

КАРДИОЛОГИЯ. АНГИОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

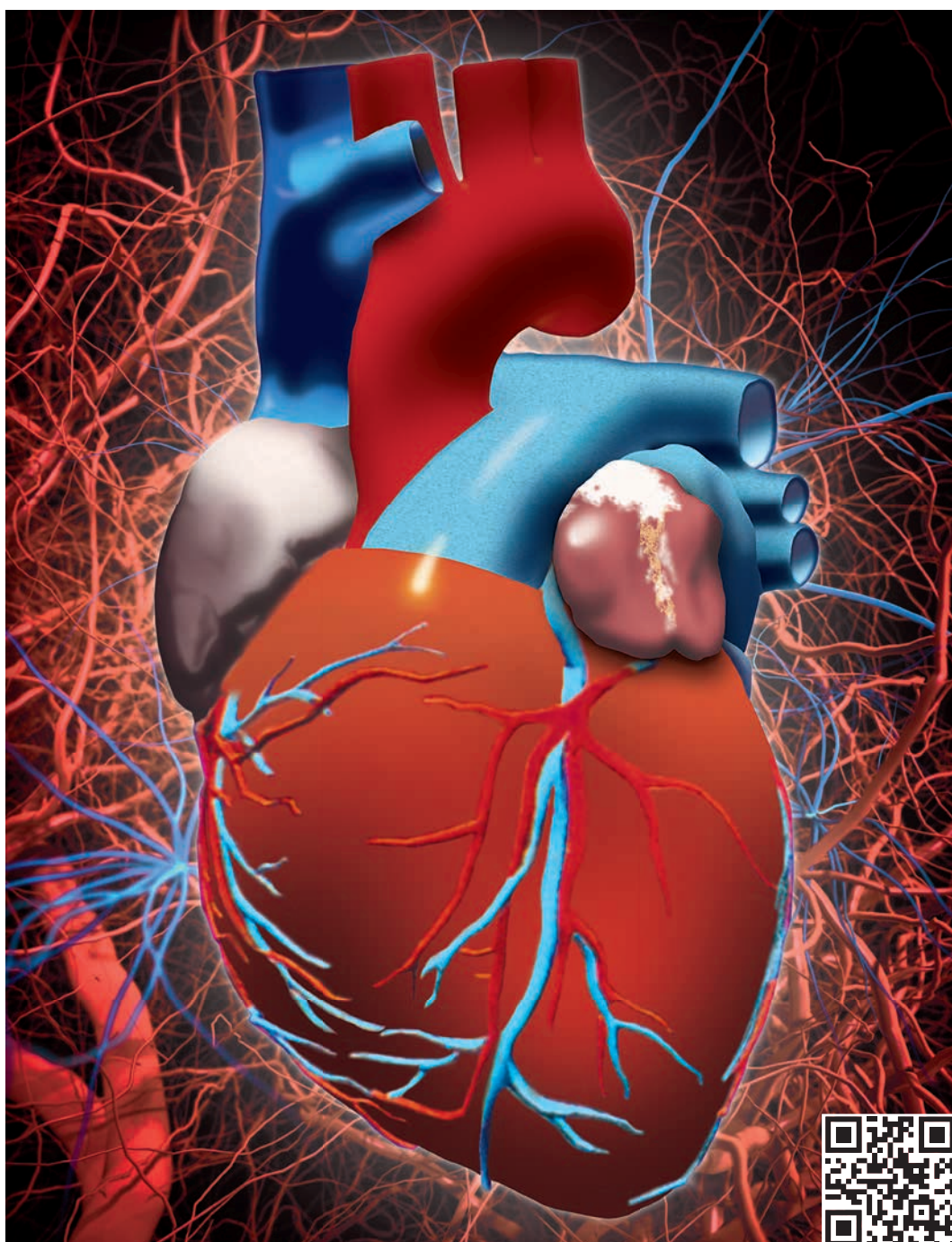
Структура госпитальных осложнений у пациентов с различными типами инфаркта миокарда; о роли алиментарного фактора в развитии эндотелиальной дисфункции

ОБЗОРЫ

Перспективы использования интерлейкина 15 в качестве биологического маркера сердечно-сосудистых заболеваний; о преимуществах применения фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Сердечно-сосудистая патология как проявление мультисистемного характера заболевания при синдроме Дауна



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабанов С.А., д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара

Гладышев Д.В., д.м.н., зам. глав. врача по хирургии СПб ГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург

Древаль А.В., д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Дутов В.В., д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Ефремов Е.А., д.м.н., зав. отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. неонатологии, кафедра педиатрии, проректор по учебной работе, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Иванов С.А., д.м.н., профессор, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Карпов А.М., д.м.н., профессор, зав. каф. психотерапии и наркологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии №1 ЛФ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж

Лещенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург

Логутова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

Максимов М.Л., д.м.н., профессор, декан факультета профилактической медицины и организации здравоохранения ФГБОУ ВО РМАНПО Минздрава России, Москва

Маркова Т.П., д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Пирадов М.А., академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Свистушкин В.М., д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Чичасова Н.В., д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Чурюкина Э.В., к.м.н., доцент, начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний ФГБОУ ВО РостГМУ, Ростов-на-Дону

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С., д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ НИИ КПССЗ, Кемерово

Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПИДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск

Галимова Е.С., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

Геппе Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПИДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск

Колобухина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск

Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор, кафедра урологии и андрологии ЛФ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора по научной и координационной работе ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России, Санкт-Петербург

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

Строкова Т.В., д.м.н., профессор РАН, зав. отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии Клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

Туровский А.Б., д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ», Москва

Хасанов Р.Ш., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Приволжского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Казань

Шляпников С.А., д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

Шостаков Н.А., д.м.н., профессор каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова, ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

PMJ

№ 9, 2022

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 1117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <http://www.rmj.ru>**главный редактор**

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинские редакторы

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

А.Ю. Канторова

редактор-корректор

Т.В. Дека

директор по развитию

А.М. Шутая

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

**техническая поддержка
и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электростановская, д. 20, стр. 3
Тираж 50 000 экз. Заказ № 324077

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзором)Свидетельство о регистрации средства
массовой информации

ПИ №ФС77-73421 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей,
в связи с чем на него не распространяются требования
Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ«О защите детей от информации,
причиняющей вред их здоровью и развитию»За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несетОпубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакцииМнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторовПолная или частичная перепечатка материалов без
письменного разрешения редакции не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2020 – 0,426

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

26.12.2022

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Особенности клинико-anamnestических характеристик и структуры госпитальных осложнений у пациентов с различными типами инфаркта миокарда*В.И. Кинаш, А.С. Воробьев, И.А. Урванцева,
Л.В. Коваленко, В.В. Кашталап*

2

Изменение функции эндотелия сосудов и уровней липидов крови при дифференцированном потреблении пальмового и сливочного масел у молодых здоровых добровольцев*Ю.И. Белоус, Л.В. Якубова*

7

Эффективность и переносимость лерканидипина при лечении пациентов с артериальной гипертензией после острого коронарного синдрома и/или реваскуляризации миокарда*О.Ю. Кореннова, И.В. Друк, Ю.Е. Юхина, М.В. Савченко,
Е.П. Приходько, С.Н. Старинская, П.Ю. Шкурко,
Е.Н. Логинова, Л.В. Шукиль*

11

ОБЗОРЫ

Интерлейкин 15 как биологический маркер сердечно-сосудистых заболеваний*А.М. Алиева, Е.В. Резник, Н.В. Теплова, Л.Р. Саракаева,
Р.К. Валиев, М.Н. Сарыев, М.Я. Шаваева, А.М. Рахаев,
Д.А. Эльмурзаева, И.Г. Никитин*

17

Два препарата — одна цель: рамиприл и фиксированная комбинация рамиприла и амлодипина в лечении артериальной гипертензии*М.Л. Максимов, А.Г. Обрезан, А.А. Звегинцева,
А.П. Кондрахин*

22

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Особенности использования аписабана в практике амбулаторного врача*А.Д. Эрлих*

29

Синдром Дауна и сердечно-сосудистая патология: клиническое наблюдение и обзор литературы*Е.В. Резник, Т.Л. Нгуен, Т.С. Ильина, Е.С. Токмакова,
Э.М. Джобава, Г.Н. Голухов*

35

Особенности клинико-анамнестических характеристик и структуры госпитальных осложнений у пациентов с различными типами инфаркта миокарда

В.И. Кинаш^{1,2}, к.м.н. А.С. Воробьев^{1,2}, к.м.н. И.А. Урванцева^{1,2}, профессор Л.В. Коваленко², д.м.н. В.В. Кашталап^{3,4}

¹БУ «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Surgut

²СурГУ, Surgut

³НИИ КПССЗ, Кемерово

⁴ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить клинико-анамнестические особенности и госпитальные исходы у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) различных типов.

Материал и методы: в исследование проспективно включено 1325 пациентов, госпитализированных в БУ «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» с клиникой загрудинных болей в период с января по ноябрь 2021 г. Инвазивная коронароангиография (КАГ) проведена 254 (19,1%) пациентам. У пациентов с ИМ 1-го типа (ИМ1) инвазивная КАГ проведена 194 (100%) больным, у пациентов с ИМ 2-го типа (ИМ2) — 60 (72,3%) пациентам. Среди пациентов с ИМ2 внутрисосудистое ультразвуковое исследование коронарных артерий было выполнено 2 (2,4%) больным, а 10 (12,04%) пациентам была выполнена магнитно-резонансная томография сердца.

Результаты исследования: из 1325 госпитализированных пациентов у 1293 (97,5%) больных диагностирован острый коронарный синдром. Общее количество пациентов с диагнозом ИМ составило 277 (21,4%) человек. При этом ИМ1 был определен у 194 (15,0%) пациентов, ИМ2 — у 83 (6,4%) больных, у 1016 (78,5%) пациентов по результатам дообследования диагностирована нестабильная стенокардия. Пациенты с ИМ2 были старше больных с ИМ1 (медианы возраста: 62 года и 57 лет соответственно; $p < 0,01$), чаще женского пола (30,1% и 17,53%; $p = 0,02$), имели более высокую распространенность заболеваний почек (18,8% и 11,4%; $p < 0,05$), хронической обструктивной болезни легких (14,0% и 2,06%; $p < 0,001$), сахарного диабета (39,76% и 19,59%; $p < 0,001$), заболеваний периферических артерий (38,55% и 10,82%; $p < 0,001$), ИМ в анамнезе (30,12% и 10,82%; $p < 0,001$). В общей группе пациентов с ИМ ранние госпитальные осложнения развились у 20 (7,2%) человек, различий по их частоте между группами не было.

Заключение: пациенты с ИМ2 (чаще — женского пола) характеризуются старшим возрастом, большей частотой атипичных клинических проявлений заболевания и сердечно-сосудистой и соматической коморбидности при сравнении с пациентами с ИМ1. При этом у пациентов с ИМ1 суммарно чаще развиваются осложнения в остром периоде заболевания.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, инфаркт миокарда 2-го типа, клинические характеристики, коморбидность, госпитальные осложнения.

