinelli N, Biasi D, Carletto A, Faccini G, Volpe A et al. Homocysteine plasma concentration is related to severity of lung impairment in scleroderma. *J Rheumatol*. 2003;30(2):298–304.

Информация об авторах:

Маслянский Алексей Леонидович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории ревматологии ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России;

Звартау Надежда Эдвиновна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и лечения артериальной гипертензии ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России;

Колесова Екатерина Павловна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии артериальной гипертензии ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России;

Безкишский Эдуард Николаевич — ведущий научный сотрудник ЗАО «Северо-Западный Центр доказательной медицины»;

Шевчук Игорь Андреевич — ведущий научный сотрудник ЗАО «Северо-Западный Центр доказательной медицины»;

Васильева Елена Юрьевна — заведующая центральной клинко-диагностической лабораторией ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России;

Мазуров Вадим Иванович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, главный ученый секретарь Президиума Северо-Западного отделения РАН, заведующий научно-исследовательской лабораторией ревматологии ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России, руководитель научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России.

Author information:

Aleksey L. Maslyanskiy, MD, PhD, Senior Researcher, Research Department for Rheumatology, Federal North-West Medical Research Centre;

Nadezhda E. Zvartau, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Hypertension Pathogenesis and Management, Research Department for Hypertension, Federal North-West Medical Research Centre;

Ekaterina P. Kolesova, MD, Researcher, Laboratory of Epidemiology of Hypertension, Research Department for Hypertension, Federal North-West Medical Research Centre;

Eduard N. Bezkishky, MD, Senior Researcher, North-Western Centre of Evidence-Based Medicine;

Igor A. Shevchuk, MD, Senior Researcher, North-Western Centre of Evidence-Based Medicine;

Elena Yu. Vasilieva, Head, Clinical and Diagnostic Laboratory, Federal North-West Medical Research Centre;

Vadim I. Mazurov, MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Honoured Scientists of Russian Federation, Principal Academic Secretary of the Presidium of North-West Department of Russian Academy of Sciences, Head, Research Laboratory of Rheumatology, Federal North-West Medical Research Centre;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, MDS, Professor, Deputy Director General, Head, Research Department for Hypertension, Federal North-West Medical Research Centre.

Особенности липидного обмена и сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом 2 типа, проживающих в Санкт-Петербурге, — носителей различных генотипов TaqIB полиморфизма гена белка, переносящего эфиры холестерина

М. В. Ким¹, С. А. Скорюкова², А. А. Быстрова²,
Е. И. Баранова², С. Н. Пчелина²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования «Первый Санкт-
Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохра-
нения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Ким Марина Владимировна,
ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России,
пр. Пархоменко, д. 15, Санкт-Петербург,
Россия, 194156.
E-mail: marykim86@mail.ru

Статья поступила в редакцию
21.02.15 и принята к печати 08.03.15.

Резюме

Цель исследования — оценить особенности липидного обмена и частоту сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) — носителей различных генотипов TaqIB полиморфизма гена белка, переносящего эфиры холестерина (CETP), проживающих в Санкт-Петербурге. **Материалы и методы.** Обследовано 382 пациента с СД2, не получавших ранее терапию статинами, и 187 практически здоровых лиц. Выполнена оценка клинических данных, проведены исследование липидного спектра крови и молекулярно-генетическое обследование. **Результаты.** Распределение генотипов и аллелей TaqIB полиморфизма гена CETP у пациентов с СД2 и в группе контроля не различалось (B1 B1 29,6 и 24,3 %, B1 B2 50,8 и 51,9 %, B2 B2 19,6 и 23,8 % соответственно). Носительство B1 B1 генотипа у больных СД2 ассоциировано с повышенным риском развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в 1,85 раза ($p = 0,012$). У здоровых лиц носительство B1 B2 генотипа TaqIB полиморфизма гена CETP ассоциировано с более высокими значениями триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов очень низкой плотности и коэффициента атерогенности по сравнению с этими показателями липидного спектра крови у носителей B2 B2 генотипа. При оценке параметров липидного спектра крови у пациентов с СД2 — носителей различных генотипов TaqIB полиморфизма гена CETP — значимых различий между группами выявлено не было. **Выводы.** У больных СД2 распределение генотипов и аллелей TaqIB полиморфизма гена CETP не отличалось от распределения у здоровых; показатели липидограммы у носителей различных генотипов этого гена не различались, а носительство B1 B1 генотипа ассоциировано с увеличением риска развития ОНМК в 1,85 раза.

Ключевые слова: сахарный диабет, дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания; ген белка, переносящего эфиры холестерина.

Для цитирования: Ким М. В., Скорюкова С. А., Быстрова А. А., Баранова Е. И., Пчелина С. Н. Особенности липидного обмена и сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом 2 типа, проживающих в Санкт-Петербурге — носителей различных генотипов TaqIB полиморфизма гена белка, переносящего эфиры холестерина. Артериальная гипертензия. 2015;21(2):181–189.

Lipid metabolism and cardiovascular diseases in population of St Petersburg citizens with type 2 diabetes mellitus and different polymorphisms of TaqIB gene encoding transporter of cholesterol esters

M. V. Kim¹, S. A. Skoryukova², A. A. Bystrova²,
E. I. Baranova², S. N. Pchelina²

¹ Federal North-West Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Marina V. Kim, Federal North-West Medical
Research Centre, 15 Parkhomenko avenue,
St Petersburg, 194156 Russia.
E-mail: marykim86@mail.ru

Received 21 February 2015;
accepted 08 March 2015.

Abstract

Objective. To assess lipid metabolism and prevalence of cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) — the bearers of different TaqIB genotypes of the polymorphism of the cholesteryl ester transfer protein (*CETP*), citizens of St Petersburg. **Design and methods.** We examined 382 patients, who have not received statin therapy previously, and 187 control individuals. The study included the assessment of clinical data and blood lipid profile analysis, as well as molecular genetic research. **Results.** The distribution of genotypes and alleles of TaqIB polymorphism of the *CETP* gene in T2DM patients and control group individuals was comparable (B1 B1 29,6 and 24,3 %, B1 B2 50,8 and 51,9 %, B2 B2 19,6 and 23,8 %, respectively). B1B1 genotype in T2DM patients is associated with the 1,85-fold increase of the risk of stroke ($p = 0,012$). B1B2 genotype of TaqIB polymorphism of the *CETP* gene in healthy individuals is associated with higher triglycerides values, cholesterol of low density lipoproteins, cholesterol of very low density lipoproteins and atherogenicity factor, as compared to lipid profile in T2DM patients (the bearers of B2B2 genotype). Lipid profile was also comparable in subgroups of T2DM patients with different TaqIB genotypes. **Conclusions.** B1B1 genotype of *CETP* is associated with 1,85-fold increase of the risk of stroke in T2DM patients. The distribution of genotypes and alleles of TaqIB polymorphism of the *CETP* gene is comparable in T2DM patients and healthy individuals; and fasting lipid profiles are similar in the bearers of different genotypes of this gene.

Key words: diabetes mellitus, dyslipidemia, cardiovascular diseases, gene encoding transporter of cholesterol esters.

For citation: Kim MV, Skoryukova SA, Bystrova AA, Baranova EI, Pchelina SN. Lipid metabolism and cardiovascular diseases in population of St Petersburg citizens with type 2 diabetes mellitus and different polymorphisms of TaqIB gene encoding transporter of cholesterol esters. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(2):181–189.

Введение

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) представляет собой одну из важнейших медико-социальных проблем, что связано как с постоянно увеличивающейся распространенностью, так и с высокой частотой и тяжестью осложнений данного заболевания,

ведущих к инвалидизации и преждевременной смерти пациентов [1]. Среди факторов сердечно-сосудистого риска, определяющих высокую частоту макрососудистых осложнений у больных СД2, ведущее значение придается развитию атерогенных изменений липидного спектра крови. Дислипиде-

мия у больных СД2 характеризуется повышением уровня триглицеридов, снижением концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и увеличением содержания мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности [2]. В предупреждении развития и прогрессирования атеросклеротических изменений сосудов основное внимание уделялось воздействиям на уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в крови. В результате длительного изучения было установлено, что статины существенно снижают уровень ХС ЛПНП, что сопровождается как уменьшением объема атеромы, так и выраженным клиническим эффектом. В проведенных исследованиях использовались максимальные дозы статинов и достигались целевые уровни ХС ЛПНП. Несмотря на это, число неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в этих клинических исследованиях оставалось достаточно высоким. Данный факт явился причиной возросшего в последние годы интереса к методам воздействия на дислипидемию, целью которого была модификация сниженного уровня антиатерогенной фракции — ХС ЛПВП. Многочисленные эпидемиологические исследования позволяют полагать, что повышение содержания ХС ЛПВП в крови может снижать частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Наличие гипоальфахолестеринемии при СД2 может быть обусловлено нарушениями в системе обратного транспорта холестерина. Ключевая роль в данном процессе принадлежит белку, переносящему эфиры холестерина (Cholesteryl ester transfer protein, *CETP*) [3].

В основе некоторых нарушений липидного метаболизма при СД2 могут лежать изменения структуры и функции белка, переносящего эфиры холестерина, активность которого генетически детерминирована [4]. Некоторые полиморфные варианты генов, регулирующие метаболизм данного белка, могут рассматриваться в качестве генетических маркеров предрасположенности к формированию атерогенных изменений липидного спектра крови и развитию атеросклероза [5]. Ген *CETP*, локализованный на хромосоме 16q21, кодирует 493 аминокислоты. В настоящее время активно изучается Taq1B рестрикционный полиморфизм гена *CETP*. Данный полиморфизм характеризуется заменой гуанина на аргинин в 277 позиции 1 интрона. В общей популяции встречаемость А аллеля (условно обозначаемого как В2) несколько ниже, чем G аллеля (условно обозначаемого как В1) и составляет 45,1 и 54,9% соответственно [6].

Считается, что у гомозигот В2 В2 наблюдается сниженная активность *CETP* и более высокий

уровень ХС ЛПВП, что характеризует меньший риск развития ишемической болезни сердца (ИБС). Гомозиготы В1 В1 характеризуются более высокой активностью *CETP*, сниженным уровнем ХС ЛПВП и быстрым прогрессированием атеросклероза [7]. Гетерозиготы В1 В2 занимают промежуточное положение и имеют средний риск прогрессирования атеросклероза. Подобные результаты получены у больных СД2 и у пациентов с другой патологией [8, 9]. Вместе с тем в ряде работ не было обнаружено связи между генотипами Taq1B полиморфизма гена *CETP* и уровнями липидов сыворотки крови [10, 11]. При изучении связи Taq1B полиморфизма гена *CETP* с сердечно-сосудистыми заболеваниями установлено, что у носителей различных генотипов данного гена концентрация *CETP* различна. В исследованиях у больных СД2 показано, что носительство В2 аллеля ассоциировано с более высокими значениями ХС ЛПВП и более низкой концентрацией *CETP*, а носительство В1 В1 генотипа ассоциировано с большей частотой макрососудистых осложнений (ИБС, поражение церебральных артерий и сосудов нижних конечностей) [12, 13]. Исследований, посвященных оценке особенностей липидного обмена и частоты сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД 2 типа в зависимости от полиморфизмов гена *CETP*, проведено недостаточно.

В связи с этим **целью** данного исследования было определение особенностей липидного обмена, частоты сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД2 — носителей различных генотипов Taq1B полиморфизма гена *CETP*, проживающих в Санкт-Петербурге.

Материалы и методы

Обследовано 382 пациента с СД2 (296 женщин и 86 мужчин) в возрасте от 39 до 79 лет и 187 практически здоровых лиц (146 женщин и 41 мужчина) в возрасте от 18 до 69 лет. Возраст обследованных составил $59,34 \pm 0,30$ и $40,42 \pm 0,62$ года соответственно. В исследование включены были лишь пациенты с СД2, которые не получали гиполипидемическую терапию как минимум в течение 3 месяцев до включения, принимали стабильную сахароснижающую, антигипертензивную и антиангинальную терапию, имели уровень гликированного гемоглобина $7,45 \pm 0,08\%$ и находились в состоянии эутиреоза. В исследование не включались пациенты с тяжелыми осложнениями СД, со значимой сопутствующей патологией, в том числе с гипотиреозом. Всем больным проведена оценка клинических и антропометрических данных, уровня гликированного

гемоглобина, параметров липидного спектра крови, молекулярно-генетическое исследование. Для исследования показателей липидного спектра проводился забор венозной крови утром натощак не менее чем через 12 часов после последнего приема пищи. Концентрации общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС ЛПВП определялись в сыворотке крови ферментным методом на биохимическом анализаторе «COBAS INTEGRA 400» (Roche, Швейцария), с использованием реагентов, калибраторов и контролей указанной фирмы, единицы измерения — ммоль/л. Содержание холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) определяли расчетным методом по формуле: $\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ}/2,2$ (ммоль/л); ХС ЛПНП — по формуле Friedewald: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС}$

ЛПВП + $\text{ТГ}/2,2$), а коэффициент атерогенности (КА) — по формуле: $\text{КА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП})/\text{ХС ЛПВП}$. Уровень гликированного гемоглобина определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе «Bio-Rad D-10», единицы измерения — проценты (%). Для исключения нарушения функции щитовидной железы, как возможной причины нарушения липидного обмена, проводилось определение тиреотропного гормона на иммуноферментном анализаторе «ARCHITECT® i 1000SR» (Abbott, США), единицы измерения — мкМЕ/л. Для идентификации полиморфных аллелей В1 и В2 в гене *CETP* (полиморфизм Taq1B) нами был использован метод Ordovas J. M. (1999), основанный на полимеразной цепной реакции и рестрикционном анализе. Амплификацию фрагмента гена

Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ В1 В1, В1 В2, В2 В2 ГЕНОТИПОВ TAQ1B ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА БЕЛКА, ПЕРЕНОСЯЩЕГО ЭФИРЫ ХОЛЕСТЕРИНА, У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА В СОЧЕТАНИИ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Гено- типы	Группы пациентов			
	ОНМК (+) n = 64 (1)	ОНМК (–) n = 285 (2)	Группа контроля n = 197 (3)	p
В1 В1	26 (40,6%)	77 (27,0%)	48 (24,4%)	$p^{1,2} = 0,031$ $p^{1,3} = 0,012$ $p^{2,3} > 0,05$
В1 В2	29 (45,3%)	151 (53,0%)	102 (51,7%)	$p > 0,05$
В2 В2	9 (14,1%)	57 (20,0%)	47 (23,9%)	$p > 0,05$
	ИБС (+) n = 243	ИБС (–) n = 139		
В1 В1	70 (28,8%)	43 (30,9%)	48 (24,4%)	$p > 0,05$
В1 В2	130 (53,4%)	64 (46,0%)	102 (51,7%)	$p > 0,05$
В2 В2	43 (17,8%)	32 (23,1%)	47 (23,9%)	$p > 0,05$
	ИМ (+) n = 39	ИМ (–) n = 341		
В1 В1	10 (25,6%)	102 (29,9%)	48 (24,4%)	$p > 0,05$
В1 В2	19 (48,8%)	174 (51,0%)	102 (51,7%)	$p > 0,05$
В2 В2	10 (25,6%)	65 (19,1%)	47 (23,9%)	$p > 0,05$
	АГ (+) n = 349	АГ (–) n = 32		
В1 В1	103 (29,5%)	10 (31,2%)	48 (24,4%)	$p > 0,05$
В1 В2	179 (51,2%)	14 (43,7%)	102 (51,7%)	$p > 0,05$
В2 В2	67 (19,3%)	8 (25,1%)	47 (23,9%)	$p > 0,05$
	ХСН (+) n = 156	ХСН (–) n = 226		
В1 В1	52 (33,3%)	61 (26,9%)	48 (24,4%)	$p > 0,05$
В1 В2	76 (48,7%)	118 (52,2%)	102 (51,7%)	$p > 0,05$
В2 В2	28 (18%)	47 (20,9%)	47 (23,9%)	$p > 0,05$

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; АГ — артериальная гипертензия; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; n — количество больных или практически здоровых лиц; p — уровень значимости.

Таблица 2

**ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ —
НОСИТЕЛЕЙ В1 В1, В1 В2, В2 В2 ГЕНОТИПОВ ТАQIВ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА БЕЛКА,
ПЕРЕНОСЯЩЕГО ЭФИРЫ ХОЛЕСТЕРИНА**

Показатели	Генотипы			p
	В1 В1 n = 43 (1)	В1 В2 n = 96 (2)	В2 В2 n = 35 (3)	
ОХС, ммоль/л	4,87 ± 0,15 (m = 4,9)	5,12 ± 0,11 (m = 5,08)	4,79 ± 0,17 (m = 4,67)	p1,2 = 0,295; p1,3 = 0,619 p2,3 = 0,116
ТГ, ммоль/л	0,94 ± 0,06 (m = 0,82)	1,00 ± 0,05 (m = 0,84)	0,85 ± 0,07 (m = 0,65)	p1,2 = 0,675; p1,3 = 0,114 p2,3 = 0,040
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,42 ± 0,05 (m = 1,42)	1,52 ± 0,04 (m = 1,51)	1,56 ± 0,06 (m = 1,53)	p1,2 = 0,197; p1,3 = 0,144 p2,3 = 0,702
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,02 ± 0,14 (m = 3,10)	3,14 ± 0,09 (m = 2,96)	2,84 ± 0,16 (m = 2,57)	p1,2 = 0,660; p1,3 = 0,236 p2,3 = 0,041
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,42 ± 0,03 (m = 0,37)	0,45 ± 0,08 (m = 0,38)	0,38 ± 0,03 (m = 0,29)	p1,2 = 0,675; p1,3 = 0,114 p2,3 = 0,040
КА	2,65 ± 0,18 (m = 2,36)	2,55 ± 0,11 (m = 2,26)	2,26 ± 0,20 (m = 1,97)	p1,2 = 0,658 p1,3 = 0,05 p2,3 = 0,046

Примечание. ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; КА — коэффициент атерогенности; m — медиана; n — количество практически здоровых лиц; p — уровень значимости.

проводили с использованием следующей последовательности олигонуклеотидов: верхний праймер — 5'- CACTAGCGCAGAGAGAGGAGTGCC-3' и обратный праймер — 5' CTGAGCCCAGCCGCACACTAAC-3'.