Для цитирования: Кинаш В.И., Воробьев А.С., Урванцева И.А. и др. Особенности клинико-анамнестических характеристик и структуры госпитальных осложнений у пациентов с различными типами инфаркта миокарда. РМЖ. 2022;9:2–6.

ABSTRACT

Characteristics of clinical presentation, medical history and structure of hospital-acquired complications in patients with various types of myocardial infarction

V.I. Kinash^{1,2}, A.S. Vorobiev^{1,2}, I.A. Urvantseva^{1,2}, L.V. Kovalenko², V.V. Kashtalap^{3,4}

¹District Cardiology Dispensary "Center for Diagnosis and Cardiovascular Surgery", Surgut

²Surgut State University, Surgut

³Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

⁴Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Aim: to assess characteristics of clinical presentation, medical history, and hospital outcomes in patients with myocardial infarction of various types.

Patients and Methods: this prospective study included 1,325 patients hospitalized in the District Cardiology Dispensary "Center for Diagnosis and Cardiovascular Surgery" with retrosternal pain in the period from January to November 2021. Invasive coronary angiography (ICA) was performed in 254 (19.1%) of 1,325 patients. In the group with type 1 MI, invasive coronary angiography was performed in 194 (100%) patients, and in the group with type 2 MI — in 60 (72.3%) patients. In the group of patients with type 2 MI, intravascular ultrasound (IVUS) imaging of the coronary arteries was carried out in 2 (2.4%) cases, and magnetic resonance imaging of the heart (MRI) — in 10 (12.04%) cases.

Results: out of 1,325 hospitalized patients, the diagnosis of acute coronary syndrome was established in 1,293 (97.5%) cases. The total number of patients with diagnosed myocardial infarction was 277 (21.4%). At the same time, the diagnosis of type 1 MI was established in 194 (15.0%) patients, type 2 MI — in 83 (6.4%) patients, and unstable angina was diagnosed in 1016 (78.5%) patients based on the results of additional testing. Patients with type 2 MI were older than patients with type 1 MI (median ages: 62 and 57 years, respectively; $p < 0.01$).

In the group of type 2 MI female patients prevailed (30.1% and 17.53%; $p=0.02$). Also, patients with type 2 MI had a higher prevalence of kidney diseases (18.8% and 11.4%; $p<0.05$), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (14.0% and 2.06%; $p<0.001$), diabetes mellitus (DM) (39.76% and 19.59%; $p<0.001$), peripheral artery disease (PAD) (38.55% and 10.82%; $p<0.001$), MI in the medical history (30.12% and 10.82%; $p<0.001$). Among all patients with MI, early hospital-acquired complications developed in 20 (7.2%) persons, and there was no difference in their prevalence between the groups.

Conclusion: characteristics of patients with type 2 myocardial infarction included the following: an older age; a higher number of female patients; a higher frequency of atypical clinical manifestations of the disease and cardiovascular and somatic comorbidities, as compared with type 1 MI patients. However, patients with type 1 myocardial infarction are more likely to develop complications in the acute stage of the disease.

Keywords: myocardial infarction, type 2 myocardial infarction, clinical characteristics, comorbidity, hospital-acquired complications.

For citation: Kinash V.I., Vorobiev A.S., Urvantseva I.A. et al. Characteristics of clinical presentation, medical history and structure of hospital-acquired complications in patients with various types of myocardial infarction. *RMJ*. 2022;9:2–6.

ВВЕДЕНИЕ

Инфаркт миокарда (ИМ) является одной из ведущих причин смерти в странах Европы, Российской Федерации и США [1–4]. Доказательная база для лечения ИМ была сформирована по результатам крупных рандомизированных клинических исследований [2, 5], документирующих важные преимущества для пациентов с ранней коронарной реваскуляризацией, двойной антитромбоцитарной терапией и высокими дозами статинов. В последнее время стало очевидным, что разрыв бляшки и/или эрозия не всегда являются основным патофизиологическим механизмом острых ИМ [2, 5]. Несоответствие между доставкой и потребностью миокарда в кислороде, вызванное различными клиническими состояниями, такими как тахикардия, гипотензия или артериальная гипертензия, является преобладающим механизмом некроза и классифицируется как ИМ 2-го типа (ИМ2) в соответствии с Четвертым универсальным определением ИМ [1]. У практикующих врачей сохраняются объективные сложности диагностики и лечения ИМ2 в связи с низкой информированностью о диагностических критериях острой коронарной катастрофы этого типа и необходимости прецизионной терапии в каждом конкретном случае [6–10].

Цель исследования: изучить клинико-анамнестические и госпитальные исходы у пациентов с ИМ различных типов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Из 1325 пациентов старше 18 лет, госпитализированных в экстренном порядке в приемное отделение БУ «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» с января по ноябрь 2021 г. с признаками острой загрудинной боли, диагноз «острый коронарный синдром» был установлен у 1293 (97,5%) больных, еще 32 (2,4%) пациента классифицированы как больные с некардиальной болью в грудной клетке.

Общее количество пациентов с подтвержденным ИМ составило 277 (21,4%) человек. ИМ 1-го типа (ИМ1) был установлен у 194 (15,0%) пациентов, ИМ2 — у 83 (6,4%) больных. Коронароангиография (КАГ) была выполнена 194 (100%) и 60 (72,3%) пациентам в случаях ИМ1 и ИМ2 соответственно. Для подтверждения диагноза 2 (2,41%) пациентам с ИМ2 было выполнено внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) коронарных артерий, еще 10 (12,04%) пациентам была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца.

Диагностика ИМ проводилась согласно Четвертому универсальному определению и клиническим рекомендациям Минздрава России по лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST [11] путем определения

уровня высокочувствительного тропонина при поступлении в стационар. По результатам проведенных КАГ, ВСУЗИ и МРТ пациентов с ИМ разделили на группы: ИМ1 и ИМ2.

Критериями диагноза ИМ1 были наличие внутрисосудистого тромбоза с окклюзией коронарной артерии на уровне TIMI-0 и/или признаки нарушения целостности атеросклеротической бляшки, что сопровождалось снижением коронарного кровотока ниже уровня TIMI 3. Все остальные случаи интерпретировались как ИМ2 при доказанном наличии триггера (пускового фактора), при отсутствии тромбоза у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), подтвержденном, согласно рекомендациям рабочей группы COVADIS, коронарном спазме, а также при подтвержденной при помощи ВСУЗИ эмболии и/или спонтанной диссекции коронарной артерии, при наличии очагов острой ишемии миокарда по данным МРТ и при отсутствии гемодинамически значимого поражения коронарных артерий.

В анализ не были включены пациенты, поступившие не экстренно либо имевшие противопоказания к КАГ, а также пациенты с ИМ 3, 4 и 5-го типов, пациенты с терминальной стадией заболевания почек, требующие регулярного гемодиализа, а также пациенты в состоянии кардиогенного шока.

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 12.0. Решение о виде распределения данных принималось с помощью критерия Шапиро — Уилка. При нормальном распределении количественных переменных показатели представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), в случае распределения переменных, отличного от нормального, данные представлялись в виде медианы и квартилей ($Me (Q1; Q3)$). Группы пациентов с разными типами ИМ сравнивались при помощи построения таблиц сопряженности и критерия χ^2 . При ожидаемых значениях более 10 использовалась поправка Йейтса, а при значениях менее 10 — критерий Фишера. Разность количественных признаков изучалась с помощью t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди пациентов с ИМ2 преобладали больные женского пола — 25 (30,1%) больных против 34 (17,53%) больных с ИМ1 ($p=0,02$), они были старше, чем пациенты с ИМ1. На догоспитальном этапе у больных с ИМ2 чаще отсутствовала классическая загрудинная боль. Также при ИМ2 в анамнезе чаще определялись сахарный диабет (СД) 2 типа, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), ранее перенесенный ИМ, хроническая болезнь почек (ХБП),

Таблица 1. Клинико-демографические и анамнестические характеристики пациентов с ИМ1 и ИМ2

Показатель	ИМ1 (n=194)	ИМ2 (n=83)	p
Возраст, лет, M±SD	57,03±9,91	62,69±10,23	<0,01
ИМТ, кг/м ² , Me (Q1; Q3)	29,0 (26,0; 33,0)	30,00 (27,0; 34,0)	0,25
Отсутствие «классической» загрудинной боли, n (%)	7 (3,61)	34 (41,0)	<0,01
Женский пол, n (%)	34 (17,53)	25 (30,1)	0,02
Артериальная гипертензия, n (%)	194 (100,0)	81 (97,5)	>0,05
АКШ в анамнезе, n (%)	3 (1,55)	10 (12,05)	>0,05
ЧКВ в анамнезе, n (%)	15 (7,73)	16 (19,28)	0,006
ХСН, n (%)	4 (2,06)	7 (8,43)	>0,05
СД, n (%)	38 (19,59)	33 (39,76)	<0,001
ОНМК/ТИА в анамнезе, n (%)	11 (5,67)	15 (18,07)	0,002
Фибрилляция предсердий, n (%)	21 (10,82)	13 (15,66)	0,26
ЖЭС, n (%)	-	5 (6,0)	-
Пароксизмальная ЖТ, n (%)	-	4 (4,8)	-
Ожирение, n (%)	95 (48,97)	45 (54,22)	0,42
Онкологические заболевания, n (%)	7 (3,61)	4 (4,82)	>0,05
ХБП, n (%)	22 (11,4)	15 (18,8)	<0,05
ЖКБ, n (%)	0 (0,0)	1 (1,20)	>0,05
ЯБЖ/ЯБДПК, n (%)	12 (6,15)	4 (3,82)	0,87
ХОБЛ, n (%)	4 (2,06)	11 (14,0)	<0,001
Бронхиальная астма, n (%)	2 (1,03)	3 (1,03)	>0,05
ЗПА, n (%)	21 (10,82)	32 (38,55)	<0,001
Свыше 20 лет прожито на Севере, n (%)	173 (89,18)	75 (90,36)	0,93
ИМ в анамнезе, n (%)	21 (10,82)	25 (30,12)	<0,001

Примечание. ИМТ — индекс массы тела, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЯБЖ/ЯБДПК — язвенная болезнь желудка / язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки.

Таблица 2. Основные клинико-лабораторные показатели пациентов с ИМ1 и ИМ2 при поступлении

Показатель	ИМ1 (n=194)	ИМ2 (n=83)	p
Боль в грудной клетке, n (%)	187 (96,39)	49 (59,04)	<0,001
Одышка, n (%)	74 (38,14)	63 (75,90)	<0,001
Синкоп, n (%)	2 (1,03)	6 (7,23)	>0,05
Подъем сегмента ST, n (%)	140 (76,16)	32 (38,55)	<0,001
Без подъема сегмента ST, n (%)	50 (25,77)	44 (53,01)	<0,001
БПНПГ, n (%)	38 (19,59)	17 (20,48)	0,86
БЛНПГ, n (%)	25 (12,89)	11 (13,25)	0,93
САД, мм рт. ст., M±SD	134,12(±21,23)	150,55(±35,67)	<0,001
ЧСС, в 1 мин, M±SD	79,27(±17,07)	88,92(±22,32)	<0,001
Время от начала клиники до госпитализации, n (%):			
<12 ч	140 (72,16)	40 (48,19)	<0,001
от 12 до 24 ч	53 (27,32)	30 (36,14)	0,14
> 24 ч	1 (0,52)	13 (15,66)	>0,05
Шкала GRACE >140, n (%)	94 (48,45)	57 (68,67)	0,002
Тропонин T, нг/мл, Me (Q1; Q3):			
при поступлении	2331,95 (1107,4; 4706,0)	204,0 (114,0; 475,6)	<0,001
через 3 ч	4197,51 (2972,96; 6571,56)	368,7 (240,35; 555,85)	<0,001
Гемоглобин, г/л, Me (Q1; Q3)	142,0 (129,0; 152,0)	134,0 (123,0; 145,5)	0,13
Креатинин, мкмоль/л, Me (Q1; Q3)	88,00 (77,25; 99,00)	91,0 (77,0; 102,5)	0,23
СКФ, мл/мин/1,72 м ² , Me (Q1; Q3)	94,00 (82,00; 100,00)	81,00 (66,00; 97,50)	<0,001
Глюкоза, ммоль/л, Me (Q1; Q3)	5,01 (4,36; 6,45)	6,34 (4,67; 8,70)	0,02
Общий холестерин, ммоль/л, Me (Q1; Q3)	4,79 (3,93; 5,61)	3,99 (3,45; 5,54)	0,06
Триглицериды, ммоль/л, Me (Q1; Q3)	1,53 (1,08; 2,19)	1,60 (1,12; 2,63)	0,07
ЛПНП, ммоль/л, Me (Q1; Q3)	2,84 (2,20; 3,54)	2,36 (1,63; 3,47)	0,06
ЛПВП, ммоль/л, Me (Q1; Q3)	1,08 (0,91; 1,31)	1,04 (0,94; 1,40)	0,64
СРБ, мг/л, Me (Q1; Q3)	5,44 (2,96; 11,36)	7,02 (3,77; 12,57)	0,9

Примечание. БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), заболевания периферических артерий (ЗПА), перенесенное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) (табл. 1).

При сравнении пациентов с обоими типами ИМ по показателям витального статуса и симптомам выявлено, что у пациентов с ИМ2 реже отмечался подъем сегмента ST на ЭКГ по сравнению с пациентами с ИМ1, чаще преобладала одышка как основной симптом, были более высокими цифры систолического артериального давления (САД) и частота сердечных сокращений (ЧСС). Пациенты с ИМ2 в целом позже поступали в стационар от начала клинических проявлений, а также чаще имели высокий балл (>140) по шкале GRACE. Данные лабораторных показателей по-

зволяют отметить, что у пациентов с ИМ2 при поступлении в стационар чаще выявлялись гипергликемия и более низкие значения высокочувствительного тропонина, а также были значимо более низкие показатели скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (табл. 2).

Данные эхокардиографических и ангиографических исследований показывают, что у пациентов с ИМ2 реже наблюдаются зоны гипо-/акинезии по сравнению с пациентами с ИМ1, а также преобладает сбалансированный тип

коронарного кровотока и двух- и трехсосудистое поражение по данным КАГ (табл. 3).

У пациентов с ИМ2 основными этиологическими факторами (триггерами) острой миокардиальной катастрофы были: гипертонический криз — у 30 (36,14%) больных, подтвержденный спазм эпикардиальных коронарных артерий — у 5 (6,02%), пароксизм фибрилляции предсердий — у 23 (27,71%), суправентрикулярная тахикардия — у 13 (15,66%), желудочковая тахикардия — у 1 (1,20%), тяжелая брадикардия при нарушении проводимости по атриовентрикулярному узлу — у 7 (8,43%), спонтанная диссекция коронарных артерий — у 2 (2,41%), эмболия коронарных артерий на фоне инфекционного эндокардита — у 1 (1,20%), тяжелая медикаментозная гипотония — у 3 (3,61%) и комбинация воздействия нескольких факторов — у 2 (2,41%).

Среди пациентов с ИМ2 в качестве основного диагноза ИБС выявлялась у 47 (56,6%) пациентов, а у пациентов с ИМ1 ИБС была основным диагнозом в 100% случаев.

Госпитальные осложнения в группах пациентов с ИМ1 и ИМ2 развились в 17 (8,7%) и 3 (3,6%) наблюдениях соответственно (табл. 4), все случаи госпитальной смерти зарегистрированы в группе больных с ИМ1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Инфаркт миокарда 2-го типа возникает в результате дисбаланса между доставкой и потребностью миокарда в кислороде, что не связано с атеротромбозом коронарной артерии [12]. Он затрагивает разнообразную и гетерогенную группу пациентов, у которых нарушение кровоснабжения развивается в контексте острых триггеров, таких как тахикардия, гипертонический криз, гипоксемия или гипотензия, или у пациентов с другими этиологическими причинами, не связанными с атеротромбозом, такими как коронарная эмболия или спонтанная диссекция коронарной артерии [9, 13]. Частота ИМ2, по данным одних исследований, варьирует от 10% до 20% [14], по данным других источников — от 2% до 58% [15–17]. Данные ретроспективных исследований отечественных авторов [11, 18] демонстрируют распространенность ИМ2 от 7,8% до 38,9%. По данным литературы, пациенты с ИМ2, как правило, старше пациентов с ИМ1, в основном женского пола, в анамнезе у них чаще диагностируют артериальную гипертензию, СД, перенесенные ранее ИМ и ОНМК, мерцательную аритмию, ХБП, хронические ЗПА, онкологические заболевания, структурные заболевания сердца, хронические заболевания печени, употребление алкоголя и психоактивных веществ [19].

В нашем регистровом исследовании на выборке пациентов с ОК в условиях региона Севера России (Ханты-Мансийский автономный округ) частота ИМ2 составила 6,4%. Гипертонический криз (36,4%) и тахиаритмии (27,71%) были наиболее частыми триггерами развития ИМ2, что согласуется с данными некоторых проспективных исследований [10, 20]. Согласно результатам нашего исследования пациенты с неатеротромботическим типом ИМ были старше пациентов с ИМ1 ($p < 0,01$), чаще были женского пола ($p = 0,02$), также данные пациенты имели более высокие риски неблагоприятных событий при оценке по шкале GRACE, с более высокой частотой сопутствующих заболеваний, однако при этом отмечалась более низкая частота госпитальных осложнений, что подтверждает данные

Таблица 3. Электрокардиографические, эхокардиографические и ангиографические характеристики пациентов с ИМ1 и ИМ2

Показатель	ИМ1 (n=194)	ИМ2 (n=83)	p
ГЛЖ, n (%)	33 (17,01)	15 (18,07)	0,83
Гипертрофия МЖП, n (%)	137 (79,9)	67 (80,72)	0,08
ФВ ЛЖ, %, Me (Q1; Q3)	52,00 (46,00; 56,00)	51,00 (46,00; 56,00)	0,90
Зоны гипо/акинезии, n (%)	149 (76,80)	41 (49,40)	<0,001
Легочная гипертензия, n (%)	14 (7,22)	16 (19,28)	0,004
Тип коронарного кровообращения, n (%):			
левый	20 (10,31)	9 (10,84)	0,93
правый	92 (47,42)	23 (27,71)	0,003
сбалансированный	82 (42,27)	51 (61,45)	<0,001
Поражение КА, n (%):			
одна	88 (45,36)	7 (8,43)	<0,001
две	56 (28,87)	25 (30,12)	0,83
три	51 (26,29)	26 (31,33)	0,39
Наличие ИБС по данным КАГ, n (%)	194 (100)	47 (56,6)	>0,05
Значимые поражения по КАГ, n (%)	191 (98,45)	37 (44,58)	>0,05
Вторичное поражение клапанов сердца, n (%):			
митрального	16 (8,25)	13 (15,66)	0,07
трикуспидального	5 (2,58)	9 (10,84)	0,01
аортального	4 (2,06)	10 (12,05)	>0,05
Фенотип ИМБОКА, n (%)	–	8 (9,6)	–

Примечание. ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, МЖП — межжелудочковая перегородка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, КА — коронарная артерия, ИМБОКА — инфаркт миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза.

Таблица 4. Госпитальные осложнения у пациентов с ИМ1 и ИМ2, n (%)

Показатель	ИМ1 (n=194)	ИМ2 (n=83)	p
Острый/подострый тромбоз стента	0	0	–
Фибрилляция желудочков	10 (5,15)	1 (1,2)	>0,05
Острое ЖКК	3 (1,55)	1 (1,20)	>0,05
Повторный ИМ	0	0	–
ОНМК	0	0	–
Отек легких	0	1 (1,20)	>0,05
Смерть	4 (2,06)	0	>0,05
Осложнения в месте пункции	0	0	–

Примечание. ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение.

зарубежных и отечественных источников [20, 21]. Ранее сообщалось [20], что у пациентов с ИМ2 в анамнезе реже встречаются ЧКВ и АКШ, что не подтверждается результатами настоящего исследования.

По данным нашего исследования, у пациентов с ИМ2 при поступлении в стационар преобладала одышка (как эквивалент стенокардии), чаще отсутствовал «классический» ангинозный болевой синдром, а также подъем сегмента ST на ЭКГ, что отмечалось и другими авторами [21, 22]. В нашем исследовании у пациентов с ИМ2 была менее выражена реакция маркеров некроза миокарда, что также ранее отмечалось авторами [19]. В настоящем исследовании показано, что пациенты с ИМ2 значительно позже обращаются за медицинской помощью с момента развития клинической картины заболевания в связи с атипичностью проявления этого типа ИМ, что постулирует необходимость клинической настороженности в отношении ИМ2 при наличии триггеров его развития [22, 23]. При этом частота обструктивной ИБС у пациентов с ИМ2, согласно данным литературы [14, 24, 25], варьирует от 40% до 78%, что также подтверждается данными настоящего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, согласно проведенному исследованию, пациенты с ИМ2 (в основном женского пола) характеризуются старшим возрастом, большей частотой атипичных клинических проявлений заболевания, а также сердечно-сосудистой и соматической коморбидности при сравнении с пациентами с ИМ1. При этом у пациентов с ИМ1 чаще развиваются осложнения, вплоть до летального исхода, в остром периоде заболевания.

Ограничениями проведенного исследования являются одномоментный характер и отсутствие длительного проспективного наблюдения за пациентами, что не позволяет однозначно сделать выводы об отдаленных исходах у пациентов с разными типами ИМ и о роли коморбидных состояний в развитии осложнений.