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи программы SPSS, версия 16.0 для Windows. Для оценки значимости различий исследуемых параметров между группами применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Для оценки различий распределения частоты признака использовался метод χ^2 , точный тест Фишера. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$. Данные в таблицах представлены в виде: среднее значение ± стандартная ошибка среднего, в круглых скобках указана медиана.

Результаты

Частота аллелей В1 и В2 у пациентов с СД2 существенно не отличалась от распространенности данных аллелей у практически здоровых лиц в группе контроля. Большинство больных СД2 имели генотип В1 В2 (50,8%), 29,6% пациентов являлись носи-

телями генотипа В1 В1, а генотип В2 В2 встречался в 19,6% случаев. Распределение генотипов ТаqIВ полиморфизма гена *CETP* у больных СД2 находилось в соответствии с законом Харди-Вайнберга и не отличалось от распределения у практически здоровых лиц в группе контроля.

Носительство В1 В1 генотипа ТаqIВ полиморфизма гена *CETP* у больных СД2, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), встречалось чаще, чем у больных СД2 без цереброваскулярных осложнений и чем у здоровых лиц, и ассоциировано с повышенным риском развития ОНМК в 1,85 раза. Существенных различий в распределении В1 В1, В1 В2, В2 В2 генотипов ТаqIВ полиморфизма гена *CETP* у больных СД2 в сочетании с ИБС, хронической сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией, с наличием отягощенного сердечно-сосудистого анамнеза и у больных СД2 без сердечно-сосудистых осложнений не установлено (табл. 1).

При сопоставлении показателей липидного спектра крови у практически здоровых лиц с различными генотипами ТаqIВ полиморфизма гена

CETP выявлены значимые различия. Установлено, что у носителей генотипа B1B2 исследуемого гена были более высокие уровни ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, КА по сравнению с теми же показателями липидного спектра крови у носителей генотипа B2B2. У практически здоровых лиц — носителей B1 B1 генотипа гена *CETP* уровень КА был значимо выше по сравнению с этим показателем у носителей B2B2 генотипа, наблюдалась тенденция к более высоким уровням ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, что и у носителей B1 B2 генотипа по сравнению с этими показателями липидного спектра крови у носителей B2 B2 генотипа, однако это различие не достигло статистической значимости. Значимых различий в уровне ХС ЛПВП у практически здоровых лиц, носителей различных генотипов TaqIB полиморфизма гена *CETP*, выявлено не было (табл. 2). При оценке параметров липидного спектра у пациентов с СД2, носителей различных генотипов TaqIB полиморфизма гена белка, переносящего эфиры холестерина, значимых различий между группами, также выявлено не было (табл. 3).

Обсуждение

В результате проведения молекулярногенетического исследования было установлено, что у больных СД2 и у практически здоровых лиц, проживающих в Санкт-Петербурге, распределение генотипов и встречаемость аллелей TaqIB полиморфизма гена белка, переносящего эфиры холестерина (*CETP*), существенно не отличалось, что соответствует данным ранее проведенных исследований у больных СД2 [14].

Сравнительный анализ частоты сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД 2 типа с различными генотипами TaqIB полиморфизма гена *CETP*, имевших ОНМК в анамнезе, выявил, что носительство B1 B1 генотипа встречается чаще, чем у здоровых лиц, и ассоциировано с повышением риска развития ОНМК в 1,85 раза. Полученные результаты подтверждают данные ранее проведенных исследований о связи генотипа B1 B1 гена *CETP* с риском ОНМК у больных СД2 [15].

При сравнительной оценке параметров липидного спектра крови у пациентов с СД2 с различными генотипами полиморфных вариантов гена *CETP*

Таблица 3

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА — НОСИТЕЛЕЙ B1 B1, B1 B2, B2 B2 ГЕНОТИПОВ TAQIB ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА БЕЛКА, ПЕРЕНОСЯЩЕГО ЭФИРЫ ХОЛЕСТЕРИНА

Показатели	Генотипы			p
	B1 B1 (1)	B1 B2 (2)	B2B2 (3)	
ОХС, ммоль/л	6,06 ± 0,13 (m = 6,11) (n = 111)	6,33 ± 0,10 (m = 6,20) (n = 193)	6,22 ± 0,19 (m = 6,04) (n = 75)	p1,2 = 0,174 p1,3 = 0,810 p2,3 = 0,330
ТГ, ммоль/л	2,26 ± 0,12 (m = 1,83) (n = 105)	2,14 ± 0,09 (m = 1,86) (n = 185)	2,18 ± 0,16 (m = 1,82) (n = 70)	p1,2 = 0,475 p1,3 = 0,762 p2,3 = 0,808
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,30 ± 0,05 (m = 1,20) (n = 82)	1,34 ± 0,03 (m = 1,23) (n = 135)	1,31 ± 0,05 (m = 1,31) (n = 51)	p1,2 = 0,527 p1,3 = 0,585 p2,3 = 0,938
ХС ЛПНП, ммоль	3,69 ± 0,14 (m = 3,74) (n = 81)	3,91 ± 0,11 (m = 3,92) (n = 137)	3,85 ± 0,22 (m = 3,65) (n = 51)	p1,2 = 0,189 p1,3 = 0,957 p2,3 = 0,469
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,03 ± 0,05 (m = 0,83) (n = 105)	0,97 ± 0,04 (m = 0,84) (n = 185)	0,96 ± 0,05 (m = 0,83) (n = 69)	p1,2 = 0,475 p1,3 = 0,851 p2,3 = 0,709
КА	4,11 ± 0,24 (m = 3,65) (n = 82)	4,01 ± 0,15 (m = 3,70) (n = 135)	3,99 ± 0,25 (m = 3,61) (n = 51)	p1,2 = 0,904 p1,3 = 0,982 p2,3 = 0,818

Примечание. ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; m — медиана; n — количество практически здоровых лиц; p — уровень значимости.

значимых различий выявлено не было. Полученные данные согласуются с результатами исследования, проведенного в 2011 году Z. Rahimi и соавторами. Полученные данные противоречат результатам некоторых других исследований, в которых носительство В2 аллеля TaqIB полиморфизма гена *CETP* было связано с более высоким уровнем ХС ЛПВП по сравнению с этим показателем у носителей В1 аллеля гена *CETP* у больных СД2 [9, 14]. Различия в полученных данных могут быть обусловлены следующими обстоятельствами: в работе T. Y. Li и соавторов (2007) были обследованы только пациенты с СД2 мужского пола, в исследовании S. Siewert и соавторов (2014) количество больных СД2 составило всего 40 человек.

У практически здоровых лиц, обследованных в рамках данного исследования, носительство В1 В2 генотипа TaqIB полиморфизма гена *CETP* ассоциировано с более высокими значениями ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и КА по сравнению с этими показателями липидного спектра крови у носителей В2 В2 генотипа. Значимых различий в уровне ОХС, ХС ЛПВП у практически здоровых лиц — носителей различных генотипов TaqIB полиморфизма гена *CETP* — выявлено не было. Эти данные не согласуются с результатами исследования, проведенного K. Ikewaki и соавторами (2003), в котором носительство В2 В2 генотипа было ассоциировано с более высоким уровнем ХС ЛПВП по сравнению с данным показателем у носителей В1 В1 генотипа TaqIB полиморфизма гена *CETP*. Вместе с тем в ряде работ, как и в нашем исследовании, не было обнаружено связи между генотипами TaqIB полиморфизма гена *CETP* и уровнями липидов сыворотки крови у здоровых лиц [10, 14]. Противоречивые данные, полученные в результате этих исследований, могут быть обусловлены расовой принадлежностью. K. Ikewaki и соавторы (2003) провели исследование лиц монголоидной расы, а в наше исследование, как и у Н. В. Морозкиной и соавторов (2008) и S. Siewert и соавторов (2014), были включены люди европеоидной расы.

Выводы

1. Распределение генотипов и встречаемость аллелей TaqIB полиморфизма гена белка, переносящего эфиры холестерина (*CETP*), у больных СД2 и практически здоровых лиц, проживающих в Санкт-Петербурге, не различаются.

2. Носительство В1 В1 генотипа TaqIB полиморфизма гена *CETP* у больных СД2, перенесших ОНМК, встречалось чаще, чем у больных СД2 без цереброваскулярных осложнений и было ассо-

циировано с повышением риска развития инсульта в 1,85 раза.

3. У практически здоровых лиц — носителей В1 В2 генотипа TaqIB полиморфизма гена *CETP*, проживающих в Санкт-Петербурге, уровни ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и КА выше, чем эти показатели липидного спектра крови у носителей В2В2 генотипа.

4. Показатели липидного спектра крови у больных СД2 — носителей В1 В1, В1 В2 и В2 В2 генотипов TaqIB полиморфизма гена белка, переносящего эфиры холестерина, проживающих в Санкт-Петербурге, не различаются.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Ким М. В., Скорюкова С. А., Быстрова А. А., Баранова Е. И., Пчелина С. Н. Полиморфизм Q192R гена параксоназы 1 у больных сахарным диабетом 2 типа. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2014;2:69–72. [Kim MV, Skoryukova SA, Bystrova AA, Baranova EI, Pchelina SN. Q192R polymorphism of paraoxonase 1 gene in patients with type 2 diabetes mellitus. Uchenye Zapiski SPbGMU im. acad. I. P. Pavlova. 2014;2:69–72. In Russian].
2. Chehade JM, Gladysz M, Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes: prevalence, pathophysiology, and management. *Drugs*. 2013;73(4):327–339.
3. Schierer A, Been LF, Ralhan S, Wander GS, Aston CE, Sanghera DK. Genetic variation in cholesterol ester transfer protein, serum CETP activity, and coronary artery disease risk in Asian Indian diabetic cohort. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22(2):95–104.
4. Thompson A, Di Angelantonio E, Sarwar N, Erqou S, Saleheen D, Dullaart RP et al. Association of cholesteryl ester transfer protein genotypes with CETP mass and activity, lipid levels, and coronary risk. *J Am Med Assoc*. 2008;299(23):2777–2788.
5. Linsel-Nitschke P, Tall AR. HDL as a target in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4:193–205.
6. Shakhshneider EV, Kulikov IV, Maksimov VN, Ragino YI, Ivanova MV, Voevoda MI. CETP gene polymorphism in the caucasian population of West Siberia and in groups contrast by total serum cholesterol levels. *Bull Exp Biol Med*. 2014;157(3):364–367.
7. Zhijun Wu, Yuqing Lou, Xiaochun Qiu, Liu Y, Lu L, Chen Q, Jin W. Association of cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene polymorphism, high density lipoprotein cholesterol and risk of coronary artery disease: a meta-analysis using a Mendelian randomization approach. *BMC Medical Genetics*. 2014;15:118.
8. Ikewaki K, Mabuchi H, Teramoto T, Yamada N, Oikawa S, Sasaki J et al. Association of cholesteryl ester transfer protein activity and TaqIB polymorphism with lipoprotein variations in Japanese subjects. *Metabolism*. 2003;52(12):1564–1570.
9. Li TY, Zhang C, Asselbergs FW, Qi L, Rimm E, Hunter DJ, Hu FB. Interaction between dietary fat intake and the cholesterol ester transfer protein TaqIB polymorphism in relation to HDL-cholesterol concentrations among US diabetic men. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(5):1524–1529.

10. Морошкина Н. В., Богданова М. А., Игнатьева О. И., Бадмаева М. И., Волкова Е. В., Большакова О. О. и др. TaqIB полиморфизм гена белка, переносящего эфиры холестерина, у мужчин с ишемической болезнью сердца. Вестник Санкт-Петербургского университета. 2008;11(2):39–46. [Moroshkina NV, Bogdanova MA, Ignatieva OI, Badmaeva MI, Volkova EV, Bolshakova et al. TaqIB polymorphism of gene encoding cholesteryl ester transfer protein in males with coronary artery disease. Bulletin of St Petersburg University. 2008;11(2):39–46. In Russian].
11. Rahimi Z, Nourozi-Rad R, Vaisi-Raygani A, Saidi MR, Rahimi Z, Ahmadi R et al. Association between cholesteryl ester transfer protein TaqIB variants and risk of coronary artery disease and diabetes mellitus in the population of western Iran. Genet Test Mol Biomarkers. 2011;15 (11):813–819.
12. Abd El-Aziz TA, Mohamed RH, Hagrass HA. Increased risk of premature coronary artery disease in Egyptians with ABCA1 (R219K), CETP (TaqIB), and LCAT (4886C/T) genes polymorphism. J Clin Lipidol. 2014;8 (4):381–389.
13. Porchay-Balderelli I, Pean F, Bellili N, Jaziri R, Marre M, Fumeron F. The CETP TaqIB polymorphism is associated with the risk of sudden death in type 2 diabeti patients. Diabetes Care. 2007;30 (11):2863–2867.
14. Siewert S, Gonzalez II, Lucero RO, Ojeda MS. Association of cholesteryl ester transfer protein genotypes with paraoxonase-1 activity, lipid profile and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. J Diabet Invest. 2014;10:3–11.
15. Kawasaki I, Tahara H, Emoto M, Shoji T, Nishizawa Y. Relationship between TaqIB cholesteryl ester transfer protein gene polymorphism and macrovascular complications in Japanese patients with type 2 diabetes. Diabetes. 2002;51:871–874.

Информация об авторах:

Ким Марина Владимировна — врач-эндокринолог 2-го эндокринологического отделения ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России;

Скорюкова Светлана Анатольевна — соискатель ученой степени кандидата медицинских наук кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Быстрова Анна Андреевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Баранова Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Пчелина Софья Николаевна — доктор биологических наук, заведующая лабораторией высокотехнологичных методов молекулярного анализа ДНК отдела молекулярно-генетических технологий научно-исследовательского центра ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information:

Marina V. Kim, MD, Endocrinologist, 2nd Endocrinology Department, Federal North-West Medical Research Centre;

Svetlana A. Skoryukova, MD, PhD student, Department of Internal Diseases #1 with the courses of endocrinology, cardiology and functional diagnostics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Anna A. Bystrova, MD, PhD, Assistant, Department of Internal Diseases #1 with the courses of endocrinology, cardiology and functional diagnostics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Elena I. Baranova, MD, PhD, MDs, Professor, Department of Internal Diseases #1 with the courses of endocrinology, cardiology and functional diagnostics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Sofya N. Pchelina, Doctor of Biological Sciences, Head, Laboratory of High-Tech Methods of Molecular DNA Analysis of Molecular Genetic Technology Research Center, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.

ГИПЕРТОНИЯ И ИЗБЫТОЧНЫЙ ВЕС: ДОКАЗАННЫЙ ВЫБОР – **Физиотенз®**



Улучшает чувствительность
тканей к инсулину у пациентов
с ожирением,
инсулинорезистентностью
и артериальной гипертензией²



Эффективен
в случаях резкого
повышения АД³



Эффективно
контролирует АД
в течение 24 часов¹

ФИЗИОТЕНЗ®

МНН: моксонидин.

Регистрационный номер: ПН015691/01

Фармакодинамика: Моксонидин является гипотензивным средством с центральным механизмом действия. Моксонидин улучшает на 21% индекс чувствительности к инсулину (в сравнении с плацебо) у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и умеренной степенью артериальной гипертензии. **Показания к применению:** артериальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; синдром слабости синусового узла; выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) покоя менее 50 уд./мин.); атриовентрикулярная блокада 2-й или 3-й степени; острая и хроническая сердечная недостаточность; период лактации; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы; возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности). **С осторожностью.** Необходимо соблюдать особую осторожность при применении моксонидина у пациентов с атриовентрикулярной блокадой I степени (риск развития брадикардии); тяжелым заболеванием коронарных сосудов и нестабильной стенокардией (опыт применения недостаточен); почечной недостаточностью. Моксонидин противопоказан при атриовентрикулярных блокадах II и III степени. **Беременность и период лактации.** Беременность: клинические данные о применении Физиотенза® у беременных отсутствуют. В ходе исследований на животных было установлено эмбриотоксическое действие препарата. Физиотенз® следует назначать беременным, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. **Период лактации:** моксонидин проникает в грудное молоко и поэтому не должен назначаться во время кормления грудью. При необходимости применения Физиотенза® в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. **Способ применения и дозы:** внутрь, независимо от приема пищи. В большинстве случаев начальная доза препарата Физиотенз® составляет 0,2 мг в сутки. Максимальная разовая доза составляет 0,4 мг. Максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 0,6 мг. Необходима индивидуальная коррекция суточной дозы в зависимости от переносимости пациентом проводимой терапии. Коррекция дозы для пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. Начальная доза для пациентов, находящихся на гемодиализе - 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза может быть увеличена до 0,4 мг в сутки. Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется осторожный подбор дозы, особенно в начале лечения. Начальная доза должна составлять 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза препарата может быть увеличена максимум до 0,4 мг для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК более 30 мл/мин, но менее 60 мл/мин) и 0,3 мг для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин). **Побочное действие:** головная боль, головокружение (вертиго), сонливость; сухость во рту; диарея, тошнота, рвота, диспепсия; кожная сыпь, зуд; бессонница; боль в спине; астения. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Передозировка:** имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода когда одновременно применялись дозы до 19,6 мг. Специфического антидота не существует. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Совместное применение моксонидина с другими гипотензивными средствами приводит к аддитивному эффекту. **Особые указания.** В постмаркетинговом наблюдении зафиксированы случаи атриовентрикулярной блокады различной степени тяжести у пациентов, принимающих моксонидин. Связь между приемом препарата Физиотенз® и замедлением атриовентрикулярной проводимости не может быть полностью исключена. Таким образом, при лечении пациентов с вероятной предрасположенностью к развитию атриовентрикулярной блокады рекомендуется соблюдать осторожность. При необходимости отмены одновременно принимаемых бета-адреноблокаторов и препарата Физиотенз® сначала отменяют бета-адреноблокаторы и лишь через несколько дней Физиотенз®. В настоящее время нет подтверждений того, что прекращение приема препарата Физиотенз® приводит к повышению АД. Однако не рекомендуется прекращать прием препарата Физиотенз® резко, вместо этого следует постепенно уменьшать дозу препарата в течение двух недель. **Влияние на способность к вождению автомобиля и к управлению машинами и механизмами.** Имеются сообщения о сонливости и головокружении в период лечения моксонидином. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению.**

ИМП от 28.08.2014



Abbott
A Promise for Life

125171 г. Москва, Ленинградское шоссе,
дом 16а, строение 1,
бизнес-центр «Метрополис».
Тел. +7 (495) 258 42 80
www.abbott-russia.ru

1. Kupperts HE et al. J.Hypertens 1997;15:93-97
2. Инструкция по медицинскому применению препарата от от 14.03.2014 г.
3. Руксин В.В. Скорая медицинская помощь, 2, 2009. С. 5-34

Лечение больного артериальной гипертензией высокого риска: нужна ли антиагрегантная терапия?