Литература

- Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. ESC Scientific Document Group. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019;40(3):237–269. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462.
- Collet J.-P., Thiele H., Barbato E. et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation: the Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289–1367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
- Самородская И.В., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Старинская М.А. Анализ показателей смертности от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2006 и 2015 гг. *Российский кардиологический журнал.* 2017;11(151):22–26. [Samorodskaya I.V., Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Starinskaya M.A. Mortality from myocardial infarction in Russia in the years 2006 and 2015. *Russian Journal Cardiology.* 2017;11(151):22–26 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-11-22-26.
- Журавлев Ю.И., Атаев О.Г., Красновский А.А., Тхорикова В.Н. Анализ структуры госпитальной летальности пациентов с полиморбидной патологией. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2017;26(275):114–122. [Zhuravlev Yu.I., Ataev O.G., Krasnovsky A.A., Tkhorikova V.N. Analysis of the hospital lethality structure of patients with polymorbide pathology. *Scientific reports of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy.* 2017;26(275):114–122 (in Russ.)].
- Chapman A.R., Shah A.S.V., Lee K.K. et al. Long-term outcomes in patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury. *Circulation.* 2018;137(12):1236–1245. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031806.
- Sandoval Y., Jaffe A.S. Type 2 myocardial infarction: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(14):1846–1860. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.02.018.
- Raphael C.E., Roger V.L., Sandoval Y. et al. Incidence, trends, and outcomes of type 2 myocardial infarction in a community cohort. *Circulation.* 2020;141(6):454–463. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043100.
- Gaggin H.K., Liu Y., Lyass A. et al. Incident type 2 myocardial infarction in a cohort of patients undergoing coronary or peripheral arterial angiography. *Circulation.* 2017;135(2):116–127. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023052.
- Vargas K.G., Haller P.M., Jäger B. et al. Variations on classification of main types of myocardial infarction: a systematic review and outcome meta-analysis. *Clin Res Cardiol.* 2019; 108(7):749–762. DOI: 10.1007/s00392-018-1403-3.
- Coscia T., Nestelberger T., Boedinghaus J. et al. APACE Investigators Characteristics and Outcomes of Type 2 Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol.* 2022;7(4):427–434. DOI: 10.1001/jamacardio.2022.0043.
- Hoang H.T., Kitbalyan A.A., Lazarev P.V. et al. Type 2 myocardial infarction: clinical and demographic features, laboratory and instrumental associations. *RUDN Journal of Medicine.* 2018;22(2):148–158. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-148-158.
- Merlo A.C., Bona R.D., Ameri P. Type 2 myocardial infarction: a diagnostic and therapeutic challenge in contemporary cardiology internal and Emergency Medicine. *Italo Porto.* 2022;17:317–324. DOI: 10.1007/s11739-021-02920-8.
- Han X., Jeong M.H., Bai L. et al. Other KAMIR-NIH Registry Investigators Long-term clinical outcomes of type 1 vs. type 2 myocardial infarction in patients who underwent angiography: data from the Korea acute myocardial infarction-national institute of health registry. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2022;12(1):55–66. DOI: 10.21037/cdt-21-434.
- Rafiudeen R., Barlis P., White H.D., van Gaal W. Type 2 MI and Myocardial Injury in the Era of High-sensitivity Troponin. *Eur Cardiol.* 2022;17:e03. DOI: 10.15420/scr.2021.42.
- Sandoval Y., Smith S.W., Sexter A. et al. Type 1 and 2 myocardial infarction and myocardial injury: clinical transition to high-sensitivity cardiac troponin I. *Am J Med.* 2017;130:1431–1439.e4. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.05.049.
- Nestelberger T., Boedinghaus J., Badertscher P. et al. Effect of definition on incidence and prognosis of type 2 myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1558–1568. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.774.
- Neumann J.T., Sörensen N.A., Rübsamen N. et al. Discrimination of patients with type 2 myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2017;38:3514–3520. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx457.
- Motova A.V., Karetnikova V.N., Osokina A.V., Polikutina O.M., Barbarash O.L. Type 2 myocardial infarction: Diagnostic features in real clinical practice. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2022;37(3):75–82. DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-3-75-82.
- Кинаш В.И., Воробьев А.С., Урванцева И.А. и др. Спорные вопросы ведения пациентов с инфарктом миокарда второго типа. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(1):78–89. [Kinash V.I., Vorobyev A.S., Urvantseva I.A. et al. Controversial issues of management of patients with myocardial infarction of the second type. *Complex problems of cardiovascular diseases.* 2022;11(1):78–89 (in Russ.)]. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-1-78-89.
- McCarthy C.P., Kolte D., Kennedy K.F. et al. Patient Characteristics and Clinical Outcomes of Type 1 Versus Type 2 Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(7):848–857. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.12.034.
- Аверков О.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А. и др. Дифференцированный подход в диагностике, формулировке диагноза, ведении больных и статистическом учете инфаркта миокарда 2 типа (согласованная позиция). *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(6):7–21. [Averkov O.V., Barbarash O.L., Boitsov S.A. et al. Differentiated approach in diagnosis, diagnosis formulation, patient management and statistical accounting of type 2 myocardial infarction (agreed position). *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(6):7–21 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-7-21.
- Облавацкий Д.В., Болдуева С.А., Соловьева М.В. и др. Распространенность инфаркта миокарда 2-го типа в структуре летальности по данным многопрофильного стационара за 7 лет. *Кардиология.* 2020;60(6):76–83. [Oblovatsky D.V., Boldueva S.A., Solovyova M.V. et al. Prevalence of type 2 myocardial infarction in the structure of mortality according to the data of a multidisciplinary hospital for 7 years. *Cardiology.* 2020;60(6):76–83 (in Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n896.
- Putot A., Jeanmichel M., Chagué F. et al. Type 1 or Type 2 Myocardial Infarction in Patients with a History of Coronary Artery Disease: Data from the Emergency Department. *J Clin Med.* 2019;8(12):2100. DOI: 10.3390/jcm8122100.
- Raphael C.E., Roger V.L., Sandoval Y. et al. Incidence, Trends, and Outcomes of Type 2 Myocardial Infarction in a Community Cohort. *Circulation.* 2020;141(6):454–463. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043100.
- Chapman A.R., Sandoval Y. Type 2 Myocardial Infarction: Evolving Approaches to Diagnosis and Risk-Stratification. *Clin Chem.* 2021;67(1):61–69. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa189.

Изменение функции эндотелия сосудов и уровней липидов крови при дифференцированном потреблении пальмового и сливочного масел у молодых здоровых добровольцев

Ю.И. Белоус, профессор Л.В. Якубова

УО «ГрГМУ», Гродно, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить изменения функции эндотелия сосудов и уровней липидов крови у молодых здоровых добровольцев при дифференцированном потреблении пальмового и сливочного масел.

Материал и методы: в исследование были включены молодые здоровые добровольцы ($n=137$) в возрасте $20,1 \pm 0,6$ года, которые были разделены на 5 групп: на обычном рационе питания — группа контроля (ГК) ($n=34$), получающие нагрузку 25 г пальмового масла (ПМ) — группа ПМ (ГП) ($n=32$), 25 г сливочного масла (СМ) — группа сливочного масла (ГС) ($n=30$), 15 г ПМ — ГП-1 ($n=20$) и 7,5 г ПМ — ГП-2 ($n=21$). Срок наблюдения — 12 нед.

Результаты исследования: после 12 нед. наблюдения эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) стала достоверно хуже в группах ГС и ГП по сравнению с исходной. Динамика снижения ЭЗВД была наибольшей в группе ГП, однако достоверно не отличалась от таковой в ГС. У 96% обследованных в ГП и ГС и у 55% в ГК ($p=0,028$) выявлена дисфункция эндотелия (ДЭ). В ГП и ГС произошло повышение уровня общего холестерина (ОХ), а также холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) по сравнению с исходными значениями. Уровень ХС ЛПНП стал выше в ГП-1 по сравнению с ГК. Через 12 нед. наблюдения наибольший прирост уровня ОХ и ХС ЛПНП в крови был в ГП. Уровень триглицеридов не изменился в группах с повышенным потреблением масел ($p>0,05$). В ГП-1 выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем ОХ и ЭЗВД. По данным регрессионного анализа установлен дозозависимый эффект дифференцированного суточного потребления ПМ в отношении показателей липидограммы крови.

Заключение: ежедневное избыточное потребление (25 г) СМ и ПМ на протяжении 12 нед. здоровыми добровольцами способствует ухудшению ЭЗВД, а также повышению уровней ОХ, ХС ЛПНП и липопротеинов высокой плотности. При ежедневном употреблении ПМ в количестве 15 г (ГП-1) уровень ОХ в крови отрицательно взаимосвязан с ЭЗВД, что можно расценивать как фактор риска формирования ДЭ.

Ключевые слова: функция эндотелия, липиды, дислипидемия, эндотелийзависимая вазодилатация, пальмовое масло, насыщенные жиры.

Для цитирования: Белоус Ю.И., Якубова Л.В. Изменение функции эндотелия сосудов и уровней липидов крови при дифференцированном потреблении пальмового и сливочного масел у молодых здоровых добровольцев. РМЖ. 2022;9:7–10.

ABSTRACT

Changes in vascular endothelial function and blood lipid levels in young healthy volunteers receiving diets with different amounts of palm oil versus butter

Yu.I. Belous, L.V. Yakubova

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Aim: to evaluate changes in vascular endothelial function and blood lipid levels in young healthy volunteers receiving diets with different amounts of palm oil versus butter.

Patients and Methods: the study included young healthy individuals ($n=137$), 20.1 ± 0.6 years old, who were divided into 5 groups: receiving a regular diet — control group (CG) ($n=34$), receiving 25 grams of palm oil (PM) — GO ($n=32$), 25 grams of butter — GS ($n=30$), 15 grams of PM — GO-1 ($n=20$) and 7.5 grams of PM — GO-2 ($n=21$). The observation period was 12 weeks.

Results: after 12 weeks of the study, the endothelium-dependent vasodilation (EDV) became significantly worse in the GS and GO volunteers compared with that at the baseline. The highest rate of EDV decline was observed in the GO group, but it did not significantly differ from that in the GS volunteers. Endothelium dysfunction (ED) was found in 96% of the GO and GS group subjects, and in 55% of the CG subjects ($p=0.028$). Total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels increased vs their baseline values in the GO and GS groups. LDL-C level in the GO-1 group individuals was higher than that in the CG individuals. After 12 weeks of the follow-up the highest increase in TC and LDL-C levels occurred in the GO group volunteers. The level of triglycerides did not change in the groups which received an excessive amount of palm oil and butter ($p>0.05$). In the GO-1 subjects a negative correlation was revealed between TC level and EDV. Based on the regression analysis, a dose-dependent relationship was found between the differentiated daily consumption of palm oil and the lipid panel.

Conclusion: an excessive daily consumption (25 g) of butter and palm oil during 12 weeks by healthy volunteers contributed to the deterioration of EDV and to the increase in TH, LDL-C and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels. In the GO-1 subjects who consumed 15 g of palm oil every day, a negative correlation was found between the TC level and EDV which can be considered as a risk factor of ED development.

Keywords: endothelial function, lipids, dyslipidemia, endothelium-dependent vasodilation, palm oil, saturated fats.

For citation: Belous Yu.I., Yakubova L.V. Changes in vascular endothelial function and blood lipid levels in young healthy volunteers receiving diets with different amounts of palm oil versus butter. RMJ. 2022;9:7–10.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности во всем мире, включая и Республику Беларусь (РБ) [1]. Особенности образа жизни и различные факторы риска обуславливают высокую распространенность данной группы заболеваний.

В основе ССЗ лежит атеросклероз, ведущую роль в развитии которого играет дисфункция эндотелия (ДЭ) и дислипидемия. Сосудистый эндотелий является основной мишенью для множества факторов риска, большая часть из которых относится к модифицируемым. Дислипидемия — один из наиболее мощных факторов риска развития ДЭ [2]. Учитывая распространенное мнение о ДЭ как о самой ранней стадии атеросклероза [3], необходимо проводить лабораторные и инструментальные исследования для лучшего понимания функций эндотелия с последующей возможностью ранней профилактики ССЗ.

Нарушения липидного обмена имеют большое значение в развитии атеросклероза. Гиперхолестеринемия запускает механизм атерогенеза, началом которого является ДЭ с последующим каскадом событий [4]. Развитию дислипидемии может способствовать избыточное потребление насыщенных жирных кислот (НЖК). Согласно «Требованиям к продовольственному сырью и пищевым продуктам» в РБ доля НЖК в питании должна составлять не более 10% калорийности от общего дневного рациона, что соответствует примерно 15 г в сутки (постановление МЗ РБ от 21 июня 2013 г. № 52). При наличии гиперхолестеринемии потребление НЖК следует снижать более интенсивно (<7% от потребляемой калорийности). Однако в РБ, как и во многих странах, потребление НЖК превосходит рекомендуемые нормы. Метаанализ, выполненный Q. Wang et al. [5], показал, что избыточное потребление НЖК повышает риск развития ишемической болезни сердца в возрасте 25–34 лет на 19% (относительный риск 1,19, 95% доверительный интервал 1,09–1,30).

В исследовании STEPS в 2016 г. [6] в РБ гиперхолестеринемия диагностирована у 11,2% респондентов в возрасте 18–29 лет. К сожалению, в 2020 г. отмечена тенденция к росту дислипидемии, которая диагностирована уже у 15,8% респондентов (18,9% мужчин и 11,9% женщин) данной возрастной группы [7]. Среди студентов-медиков гиперхолестеринемия была выявлена у 16,7% обследованных [8].

Хорошо известен факт влияния рациона питания на липидный состав плазмы крови. Наиболее наглядно это было продемонстрировано в исследовании «Северная Карелия» [9], в котором коррекция рациона питания привела к снижению уровня общего холестерина (ОХ) в крови с $\geq 6,5$ ммоль/л до 5,2 ммоль/л.

В последнее десятилетие значительно возросло использование пальмового масла (ПМ) в продуктах питания. Являясь растительным маслом, оно приравнивается к животным жирам по высокому содержанию НЖК, 45% из которых составляет пальмитиновая кислота (С16:0) [10, 11]. По данным ряда исследований [12–14], избыточное потребление ПМ расценивается как фактор риска развития ССЗ. Согласно комплексному обзору метаанализов [15] замена масел, богатых полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК), на ПМ значительно повышала уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Обзор ряда научных работ [16–18] также свидетельствует о том, что избыточное потребление ПМ увеличивает уровень ОХ и ХС ЛПНП.

Учитывая, что главной причиной, запускающей механизм атерогенеза, является ДЭ, которая формируется под влиянием многих факторов, важно учитывать влияние избыточного потребления насыщенных жиров на формирование дислипидемии и раннее развитие ДЭ с целью своевременной первичной профилактики атеросклероза у лиц молодого возраста.

Цель исследования: оценить изменения функции эндотелия сосудов и уровней липидов крови при дифференцированном потреблении сливочного (СМ) и ПМ у молодых здоровых добровольцев.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 137 молодых здоровых добровольцев в возрасте $20,1 \pm 0,6$ года, которые обедали в столовой ГрГМУ. Критериями исключения являлись наличие хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, сахарного диабета, и противопоказаний к использованию ПМ либо СМ.

Рандомно все добровольцы были разделены на 5 групп. Группа контроля (ГК) (n=34) не получала масло дополнительно, остальные 4 группы получали добавленное во второе блюдо масло 5 дней в неделю на протяжении 12 нед.: группа СМ (ГС) (n=30) — 25 г СМ, группа ПМ (ГП) (n=32) — 25 г ПМ, ГП-1 (n=20) — 15 г ПМ и ГП-2 (n=21) — 7,5 г ПМ.

Всем добровольцам проводилось стандартное физикальное обследование. Забор венозной крови в условиях процедурного кабинета проводился натощак при помощи вакуумных систем. Оценка показателей липидного профиля: ОХ, ХС ЛПНП, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) проводилась с использованием реагентов компании «Диасенс» (РБ) на момент включения в исследование и через 12 нед. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывался по формуле: $КА = ОХ - ЛПВП / ЛПВП$.

Эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) оценивали при включении в исследование и при его завершении с помощью аппаратно-программного комплекса «Импекард-М» (РБ) путем проведения пробы с реактивной гиперемией реографическим методом. Вычисляли относительное изменение максимальной объемной скорости кровенаполнения ($\Delta dz/dt$, %) в течение 1 мин после декомпрессии. $\Delta dz/dt > 12\%$ расценивали как референсное значение, значение $\Delta dz/dt < 12\%$ — как проявление ДЭ [19]. Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) определялась автоматизированно (импедансным способом) в виде определения времени запаздывания периферической реограммы (лучевая артерия) относительно центральной (сонная артерия). СРПВ расценивалась как соответствующая норме, если ее значение не превышало 10,2 м/с, как повышенная — при значении $> 10,2$ м/с [20, 21].

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0. Проверку на нормальность распределения проводили с помощью теста Колмогорова — Смирнова и критерия Лиллиефорса (при $p < 0,05$ распределение признака считали отличающимся от нормального). Полученные результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении, в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей (Me (LQ; UQ)) при распределении, отличающемся от нормального. Две независимые группы сравнивали с помощью U-критерия

Таблица. Показатели функции эндотелия и липидограммы исходно и через 12 нед.

Показатель	ГК (n=34)	ГС (n=30)	ГП (n=32)	ГП-1 (n=20)	ГП-2 (n=21)
$\Delta dz/dt$, %:					
исходно	9,2 [-2,9; 19,5]	7,5 [1,5; 18,2]	6,6 [2,55; 19,5]	1,0 [-1,3; 3,0]	2,3 [-1,8; 6,0]
через 12 нед.	1,8 [-0,2; 4,9]	0,8 [-1,1; 3,1]*	0,2 [-2,7; 2,7]*	4,1 [-10,9; 27,2]	-1,7 [-9,2; 22,5]
динамика	-8,0 [-21,1; 7,3]	-7,15 [-13,2; 1,7]	-9,45 [-22,2; -2,4]	2,4 [-15,1; 28,1]	0,2 [-6,5; 15,3]
СРПВ, м/с:					
исходно	5,1 [3,5; 8,7]	4,8 [3,5; 6,0]	5,1 [3,6; 6,4]	5,5 [3,8; 7,0]	3,9 [3,1; 7,1]
через 12 нед.	5,3 [4; 7]	5,7 [3,6; 8,6]	5,5 [3,5; 9,6]	3,9 [3,0; 5,3]	6,2 [3,5; 7,7]
динамика	1,2 [-2,3; 3,0]	1,1 [-2,3; 3,1]	1,1 [-1,5; 4,2]	1,4 [-3,6; 0,6]	1,8 [-0,3; 4,0]
ЧСС, в 1 мин:					
исходно	77 [65; 90]	84 [68; 100]	90 [70; 97]	70 [60; 76]	67 [61; 77]
через 12 нед.	79 [74; 90]	75 [70; 81]	80 [70; 90]	68 [62; 73]	69 [63; 76]
динамика	1 [-8; 18]	-14 [-25; 8]	-6 [-19; 6]	-2 [-14; 8]	-2 [-6,0; 12]
ОХ, ммоль/л:					
исходно	4,53±0,68	4,45±0,80	4,19±0,73	4,2 [4,0; 4,9]	4,0 [3,5; 4,7]
через 12 нед.	4,50±0,56	4,78±0,59* ¹	4,76±0,85* ¹	4,3 [3,8; 4,8]*	4,0 [3,5; 4,7] ^{3,4}
динамика	-0,1 [-0,5; 0,2] ³	0,26 [0,01; 0,67] ^{1,2}	0,4 [0,10; 0,81] ^{0,1,2}	-0,20 [-0,59; -0,02] ^{3,4}	-0,28 [-0,62; 0,06] ^{3,4}
ХС ЛПВП, ммоль/л:					
исходно	1,48±0,24	1,38±0,38	1,29±0,22	1,54 [1,45; 1,90]*	1,67 [1,46; 1,95]*
через 12 нед.	1,75±0,32*	1,73±0,39*	1,72±0,33*	1,39 [1,3; 1,7]*	1,51 [1,37; 1,75]*
динамика	0,28 [0,07; 0,48] ^{1,2}	0,37 [0,23; 0,52] ^{1,2}	0,37 [0,22; 0,52] ^{1,2}	-0,13 [-0,35; 0,02] ^{0,3,4}	-0,18 [-0,25; -0,07] ^{0,3,4}
ХС ЛПНП, ммоль/л:					
исходно	2,05±0,74	2,05±0,72	1,90±0,63	2,8 [2,3; 3,5]*	2,5 [1,98; 2,99]*
через 12 нед.	1,90±0,53	2,23±0,57*	2,23±0,82*	2,46 [2,18; 3,1]*	2,26 [1,93; 2,75]*
динамика	-0,13 [-0,54; 0,36] ³	0,21 [-0,12; 0,45] ^{1,2}	0,29 [-0,12; 1,03] ^{0,1,2}	-0,31 [-0,42; 0,04] ^{3,4}	-0,28 [-0,51; 0,01] ^{3,4}
ТГ, ммоль/л:					
исходно	0,95±0,34	1,00±0,35	0,96±0,36	0,85 [0,70; 1,15]	0,78 [0,46; 1,0]
через 12 нед.	0,80±0,31*	0,96±0,36	0,84±0,33	0,89 [0,68; 1,11]	0,82 [0,6; 0,95]
динамика	-0,13 [-0,3; 0,03]	-0,04 [-0,21; 0,19]	0,02 [-0,19; 0,09]	-0,02 [0,22; 0,22]	0,07 [-0,1; 0,2]
КА:					
исходно	2,24±0,7	2,49±0,9	2,32±0,7	1,76 [1,37; 2,16]	1,42 [1,2; 1,67]
через 12 нед.	1,68±0,6*	1,9±0,7*	1,8±0,45*	1,98 [1,58; 2,51]*	1,47 [1,33; 1,91]
динамика	-0,54 [-1,06; 1,8] ^{1,2}	-0,63 [-0,89; -0,33] ^{1,2,3}	-0,36 [-0,55; -0,17] ^{1,2,4}	0,2 [-0,03; -0,5] ^{0,3,4}	0,03 [-0,07; 0,15] ^{0,3,4}

Примечание. Статистически значимые различия при $p \leq 0,05$: * — при сравнении исходного значения и через 12 нед.; ° — при сравнении с ГК; ¹ — при сравнении с ГП-2; ² — при сравнении с ГП-1; ³ — при сравнении с ГП; ⁴ — при сравнении с ГС.