Л. О. Минушкина, Н. М. Савина

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Учебно-научный медицинский центр»
Управления делами Президента Российской Федерации,
Москва, Россия

Контактная информация:

Минушкина Лариса Олеговна,
кафедра терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ, ул. Алябьева, д. 7/33, Москва, Россия, 121309.
Тел.: +7(499)146-41-51.
Факс: +7(499)144-16-34.
E-mail: minushkina@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
02.03.15. и принята к печати 28.03.15.*

Резюме

В настоящем обзоре представлены данные о проблемах назначения ацетилсалициловой кислоты (АСК) в широкой клинической практике. Наиболее спорным является вопрос о назначении антитромбоцитарных препаратов с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Имеющиеся клинические рекомендации в отношении необходимости назначения препаратов АСК противоречивы. Показано, что это наиболее часто назначаемый в рутинной практике антитромбоцитарный препарат. Частота применения его растет. Приведены данные клинических исследований и основных метаанализов об эффективности и безопасности назначения АСК у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), при нарушении функции почек, а также различия эффективности в зависимости от пола и возраста больных. Рассмотрены дополнительные критерии высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, а также основные клинические рекомендации, касающиеся возможностей назначения АСК у больных АГ и СД. Широкое применение АСК особенно актуализирует задачу оценки риска осложнений антитромбоцитарной терапии и поиск возможных путей их профилактики. Приведены данные об основных группах риска развития желудочно-кишечных кровотечений. Описаны основные профилактические подходы, касающиеся назначения различных лекарственных форм АСК, дополнительной терапии блокаторами секреции, проведения эрадикационной терапии.

Ключевые слова: первичная профилактика, ацетилсалициловая кислота, желудочно-кишечные кровотечения.

Для цитирования: Минушкина Л. О., Савина Н. М. Лечение больного артериальной гипертензией высокого риска: нужна ли антиагрегантная терапия? Артериальная гипертензия. 2015;21(2):190–196.

Treatment of patient with high-risk hypertension: do we need antiplatelet therapy?

L. O. Minushkina, N. M. Savina

Federal State Institution «Educational Scientific Medical Center» of the Administrative office of the President of Russian Federation, Moscow, Russia

Corresponding author:

Larisa O. Minushkina,
Federal State Institution «Educational Scientific Medical Center» of the Administrative Office of the President of Russian Federation, 7/33 Alyabieva str., Moscow, 121309 Russia.
Phone: +7(499)146-41-51.
Fax: +7(499)144-16-34.
E-mail: minushkina@mail.ru

Received 02 March 2015;
accepted 28 March 2015.

Abstract

This review summarizes the main problems of acetylsalicylic acid (ASA) use in clinical practice. The prescription of antiplatelet therapy for primary cardiovascular prevention is the most controversial. The available clinical guidelines are contradictory. Antiplatelet drugs are the most commonly prescribed medication in routine practice, and the rates are growing. The article reviews the data of clinical trials and basic meta-analysis on the effectiveness and safety of ASA in patients with hypertension (HTN), diabetes mellitus (DM), renal dysfunction, as well as age- and gender-associated differences. Additional criteria are considered in high-risk patients. A special attention is paid to the main clinical recommendations regarding the use of ASA in patients with HTN and DM. Common use of ASA increases the risk of complications and requires the search for possible preventive approaches. Thus, the main risk groups for gastrointestinal bleeding are listed. Moreover, the main preventive approaches regarding the various forms of ASA, the use of adjunctive therapy by secretion blockers and eradication therapy are discussed.

Key words: primary prevention, acetylsalicylic acid, gastrointestinal hemorrhage.

For citation: Minushkina LO, Savina NM. Treatment of patient with high-risk hypertension: do we need antiplatelet therapy? *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(2):190–196.

Введение

Лечение низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (АСК) (в монотерапии или в комбинации с другими антитромбоцитарными препаратами) на сегодняшний день является основой вторичной профилактики при ишемической болезни сердца. Длительная терапия низкими дозами АСК рекомендована пациентам со стабильной ишемической болезнью сердца, пациентам, перенесшим острый коронарный синдром с подъемом и без подъема сегмента ST, после реваскуляризации [1–3]. Необходимость применения АСК с целью первичной

профилактики сердечно-сосудистых осложнений вызывает много вопросов. Имеющиеся в настоящее время рекомендации противоречивы. Так, например, в рекомендациях Американского колледжа кардиологов по первичной профилактике проблема антитромбоцитарной терапии не рассматривается [4]. Однако в Рекомендациях по первичной и вторичной профилактике 2012 года Американского торакального общества содержится положение о необходимости назначения АСК в дозе 75–100 мг лицам старше 50 лет [5]. Европейское общество кардиологов не рекомендует рутинное применение

АСК для первичной профилактики [6], но выделяет определенные группы больных среди пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД), для которых назначение АСК может быть полезным [7, 8]. Британские рекомендации по ведению больных АГ оговаривают обоснованность назначения низких доз АСК (75 мг) только больным старше 50 лет с риском развития сердечно-сосудистых событий свыше 20 % за 10 лет [9].

Доказательная база назначения АСК

Имеющиеся в настоящее время клинические рекомендации основываются чаще всего на результатах метаанализов завершенных на сегодняшний день исследований.

Применению АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий было посвящено более 10 больших исследований. Эти исследования существенно различались по протоколу, использованным дозам АСК, первичным конечным точкам. Лишь в двух исследованиях (PHS и BDT) использовались достаточно высокие дозы АСК (325 и 500 мг). В остальных случаях применялись низкие дозы — 75–100 мг/сут. Срок наблюдения, как правило, был достаточно длительным — более 3 лет в большинстве исследований. Результаты лечения в разных исследованиях существенно отличаются. Известно и несколько больших метаанализов исследований эффективности АСК в первичной профилактике. Так, метаанализ S. R. Seshasai и соавторов (2012) выявил существенное снижение риска основных сердечно-сосудистых событий на 15 % и риска смертности на 14 % [10]. В систематическом метаанализе, опубликованном в 2013 году, на материале 2572 исследований и 22 обзоров показано снижение общей смертности на 6 %, основных сердечно-сосудистых событий — на 10 %, ишемической болезни сердца — на 15 %. При этом отмечался значимый рост риска развития осложнений, прежде всего геморрагических — желудочно-кишечных кровотечений до 37 %, больших кровотечений на 52 %, геморрагических инсультов на 32–38 %. Не было показано существенного снижения риска сосудистых осложнений у больных СД. У пациентов старше 80 лет, напротив, эффективность АСК в первичной профилактике оказалась достаточно высокой. Отмечено снижение риска осложнений до 15 % [11]. С другой стороны, у пожилых пациентов в проспективном открытом исследовании JPPP (The Japanese Primary Prevention Project), проводившемся в японской популяции, не показано снижения риска смертности. Всего в этом исследовании участвовали 14 464 больных от 60 до 85 лет, получавших 100 мг АСК в кишечнорастворимой оболочке

или не получавших АСК. Больные наблюдались 6,5 лет. Сердечно-сосудистая смертность в разных группах существенно не отличалась. В группе АСК зарегистрировано существенно меньшее число нефатальных инфарктов миокарда и транзиторных ишемических атак. В группе лиц, не получавших АСК, было меньше внутричерепных геморрагий [12].

Согласно основным трем метаанализам, риск желудочно-кишечных кровотечений оказывается достаточно высоким, чтобы нивелировать эффективность АСК по профилактике основных сердечно-сосудистых событий [10, 13, 14]. Применение АСК имеет различную эффективность у мужчин и женщин. У мужчин отмечается преимущественно снижение коронарных событий, а у женщин — церебральных. Механизм этих различий неизвестен [14].

Показания к назначению АСК при АГ

Наличие двух противоречивых тенденций — снижение риска сосудистых событий и рост риска кровотечений — заставляет уточнять показания к назначению АСК, сужать их так, чтобы выявить те группы пациентов, где терапия АСК наиболее оправдана и польза от назначения препарата превышает риски осложнений. Наиболее конкретные рекомендации сформулированы Европейским обществом кардиологов и Европейским обществом по гипертензии. Они предусматривают назначение АСК больным с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, а также при снижении функции почек при условии хорошего контроля за артериальным давлением [7]. Выделение именно этих групп больных базируется на результатах субанализа исследования HOT. В этом исследовании участвовало 18 750 больных АГ. Одной из задач исследования была оценка эффективности терапии АСК в дозе 75 мг/сут для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Было показано снижение риска всех сердечно-сосудистых событий на 15 % и инфаркта миокарда на 36 %. Однако риск кровотечений увеличивался в 1,65 раза. По данным субанализа наибольшая эффективность выявлена при применении АСК у больных с уровнем креатинина выше 1,3 мг/дл, артериальным давлением выше 180/107 мм рт. ст. и у пациентов с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. При этом в указанных группах не наблюдается значимого увеличения риска кровотечений [15].

Среди всех больных, включенных в исследование HOT, у 3619 больных скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была ниже 60 мл/мин/1,73 м².

Отдельно были проанализированы параметры эффективности и безопасности назначения АСК в группах со СКФ больше 60; 45–59 и ниже 45 мл/мин/1,73 м². Риск основных значимых сердечно-сосудистых событий уменьшался в этих группах соответственно на 9 % (95-процентный доверительный интервал, ДИ — 9–24 %), 15 % (95-процентный ДИ — 17–39 %) и 66 % (95-процентный ДИ — 33–83 %). Различия в снижении риска оказались статистически значимыми. Общая смертность снизилась соответственно на 0, 11 и 49 % (различия значимы). Риск кровотечений значимо возрастал при снижении СКФ и составил 1,52, 1,70 и 2,8. Однако у больных с СКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м² при лечении в течение 3,5 года прием 75 мг АСК позволял предотвратить 76 сердечно-сосудистых событий, хотя и увеличивал риск кровотечений на 27 случаев. Таким образом, при снижении СКФ эффективность АСК существенно превышала геморрагические риски [16].

Следовательно, АСК может принести дополнительный эффект только у больных с достаточно высоким сердечно-сосудистым риском. При этом имеющиеся шкалы оценки риска учитывают, как правило, ограниченный набор факторов риска и не содержат признаков поражения органов-мишеней при АГ. У больных с хронической болезнью почек, гипертрофией миокарда левого желудочка, сосудистыми поражениями риск может отличаться от табличного. Иллюстрацией дополнительной эффективности АСК у больных с ГЛЖ может быть, например, субанализ данных исследования LIFE: 22 % больных в группе лозартана и 21 % в группе атенолола получали АСК при включении в исследование. В группе атенолола различий в эффективности терапии с добавлением АСК и без АСК не получено. В группе лозартана среди больных, не получавших АСК, риск первичной комбинированной конечной точки снижался на 13 %, а при сочетании с АСК — на 32 %, и различия в зависимости от приема АСК достигли статистической значимости. Также существенно меньшим в группе, получавшей АСК и лозартан, оказался риск инфаркта миокарда [17].

В качестве дополнительного критерия, позволяющего выделить группу больных с показаниями к назначению АСК с целью первичной профилактики, может быть использован, например, индекс коронарного кальция. Такие результаты были получены при анализе данных исследования Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Проанализированы данные 4229 больных без СД, не получавших при включении в исследование АСК. Оказалось, что при индексе коронарного кальция выше 100 польза

от назначения АСК существенно превышает риск кровотечений, причем и у больных с высоким риском по Фрамингемской шкале, и у больных с риском менее 10 %. У больных с индексом коронарного кальция менее 100 геморрагический риск от назначения АСК оказался выше, чем потенциальное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений [18].

Назначение АСК у больных СД

У больных СД назначение АСК с целью первичной профилактики также остается спорным. Так, в исследовании JPAD, проведенном в Японии, 2539 больных СД без сердечно-сосудистых осложнений были рандомизированы в группы приема АСК в дозе 81–100 мг в сутки или плацебо. Анализ четырехлетнего наблюдения проводился в 2 группах в зависимости от риска. Учитывались такие дополнительные факторы риска, как курение, дислипидемия, АГ, отягощенный семейный анамнез. Ни в группе высокого, ни в группе низкого риска развития осложнений прием АСК не привел к значимому снижению частоты сердечно-сосудистых событий. Частота кровотечений на фоне приема низких доз АСК также существенно не возрастала [19]. При дополнительном анализе результатов исследования оказалось, что среди больных с повышением С-реактивного белка выше 0,1 мг/дл риск cerebrovasкулярных событий был существенно выше, чем у больных с низким уровнем С-реактивного белка. Однако именно в этой группе назначение АСК приводило к существенному снижению риска инсультов [20]. По данным метаанализа 3 основных исследований (JPAD, POPADAD и ETDRS), где АСК использовалась в качестве средства первичной профилактики у больных СД, отмечено снижение риска всех сердечно-сосудистых событий на 9 %. Именно поэтому применение низких доз АСК у больных СД должно базироваться на индивидуальной оценке риска. Соотношение «риск-польза» склоняется в сторону преимущества лишь у больных с высоким дополнительным риском. Так, например, Американская диабетологическая ассоциация предлагает назначать АСК больным СД с риском сердечно-сосудистых осложнений выше 10 % за 10 лет. К этой группе относятся пациенты с СД 1 и 2 типов — мужчины старше 50 лет и женщины старше 60 лет, имеющие хотя бы 1 дополнительный фактор риска (АГ, дислипидемия, отягощенный семейный анамнез, курение, альбуминурия) [21].

АСК в реальной клинической практике

Хотя применение АСК в первичной профилактике показано только больным высокого риска, АСК

остается наиболее часто назначаемым в рутинной практике антитромбоцитарным препаратом. При опросе пациентов 2 семейных клиник Канады оказалось, что лица старше 50 лет в 39% случаев регулярно получают АСК, причем 53% пациентов получают АСК для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений и 46% — с целью вторичной профилактики. Частота назначения АСК повышается с возрастом. В возрастной группе 50–59 лет АСК получают 24% пациентов, в возрасте 70–79 лет — 48%. С возрастом увеличивается пропорция больных, получающих АСК для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений [22]. При анализе 131050 электронных карт больных, наблюдавшихся врачами общей практики в США в период с 2008 по 2011 годы, оказалось, что доля больных, получающих АСК в рамках первичной профилактики осложнений, растет, несмотря на то, что польза от назначения АСК всем пациентам с АГ, СД, дислипидемией не является доказанной [23]. В рамках национального американского регистра NHANES была изучена необходимость в назначении АСК с целью первичной профилактики у лиц в возрасте 45–79 лет. Показания к назначению АСК определялись на основании рекомендаций, действовавших в 2011–2012 году. Оказалось, что, согласно рекомендациям, АСК должна была быть назначена 34% мужчин и 42% женщин. Потребность в АСК оказалась выше среди больных СД (63%) и лиц в возрасте от 65 до 79 лет (52%) [24].

При опросе 3435 лиц, наблюдавшихся семейными врачами США в 2011–2012 годах, оказалось, что даже при отсутствии у больного диагностированной ишемической болезни сердца врачи часто рекомендуют прием АСК. Среди лиц с высоким риском (10% и более по Фрамингемской шкале) прием АСК был рекомендован 40,9% больных, 79% соблюдали рекомендации врача. Среди лиц низкого риска врачи рекомендовали АСК 26% больных, 76% которых соблюдали назначения [25].

Безопасность назначения АСК

Широкое применение АСК делает особенно актуальной задачу оценки риска осложнений антитромбоцитарной терапии и поиск возможных путей профилактики этих осложнений.

В большинстве имеющихся руководств рекомендуется назначение АСК в дозе 75–100 мг. Прием любых доз АСК сопровождается увеличением риска поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), причем с увеличением дозы препарата риск появления поражений ЖКТ возрастает. При анализе частоты кровотечений у больных, получавших 75, 150 и 300 мг АСК, было показано, что

риск осложнений возрастал в 2,3, 3,3 и 3,9 раза соответственно. Кровотечения чаще развивались в начале приема АСК. Существенное увеличение риска отмечалось при одновременном приеме АСК с другими нестероидными противовоспалительными средствами [26]. К основным факторам риска развития поражений ЖКТ при терапии АСК относятся: наличие пептических язв и кровотечений в анамнезе, возраст больных старше 65 лет, одновременное употребление алкоголя и табака, сопутствующее применение кортикостероидов, антитромбоцитарных или антикоагулянтных препаратов и антидепрессантов из группы ингибиторов обратного захвата серотонина, а также наличие инфицированности *Helicobacter Pylori* (Нр-инфекция) [27]. Для больных высокого риска могут быть рассмотрены дополнительные меры по обеспечению безопасности терапии АСК.

В качестве одной из возможных мер часто рассматривается замена АСК на клопидогрел. Однако это не делает лечение более безопасным с точки зрения риска развития желудочно-кишечных кровотечений. Эффективное повышение безопасности терапии АСК в большей степени может быть достигнуто назначением блокаторов протонной помпы. Известно 2 рандомизированных исследования, в которых больные, перенесшие кровотечения на фоне терапии АСК, рандомизировались в группу терапии АСК в сочетании с ингибиторами протонной помпы или в группу лечения клопидогрелом. В одном из исследований проводилась диагностика Нр-инфекции и эрадикация перед возобновлением антитромбоцитарной терапии. Оказалось, что риск повторных эпизодов желудочно-кишечных кровотечений существенно ниже у больных, получавших АСК и эзомепразол, а все эпизоды «больших» кровотечений были зарегистрированы в группе, получавшей клопидогрел [28, 29]. По данным некоторых исследований с проведением эндоскопического контроля, среди больных с симптомами диспепсии на фоне применения клопидогрела тяжесть поражений ЖКТ и выраженность геморрагических проявлений выше, чем у больных, принимающих АСК [30].