рия Манна — Уитни. Проводился непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходно группы обследованных были сопоставимы по ЭЗВД, СРПВ и частоте сердечных сокращений (ЧСС) (см. таблицу). После 12 нед. наблюдения ЭЗВД стала достоверно хуже в группах ГС ($p=0,017$) и ГП ($p=0,018$) по сравнению с исходной величиной, но между группами не различалась. В группах ГК, ГП-1 и ГП-2 ЭЗВД достоверно не изменилась ($p > 0,05$). Динамика снижения ЭЗВД была наибольшей в группе ГП, однако достоверно не отличалась от ГС. Исходно ДЭ установлена у 56% обследованных в ГК, у 63% в ГС, у 59% в ГП, у 87% в ГП-1 и у 86% в ГП-2. При измерении через 12 нед. ДЭ выявлена у 97% обследованных ГК, а также ГП и ГС, у 65% в ГП-1 и у 71% в ГП-2. В ГК, ГС и ГП при контрольном обследовании ДЭ встречалась достоверно ($p < 0,05$) чаще, чем в ГП-1. СРПВ и ЧСС в анализируемых группах достоверно не изменились ($p > 0,05$) после 12 нед. наблюдения. Величина СРПВ и ее динамика, а также ЧСС в группах после 12 нед. наблюдения не различалась ($p > 0,05$).

Исходно группы обследованных были сопоставимы по уровню ОХ и ТГ. Уровень ХС ЛПВП и ЛПНП был ниже ($p < 0,05$) в ГП по сравнению с ГП-1 и ГП-2.

Через 12 нед. наблюдения повышение уровней ОХ, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями произошло в ГП и ГС. Увеличение уровня ХС ЛПВП ($p < 0,05$) зафиксировано в ГК. В ГП-1 произошло повышение уровня ОХ ($p < 0,05$), снижение уровней ХС ЛПВП и ХС ЛПНП ($p < 0,05$). Изменений уровня ОХ в ГК и ГП-2 ($p > 0,05$) не наблюдалось. Уровень ТГ не изменился ($p > 0,05$) в группах, получавших нагрузку как ПМ, так и СМ, но стал ниже в ГК ($p < 0,05$). Уровень ОХ на момент завершения исследования был ниже ($p < 0,05$) в ГП-2 по сравнению с ГС и ГП. Уровень ХС ЛПНП был ниже ($p < 0,05$) в ГК по сравнению с ГП-1.

Через 12 нед. наблюдения динамика уровня ОХ в крови была наибольшей в ГП. В ГС динамика ОХ была достоверно ($p < 0,05$) больше, чем в ГП-1 и ГП-2. Динамика уровня ХС ЛПВП была достоверно ниже в группах ГП-1 и ГП-2 по сравнению с группами ГК, ГС и ГП. Динамика ХС ЛПНП была наибольшей в ГП и достоверно различалась с группами ГК, ГП-1 и ГП-2. Уровень ТГ снизился в группах ГК, ГС и ГП-1. Прирост уровня ТГ был выявлен в ГП и ГП-2. Различий в динамике уровня ТГ в исследуемых группах не установ-

лено ($p > 0,05$). КА достоверно повысился в ГП-1 и снизился в группах ГК, ГС, ГП (вероятно, за счет повышения уровня ХС ЛПВП).

В группе ГП-1 получена отрицательная корреляционная связь между уровнем ОХ, измеренным через 12 нед., и ЭЗВД ($R = -0,57$, $p = 0,03$). Это свидетельствует о негативном влиянии повышенного уровня ОХ на функцию эндотелия даже у лиц молодого возраста. Вместе с тем отсутствие взаимосвязей при обследовании через 12 нед. в ГП можно объяснить полифакторностью развития ДЭ.

Для установления количества ПМ, свыше которого прогнозируется рост показателей липидограммы, был выполнен регрессионный анализ. В результате получено, что потребление 15,03 г и более ПМ в сутки может приводить к росту уровня ОХ ($R^2 = 0,31$; $F(1,64) = 0,48$; $p < 0,000001$), потребление 15,43 г и более ПМ в сутки — к росту уровня ХС ЛПНП ($R^2 = 0,10$; $F(1,66) = 7,45$; $p < 0,008$). Однако потребление 14,9 г и более ПМ в сутки может повышать уровень ХС ЛПВП ($R^2 = 0,50$; $F(1,66) = 65,08$; $p < 0,0000001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Повышение показателей ОХ, ХС ЛПНП у здоровых добровольцев при потреблении как СМ, так и ПМ позволяет нам расценивать эти масла как фактор развития дислипидемии. Полученные нами данные схожи с результатами 2 исследований [22, 23], включавших суммарно 636 151 участника и продемонстрировавших, что жиры, находящиеся в СМ, приводят к повышению уровня ХС ЛПНП. Аналогичные данные имеются и относительно потребления ПМ — выявлено повышение уровней ОХ и ХС ЛПНП в сыворотке крови у лиц, потреблявших ПМ [12, 13]. В еще одном исследовании [9], сравнивавшем влияние ПМ и подсолнечного масла на показатели липидограммы, было подтверждено увеличение уровней ОХ, ХС ЛПНП и ЛПВП в группах, потреблявших ПМ. Согласно данным М.Р. Bonham et al. [24], изучавших влияние применения ПМ и рапсового масла, было показано, что потребление ПМ приводило к повышению уровня ХС ЛПНП и ЛПВП в плазме крови, что согласуется с нашими данными.

В исследовании [25], оценивающим эффект потребления 3 различных растительных масел (оливкового, соевого и ПМ), не было выявлено различий в неблагоприятном воздействии приема данных жиров на функцию эндотелия сосудов, однако все они вызывали повышение уровня ТГ в плазме крови у здоровых людей. С учетом того, что дислипидемия лежит в основе развития ДЭ, представляется целесообразным и необходимым проводить превентивную профилактику у молодых лиц, избыточно потребляющих насыщенные жиры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Избыточное (25 г) потребление в сутки СМ либо ПМ на протяжении 12 нед. здоровыми добровольцами способствует ухудшению ЭЗВД на фоне достоверного повышения уровней ОХ, ХС ЛПНП и ЛПВП. При ежедневном употреблении ПМ в количестве 15 г уровень ОХ в крови отрицательно взаимосвязан с ЭЗВД, что можно расценивать как фактор риска формирования ДЭ.

Ежедневное потребление ПМ на протяжении 12 нед. здоровыми молодыми людьми приводит к следующим изменениям в липидограмме: в количестве 14,9 г и более повышает уровень ХС ЛПВП, 15,0 г и более — уровень ХС

ЛПНП, а 15,4 г и более — уровень ОХ в плазме крови. Наибольший прирост уровня ХС ЛПНП отмечен при потреблении ПМ в количестве 25 г в день.

Литература

1. Национальный статистический комитет Республики Беларусь. Демографический ежегодник Республики Беларусь. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.belstat.gov.by> (дата обращения: 20.11.2022). [National Statistical Committee of the Republic of Belarus. Demographic Yearbook of the Republic of Belarus. (Electronic resource.) URL: <https://www.belstat.gov.by> (access date: 20.09.2022) (in Russ.)].
2. Юпатов Е.Ю., Курманбаев Т.Е., Тимошкова Ю.Л. Современное понимание функции и дисфункции эндотелия сосудов. РМЖ. 2022;3:20–23. [Yupatov E.Yu., Kurmanbaev T.E., Timoshkova Yu.L. Modern understanding of the functions and dysfunctions of the vascular endothelium. RMJ. 2022;3:20–23 (in Russ.)].
3. Ambrosino P, D'Anna E.S., Grassi G., Maniscalco M. Is It All about Endothelial Dysfunction? Focusing on the Alteration in Endothelial Integrity as a Key Determinant of Different Pathological Mechanisms. Biomedicine. 2022;10(11):2757. DOI: 10.3390/biomedicine10112757.
4. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2011;1:48–56. [Aronov D.M., Lupanov V.P. Some Aspects of the Pathogenesis of Atherosclerosis. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2011;1:48–56 (in Russ.)].
5. Wang Q., Afshin A., Yakoob M.Y. et al. Impact of nonoptimal intakes of saturated, polyunsaturated, and trans fat on global burdens of coronary heart disease. J Am Heart Assoc. 2016;5(1):e002891. DOI: 10.1161/JAHA.115.002891.
6. Novik I., Ivkova N., Pisarik V. World Health Organization, Regional Office for Europe. Compilers. 2016:180.
7. STEPS: Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Республике Беларусь, 2020 г. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2022 г. [STEPS: Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Republic of Belarus, 2020. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022 (in Russ.)].
8. Кежун Л.В., Якубова Л.В., Слободская Н.С., Белоус Ю.И. Распространенность факторов сердечно-сосудистого риска и дефицита / недостаточности витамина D у студентов-медиков. Кардиология в Беларуси. 2018;10(2):200–208. [Kezhun L.V., Yakubova L.V., Slobodskaya N.S., Belous Yu.I. Prevalence of cardiovascular risk factors and vitamin D deficiency/insufficiency in medical students. Cardiology in Belarus. 2018;10(2):200–208 (in Russ.)].
9. Пекка П., Эррки В., Тиина Л. и др. Проект «Северная Карелия»: от Северной Карелии до проекта национального масштаба. Хельсинки. 2011:15–16. [Pekka P., Erkki V., Tiina L. et al. The North Karelia Project: From North Karelia to a National Project. Helsinki. 2011:15–16 (in Russ.)].
10. Centers for Disease Control and Prevention. US Department of Health and Human Services. (Electronic resource.) URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Centers_for_Disease_Control_and_Prevention (access date: 03.10.2022).
11. Obahiagbon F.I. A review: Aspects of the African oil palm (*Elaeis guineensis* Jacq.) And the effect of its bioactive substances on human health. American Journal of Biochemistry and Molecular Biology. 2012;2:106–119. DOI: 10.3923/ajbmb.2012.106.119.
12. Bonanome A., Grundy S.M., Tholstrup T. et al. Effect of dietary stearic acid on plasma cholesterol and lipoprotein levels. N Engl J Med. 1988;318:1244–1248. DOI: 10.1056/NEJM198805123181905.
13. Tholstrup T. Palm olein increases plasma cholesterol moderately compared with olive oil in healthy indivi — duals. Am J Clin Nutr. 2011;94:1426–1432. DOI: 10.3945/ajcn.111.018846.
14. Cuesta C., Ródenas S., Merinero M.C. et al. Lipoprotein profiles and serum peroxide levels of aged women consuming palmolein or oleic acid-rich sunflower oil diets. Eur J Clin Nutr. 1998;52:675–683. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1600624.
15. Takeuchi H., Kawashima R.A. Tropical Oil Consumption and Cardiovascular Disease: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta Analyses. 2021;13:1549. DOI: 10.3390/nu13051549.
16. Титов В.Н. Высокое содержание пальмитиновой жирной кислоты в пище — основная причина повышения холестерина липопротеинов низкой плотности и атероматоза интимы артерий. Клиническая лабораторная диагностика. 2013;2:3. [Titov V.N. The high content of palmitic fatty acid in food as a major cause of increase of concentration of cholesterol and low density lipoproteins and nodular sclerosis of arteries' intima. Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2013;2:3 (in Russ.)].
17. Chen B.K., Kabagambe E.K., Baylin A. et al. The type of oil used for cooking is associated with the risk of nonfatal acute myocardial infarction in Costa Rica. J Nutr. 2005;135(11):2674–2269. DOI: 10.1093/jn/135.11.2674.
18. Якубова Л.В., Белоус Ю.И. Изменения уровня липидов крови и композиционного состава тела при избыточном потреблении пальмового и сливочного масла. В кн.: Материалы II Международного конгресса «Наука, питание и здоровье». 2019;604–666. [Yakubova L.V., Belous Yu.I. Changes in blood lipid levels and body composition with excessive consumption of palm oil and butter. In: Materials of the II International Congress "Science, nutrition health". 2019;604–666 (in Russ.)].
19. Полонетский Л.З., Шанцило Э.Ч., Лаханько Л.Н. и др. Исследование вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии с использованием импедансной технологии у больных атеросклерозом. Медицинская панорама. 2005;7:40–43. [Polonetsky L.Z., Shancilo E.Ch., Lahan'ko L.N. et al. Study of vasomotor function of the endothelium of the brachial artery using impedance technology in patients with atherosclerosis. Meditsinskaya panorama. 2005;7:40–43 (in Russ.)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Эффективность и переносимость лерканидипина при лечении пациентов с артериальной гипертензией после острого коронарного синдрома и/или реваскуляризации миокарда