Другим подходом к профилактике поражений ЖКТ при лечении АСК является использование «защищенных» лекарственных форм АСК. К ним относят кишечнорастворимые и буферные формы, в которых АСК сочетается с невсасывающимися антацидами. Безопасность этих форм АСК была проанализирована в большом систематическом анализе базы данных электронных карт больных, выполненном в Японии М. Takada. Всего при анализе данных за 2005–2011 годы было выявлено более

120 тысяч больных, получавших кишечнорастворимые формы, и почти 20 тысяч больных, получавших буферные формы АСК. У больных, принимавших кишечнорастворимые препараты, существенно выше была потребность в сопутствующем назначении ингибиторов протонной помпы. Существенно повышался риск развития эрозивных, язвенных поражений верхних отделов ЖКТ и желудочно-кишечных кровотечений [31].

Для больных с факторами риска желудочно-кишечных кровотечений особенно важен выбор наиболее безопасной формы АСК. Особенный интерес представляет собой фармакологическая форма, сочетающая малую дозу АСК (75 мг) и невсасывающийся антацид — гидроокись магния (препарат Кардиомагнил, Takeda, Япония). Показано, что такая форма АСК не уступает по влиянию на агрегацию тромбоцитов АСК в незащищенных или кишечнорастворимых формах [32]. Частота осложнений верхних отделов ЖКТ при этом на фоне использования Кардиомагнила меньше, чем при использовании кишечнорастворимой формы АСК [33].

Заключение

Таким образом, в настоящее время показания к назначению АСК с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений базируется на оценке соотношения «риск-польза». При этом для групп больных с наиболее высоким риском осложнений необходимо выбирать наиболее безопасные формы препарата, обеспечивающие минимизацию риска осложнений терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья опубликована при поддержке компании Takeda (Япония).

Список литературы / References

- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949–3003.
- Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Badano LP, Blömsström-Lundqvist C, Borger MA et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569–2619.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H et al. European Society of Cardiology. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2012;13(3):171–228.
- Andrus B, Lacaille D. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(2):2886.
- Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Guterman DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coello P et al. Primary and secondary

prevention of cardiovascular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e637S–e668S.

6. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635–1701.

7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press*. 2014;23(1):3–16.

8. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD — summary. *Diab Vasc Dis Res*. 2014;11(3):133–173.

9. Jaques H. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE guideline on hypertension. *Eur Heart J*. 2013;34(6):406–8.

10. Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethcott S, Ergou S, Sattar N, Ray KK. Effect of aspirin on vascular and non-vascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012;172(3):209–16.

11. Sutcliffe P, Connock M, Gurung T. Aspirin for prophylactic use in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic review and overview of reviews *Health Technology Assessment*. 2013;17(43):2–4.

12. Berger JS, Lala A, Krantz MJ, Baker GS, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2011;162(1):115–24.

13. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849–60.

14. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, Uchiyama S, Yamazaki T, Oikawa S et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc*. 2014;312(23):2510–2520.

15. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2002;20(11):2301–2307.

16. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(12):956–965.

17. Fossum E, Dahlof B, Kjeldsen SE, Devereux RB, Julius S, Snapinn SM. The interaction between aspirin and losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. a losartan intervention for endpoint reduction (LIFE) substudy. *J Hypertens*. 2003;21(4): S118.

18. Miedema MD, Duprez DA, Misialek JR, Blaha MJ, Nasir K, Silverman MG et al. Use of coronary artery calcium testing to guide aspirin utilization for primary prevention: estimates from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7(3):453–460.

19. Okada S, Morimoto T, Ogawa H, Sakuma M, Soejima H, Nakayama M et al. Effect of low-dose aspirin on primary prevention of cardiovascular events in Japanese diabetic patients at high risk. *Circ J*. 2013;77(12):3023–3028.

20. Soejima H, Ogawa H, Morimoto T, Nakayama M, Okada S, Sakuma M et al. Aspirin possibly reduces cerebrovascular events in type 2 diabetic patients with higher C-reactive protein level: subanalysis from the JPAD trial. *J Cardiol*. 2013;62(3):165–170.
21. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2014. *Diabetes Care*. 2014;37(1): S14–S80.
22. Kolber M, Sharif N, Marceau R, Szafran O. Family practice patients' use of acetylsalicylic acid for cardiovascular disease prevention *Can Fam Physician*. 2013;59:55–61.
23. Hissett J, Folks B, Coombs L, Leblanc W, Pace WD. Effects of changing guidelines on prescribing aspirin for primary prevention of cardiovascular events. *J Am Board Fam Med*. 2014;27(1):78–86.
24. Fiscella K, Winters PC, Mendoza M, Noronha GJ, Swanger CM, Bisognano JD et al. Do clinicians recommend aspirin to patients for primary prevention of cardiovascular disease? *J Gen Intern Med*. 2015;30(2):155–160.
25. Mainous AG, Tanner RJ, Shorr RI, Limacher MC. Use of aspirin for primary and secondary cardiovascular disease prevention in the United States, 2011–2012. *J Am Heart Assoc*. 2014;3 (4). pii: e000989. doi: 10.1161/JAHA.114.000989.
26. Weil J, Colin-Jones D, Langman M, Lawson D, Logan R, Murphy M et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *Br Med J*. 1995;310(6983):827–30.
27. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: add an anti-ulcer drug for patients at high risk only. Always limit the dose and duration of treatment with NSAIDs. *Prescribe Int*. 2011;20(119):216–219.
28. Chan FK, CHing JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med*. 2005;352 (3):238–244.
29. Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hung WK, Loo CK et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(7):860–865.
30. Tsai TJ, Lai KH, Hsu PI, Hsu PI, Tsai WL, Tsai TJ et al. Upper gastrointestinal lesions in patients receiving clopidogrel antiplatelet therapy. *J Formos Med Assoc*. 2012;111(12):705–710.
31. Takada M, Fujimoto M, Hosomi K. Difference in risk of gastrointestinal complications between users of enteric-coated and buffered low-dose aspirin. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2014;52 (3):181–91.
32. Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты. *Клиническая фармакология и терапия*. 2004;13(3):40–43. [Barkagan ZS, Kotovshchikova EF. Comparative analysis of the main and side effects of different forms of acetylsalicylic acid. *Clinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* = Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2004;13 (3):40–43. In Russian].
33. Яковенко Э.П., Краснолобова Л.П., Яковенко А.В., Агафонова Н.А., Иванов А.Н., Богомолова Е.А. и др. Влияние препаратов АСК на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2013;12(3):145–150. [Yakovenko EP, Krasnolobova LP, Yakovenko AV, Agafonova NA, Ivanov AN, Bogomolova EA et al. Influence of drugs on the ASA morphofunctional state of gastric mucosa in cardiac patients elderly. *Heart: the magazine for practicing physicians*. 2013;12(3):145–150. In Russian].

Информация об авторах:

Минушкина Лариса Олеговна — профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ;

Савина Надежда Михайловна — доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ.

Author information:

Larisa O. Minushkina, MD, PhD, Professor, Department of Internal Medicine, Cardiology and Functional Diagnostic with Nephrology Course, Federal State Institution «Educational Scientific Medical Center» of the Administrative Office of the President of Russian Federation;

Nadezhda M. Savina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Cardiology and Functional Diagnostic with Nephrology Course, Federal State Institution «Educational Scientific Medical Center» of the Administrative Office of the President of Russian Federation.

Применение препарата «Нолипрел А Би-форте» у мужчин пожилого возраста с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией

Е. В. Козлов¹, М. М. Петрова¹, Е. В. Деревянных¹,
Е. И. Харьков¹, Р. А. Яскевич¹,
Ю. А. Згура¹, Т. В. Захарова²

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

² Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Норильская межрайонная поликлиника № 1», Норильск, Россия

Контактная информация:

Козлов Евгений Вячеславович,
кафедра пропедевтики внутренних бо-
лезней ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф.
В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава
России, ул. Курчатова, д. 17, Красноярск,
Россия, 660041.
Тел.: +7(391)246-93-70.
E-mail: kev-pulmonolog@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
12.02.15 и принята к печати 06.04.15.*

Резюме

Актуальность. Хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) и артериальную гипертензию (АГ) сближают различные ассоциированные факторы, играющие важную роль в течении и прогрессировании каждого из этих двух заболеваний. В пользу «пульмогенных» механизмов АГ у больных ХОБЛ может свидетельствовать развитие АГ через несколько лет после первых клинических проявлений ХОБЛ, а также связь между подъемами артериального давления (АД) и обострением легочного заболевания с усилением бронхиальной обструкции, усугублением гипоксемии. **Материалы и методы.** В проведенном исследовании основную группу составили 30 пациентов мужского пола (средний возраст $62,4 \pm 4,2$ года), страдающих ХОБЛ в сочетании с АГ, группу контроля — 30 мужчин (средний возраст $63,7 \pm 3,9$ года) с АГ. При ХОБЛ в сочетании с АГ статистически значимо чаще встречался прогностически неблагоприятный суточный профиль артериального давления (АД) «night-peakers» по сравнению с группой контроля, что является дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда и мозговой инсульт. В настоящее время продолжается поиск комбинаций антигипертензивных препаратов, не оказывающих влияния на бронхиальную проходимость и обладающих длительным антигипертензивным эффектом при однократном приеме, что может способствовать улучшению комплаентности пациентов и снижению риска развития осложнений. Исследуемым препаратом был «Нолипрел А Би-форте», который состоит из комбинации периндоприла аргинина в дозе 10 мг и индапамида 2,5 мг. **Результаты.** Применение препарата «Нолипрел А Би-форте» при однократном ежедневном приеме в исследуемых группах приводило к существенному снижению и стабилизации АД по результатам суточного мониторинга АД. Тяжелых нежелательных явлений при применении данного препарата зарегистрировано не было.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления.

Для цитирования: Козлов Е. В., Петрова М. М., Деревянных Е. В., Харьков Е. И., Яскевич Р. А., Згура Ю. А., Захарова Т. В. Применение препарата «Нолипрел А Би-форте» у мужчин пожилого возраста с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(2):197–205.

Efficiency of “Noliprel A Bi-forte” in male elderly population with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant hypertension

E. V. Kozlov¹, M. M. Petrova¹, E. V. Derevyannykh¹,
E. I. Kharkov¹, R. A. Yaskevich¹,
Yu. A. Zgura¹, T. V. Zakharova²

¹Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

²Norilskaya Interdistrict Polyclinic № 1, Norilsk, Russia

Corresponding author:

Evgene V. Kozlov,
Department of Propedeutics of Internal
Diseases and Therapy, Krasnoyarsk State
Medical University, 17 Kurchatov street,
Krasnoyarsk, 660041 Russia.
Phone: +7(391)246–93–70.
E-mail: kev-pulmonolog@mail.ru

Received 12 February 2015;
accepted 06 April 2015.

Abstract

Background. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and hypertension (HTN) are linked to each other by different associated factors which are playing an important role in their clinical course and progression. “Pulmonogenic” mechanisms of HTN in COPD are discussed due to the frequent onset of HTN few years after the first clinical presentations of COPD and due to the association between blood pressure (BP) elevation and exacerbation of pulmonary disease with progression of bronchial obstruction and hypoxemia worsening. **Design and methods.** Our study group consisted of 30 male patients (mean age $62,4 \pm 4,2$ years) with COPD and concomitant HTN. The control group was formed by 30 male hypertensive patients (mean age $63,7 \pm 3,9$ years). The higher rate of patients with concomitant COPD and HTN demonstrated adverse BP daily profile «night-peakers» than in control group. This might be an additional risk factor for cardiovascular complications such as a myocardial infarction and a brain stroke. The search for combinations of antihypertensive drugs not influencing the bronchial patency and having longer antihypertensive effect duration is ongoing in order to reduce the risk of complications. In our study “Noliprel A Bi-Forte” was an investigational drug (Perindopril Arginine 10 mg and Indapamide 2,5 mg). Administration of a single dose “Noliprel A Bi-Forte” led to a reliable BP decrease and stabilization according to the results of daily BP monitoring. Serious adverse effects were not registered during the study.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, daily blood pressure monitoring

For citation: Kozlov EV, Petrova MM, Derevyannykh EV, Kharkov EI, Yaskevich RA, Zgura YuA, Zakharova TV. Efficiency of “Noliprel A Bi-forte” in male elderly population with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(2):197–205.

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и артериальная гипертензия (АГ) в развитых странах среди взрослого населения остаются

наиболее распространенными заболеваниями [1–3]. Ряд авторов указывает на развитие у пациентов с ХОБЛ системной АГ, частота возникновения которой у хронических пульмонологических больных

достигает 76,3% [4, 5]. Подобная коморбидность имеет практическую значимость для врачей пульмонологического и кардиологического профиля.

Основным требованием к гипотензивному препарату у пациентов при сочетании ХОБЛ и АГ является отсутствие негативного влияния на бронхиальную проходимость, а также предупреждение и уменьшение проявлений сердечной недостаточности. В настоящее время разработаны базисные схемы лечения ХОБЛ и АГ. Однако продолжается разработка новых антигипертензивных препаратов, их комбинаций для достижения целевых уровней артериального давления (АД) и профилактики таких тяжелых осложнений, как мозговой инсульт и инфаркт миокарда [6], а также увеличения приверженности лечению за счет уменьшения количества принимаемых лекарств и увеличения продолжительности антигипертензивного действия.

Современным высокоинформативным методом, дающим важную информацию для комплексной оценки клинического состояния и эффективности проводимой терапии у больных АГ, признано точное мониторирование АД (СМАД) [5, 7].

Цель исследования — оценить эффективность антигипертензивной терапии и влияние на вариабельность суточного профиля АД у пациентов с ХОБЛ в сочетании с АГ на фоне приема препарата «Нолипрел А Би-форте» (периндоприл + индапамид 10/2,5 мг).

Материалы и методы

Набор пациентов осуществлялся в пульмонологическом и кардиологическом отделениях на базе КГБУЗ КМК БСМП им Н. С. Карповича г. Красно-

ярска. Все пациенты мужского пола были разделены на 2 группы: основную группу составили 30 человек (средний возраст $62,4 \pm 4,2$ года) с ХОБЛ в сочетании с АГ, контрольную группу — 30 человек (средний возраст $63,7 \pm 3,9$ года) с АГ. Группы были сопоставимы по возрасту. В исследование включены пациенты, страдающие ХОБЛ средней степени тяжести (II стадии, согласно критериям GOLD, 2011) в фазе обострения заболевания, принимающие базисную терапию, включающую β -2 агонисты пролонгированного и по требованию — короткого действия. Всем больным были проведены: общий клинический осмотр, спирометрия по стандартам ATS/ERS аппаратом «Super spiro» (Micro Medical Ltd, Великобритания), СМАД аппаратом «МнСДП-2» (Россия) в течение 24 часов. Измерения АД начинали с 9–11 часов утра. Интервалы между измерениями в дневные часы составляли 15 минут, а в ночные — 30 минут. Для количественной оценки использовались общепринятые величины: индекс времени, вариабельность АД отдельно как для систолического, так и для диастолического АД в течение суток. Для оценки степени ночного снижения определялся суточный индекс, а также величина и скорость утреннего подъема АД. При расчете степени нагрузки давлением оценивались следующие показатели: индекс времени, в течение которого АД превышает нормальный уровень в отдельные временные интервалы (днем выше 140/90 мм рт. ст., ночью выше 120/80 мм рт. ст.), индекс измерений и индекс площади. При оценке вариабельности использовался упрощенный показатель стандартного отклонения от среднего значения. На первом визите (рис. 1) всем пациентам проводилось СМАД с оценкой полученных результатов. Обследуемые,

Рисунок 1. Дизайн исследования

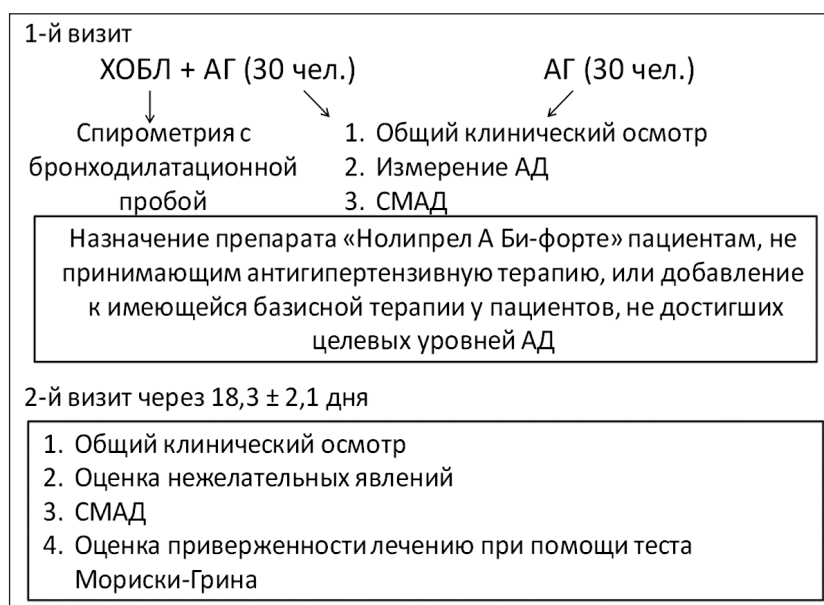
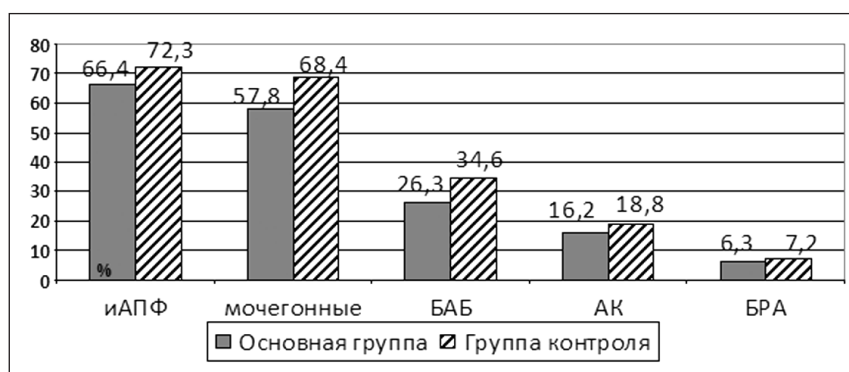


Рисунок 2. Процентное соотношение приема антигипертензивных препаратов больными основной и контрольной групп

Примечание: ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БАБ — β -адреноблокаторы; АК — антагонисты кальция; БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II.

не принимающие антигипертензивные препараты, старт-терапию начинали с «Нолипрела А Би-форте». Лицам, получающим антигипертензивную терапию, но не достигшим целевого уровня АД по данным СМАД, также добавлялся исследуемый препарат 1 раз в сутки. Пациентам, принимающим ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), или блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА), или комбинации на их основе, проводилась замена данных групп препаратов на комбинацию периндоприл + индапамид 10/2,5 мг («Нолипрел А Би-форте») с отменой тиазидных диуретиков. Все пациенты до включения в исследование ознакомились с протоколом проведения исследования и подписали информированное согласие. Через $18,3 \pm 2,1$ дня на 2-м визите всем пациентам повторно проводилось СМАД и оценивалось наличие нежелательных явлений.

Обработка данных проводилась с помощью пакета компьютерных прикладных программ Statistica 6.0. Использовалась описательная статистика, непараметрические критерии (критерий Манна-Уитни, критерий χ^2). Различия между изучаемыми параметрами признавали статистически значимым при $p < 0,05$. Данные представлены в виде медианы и процентилей [25%; 75%].

Результаты

По данным СМАД на первом визите были отобраны пациенты обеих групп со стойким повышением АД.

Среди пациентов основной группы у 56,7% отмечался эпизодический прием антигипертензивных препаратов. В подавляющем большинстве случаев препаратом выбора являлся ИАПФ (эналаприла малеат), 26,7% не принимали антигипертензивную терапию, 16,6% принимали антигипертензивную терапию регулярно, но не достигли целевых уров-

ней АД. Базисную терапию по поводу ХОБЛ получали все пациенты.

Из обследуемых контрольной группы 13,3% терапию по поводу АГ принимали регулярно, 20% не лечились, у 66,7% отмечен эпизодический прием лекарственных средств. На рисунке 2 показано, что процентное соотношение приема антигипертензивных препаратов больными основной и контрольной групп не отличалось ($p > 0,05$).

Пациенты преимущественно принимали такие группы препаратов, как ИАПФ, диуретики, β -адреноблокаторы и реже — антагонисты кальция и БРА.

При обработке данных СМАД на первом визите у пациентов основной и контрольной групп отмечались повышенные средние уровни систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) как в дневные, так и в ночные часы.

У пациентов с ХОБЛ в сочетании с АГ эти показатели были выше, чем в группе контроля. В дневные часы данные показатели соответственно составили 150 против 138 мм рт. ст. для САД и 92 против 88 мм рт. ст. для ДАД, а в ночные часы — 154 против 124 мм рт. ст. для САД и 91 против 76 мм рт. ст. для ДАД. Процент снижения САД и ДАД в ночные часы был выше у обследуемых с АГ без ХОБЛ. Величина и скорость утреннего подъема САД была значимо выше у больных с ХОБЛ в сочетании с АГ, а также отмечалась тенденция к более высоким значениям этих показателей по ДАД, что является прогностически неблагоприятным фактором для развития сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда и мозговой инсульт [8]. У пациентов с ХОБЛ частота сердечных сокращений была выше в сравнении с группой контроля — $92,3 \pm 2,5$ и $66,8 \pm 3,3$ ударов в минуту соответственно ($p < 0,05$), что связано с приемом короткодействующих бронходилататоров (β -2 агонистов короткого действия) (табл. 1).

Таблица 1

**ЗНАЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ СУТОЧНОМ МОНИТОРИРОВАНИИ
У ОБСЛЕДУЕМЫХ БОЛЬНЫХ (MEDIAN [PERCENTILE 25 %; 75 %])**

Показатели	Основная группа n = 30	Группа контроля n = 30	p
Среднее САД (день), мм рт. ст.	150,0 [138,0; 158,0]	138,0 [133,0; 151,0]	p = 0,0001
Среднее САД (ночь), мм рт. ст.	154,0 [134,0; 162,0]	124,0 [116,0; 130,0]	p = 0,00003
Среднее САД (сутки), мм рт. ст.	152,0 [136,0; 158,0]	130,0 [120,0; 137,0]	p = 0,000023
Среднее ДАД (день), мм рт. ст.	92,0 [85,0; 104,0]	88,0 [80,0; 96,0]	p = 0,23
Среднее ДАД (ночь), мм рт. ст.	91,0 [79,0; 100,0]	76,0 [68,0; 87,0]	p = 0,021
Среднее ДАД (сутки), мм рт. ст.	91,0 [83,0; 101,0]	83,0 [74,0; 93,0]	p = 0,041
Процент снижения САД в ночные часы, %	2,0 [-1,0; 7,0]	8,0 [4,0; 14,0]	p = 0,029
Процент снижения ДАД в ночные часы, %	3,0 [1,0; 12,0]	6,5 [4,5; 15,0]	p = 0,211
Величина утреннего подъема САД, мм рт. ст.	30,0 [23,0; 40,0]	19,8 [2,6; 31,0]	p = 0,003
Величина утреннего подъема ДАД, мм рт. ст.	30,0 [14,0; 43,0]	18,25 [3,3; 35,5]	p = 0,09
Скорость утреннего подъема САД, мм рт. ст. в час	15,0 [8,0; 25,0]	3,55 [0,5; 10,0]	p = 0,0001
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт. ст. в час	24,0 [13,0; 35,0]	3,45 [0,6; 7,0]	p = 0,0001
Частота сердечных сокращений (за сутки), уд/мин	85,0 [74,0; 91,0]	60,0 [57,0; 72,0]	p = 0,00054

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 2

ЦИРКАДИАНЫЕ РИТМЫ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ОБСЛЕДУЕМЫХ БОЛЬНЫХ

Циркадианный ритм	САД (dipper)	САД (non-dipper)	САД (night-peaker)	ДАД (dipper)	ДАД (non-dipper)	ДАД (night-peaker)
	%	%	%	%	%	%
Эссенциальная АГ	56,7	33,3	10,0	60,0	30,0	10,0
ХОБЛ с АГ	13,2	60,4	26,4	13,2	63,2	23,6
p (САД dipper) = 0,0004; p (САД non-dipper) = 0,04; p (САД night-peaker) = 0,09 p (ДАД dipper) = 0,0001; p (ДАД non-dipper) = 0,04; p (ДАД night-peaker) = 0,09						

При изучении суточного профиля САД было выявлено, что в контрольной группе у 17 из 30 больных (56,7%) преобладал тип «dipper» (достаточное снижение АД в ночные часы 10–20%), тип «non-dipper» (недостаточное снижение АД в ночные часы 0–10%) встречался у 10 из 30 пациентов (33,3%), и только у 3 обследуемых (10%) был зафиксирован профиль «night-peaker» с устойчивым повышением САД

в ночные часы. У больных основной группы чаще регистрировался суточный профиль «non-dipper» по САД 60,4%, тип «dipper» и «night-peaker» встречался у 13,2 и 26,4% соответственно (p < 0,05).

При исследовании суточного профиля ДАД установлено, что в контрольной группе также преобладает суточный профиль с достаточным снижением АД в ночные часы «dipper» (60%),

по сравнению с больными ХОБЛ с АГ (13,2%, $p < 0,05$). Также отмечается преобладание суточного профиля «non-dipper» по ДАД у больных ХОБЛ и АГ в сравнении с пациентами с АГ ($p < 0,05$). Профиль с устойчивым повышением ДАД в ночные часы («night-peaker») также чаще наблюдался у больных основной группы (табл. 2).

На 2-м визите (через $18,3 \pm 2,1$ дня) был оценен комплаенс с учетом теста Мориски-Грина и дневника пациента, где ежедневно фиксировался прием исследуемого препарата. Отмечался эпизодический пропуск приема препарата у 3 (10%) обследуемых обеих групп, что было отражено в дневнике пациента и связано с забывчивостью и невнимательно-

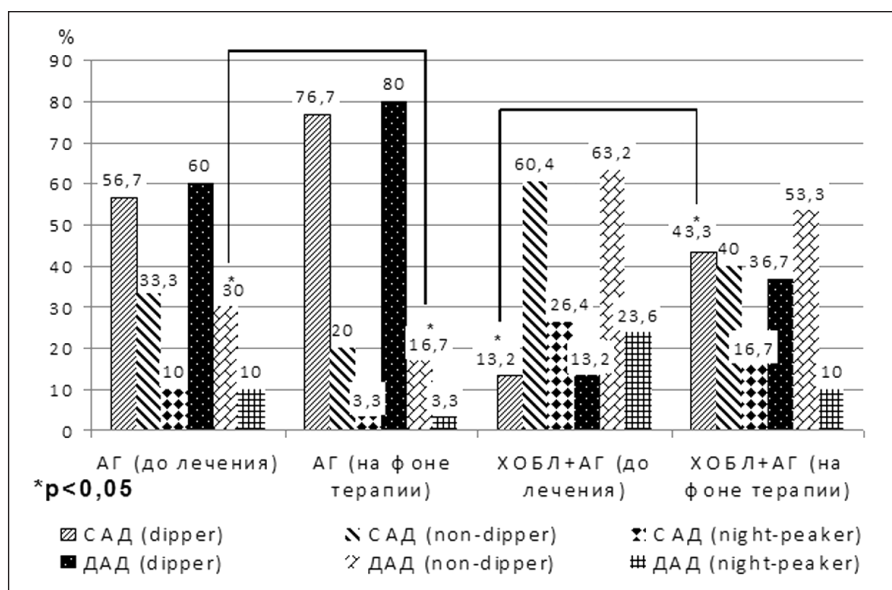
Таблица 3

**ЗНАЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ СУТОЧНОМ МОНИТОРИРОВАНИИ
У ОБСЛЕДУЕМЫХ БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ «НОЛИПРЕЛОМ А БИ-ФОРТЕ»
(MEDIAN [PERCENTILE 25%; 75 %])**

Показатели	Основная группа		Контрольная группа	
	До	После	До	После
Среднее САД (день), мм рт. ст.	150,0 [138,0; 158,0]	122,0 [119,0; 135,0]	138,0 [133,0; 151,0]	125,0 [122,0; 129,0]
	$p = 0,02$		$p = 0,04$	
Среднее САД (ночь), мм рт. ст.	154,0 [134,0; 162,0]	119,0 [111,0; 125,0]	124,0 [116,0; 130,0]	109,0 [103,0; 119,0]
	$p = 0,003$		$p = 0,03$	
Среднее САД (сутки), мм рт. ст.	152,0 [136,0; 158,0]	122,0 [119,0; 132,0]	130,0 [120,0; 137,0]	122,0 [116,0; 125,0]
	$p = 0,01$		$p = 0,04$	
Среднее ДАД (день), мм рт. ст.	92,0 [85,0; 104,0]	82,0 [76,0; 86,0]	88,0 [80,0; 96,0]	76,0 [76,0; 81,0]
	$p = 0,16$		$p = 0,03$	
Среднее ДАД (ночь), мм рт. ст.	91,0 [79,0; 100,0]	74,0 [71,0; 78,0]	76,0 [68,0; 87,0]	64,0 [61,0; 67,0]
	$p = 0,1$		$p = 0,01$	
Среднее ДАД (сутки), мм рт. ст.	91,0 [83,0; 101,0]	80,0 [77,0; 82,0]	83,0 [74,0; 93,0]	74,0 [72,0; 79,0]
	$p = 0,1$		$p = 0,01$	
Процент снижения САД в ночные часы, %	2,0 [-1,0; 7,0]	7,0 [1,0; 9,0]	8,0 [4,0; 14,0]	12,0 [8,5; 17,0]
	$p = 0,3$		$p = 0,09$	
Процент снижения ДАД в ночные часы, %	3,0 [1,0; 12,0]	10,0 [4,0; 15,0]	6,5 [4,5; 15,0]	12,5 [8,5; 16,0]
	$p = 0,5$		$p = 0,1$	
Величина утреннего подъема САД, мм рт. ст.	30,0 [23,0; 40,0]	28,0 [24,0; 39,0]	19,8 [2,6; 31,0]	18,0 [2,4; 28,0]
	$p = 0,7$		$p = 0,8$	
Величина утреннего подъема ДАД, мм рт. ст.	30,0 [14,0; 43,0]	29,0 [14,0; 43,0]	18,25 [3,3; 35,5]	16,4 [3,0; 29,5]
	$p = 0,9$		$p = 0,7$	
Скорость утреннего подъема САД, мм рт. ст. в час	15,0 [8,0; 25,0]	15,0 [6,0; 23,0]	3,55 [0,5; 10,0]	3,6 [1,0; 6,2]
	$p = 0,4$		$p = 0,9$	
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт. ст. в час	24,0 [13,0; 35,0]	15,0 [10,0; 35,0]	3,45 [0,6; 7,0]	3,2 [0,5; 5,9]
	$p = 0,05$		$p = 0,8$	
Частота сердечных сокра- щений (за сутки), уд/мин	85,0 [74,0; 91,0]	75,0 [72,0; 81,0]	60,0 [57,0; 72,0]	65,0 [60,0; 71,0]
	$p = 0,5$		$p = 0,4$	

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Рисунок 3. Процентное соотношение изменения суточного профиля артериального давления на фоне терапии «Нолипрелом А Би-форте»



Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

стью больных при приеме исследуемого препарата. Средний показатель теста Мориски-Грина составил у пациентов основной и контрольной групп $3,8 \pm 0,09$ и $3,7 \pm 0,08$ соответственно, что говорит о высокой приверженности к терапии. У пациентов основной и контрольной групп, по данным результатов СМАД и оценке индивидуального дневника, прием исследуемого фиксированного комбинированного препарата (периндоприл + индапамид 10/2,5 мг) приводил к статистически значимому снижению САД (табл. 3). В основной группе отмечалась тенденция к снижению ДАД, однако статистически значимых отличий выявлено не было, тогда как в контрольной группе отмечалось существенное снижение ДАД. Увеличился процент снижения САД и ДАД в ночные часы как в основной, так и в контрольной группах, при этом данный препарат не влиял на скорость и величину утреннего подъема АД и частоту сердечных сокращений, отмечена хорошая переносимость препарата, нежелательных явлений зарегистрировано не было. По данным СМАД, среди всех пациентов эпизодов гипотонии не зарегистрировано.

На фоне терапии улучшились показатели САД и ДАД среди обследуемых обеих групп. В основной группе по САД увеличилось количество пациентов с нормальным профилем «dipper» с 13,2 до 43,3 % ($p = 0,02$), при этом отмечалась тенденция к снижению прогностически неблагоприятного суточного профиля «night-peaker» с 26,4 до 16,7%, «non-dipper» — с 60,4 до 40 % соответственно ($p > 0,05$). По ДАД в основной группе наблюдалось улучшение

суточного профиля, однако статистической значимости не достигнуто ($p > 0,05$). Аналогичная картина наблюдалась у пациентов контрольной группы (рис. 3).

В результате проведенного исследования было отмечено, что у пациентов с ХОБЛ течение АГ было более тяжелым, что отражалось полученными результатами СМАД. У них чаще наблюдается прогностически неблагоприятный суточный профиль АД («night-peaker»), что, вероятно, обусловлено развитием хронической вентиляционной недостаточности, приводящей к гипоксии и гиперкапнии, что подтверждает и ряд других авторов [9, 10], в связи с чем все пациенты с данной сочетанной патологией должны быть отнесены к категории высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. У обследуемых контрольной группы (с эссенциальной гипертензией без ХОБЛ) чаще встречался тип «dipper», как по САД так и по ДАД, в отличие от пациентов с коморбидностью ХОБЛ и АГ. Добавление «Нолипрела А Би-форте» приводило к снижению как САД, так и ДАД и к улучшению суточного профиля АД. На фоне терапии отмечена хорошая переносимость препарата, высокая комплаентность, нежелательных явлений не зарегистрировано. По результатам СМАД эпизодов гипотонии не регистрировалось.

Выводы

Для диагностики тяжести АГ, выявления сердечно-сосудистых осложнений и адекватного подбора доз гипотензивных препаратов у больных



МОЩНЫЙ ОТВЕТ ГИПЕРТОНИИ!

СОСТАВ. Нолипрел А Би-форте 10 мг/2,5 мг таблетки: периндоприла аргинин 10 мг и индапамид 2,5 мг. Содержит лактозу. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Эссенциальная гипертензия. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ*.** Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки, предпочтительно утром перед приемом пищи. Пациенты пожилого возраста: следует назначать лечение после контроля функции почек и АД. Почечная недостаточность: на фоне терапии необходим регулярный контроль концентрации креатинина и калия в плазме крови. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ*.** Повышенная чувствительность к периндоприлу и другим иАПФ, индапамиду, другим сульфонидам, а также к другим вспомогательным компонентам, входящим в состав препарата; ангионевротический отёк в анамнезе (в том числе на фоне приёма других ингибиторов АПФ); наследственный/идиопатический ангионевротический отёк, гипокалиемия; умеренная и тяжёлая почечная недостаточность (КК менее 60 мл/мин). Выраженная печёночная недостаточность (в том числе с энцефалопатией); одновременный приём препаратов, удлиняющих интервал QT; беременность и кормление грудью. Из-за отсутствия достаточного клинического опыта не препарат не следует применять у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также у пациентов с нелеченой декомпенсированной сердечной недостаточностью. Не рекомендуется одновременный приём с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и лития и у пациентов с повышенным содержанием ионов калия в плазме крови. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ*.** Комбинации, не рекомендуемые к применению: препараты лития, калийсберегающие диуретики, препараты калия. Комбинации, требующие особого внимания: баклофен, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты, гипогликемические средства для приёма внутрь (производные сульфонилмочевины) и инсулин; препараты, способные вызвать аритмию типа «пируэт», гипокалиемию; сердечные гликозиды. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*.** Гипокалиемия, парестезии, головная боль, астения, головокружение, вертиго, нарушения зрения, шум в ушах, гипотензия, сухой кашель, одышка, сухость во рту, тошнота, рвота, боль в животе, боль в эпигастрии, нарушение вкусового восприятия, снижение аппетита, диспепсия, запор, диарея, кожная сыпь, зуд, макулопапулезная сыпь, спазмы мышц.