Профессор О.Ю. Кореннова^{1,2}, д.м.н. И.В. Друк¹, Ю.Е. Юхина^{1,2},
М.В. Савченко^{1,2}, Е.П. Приходько^{1,2}, С.Н. Старинская², П.Ю. Шкурко²,
к.м.н. Е.Н. Логинова¹, д.м.н. Л.В. Шукиль¹

¹ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск

²БУЗОО «ККД», Омск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить эффективность, безопасность и переносимость лерканидипина при лечении пациентов с АГ после острого коронарного синдрома и/или реваскуляризации миокарда.

Материал и методы: в исследование включены 80 пациентов (средний возраст 59,4±9,6 года), из них 59 (73,7%) мужчин. Пациентам, включенным в исследование, была проведена замена амлодипина на лерканидипин. Замена терапии осуществлялась по причине недостижения целевого уровня АД и развития нежелательных явлений (НЯ). На старте и в ходе терапии доза лерканидипина назначалась/титровалась врачом по собственному усмотрению. До и через 1 и 3 мес. после добавления к терапии лерканидипина оценивали результаты самоконтроля АД (СКАД), офисное АД, проводили суточное мониторирование АД (СМАД), оценивали количество приступов стенокардии в неделю, определяли интенсивность приступов стенокардии по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI). Через 1 и 3 мес. от начала терапии лерканидипином оценивали наличие НЯ и переносимость препарата.

Результаты исследования: целевое АД было достигнуто у всех пациентов через 3 мес. от начала терапии. У 56 (70%) пациентов достижение целевого уровня АД произошло на терапевтической дозе лерканидипина 10 мг, у 24 (30%) — на дозе 20 мг. Через 3 мес. терапии нормализация вариабельности САД отмечена у 80 (100%) пациентов, ДАД — у 78 (97,5%) пациентов (по отношению к исходным значениям для САД и ДАД $p \leq 0,001$). На фоне терапии лерканидипином уменьшилась доля пациентов с приступами стенокардии, снизилась интенсивность боли по ВАШ. Существенной динамики CAVI не выявили. Прием исследуемого препарата хорошо переносился пациентами. Ни один пациент не выбыл из исследования из-за развития НЯ. В ходе исследования НЯ, связанные с приемом лерканидипина, отсутствовали.

Заключение: лерканидипин позволяет эффективно достигать и поддерживать целевые уровни САД, ДАД, уменьшать частоту и интенсивность приступов стенокардии, обеспечивает стабильное сохранение эффекта терапии у пациентов с АГ после перенесенного ОКС и реваскуляризации миокарда. Отсутствие НЯ, характерных для группы антагонистов кальция, делает лерканидипин альтернативой другим препаратам из этой группы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, острый коронарный синдром, артериальное давление, лерканидипин, антагонист кальция, CAVI.

Для цитирования: Кореннова О.Ю., Друк И.В., Юхина Ю.Е. и др. Эффективность и переносимость лерканидипина при лечении пациентов с артериальной гипертензией после острого коронарного синдрома и/или реваскуляризации миокарда. РМЖ. 2022;9:11–16.

ABSTRACT

Efficacy and tolerability of lercanidipine in the treatment of patients with arterial hypertension after acute coronary syndrome and/or myocardial revascularization

O.Yu. Korennova^{1,2}, I.V. Druk¹, Yu.E. Yukhina^{1,2}, M.V. Savchenko^{1,2}, E.P. Prikhod'ko^{1,2}, S.N. Starinskaya², P. Yu. Shkurko², E.N. Loginova¹, L.V. Shukil¹

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

²Clinical Cardiologic Dispensary, Omsk, Russian Federation

Aim: to assess the efficacy, safety and tolerability of lercanidipine in the treatment of patients with arterial hypertension (AH) after acute coronary syndrome (ACS) and/or myocardial revascularization.

Patients and Methods: the study enrolled 80 patients (mean age: 59.4±9.6 years), 59 (73.7%) of them were males. For patients included in the study, the treatment with amlodipine was replaced by lercanidipine. Treatment switching occurred because of non-achievement of the target blood pressure or the onset of adverse events (AE). At the starting point and during the treatment, a lercanidipine dose was administered/titrated by the attending physician in sole discretion. Before lercanidipine administration, one and three months after its addition to the therapy, the results of BP self-control (BPSC), office BP measurement and daily BP monitoring (DBPM) were assessed. Also, the number of angina attacks per week, pain intensity of angina attacks by visual analogue scale (VAS) and the Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) were used in the assessment.

Results: the target BP was achieved in all patients at 3 months after the therapy initiation. In 56 (70%) patients the target blood pressure was achieved with lercanidipine at a therapeutic dose of 10 mg, in 24 (30%) — at a dose of 20 mg. After 3 months of lercanidipine treatment,

the normalization of SBP variability was reported in 80 (100%) and DBP in 78 (97.5%) patients (versus the baseline values of SBP and DBP, $p \leq 0.001$). During lercanidipine treatment, the number of patients with angina attacks decreased and the pain intensity reduced according to VAS measurements. No significant changes in CAVI were found. The studied drug was well tolerated by patients. No patients were withdrawn from the study because of an adverse event. During the study, no AEs related to lercanidipine intake were reported.

Conclusion: lercanidipine is effective for achieving and maintaining target SBP and DBP levels, decreasing the rate and intensity of angina attacks and ensuring stable therapeutic effect in patients with arterial hypertension who survived ACS and myocardial revascularization. Since lercanidipine does not cause AEs that are common for the group of calcium antagonists, it can be considered as an alternative to other drugs from this group.

Keywords: arterial hypertension, acute coronary syndrome, blood pressure, lercanidipine, calcium antagonist, CAVI.

For citation: Korennova O.Yu., Druk I.V., Yukhina Yu.E. et al. Efficacy and tolerability of lercanidipine in the treatment of patients with arterial hypertension after acute coronary syndrome and/or myocardial revascularization. *RMJ*. 2022;9:11–16.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди взрослого населения составляет 30–45% и увеличивается с возрастом, достигая 60% и выше у лиц старше 60 лет [1]. К 2025 г. число пациентов с АГ увеличится на 15–20% и достигнет почти 1,5 млрд [2].

Повышенный уровень артериального давления (АД) является основным фактором риска преждевременной смерти и причиной почти 10 млн смертей в мире (по данным на 2015 г.) [3, 4]. Уровень систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. ассоциируется с повышением риска смертности и инвалидности в 70% случаев, при этом наибольшее число смертей в течение года, связанных с уровнем САД, возникает вследствие ишемической болезни сердца (ИБС), ишемических и геморрагических инсультов [4].

Между уровнем АД и риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) существует прямая связь, которая прослеживается с относительно низких значений АД — 110–115 мм рт. ст. для САД и 70–75 мм рт. ст. для диастолического АД (ДАД) [5]. Прямая связь между повышенным уровнем АД и риском сердечно-сосудистых событий (ССС) продемонстрирована для всех возрастных [6] и этнических групп [7]. У пациентов старше 50 лет САД является более сильным предиктором событий, чем ДАД [6]. Поэтому важен контроль, а у пациентов очень высокого риска — достижение целевых уровней АД как одно из ключевых мероприятий вторичной профилактики ССС.

Основной антигипертензивной терапией для снижения АД и уменьшения числа ССС являются 5 классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), β -адреноблокаторы (ББ), блокаторы медленных кальциевых каналов — антагонисты кальция (АК) и диуретики.

Антагонисты кальция метаболически нейтральны и не оказывают отрицательного действия на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Помимо антигипертензивного, они оказывают антиангинальное и органопротективное действие и входят в рекомендации по лечению АГ в сочетании с симптомами стенокардии (с классом доказательности I A) [8]. Следует отметить, что гипотензивная эффективность АК не всегда обеспечивает приверженность больных терапии препаратами данной группы в связи с частым развитием нежелательных явлений (НЯ), основными из которых являются периферические отеки. По данным исследования VALUE, частота их развития у пациентов, принимающих амлодипин, достигает 32,9%. По данным исследования ASCOT, у каждого четвертого больного АГ, принимавшего комбинированную терапию амлодипином

и иАПФ, отмечались периферические отеки, в частности отеки лодыжек и голеней [7].

Особенностью лерканидипина является почти полное отсутствие характерных для класса дигидропиридинов НЯ, таких как отеки нижних конечностей, а также покраснение лица, тахикардия. Лерканидипин характеризуется высокой аффинностью к кальциевым каналам L-типа, высокой липофильностью и способностью формировать длительно сохраняющееся депо. Медленное высвобождение лерканидипина из депо приводит за счет периферической вазодилатации к постепенному снижению АД, при этом не наблюдается повышения симпатической активности [9].

Концентрация лерканидипина именно в сосудистой стенке, а не в плазме крови обуславливает фармакологическую активность лерканидипина, в том числе длительность антигипертензивного действия в течение суток.

Лерканидипин — высокоселективный вазодилататор. Воздействуя на периферические сосуды, он вызывает снижение АД и постнагрузку на сердце. При этом лерканидипин не оказывает прямого и клинически значимого влияния на сократимость, автоматизм и проводимость миокарда и может применяться при нарушениях атриовентрикулярной проводимости и брадикардии [10, 11]. Лерканидипин, проявляя вазодилатирующее действие на уровне артериол, редко вызывает такой побочный эффект, как отеки в области лодыжек [12].

Антиангинальный эффект и ослабление реперфузионного повреждения миокарда под влиянием лерканидипина обусловлены увеличением доставки крови к миокарду вследствие дилатации коронарных артерий и уменьшения потребности миокарда в кровоснабжении за счет снижения АД и постнагрузки.

Антиангинальный эффект лерканидипина изучался у пациентов со стабильной стенокардией, в т. ч. вазоспастической, что вызывает интерес в оценке эффективности и переносимости у пациентов с АГ после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) и/или реваскуляризации.