*Более подробную информацию см. в Полной инструкции по медицинскому применению препарата.

Регистрационное удостоверение выдано фирме «Лаборатории Сервье», Франция.

По всем вопросам обращаться в представительство АО «Лаборатории Сервье».

На правах рекламы.



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

Регистрационный номер: ЛСР-008847/10 от 30.08.10.

ХОБЛ при поступлении в стационар, помимо общеклинических обследований, необходимо проведение суточного мониторинга АД с целью определения индивидуальных особенностей суточного профиля.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Поликарпов Л. С., Хамнагадаев И. И., Манчук В. Т., Деревянных Е. В., Москвитина В. В., Яскевич Р. А. Социально-эпидемиологическая характеристика артериальной гипертензии в условиях Севера и Сибири. Сибирское медицинское обозрение. 2008;52(4):92–95. [Polikarpov LS, Hamnagadaye V, Manchuk VT, Derevyannykh EV, Moskvitin VV, Yaskovich RA. Social and epidemiological characteristic of arterial hypertension in conditions of the North and Siberia. Sibirskoye Meditsinskoye Obozreniye = Siberian medical review. 2008;52(4):92–95. In Russian].

2. Поликарпов Л. С., Хамнагадаев И. И., Яскевич Р. А., Деревянных Е. В. Артериальная гипертензия (распространенность, профилактика, адаптация и реадaptация к различным экологическим условиям). Красноярск; 2010. 289 с. [Polikarpov LS, Khamnagadaye V, Yaskovich RA, Derevyannykh EV. Arterial hypertension (prevalence, prevention, adaptation and readaptation to various ecological conditions). Krasnoyarsk; 2010. 289 p. In Russian].

3. Perera PN, Armstrong EP, Sherrill DL, Skrepnek GH. Acute exacerbations of COPD in the United States: inpatient burden and predictors of costs and mortality. COPD. 2012;9(2):131–141.

4. Кароли Н. А., Ребров А. П. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких. Consilium Medicum. 2014;16(3):13–22. [Karoli NA, Rebrov AP. Modern approaches to treatment of chronic heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Consilium Medicum. 2014;16(3):13–22. In Russian].

5. Козлов Е. В., Поликарпов Л. С., Петрова М. М., Деревянных Е. В. Системное артериальное давление в легочном стволе и вариабельность суточного мониторинга артериального давления у лиц мужского пола при коморбидности хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии. Сибирское медицинское обозрение. 2013;83(5):64–69. [Kozlov EV, Polikarpov LS, Petrova MM, Derevyannykh EV. System arterial pressure in pulmonary trunk and variability of arterial pressure daily monitoring in males with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. Sibirskoye Meditsinskoye Obozreniye = Siberian Medical Review. 2013;83(5):64–69. In Russian].

6. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М.: Медицинская книга; 1999. 234 с. [Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV. Monitoring of arterial pressure: methodical aspects and clinical value. Moscow: Medical book; 1999. 234 p. In Russian].



A diagram of a kidney in cross-section. The outer layer is the renal cortex, and the inner part is the renal medulla, which contains renal pyramids. The renal pelvis is shown at the base of the kidney, leading to the ureter.



Хранить в недоступном
для детей месте
при температуре не
выше 30 °С

30 таблеток

АРИФОН® РЕТАРД

ОРАЛ. АМИД 1,5 мг

24 ч

Таблетки с пленочной оболочкой

покрытые пленочной оболочкой

**УСИЛИВАЕТ
ЛЮБУЮ
АГ-ТЕРАПИЮ⁴**

[illegible]

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

1. Jallón P, Asmar R. And the Investigators of the 32-h ABPM study. *J Hypertens*. 2001; 19(suppl 2):S234. 2. London G, Schmieder R, Calvo C, Asmar R. Am J Hypertension. 2000; 19:113-121. 3. Ambrosioni E, Safar M, Deaguate J. *Exp Opin J Hypertens*. 1998; 16: 1677-1684. 4. Akram J, Sheikh UE, Mahmood M, Donnelly R. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23:2929-2936. 5. Gargioni Z, Symionides B. *Expert Opin Pharmacother*. 2010; 11:2579-2597. 6. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. *N Engl J Med*. 2008; 358:1887-1898. 7. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F. *Am J Hypertens*. 2000; 18:1465-1475. 8. Marre CA, Garcia J, Kokot F. *Am J Hypertens*. 2004; 22:1613-1622. *EDIPSO* 11 FL1013 W4. This document is intended only for the use of Service representatives. 9. Heorazoa CB, Caeque. 2007. Tom 6 W3



Представительство АО «Лаборатории Сервье» (Франция).
115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3,
тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01.
www.servier.ru

Современные возможности организации реабилитации пациентов после инсульта

Е. Р. Баранцевич¹, В. В. Ковальчук²,
Д. А. Овчинников¹, Ю. В. Стурова^{3, 4}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 38 имени Н. А. Семашко», Санкт-Петербург, Россия

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

⁴ Государственное бюджетное образовательное учреждение «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Баранцевич Евгений Робертович,
ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: professorerb@mail.ru

Статья поступила в редакцию
01.04.15 и принята к печати 20.04.15.

Резюме

Известно, что основной причиной инвалидизации населения является инсульт. В России процент инвалидизации после инсульта значительно выше, чем в западных странах, в первую очередь из-за недостаточно развитой системы реабилитации пациентов. В настоящей статье рассмотрены особенности проведения реабилитации пациентов после инсульта в рамках медицинского, физического, психологического, социального, профессионального, педагогического аспектов. Описаны основные причины развития инсульта у лиц молодого возраста. Большое внимание уделено ранней реабилитации, направленной в первую очередь на уменьшение постинсультных осложнений (пролежни, пневмония, венозные тромбозы). Подробно приведены принципы медицинского аспекта реабилитации при восстановлении двигательных, речевых и когнитивных функций пациентов, а также данные о распространенности у больных после инсульта деменции, которая составляет 26 %. Постинсультные когнитивные расстройства в существенной степени ухудшают прогноз исходов заболевания, значительно повышают смертность и риск повторного инсульта. Показана роль медикаментозной реабилитации, в частности, использования препарата ницерголин, сочетающего как вазоактивные, так и нейрометаболические свойства. При постинсультных нарушениях на фоне терапии ницерголином, помимо улучшения в когнитивной сфере, подтвержденного данными нейропсихологического обследования и исследования когнитивного вызванного потенциала Р300, у пациентов уменьшается и выраженность постинсультного двигательного дефекта.

Ключевые слова: инсульт, нарушения мозгового кровообращения, инвалидизация, реабилитация, ницерголин.

Для цитирования: Баранцевич Е. Р., Ковальчук В. В., Овчинников Д. А., Стурова Ю. В. Современные возможности реабилитации пациентов после инсульта. Артериальная гипертензия. 2015;21(2):206–217.

Modern aspects of organization of rehabilitation in stroke patients

E. R. Barantsevich¹, V. V. Kovalchuk²,
D. A. Ovchinnikov¹, Yu. V. Sturova^{3,4}

¹ Federal North-West Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² St Petersburg Municipal Hospital № 38 named after
N. A. Semashko, St Petersburg, Russia

³ Krasnodar Regional Hospital, Krasnodar, Russia

⁴ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Eugene R. Barantsevich,
Federal North-West Medical Research
Centre, 2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: professorerb@mail.ru

Received 1 April 2015;
accepted 20 April 2015.

Abstract

Stroke is the most widely spread reason of disability. In Russian Federation the number of disabled people is higher than in Europe, that is partly due to the underdeveloped rehabilitation system. The present article discusses the medical, physical, psychological, social, professional and pedagogical issues of rehabilitation in stroke patients. The main causes of stroke in young subjects are reviewed, and the main aspects of rehabilitation in patients with movement, speech and cognitive post-stroke dysfunction are presented. The early rehabilitation is of great importance for the recovery, and should be aimed at the prevention of post-stroke complications (pneumonia, venous thrombosis etc.). It is worth noting that post-stroke cognitive impairment is associated with worse outcome and higher death rate, that is extremely important as dementia rate in patients after stroke can reach 26%. The role of medical supply and, in particular, nicergoline (a drug with both vasoactive and neurometabolic properties) effects are discussed. Complex rehabilitation procedures lead to the cognitive improvement (proved by neuropsychological exams) and to the decrease in post-stroke movement disorder.

Key words: stroke, cerebrovascular lesions, disability, rehabilitation, nicergoline.

For citation: Barantsevich ER, Kovalchuk VV, Ovchinnikov DA, Sturova YuV. Modern aspects of organization of rehabilitation in stroke patients. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(2):206–217.

Введение

Инсульты продолжают оставаться одной из наиболее актуальных современных медико-социальных проблем. Заболеваемость инсультом в России составляет 3–4 случая на 1000 населения в год, а летальность в остром периоде заболевания достигает 35%. В течение пяти лет после перенесенного инсульта умирают 44% пациентов. В России одновременно проживает более 1 миллиона человек, перенесших инсульт, причем 80% из них являются инвалидами [1–4].

Основной причиной инвалидизации населения также является инсульт, занимающий первое место среди всех причин инвалидности. В нашей стране среди пациентов, перенесших инсульт, к трудовой деятельности возвращаются не более 23–25%; 85% больных требуют постоянной медико-социальной

поддержки, а 20–30% остаются до конца жизни глубокими инвалидами [5, 6].

Иная ситуация наблюдается в экономически развитых странах — США, Канаде, Японии, странах Западной Европы, в которых сложилась устойчивая тенденция к снижению заболеваемости сосудистыми заболеваниями головного мозга (СЗГМ) и смертности от них, прежде всего за счет активной их профилактики, проводимой в национальном масштабе при активной поддержке правительства [6–8].

В России средний возраст пациентов, умерших вследствие СЗГМ, значимо меньше, нежели в перечисленных выше странах. Так, в США среди всех случаев смерти, вызванных болезнями системы кровообращения, менее 10% приходится на возраст до 65 лет, в то время как в России в данном возрасте умирают 30% пациентов [9]. Многие исследователи

отмечают продолжение тенденции к омоложению контингента больных СЗГМ [3, 10, 11]. Мозговой инсульт у лиц молодого возраста стал повседневной реальностью, достаточно часто встречается в клинической практике невролога и порой вызывает существенные трудности в диагностике, лечении и тактике ведения этой категории пациентов.

Основные причины инсультов у лиц молодого возраста:

1. Травматическое расслоение брахиоцефальных артерий вследствие хлыстообразной травмы, например, в результате дорожно-транспортных происшествий, а также разнообразных спортивных упражнений и состязаний либо инфекционных заболеваний.
2. Артериальные аневризмы, которые могут являться источником эмболизации и приводят к инфаркту головного мозга. Кроме того, разрывы артериальных аневризм являются причиной внутримозгового кровоизлияния.
3. Сахарный диабет.
4. Васкулиты и коагулопатии.
5. Фибромускулярная дисплазия.
6. Наследственное поражение соединительной ткани, в частности, синдромы Элерса-Данлоса и Марфана.
7. Аномалии шейного отдела позвоночника (синдром Клиппеля-Фейля).
8. Токсическое действие наркотических препаратов и алкоголя.
9. Применение оральных контрацептивов.
10. Беременность.

Многие пациенты имеют различные сопутствующие заболевания, которые увеличивают риск развития повторного инсульта и снижают возможность активной реабилитации пациента.

Особую категорию составляют постинсультные пациенты, в лечении которых отсутствовал полный и адекватный курс реабилитационных мероприятий в течение первых 6–12 месяцев после развития СЗГМ. В дальнейшем эти больные часто оказываются «за бортом» реабилитационных мероприятий, поскольку среди специалистов достаточно широко распространена вызывающая сомнения точка зрения, что в отдаленном периоде инсульта проведение реабилитационных мероприятий якобы практически бесперспективно. При этом сторонники данного мнения указывают не только на необратимость сосудистых нарушений, выраженность сопутствующей и фоновой для инсульта патологии, но и на формирование стойкого и необратимого патологического стереотипа нарушения двигательных, чувствительных, координаторных, речевых и других неврологических функций.

Однако у целого ряда пациентов процесс реабилитации даже в отдаленном периоде инсульта протекает более или менее благоприятно. По-видимому, поддержание базовых реакций метаболизма головного мозга обеспечивается не только полнотой его кровоснабжения, но и изменениями в характере самого метаболизма нервной ткани, включая переход клеток из окислительного на гликолитический тип обмена веществ и энергонезависимый путь трансмембранного транспорта, в связи с чем не исключена возможность проведения достаточно эффективной и успешной реабилитации и в отдаленном периоде инсульта.

Согласно программному документу Всемирной организации здравоохранения — Европейскому консенсусу по инсульту (Хельсинборг, Швеция, 1995) — основными целями европейского сообщества являются снижение смертности от инсульта до уровня ниже 20% в острой фазе и достижение числа функционально независимых больных, переживших острую фазу, по показателям «деятельности в повседневной жизни» на уровне 70%.

Несмотря на решающее значение в снижении смертности и инвалидизации вследствие инсульта, которое имеет первичная профилактика, существенный эффект в этом отношении принадлежит совершенствованию системы помощи больным инсультами, введение лечебных и диагностических стандартов для данной категории пациентов, включая реабилитационные мероприятия и профилактику повторных инсультов.

Следует отметить, что совершенствование системы реабилитационных мероприятий для лиц, перенесших инсульт, оценка эффективности реабилитации и возможность прогнозирования отдаленных результатов восстановления нарушенных или компенсации утраченных функций является крайне важной медико-социальной задачей. Решением этой важнейшей медико-социальной задачи в России, помимо государственных органов, занимается профессиональная общественная организация — Национальная ассоциация по борьбе с инсультом.

Целью и задачами Ассоциации являются:

- всемерное содействие развитию научных исследований в области СЗГМ;
- интеграция усилий врачей разных специальностей: неврологов, кардиологов, клинических фармакологов, нейрохирургов, ангиохирургов, реабилитологов и многих других для совершенствования системы первичной и вторичной профилактики инсульта, повышения качества медицинской и социальной помощи больным, перенесшим инсульт, внедрения в медицинскую практику новейших достижений науки;

- осуществление санитарно-просветительской работы среди населения;
- повышение профессионального уровня специалистов, а также обеспечение и защита их прав и интересов.

Медико-социальная реабилитация, которая является мультидисциплинарной проблемой здравоохранения, включает в себя самые различные виды вмешательства: лечебное, физическое, психологическое, социальное, профессиональное, педагогическое, экономическое и другие. Основная цель реабилитации — восстановление пациента как личности, включая физиологические, физические, психологические и социальные его функции. Эта задача достижима только при условии тесной интеграции и координации деятельности специалистов различного профиля, участвующих в процессе реабилитации. Многочисленность задач реабилитации обуславливает необходимость условного деления всех направлений этой работы на виды или аспекты: лечебный (Всемирная организация здравоохранения называет его «медицинским»), физический, психологический, социальный, профессиональный, педагогический, эрготерапевтический.

К медицинскому аспекту относятся вопросы ранней диагностики и своевременной госпитализации пациентов с инсультом, проведение своевременной и адекватной патогенетической терапии.

Физический аспект, который также является частью медицинской реабилитации, предусматривает всевозможные мероприятия, направленные на повышение уровня социально-бытовой адаптации и восстановление работоспособности пациентов. Этот аспект в обязательном порядке включает в себя применение средств лечебной физкультуры (ЛФК), физических факторов, мануальной и рефлексотерапии, а также проведение нарастающих по интенсивности физических тренировок в течение более или менее продолжительного времени.

Психологический аспект обеспечивает нормализацию психоэмоционального состояния пациента, нарушения которого в свою очередь возникают в связи с заболеванием и обусловленным им изменением материального и социального положения.

Профессиональный и социально-экономический аспекты способствуют обеспечению вопросов адаптации пациента к соответствующему виду профессиональной деятельности по специальности или его переквалификации, что предоставляет больному возможность материального самообеспечения в связи с самостоятельностью в трудовой деятельности. Можно сказать, что профессиональный и социально-экономический аспекты реабилитации

относятся к области, связанной с трудоспособностью, трудоустройством, взаимоотношениями пациента и общества, пациента и членов его семьи.

В данной статье мы в первую очередь рассмотрим медицинский аспект реабилитации, включающий вопросы лечебного, лечебно-диагностического, лечебно-профилактического плана, на основании которых были сформулированы его основные принципы [12]. Последние представлены ниже.

Раннее начало реабилитационных мероприятий

Обеспечение адекватной ранней реабилитации препятствует развитию осложнений острого периода инсульта, обусловленных гипокинезией и гиподинамией (застойная пневмония, пролежни, венозные тромбозомболические осложнения), развитию и прогрессированию вторичных патологических состояний (патологические двигательные стереотипы, болевые синдромы, спастические контрактуры), развитию социальной и психологической дезадаптации, тревожно-депрессивных расстройств.

Систематичность и длительность реабилитации обеспечивается хорошо организованным поэтапным ее построением.

Первый этап реабилитации начинается в ангионеврологическом отделении, куда пациента доставляет бригада «скорой помощи».

Второй этап — проведение реабилитации в специализированном стационарном реабилитационном отделении, куда пациент переводится из ангионеврологического отделения.

Третий этап — организация амбулаторной реабилитации либо в условиях реабилитационного отделения поликлиники, либо в условиях реабилитации на дому (для пациентов, имеющих выраженный дефицит двигательных функций).

Критерии выбора тактики терапии пациентов после пребывания в отделении «острого инсульта» [4]:

- грубое нарушение неврологических функций (6–10 баллов по шкале Бартел [12] или 2 балла и менее по шкале Ривермид [13]), необходимость дальнейшего интенсивного лечения — продолжение терапии в условиях отделения «острого инсульта» через три недели после начала развития инсульта;
- грубое нарушение неврологических функций (6–10 баллов по шкале Бартел [12] или 2 балла и менее по шкале Ривермид [13]), отсутствие необходимости в дальнейшем интенсивном лечении — перевод домой (при наличии возможности обеспечения ухода в домашних условиях) либо в отделения сестринского ухода (при невозможности обеспечения ухода в домашних условиях);

СЕРМИОН®

НИЦЕРГОЛИН

**ДОКАЗАННАЯ
КЛИНИЧЕСКАЯ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ**



Сермион® – препарат для лечения нарушения мозгового кровообращения у пациентов с артериальной гипертензией^{1,2}

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ СЕРМИОН® (НИЦЕРГОЛИН)

СЕРМИОН® (ницерголин): вазоактивное вещество. Ницерголин – производное эрголина, улучшает метаболические и гемодинамические процессы в головном мозге, снижает агрегацию тромбоцитов и улучшает гемореологические показатели крови, повышает скорость кровотока в верхних и нижних конечностях, проявляет альфа-1-адреноблокирующее действие.

ПОКАЗАНИЯ: острые и хронические церебральные метаболические и сосудистые нарушения (вследствие атеросклероза, артериальной гипертензии, тромбоза и эмболии сосудов головного мозга), в том числе транзиторная церебральная атака, сосудистая деменция и головная боль, вызванная вазоспазмом. Острые и хронические периферические метаболические и сосудистые нарушения (органические и функциональные артериопатии конечностей, синдромы, обусловленные нарушением периферического кровотока).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: недавно перенесенный инфаркт миокарда, острое кровотечение, выраженная брадикардия, нарушение ортостатической регуляции, повышенная чувствительность к ницерголину или другим компонентам препарата, возраст до 18 лет, беременность, период грудного вскармливания.

ДОЗИРОВКА И ПРИМЕНЕНИЕ: таблетки по 5, 10 и 30 мг: внутрь 5–10 мг три раза в сутки с одинаковыми интервалами между приемами в течение длительного периода времени (до нескольких месяцев). При сосудистой деменции показано применение 30 мг два раза в сутки

(при этом каждые 6 месяцев рекомендуется консультироваться с врачом о целесообразности продолжения лечения). Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций: внутримышечно – 2–4 мг (2–4 мл) два раза в сутки; внутривенно – медленная инфузия 4–8 мг в 100 мл раствора натрия хлорида 0,9% или раствора декстрозы 5–10%; по назначению врача эту дозу можно вводить несколько раз в день; внутриапериартериально – 4 мг в 10 мл раствора натрия хлорида 0,9% вводят в течение 2 минут. Раствор рекомендуется использовать сразу после приготовления. Доза, длительность терапии и способ введения зависят от характера заболевания. Предпочтительно начинать терапию с парентерального введения, а затем перейти на прием препарата внутрь для поддерживающего лечения.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: редко – выраженное снижение артериального давления (АД), в основном после парентерального введения; головокружение; диспепсия; ощущение жара; кожные высыпания; сонливость и бессонница. Возможно повышение концентрации мочевой кислоты в крови, этот эффект не зависит от дозы и длительности терапии. Побочные эффекты обычно легко или умеренно выражены.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: в терапевтических дозах Сермион® не влияет на АД, однако у пациентов с гипертензией может вызывать постепенное снижение АД. После парентерального введения пациенту рекомендуется полежать несколько минут в горизонтальном положении, особенно в начале лечения. Препарат действует постепенно, поэтому его следует принимать в течение длительного времени, под наблюдением врача.

Более подробная информация о применении Сермиона указана в инструкции по применению.

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Сермион® (ницерголин) П N012181.01-041011.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Сермион® (ницерголин) лиофилизат.



ООО «Пфайзер»: 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной» (блок С),
тел.: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300.

- выраженный или умеренный неврологический дефицит (более 10 баллов по шкале Бартел или более 2 баллов по шкале Ривермид) — дальнейшее ведение пациента в условиях стационарной реабилитации (перевод из отделения «острого инсульта» через две недели);

- умеренные двигательные нарушения и наличие способности к самостоятельному передвижению — дальнейшее ведение пациента в условиях амбулаторной реабилитации (перевод из отделения «острого инсульта» через две недели);

- малый инсульт, незначительный неврологический дефицит — дальнейшее ведение пациента в рамках обычных амбулаторных условий.

Комплексность и мультидисциплинарность реабилитации

Необходимо соблюдение мультидисциплинарного принципа ведения пациентов, перенесших инсульт. Для реализации данного принципа необходимо наличие в отделениях «острого инсульта», стационарной, амбулаторной и домашней реабилитации мультидисциплинарных бригад (МДБ).

МДБ объединяет различных специалистов, участвующих в ведении и восстановительном лечении пациентов. Данные специалисты функционируют не по отдельности, а как единая команда с четкой согласованностью и координированностью действий, обеспечивая тем самым проблемный и целенаправленный подход к проведению реабилитации постинсультных пациентов. В состав стандартной МДБ входят неврологи, терапевты (кардиологи), при необходимости — урологи, медицинские сестры, врачи/инструкторы лечебной физкультуры (ЛФК), эрготерапевты, логопеды, психотерапевты, психологи, физиотерапевты, социальные работники, специалисты по биологической обратной связи и некоторые другие.

Адекватность реабилитационных мероприятий предполагает составление индивидуальных реабилитационных программ с учетом степени выраженности неврологического дефицита, этапа реабилитации, состояния когнитивных функций и психоэмоционального статуса, состояния соматической сферы, а также возраста пациента.

Активное участие в реабилитации самого больного, его близких и родных

Необходимо, чтобы специалисты ЛФК, бытовой реабилитации, логопеды, медицинские сестры объясняли ухаживающим за пациентом родственникам проблемы пациента, цели и методики работы. Также велика роль семьи в обучении навыкам само-

обслуживания, создании условий для различных занятий.

Основными неврологическими симптомами инсульта, при которых требуется медицинская реабилитация, являются двигательные нарушения и нарушения ходьбы, речевые нарушения, нарушения когнитивных функций.

Реабилитация больных с двигательными нарушениями

В остром периоде инсульта основными задачами реабилитации являются:

- ранняя активизация больных;
- предупреждение развития патологических состояний и осложнений, связанных с гипокинезией;
- восстановление активных движений.

При условии отсутствия общих противопоказаний к проведению реабилитационных мероприятий необходимо проводить следующие реабилитационные мероприятия с первого дня заболевания: лечение положением (антиспастические укладки конечностей), пассивные упражнения, вертикализация. Многоцентровое исследование AVERT с применением методов доказательной медицины [14] показало, что применение ранней реабилитации (в первые 14 дней с момента развития инсульта) уменьшает уровень инвалидизации, снижает смертность, уменьшает зависимость от окружающих, уменьшает частоту и выраженность осложнений и побочных явлений, улучшает качество жизни пациентов к концу первого года с момента начала инсульта.

Одним из основных направлений реабилитации, прежде всего двигательных функций, является физическая реабилитация.

Рассмотрим основные правила физической реабилитации пациентов с инсультами:

1. Необходимо стремиться к тому, чтобы пациент проводил как можно меньше времени лежа горизонтально на спине, так как нахождение в данном положении имеет ряд существенных недостатков:

- недостаточная респираторная функция, высокий риск аспирации слюной и отрицательное рефлекторное влияние:

1) симметричный шейный тонический рефлекс — сгибание шеи на подушке вызывает на стороне поражения увеличение тонуса сгибателей в руке и разгибателей в ноге;

2) асимметричный шейный тонический рефлекс — при повороте головы в здоровую сторону увеличивается тонус сгибателей в руке противоположной стороны;

- возможное появление болей в спине;

- отрицательное влияние на психоэмоциональное состояние — ощущение себя тяжелым инвалидом.

2. При необходимости нахождения пациента на спине следует соблюдать определенные правила позиционирования:

- голова пациента должна находиться по средней линии;
- туловище на пораженной стороне вытянуто;
- паретичное плечо поддерживается подушкой высотой 3–4 см;
- под ягодичной мышцей пораженной стороны должна располагаться плоская подушка высотой 2–3 см;
- в руке (на ладони) не должно ничего лежать, так как нахождение какого-либо предмета на ладони приводит к состоянию дискомфорта, что вызывает механическое растяжение мышц и, соответственно, нарастание мышечного тонуса;
- стопа ни во что не должна упираться, так как стимуляция давлением поверхности подошвы стопы приводит к повышению мышечного тонуса и, соответственно, к подошвенному сгибанию стопы.

3. Пациент не должен есть лежа в постели.

4. Требуется максимально ранняя активизация пациента — перевод в положение сидя.

5. Создается оптимальное положение сидя — расположение пациента в прикроватном кресле, при этом под локоть необходимо помещать подушку.

6. Требуется ранняя вертикализация.

7. Необходимо обеспечение движений в туловище, а именно развитие движений в поясничном отделе позвоночника, устранение фиксации таза в положении наклона кзади, на что направлены совместные усилия методистов ЛФК, эрготерапевтов, медицинских сестер.

8. Определение доминирующей позы в положении сидя и придание двигательной симметрии в туловище, основными видами которой являются следующие [13]:

1) симметричная — пациент сохраняет выравнивание, допускается легкая асимметрия;

2) Pull-синдром (синдром притягивания) — пациент «притягивает» себя на здоровую сторону, преимущественная площадь опоры — ягодичная область здоровой стороны; часто сочетается с гиперактивностью здоровой стороны;

3) Push-синдром (синдром отталкивания) — пациент активно отклоняется и отталкивается рукой в пораженную сторону, не переносит вес на здоровую ногу при попытке перевести его в положение стоя; формируется при наличии зрительно-пространственных нарушений, синдрома неглекта.

Пути достижения двигательной симметрии:

- при Pull-синдроме — уменьшение мышечного тонуса здоровой стороны плавными движениями руки пациента с дотягиванием до пораженной стороны; на ранних этапах реабилитации следует избегать неподвижной опоры со здоровой стороны при вставании и ходьбе.

- при Push-синдроме — формирование у пациента способности к потягиванию здоровой рукой в здоровую сторону.

9. Достигнутые двигательные возможности применяются в действиях по самообслуживанию.

10. Соблюдаются «золотые» правила позиционирования пациента.

Пациент лежит на здоровом боку:

- голова больного находится на одной линии с туловищем;
- пациент лежит полностью на боку, а не повернут на $\frac{1}{4}$ тела;
- тело не изогнуто;
- пораженное плечо вынесено вперед, рука поддерживается по всей длине;
- кисть пораженной руки находится в средне-физиологическом положении;
- ничего не должно лежать в пораженной руке;
- стопа не должна ни во что упираться;

Пациент лежит на больном боку:

- голова находится на одной линии с туловищем;
- плечо пораженной руки вынесено вперед;
- пораженная нога выпрямлена в тазобедренном и чуть согнута в коленном суставах;
- ничего не должно находиться в пораженной руке или на ладони;
- стопа пораженной ноги не должна ни во что упираться.

Пациент сидит в кровати:

- вес тела больного должен быть равномерно распределен на обе ягодицы;
- плечо пораженной руки вынесено вперед и поддерживается подушкой;
- ягодица с пораженной стороны приподнята, таз выровнен;
- пораженная нога не развернута кнаружи;
- ноги не должны ни во что упираться.

Пациент сидит за столом:

- рука хорошо поддерживается столом или подушкой;
- бедра полностью поддерживаются сидением;
- стопы полностью расположены на поверхности опоры.

Пациент сидит в кресле:

- посадка симметрична;
- локтевой сустав пораженной руки поддерживается подушкой;

- кисть не должна свисать;
- плечо пораженной руки вынесено вперед;
- бедра полностью поддерживаются сиденьем;
- стопы полностью стоят на полу или подставке.

Говоря о ранней вертикализации пациента, безусловно, необходимо помнить о факторах риска плохой переносимости процедуры вертикализации, наличие которых требует досрочного прекращения процедуры вертикализации или щадящего ее проведения. К данным факторам риска можно отнести следующие [15]:

- выраженный неврологический дефицит в первые сутки заболевания (количество баллов по шкале NIHSS [16] > 17 баллов);
- существенный размер очага (объем > 30 мл);
- гемодинамически значимый стеноз брахиоцефальных артерий (> 70 %, особенно в симптомном бассейне при инсульте);
- сочетание стеноза брахиоцефальных артерий (50–70 %) с разомкнутым виллизиевым кругом или гипоплазией позвоночных артерий;
- сочетание фибрилляции предсердий (тахисистолическая форма с частотой > 100 уд/мин) с сердечной недостаточностью III–IV функционального класса;
- снижение резерва ауторегуляции мозгового кровотока (коэффициент овершута < 3 %).

По окончании острого периода инсульта (21-й день) наступает ранний восстановительный период, который продолжается в течение 6 месяцев от начала развития инсульта. Основными задачами данного периода являются дальнейшее развитие активных движений, преодоление патологических синкинезов, снижение спастичности, совершенствование ходьбы, тренировка устойчивости вертикальной позы. В рамках данного периода продолжают использовать ЛФК, направленную на активизацию движений в паретичных конечностях. Для устранения синкинезов, помимо их сознательного подавления, широко используется ортопедическая фиксация и специальные противо-содружественные пассивные и пассивно-активные движения [17].

Расстройства движений постинсультных больных нередко связаны с повышенным мышечным тонусом, который приводит к нарушению выполнения простых движений, а также к снижению уровня повседневной жизненной активности и, соответственно, нарушению качества жизни [18]. Кроме того, пациенты со спастичностью имеют повышенный риск падений и, соответственно, переломов, у них достаточно часто возникают контрактуры, деформации конечностей, болевые синдромы, пролежни, расстройства функций тазовых органов, тромбозы и другие осложнения [19, 20]. По данным

И. В. Дамулина [21], спастичность встречается у 65 % пациентов после инсульта.

При реабилитации пациентов после инсульта для профилактики спастичности или уменьшения имеющегося мышечного тонуса целесообразно использовать облегчающую методику физической реабилитации, которая основана на влиянии чувствительных стимулов на основные рефлекс, изменяющиеся на фоне структурного повреждения головного мозга. Основными принципами облегчающей методики являются следующие [19]:

- учет взаимоотношения между чувствительностью и движением;
- учет базисной рефлекторной активности;
- использование различных поз для облегчения рефлекторной активности и, соответственно, движений;
- двигательное обучение, которое основано на повторении движений;
- лечение организма как единого целого;
- тесный контакт между врачом и методистом ЛФК, с одной стороны, и пациентом — с другой.

Также для уменьшения повышенного мышечного тонуса применяются физиотерапевтические методы (озокеритовые и парафиновые аппликации, криотерапия, вихревые ванны для рук).

Кроме того, с целью нормализации мышечного тонуса предлагается использовать различные препараты: толперизон (мидокалм) [20, 22–24], баклофен [17, 21], дантролен (дантриум) [21], тизанидин (сирдалуд) [9, 10, 21] и препараты ботулинического токсина А [24, 25].

Важным направлением комплексной реабилитации является обучение пациента самообслуживанию и независимому выполнению основных бытовых действий. Обучение начинается с освоения самостоятельного вставания с постели, умывания, приема пищи, одевания, обувания, пользования туалетом. Постепенно сфера этих действий расширяется: пациент обучается складывать вещи, убирать постель, пользоваться холодильником, лифтом, одеваться, выходить на улицу.

Физическая реабилитация проводится на фоне своевременной и адекватной медикаментозной терапии, включающей антиагреганты, антигипертензивные препараты, нейрометаболические и нейропротекторные препараты, при необходимости — антикоагулянты для профилактики повторных инсультов.

Реабилитация пациентов с речевыми нарушениями

При нарушении речи важно установить структуру дефекта, который приводит к распаду или дис-

функции той или иной функциональной системы.

Успех логопедической реабилитации во многом зависит от проведения предварительного нейропсихологического и неврологического обследования. Необходимо проведение оценки выраженности нарушений речи, для чего целесообразно использование шкалы оценки функции речи, основанной на полушарной шкале инсультов [26].

Основными целями логопедической реабилитации больных с афазией являются: выработка самоконтроля, выработка способности к самокоррекции речи, восстановление коммуникативной функции.

При восстановлении речи необходимо соблюдение следующего алгоритма нейропсихологической реабилитации:

1. Первичное растормаживание речи на автоматизированных рядах (сопряженное пение любимых песен, проговаривание знакомых стихотворений, договаривание пословиц и фразеологизмов).

2. Ассоциативные беседы на эмоционально значимые темы, нередко с использованием фото- и видеоматериалов, семейных фотоальбомов, кино- и видеохроники.

3. Оживление речи в процессе диалога.

4. Переход к фразовой грамматически оформленной речи.

5. Использование монологической речи в зависимости от степени восстановления.

Правила общения с пациентом с нарушениями речи:

- овладевать вниманием пациента, для чего важно находиться в поле его зрения;
- включать пациента с нарушенной функцией речи в разговор;
- исключать шум и посторонние раздражители;
- вести медленный, тихий и четкий разговор с пациентом;
- задавать кратко сформулированные вопросы по одному;
- не торопить больного с ответом, дав время на обдумывание;
- просить пациента использовать жесты, кивки и наклоны головы при невозможности вербального ответа;
- во избежание появления речевых эмболов не вынуждать пациента повторять несколько раз слова, правильно сказанные после длительного молчания;
- исключить обсуждения пациента с кем-либо в его присутствии.

Прежде чем начинать логопедическую реабилитацию, необходимо убедиться, что все простые мероприятия, направленные на устранение трудностей общения пациента (использование зубных протезов, слуховых аппаратов, очков), выполнены.

Реабилитация пациентов с когнитивными нарушениями

Когнитивные расстройства возникают после инсульта и в значительной степени определяют исход реабилитационных мероприятий и качество жизни пациента после инсульта. Так, по данным И. В. Дамулина, частота когнитивных нарушений у больных, перенесших инсульт, достигает 68 % [25]. Нарушения памяти, развивающиеся после инсульта, по данным разных авторов, наблюдаются у 23–70 % пациентов в течение первых 3 месяцев после инсульта. Распространенность деменции у больных после инсульта составляет 26 %.

Причинами выраженных когнитивных расстройств и деменции на фоне инсульта являются [27]:

- массивные внутримозговые кровоизлияния и обширные инфаркты головного мозга;
- множественные инфаркты головного мозга;
- единичные, относительно небольшого размера инфаркты головного мозга, расположенные в функционально значимых зонах: передне-медиальные отделы зрительного бугра и близко расположенные к нему области, лобные доли, теменно-височно-затылочная область головного мозга, медиобазальные отделы височной доли, бледный шар.

Появляющиеся в связи с инсультом когнитивные нарушения могут возникать в разные периоды времени: непосредственно после развития инсульта (острые когнитивные расстройства) и в более отдаленные периоды заболевания (отдаленные постинсультные когнитивные расстройства) [32]. Отдаленные постинсультные когнитивные расстройства обусловлены, как правило, параллельно протекающими процессами нейродегенерации, активирующимися в связи с нарастающей ишемией и гипоксией тканей головного мозга.

Постинсультные когнитивные расстройства в существенной степени ухудшают прогноз исходов заболевания, значительно повышают смертность и риск повторного инсульта, а также усугубляют выраженность функциональных нарушений после инсульта и значительно затрудняют проведение активной реабилитации.

Для коррекции когнитивных нарушений после инсульта широко применяют как различные методы нейропсихологической реабилитации, так и нейроритмопротекторные и вазоактивные препараты, то есть препараты, воздействующие на нейротрансмиттерные системы и корригирующие когнитивные, эмоционально-волевые и другие психические нарушения.

Одним из наиболее эффективных препаратов, используемых у данной категории больных, явля-

ется ницерголин (Сермион, Pfizer, США). Этот препарат по своему строению представляет гидратированное полусинтетическое производное эрголина (содержит эрголиновое ядро и бромзамещенный остаток никотиновой кислоты).

Фармакологическая эффективность ницерголина определяется двумя основными фармакологическими свойствами: альфа-адреноблокирующим действием, которое способствует улучшению кровотока, и прямым воздействием на мозговые нейротрансмиттерные системы — норадренергическую, дофаминергическую и ацетилхолинергическую.

Ницерголин уменьшает интенсивность анаэробного метаболизма и улучшает потребление кислорода и глюкозы нервной тканью [28].

Положительное влияние ницерголина на сосудистую систему проявляется как на центральном уровне (уменьшение сопротивления сосудов мозга, повышение эластичности сосудистой стенки и улучшение кровоснабжения наиболее страдающих отделов мозга), так и на периферическом уровне (улучшение кровообращения в верхних и нижних конечностях, уменьшение сопротивления сосудов легких и содействие оказанию нормализующему влиянию на барорецепторы).

Данный препарат оказывает стимулирующее действие на процессы нейропластичности и нейрометаболизма, а кроме того, обладает выраженным антиагрегантным действием [28].

Ницерголин применяется для терапии сосудистой мозговой недостаточности, когнитивных расстройств, включая различные формы деменции, а также ряда других нарушений, преимущественно сосудистого характера [26, 28–33].

Эффективность ницерголина была изучена в серии клинических рандомизированных исследований, проведенных с учетом всех современных требований доказательной медицины. В 80–90-е годы XX века были проведены 11 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований ницерголина, в которых участвовали в общей сложности 1260 пациентов, находившихся в разных странах мира.

В рамках данных исследований ницерголин (Сермион, Pfizer, США) назначался пациентам с хронической ишемией головного мозга, на ранних стадиях болезни Альцгеймера и при нарушениях памяти и внимания возрастного характера. На фоне терапии отмечался клинически и статистически значимый положительный эффект в отношении улучшения когнитивных функций, а также регресс поведенческих нарушений и повышение независимости и самостоятельности пациентов в повседневной жизни. Таким образом, клиническое

применение ницерголина базируется на надежной доказательной базе [30, 31].

При постинсультных нарушениях, помимо улучшения в когнитивной сфере, что подтверждается данными нейропсихологического обследования и исследования когнитивного вызванного потенциала Р300, на фоне терапии ницерголином у пациентов отмечалось и уменьшение выраженности постинсультного двигательного дефекта [33, 34]. Можно сказать, что использование ницерголина у пациентов, перенесших инсульт, улучшает течение реабилитационного периода, ускоряет восстановление как когнитивных, так и двигательных функций и в итоге приводит к улучшению качества жизни пациентов после инсульта, что, безусловно, является конечной целью реабилитации [32].

Большое значение при выборе препарата имеет безопасность [35]. Ницерголин (Сермион, Pfizer, США) представляет собой полусинтетическое производное эрголина (алкалоида спорыньи), и нежелательные явления, возникающие на фоне его приема, типичны для всего класса производных спорыньи. Однако результаты проведенных исследований показывают, что препарат хорошо переносится пациентами, в том числе пожилого возраста. В подавляющем большинстве случаев нежелательных явлений на фоне применения данного препарата практически не возникает, в редких случаях они незначительно выражены, носят преходящий характер и не приводят к отмене препарата.

Основным физиологическим эффектом ницерголина как альфа-адреноблокатора, является снижение тонуса периферических сосудов и системного артериального давления. В связи с этим рекомендуется учитывать возможность умеренного снижения артериального давления, что, как правило, возникает на фоне лишь быстрого внутривенного введения препарата. Однако наличие такой кратковременной реакции не должно служить поводом для отмены препараты. Всем альфа-адреноблокаторам свойственна высокая степень эффекта первой дозы, и некоторые авторы полагают, что степень эффекта первой дозы можно считать предиктором эффективности дальнейшей терапии. При последующем применении препарата отмечается постепенное уменьшение данного эффекта [28].

Заключение

Таким образом, успех и эффективность восстановления пациентов прежде всего зависят от применения комбинированной физической, логопедической, нейропсихологической и психотерапевтической реабилитации [7, 36].

Значительный вклад в успех реабилитации вносит соблюдение мультидисциплинарного принципа ведения данной категории пациентов.

Также существенное значение в комплексной реабилитации больных после инсульта имеет своевременное и адекватное медикаментозное лечение, прежде всего препараты, обладающие как нейрометаболическими, так и вазоактивными свойствами. Ярким представителем таких лекарственных средств является ницерголин (Сермион, Pfizer, США).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья опубликована при поддержке компании Pfizer (США). / The publication is supported by Pfizer company (USA).

Список литературы / References

1. Гехт А. Б. Ишемический инсульт: вторичная профилактика и основные направления фармакотерапии в восстановительном периоде. *Consilium medicum*. 2001;5:227–232. [Geht AB. Ischemic stroke: Secondary prophylactic therapy and pharmacotherapy at recovery period in patients with ischemic stroke. *Consilium medicum*. 2001;5:227–232. In Russian].
2. Гусев Е. И., Сковцова В. И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина; 2001. 328 с. [Gusev EI, Skvortsova VI. Ischaemia of the brain. Moscow: Meditsina = Medicine; 2001. 328 p. In Russian].
3. Сковцова В. И. Ишемический инсульт: патогенез ишемии и терапевтические подходы. *Неврологический журнал*. 2001;3:4–9. [Skvortsova VI. The Ischaemic stroke, Ischemia pathogenesis and therapeutic approaches in ischemic stroke. *Neurologicheskij zhurnal = Neurological journal*. 2001;3:4–9. In Russian].
4. Сковцова В. И., Иванова Г. Е., Гудкова В. В. и др. Принципы ранней реабилитации больных с инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. Инсульт (приложение к журналу). 2002;7:28–33. [Skvortsova VI, Ivanova GE, Gudkova VV et al. Early rehabilitation approach in patients with stroke. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S. S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry named after Korsakov. Stroke (Appendix)*. 2002;7:28–33. In Russian].
5. Сорокоумов В. А. Методические рекомендации по организации неврологической помощи больным с инсультами в Санкт-Петербурге. СПб.: Человек; 2002. 48 с. [Sorokoumov VA. Recommendations of neurological care organization for stroke patients. St Petersburg: Chelovek = The Man; 2002. 48 p. In Russian].
6. Суслина З. А., Варакин Ю. Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007;2:22–28. [Suslina ZA, Varakin UYa. Epidemiological aspects of stroke's study. The time of conclusion. *Annaly klinicheskoy i ehksperimental'noj nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2007;2:22–28. In Russian].
7. Bonita R, Stewart A, Beaglehole R. International trends in stroke mortality: 1970–1985. *Stroke* 1990;21(7):989–992.
8. McGovern PG, Shahar E, Sprafka JM, Pankow JS. Stroke rates during the 1980s: The Minnesota Stroke Survey. *Stroke*. 1997;28:275–279.
9. Верещагин Н. В. Гетерогенность инсульта: взгляд с позиций клинициста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. Инсульт (приложение к журналу). 2003;9:8–9. [Heterogeneity of stroke: physician's opinion. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S. S. Korsakova = Journal of neurology and psychiatry named after S. S. Korsakov. Stroke (Appendix)*. 2003;9:8–9. In Russian].
10. Трошин В. Д., Густов А. В., Трошин О. В. Острые нарушения мозгового кровообращения: Руководство (2-е издание, переработанное и дополненное). Нижний Новгород: НГМА; 2000. 440 с. [Troschin VD, Gustov AC, Troschin OV. Stroke. Guideline. N. Novgorod: NGMA; 2000. 440 p. In Russian].
11. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35–41.
12. Machoney F, Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;14:61–65.
13. Wade DT. Measurement in neurological rehabilitation. New York: Oxford University Press; 1992. p. 308.
14. Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, Collier J, Donnan G. A Very Early Rehabilitation Trial for Stroke (AVERT): phase II safety and feasibility. *Stroke*. 2008;39:390–396.
15. Белова Н. А. Нейрореабилитация: руководство для врачей. М.: Антидор; 2000. 568 с. [Belova NA. Neurorehabilitation: the guideline for physicians. Moscow: Antidor; 2000. 568 p. In Russian].
16. Brott T, Adams HP, Olinger CP. Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20:864–870.
17. Демиденко Т. Д., Ермакова Н. Г. Основы реабилитации неврологических больных. СПб.: Фолиант; 2004. 300 с. [Demidenko TD, Ermakova NG. Essential principles of neurological patients' rehabilitation. St Petersburg: Foliant = Folio; 2004. 300 p. In Russian].
18. Кадыков А. С. Реабилитация после инсульта. М.: Миклош; 2003. 176 с. [Kadikov AS. The rehabilitation after stroke. Moscow: Miklosh. 2003. 176 p. In Russian].
19. Warlow CP, Dennis MS, van Gijn J, Sandercock PAG, Bamford JM, Wardlaw JM. *Stroke. A practical guide to management*. London: Blackwell Science. 1997. 664 p.
20. Камаева О. В., Монро П., Буракова З. Ф., Зычкова О. Б., Иванова А. А., Сорокоумов В. А. и др. Мультидисциплинарный подход в ведении и ранней реабилитации неврологических больных: Методическое пособие. Часть 5. Physical therapy. Под ред. А. А. Скоромца. СПб.; 2003. 42 с. [Kamaeva OV, Monro P, Burakova ZF, Zychkova OB, Ivanova AA, Sorokoumov VA et al. (The Editor Skoromets AA.) The multidisciplinary approach in the treatment and early rehabilitation of neurological patients. Methodical manual. Part 5. 2003. 42 p. In Russian].
21. Дамулин И. В. Спастичность после инсульта. *Русский медицинский журнал*. 2005;7:3–7. [Damulin IV. The spasticity after stroke. *Russkiy medicinskiy zhurnal = Russian medical journal*. 2005;7:3–7. In Russian].
22. O'Brien CF, Seeberger LC, Smith DB. Spasticity after stroke. *Epidemiology and optimal treatment. Drugs Aging*. 1996;9(5):332–340.
23. Stamenova P, Koytchev R, Kuhn K et al. A randomized, double blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of tolperisone in spasticity following cerebral stroke. *Eur J Neurol*. 2005;12(6):453–461.
24. Галкин А. С., Баранцевич Е. Р., Гусев А. О., Миннуллин Т. И., Ковальчук В. В., Самус Н. Л. и др. Возможности повышения эффективности реабилитации пациентов после инсульта с синдромом игнорирования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2014;10:30–34. [Galkin AS, Barantsevich ER, Gusev AO, Minnullin TI, Kovalchuk VV, Samus NL et al. Possibilities to increase the patients with neglect rehabilitation efficiency after stroke. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S. S. Korsakova = Journal of neurology*

and psychiatry named after S. S. Korsakov. 2014;10:30–34. In Russian].

25. Дамулин И. В. Постинсультная деменция. Некоторые диагностические и терапевтические аспекты. Психиатрия и психофармакотерапия. 2005;1:28–32. [Damulin IV. Post-stroke dementia. Diagnostic and therapeutic points. Psihiatriya i psihofarmakoterapiya = Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2005;1:28–32. In Russian].

26. Яхно Н. Н., Захаров В. В., Локшина А. Б., Коберская Н. Н., Мхитарян Э. А. Деменции. Руководство для врачей (2-е издание). М.: МЕДпресс-информ; 2010. 272 с. [Yahno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, Koberskaya NN, Mkhitaryan EA. Dementia. The guideline for physicians. Moscow: Medpress-inform; 2010. 272 p. In Russian].

27. Roman GC. Facts, myths, and controversies in vascular dementia. J Neurol Sci. 2004;226(1–2):49–52.

28. Руденко Г. М., Музыченко А. П. Результаты клинического изучения препарата Сермион (анализ данных Фармакологического Комитета). М., 1987. 31 с. [Rudenko GM, Muzichenko AP. Results of clinical research of Sermion. (the analysis of Farmakological committee information). Moscow; 1987. 32 p. In Russian].

29. Виндиш М. Лекарства, усиливающие когнитивные функции (ноотропы). М.: ЭБЕВЕ; 2001. 23 с. [Vindish M. Improving cognitive function drugs. Moscow: Ebeve; 2001. 23 p. In Russian].

30. Crook TH. Nicergoline: Parallel evolution of clinical trial methodology and drug development in dementia. Dement Geriatr Cogn Disord. 1997;8 (1):22–26.

31. Fioravanti M, Flicker L. Nicergoline for dementia and other age associated forms of cognitive impairment. The Cochrane Library. 2007;1:1–22.

32. Winblad B, Carfagna N, Bonura L. Nicergoline in dementia. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential. CNS Drugs. 2000;14:267–287.

33. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, Logina I, Milanov IG, Popescu DC после, в конце оставить et al. Therapeutic use of nicergoline. Clin Drug Invest. 2008;28:533–552.

34. Шток В. Н. Клиническая фармакология вазоактивных средств и фармакотерапия цереброваскулярных расстройств. М.: МИА; 2009. 583 с. [Shtok VN. Clinical pharmacology of vasoactive drugs and pharmacotherapy of cerebrovascular disorders. Moscow: MIA; 2009. 583 p. In Russian].

35. Winblad B, Carfagna N, Bonura L et al. Nicergoline in dementia. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential. CNS Drugs. 2000;14:267–287.

36. Adams HPJr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993;24(1):35–41.

36. Adams HPJr. Investigation of the patient with ischaemic stroke. Cerebrovasc Dis. 1991;1(1):54–60.

Информация об авторах:

Баранцевич Евгений Робертович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом неврологии ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России;

Ковальчук Виталий Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением реабилитации неврологических больных ГБУЗ «Городская больница № 38 им. Н. А. Семашко»;

Овчинников Дмитрий Александрович — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории метаболизма миокарда ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России;

Стурова Юлия Владимировна — врач-невролог ГБУЗ «НИИ — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, заочный аспирант кафедры неврологии и мануальной медицины ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information:

Eugene R. Barantsevich, MD, PhD, MDSc, Professor, Head, Department of Neurology, Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Vitaliy V. Kovalchuk, MD, PhD, MDSc, Professor, Head, Department of Rehabilitation of Patients with Neurological Diseases, St Petersburg Municipal Hospital № 38 n. a. N. A. Semashko;

Dmitriy A. Ovchinnikov, MD, Junior Researcher, Research Laboratory of Myocardium Metabolism, Federal North-West Medical Research Centre;

Yulia V. Sturova, MD, Neurologist, Krasnodar Regional Hospital, PhD student, Department of Neurology and Manual Therapy, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

**Вы можете оформить подписку на журнал «Артериальная гипертензия»
в агентстве «Роспечать» на 2016 год на персональный адрес или подписаться коллективно
(в этом случае журнал будет доставлен вам на работу).
Стоимость подписки на один номер — 150 рублей.**

Ф.СП-1	Министерство связи РФ АБОНЕМЕНТ на _____ журнал 36876 Индекс издания «Артериальная гипертензия» (наименование издания) Количество комплектов на 201__ год по месяцам <table style="width: 100%; text-align: center; font-size: small;"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table> Куда _____ (почтовый индекс) Кому _____ (адрес) (фамилия, инициалы)												1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																																																																																										
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																																																																																																							
	ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">СП</td> <td colspan="8"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">ПВ</td> <td style="text-align: center;">место</td> <td style="text-align: center;">тер.</td> <td></td> <td>на _____</td> <td colspan="8"></td> </tr> <tr> <td colspan="3"></td> <td></td> <td style="text-align: center;">журнал</td> <td colspan="8"></td> </tr> <tr> <td colspan="3"></td> <td></td> <td></td> <td colspan="8" style="text-align: right;"> 36876 Индекс издания </td> </tr> <tr> <td colspan="3"></td> <td></td> <td colspan="9" style="text-align: center;"> «Артериальная гипертензия» (наименование издания) </td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center; vertical-align: middle;">стои- мость</td> <td colspan="3" style="text-align: center;">подписки</td> <td colspan="3" style="text-align: center;">руб.</td> <td colspan="3" style="text-align: center;">коп.</td> <td rowspan="2" style="text-align: center; vertical-align: middle;">Количество комплектов</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">переадресовки</td> <td colspan="3" style="text-align: center;">руб.</td> <td colspan="3" style="text-align: center;">коп.</td> </tr> <tr> <td colspan="13" style="text-align: center; margin-top: 5px;"> на 201__ год по месяцам </td> </tr> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table> Куда _____ (почтовый индекс) Кому _____ (адрес) (фамилия, инициалы)																											СП									ПВ	место	тер.		на _____													журнал														36876 Индекс издания												«Артериальная гипертензия» (наименование издания)									стои- мость	подписки			руб.			коп.			Количество комплектов		переадресовки			руб.			коп.			на 201__ год по месяцам													1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
			СП																																																																																																																																															
ПВ	место	тер.		на _____																																																																																																																																														
				журнал																																																																																																																																														
					36876 Индекс издания																																																																																																																																													
				«Артериальная гипертензия» (наименование издания)																																																																																																																																														
стои- мость	подписки			руб.			коп.			Количество комплектов																																																																																																																																								
	переадресовки			руб.			коп.																																																																																																																																											
на 201__ год по месяцам																																																																																																																																																		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																																																																																																							