Одним из плейотропных эффектов лерканидипина являются ангиопротективные свойства, которые заключаются в снижении центрального АД в аорте, что связано с изменением жесткости/эластичности сосудистой стенки и скорости пульсовой волны, что в свою очередь может оказывать влияние на возникновение ССС [13].

Эластичность сосудистой стенки может оцениваться путем измерения в динамике сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (Cardio-Ankle Vascular Index, CAVI) — индикатора эластичности артериального русла [14–19]. Методика расчета CAVI описана в ряде пособий, измерение проводится согласно уравнению Bramwell — Hill

на основании параметра жесткости β [14, 15]. Была показана взаимосвязь между степенью тяжести поражения коронарных артерий и величиной CAVI у пациентов, подвергнутых коронароангиографии [20]. Исследователями сделаны выводы, что динамика этого индекса позволяет выявлять изменения эластических свойств сосудов на фоне длительной терапии у больных обоих полов с хронической ИБС [21]. Кроме того, по данным недавних исследований, наличие атеросклероза в сочетании с повышенной жесткостью сосудистой стенки у больных стабильной стенокардией в молодом возрасте может рассматриваться в качестве маркера синдрома раннего сосудистого старения и позволяет предположить дальнейшее более тяжелое течение ИБС и атеросклероза в данной группе пациентов [22]. Таким образом, динамика индекса CAVI может служить возможным критерием вазопротекторного эффекта терапии.

Цель исследования: изучить эффективность, безопасность и переносимость лерканидипина при лечении пациентов с АГ после ОКС и/или реваскуляризации миокарда.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с 01.06.2021 по 01.12.2021 на базе БУЗОО «ККД» (Омск) было проведено открытое наблюдательное проспективное клиническое исследование, одобренное локальным этическим комитетом. В исследование включили пациентов, перенесших ОКС и/или стентирование инфаркт-зависимой коронарной артерии. Пациенты были взяты на диспансерное наблюдение врачами-кардиологами в первые 3 дня после выписки из сосудистых отделений стационаров г. Омска.

Пациентам назначалась медикаментозная терапия, включающая двойную антиагрегантную терапию, высокодозовую терапию аторвастатином, β -адреноблокаторы, антагонисты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, АК (воспроизведенный препарат амлодипина), антикоагулянты с учетом показаний. В рамках диспансерного наблюдения через 1 мес. оценивались параметры эффективности лечения, при недостижении уровня АД 120–130/80 мм рт. ст., наличии ангинозных приступов определялось соответствие пациентов критериям включения в исследование. В соответствии с этим в исследование были включены 80 пациентов.

Критериями включения являлись: реваскуляризация по поводу ОКС, отсутствие достижения целевого уровня АД на фоне комбинированной лекарственной терапии, наличие типичных жалоб при стенокардии II–III функционального класса (ФК) и нежелательных явлений (НЯ) на фоне терапии амлодипином, подписанное добровольное информированное согласие.

Критерии исключения: хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в стадии декомпенсации, обструкция выносящего тракта левого желудочка, тяжелая печеночная недостаточность, тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин), включая пациентов, проходящих диализ, прием ингибиторов СYP3A4, циклопорина, синдром слабости синусового узла (без электрокардиостимулятора).

Исследуемые параметры: уровень САД и ДАД, частота приступов стенокардии, ФК стенокардии, НЯ (отеки голеней и стоп, рефрактерная тахикардия, гиперемия лица), индекс CAVI.

В исследование включены 80 пациентов, средний возраст которых составил $59,4 \pm 9,6$ года, мужчин было 59 (73,7%). ИМ перенесли 65 (81,3%), нестабильную стенокардию имели 15 (18,7%). В анамнезе у 80 (100%) пациентов отмечена АГ, у 16 (20%) — ХСН, из них у 4 (25%) — со сниженной фракцией выброса (ФВ), у 8 (50%) — с промежуточной ФВ, у 4 (25%) — с сохраненной ФВ, у 12 (15%) — постинфарктная стенокардия, связанная с наличием гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий малого диаметра (менее 2 мм), а также с коронарным многососудистым стенозирующим атеросклерозом у пациентов, воздерживающихся от проведения аортокоронарного шунтирования, у 4 (5%) — сахарный диабет 2 типа, у 5% — фибрилляция предсердий. Пациентам, включенным в исследование, была проведена замена амлодипина на лерканидипин 10 или 20 мг (оригинальный лерканидипин Занидип®-Рекордати, Recordati Ireland, Ltd., Ирландия). Замена терапии пациентам осуществлялась по причине недостижения целевого уровня АД и развития НЯ, таких как отеки лодыжек у 56 (70%) пациентов, покраснение лица и тахикардия у 20 (25%) и 4 (5%) пациентов соответственно. На старте и в ходе терапии доза лерканидипина назначалась/титровалась врачом по собственному усмотрению.

При опросе пациентов выявлялись жалобы, отвечающие критериям стенокардии, согласно клиническим рекомендациям [23], проводился подсчет количества приступов стенокардии в течение последней перед визитом недели согласно дневникам пациентов. Кроме того, оценивалась интенсивность боли посредством визуально-аналоговой шкалы (ВАШ).

В исследовании определены три визита:

- ♦ визит 1 (визит включения): определение соответствия пациента критериям включения в исследование; получение добровольного информированного согласия; оценка данных самоконтроля АД (СКАД), офисного АД, суточного мониторинга АД (СМАД), оценка количества приступов стенокардии, определение индекса CAVI, оценка интенсивности приступов стенокардии по ВАШ, назначение лерканидипина;

- ♦ визит 2: через 1 мес. от начала лечения проводилась оценка данных СКАД, офисного АД, СМАД, переносимости терапии, наличия приступов стенокардии, индекса CAVI; оценка интенсивности приступов стенокардии по ВАШ; оценка НЯ;

- ♦ визит 3: через 3 мес. от начала лечения проводилась оценка данных СКАД, офисного АД, СМАД, переносимости терапии, наличия приступов стенокардии, индекса CAVI; оценка интенсивности приступов стенокардии по ВАШ; оценка НЯ.

Методика анализа СКАД и СМАД соответствовала критериям, подробно изложенным авторами в предыдущей работе [24].

В ходе исследования изучали также безопасность и переносимость лерканидипина, проводили регистрацию НЯ и оценку причинно-следственной связи с приемом исследуемого препарата.

Статистический анализ осуществлялся с использованием пакетов Excel, Statistica 10. Проверка нормальности распределения проводилась с использованием метода Шапиро — Уилка. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде медианы, 25-го перцентиля и 75-го перцентиля. Для проверки статистических гипотез применяли непараметрические методы: Т-критерий ранговых знаков Вилкоксона, критерий χ^2 Пирсона. В исследовании применялись методы однофакторно-

Таблица 1. Динамика уровней АД у пациентов на фоне добавления лерканидипина к текущей терапии

Параметр	Временная точка			Значение p	
	Визит 1	Визит 2	Визит 3	p ₁₋₂	p ₂₋₃
САД (СКАД), мм рт. ст.	152,0 (128; 168)	130,6 (116; 136)	122,0 (112; 126)	0,001	<0,001
ДАД (СКАД), мм рт. ст.	96,6 (90; 110)	80,2 (72; 86)	80,0 (66; 84)	<0,001	0,03
САД (офисное), мм рт. ст.	144,2 (136; 178)	136,0 (121; 144)	121 (120; 130)	0,01	<0,001
ДАД (офисное), мм рт. ст.	94,0 (90; 100)	82 (78; 90)	82 (70; 86)	0,025	0,05
САД день (СМАД), мм рт. ст.	150,0 (146; 168)	130,0 (116; 136)	126,0 (112; 130)	0,001	0,05
ДАД день (СМАД), мм рт. ст.	94,1 (82; 98)	78,2 (69; 83)	76 (68; 80)	<0,001	<0,048
САД ночь (СМАД), мм рт. ст.	130,8 (124; 142,5)	116,0 (109; 128)	114,0 (105; 119)	0,005	<0,045
ДАД ночь (СМАД), мм рт. ст.	75,2 (68; 85)	66 (62; 73)	64 (60; 68)	0,1	0,045
Пульсовое АД, мм рт. ст.	66,0 (58; 68)	60,0 (43; 64)	44 (40; 50)	<0,001	<0,001
ЧСС, в 1 мин	72 (64; 78)	70 (64; 76)	70 (62; 74)	<0,045	0,35

го дисперсионного анализа, анализа таблиц сопряженности. При анализе таблиц сопряженности использовали χ^2 Пирсона. Во всех процедурах статистического анализа за критический уровень p-значения принималась величина <0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика уровней САД, ДАД и ЧСС представлена в таблице 1.

На визите 1 лерканидипин (Занидип®-Рекордати) в дозе 10 мг был назначен 60 (75%) пациентам, в дозе 20 мг — 20 (25%) пациентам. На визите 2 коррекция дозы потребовалась 4 (5%) пациентам, таким образом, к визиту 3 препарат в дозе 10 мг получали 56 (70%) пациентов, в дозе 20 мг — 24 (30%).

Через 1 мес. терапии лерканидипином отмечена значимая динамика снижения уровня АД по отношению к исходным значениям: целевых уровней АД достигли 74 (92,4%) пациента, через 3 мес. на фоне коррекции дозировок достижение целевых показателей АД отмечено у всех пациентов.

На визите 2 нормализация вариабельности САД зарегистрирована у 42 (52,5%), ДАД — у 58 (72,5%) пациентов. Через 3 мес. терапии нормализация вариабельности САД отмечена у 80 (100%) и ДАД у 78 (97,5%) пациентов (по отношению к исходным значениям для САД и ДАД $p < 0,001$).

На визите 1 симптомы стенокардии наблюдались у 12 (15%) пациентов с частотой $3,8 \pm 2,2$ в неделю, к визитам 2 и 3 доли пациентов с симптомами стенокардии снизились (табл. 2). На визите 2 частота приступов стенокардии составила $3,1 \pm 2,1$ в неделю, на визите 3 отмечено значимое уменьшение числа приступов стенокардии до $0,5 \pm 0,3$ в неделю ($p < 0,001$). Согласно ВАШ отмечалось уменьшение выраженности приступов, снижение оценки с 7 до 4 баллов, с 4 до 2 баллов через 1 и 3 мес. приема лерканидипина соответственно.

В течение 10–14 дней после начала применения лерканидипина у всех пациентов произошло разрешение НЯ: регрессировали отеки, тахикардия, не наблюдалось случаев гиперемии лица, и в дальнейшем ни у одного пациента данные симптомы не отмечались.

Таблица 2. Динамика количества пациентов с симптомами стенокардии, n (%)

Параметр	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Симптомы стенокардии, всего	12 (15)	10 (12,5)	5 (6,25)
ФК 1	2 (2,5)	1 (1,25)	1 (1,25)
ФК 2	6 (7,5)	7 (8,75)	4 (5)
ФК 3	4 (5)	2 (2,5)	0

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от значений индекса CAVI, n (%)

Параметр	Визит 1	Визит 2	Визит 3
R-CAVI			
≤8	37 (46,25)	37 (46,25)	38 (47,5)
8–9	20 (25)	21 (26,25)	21 (26,25)
≥9	23 (28,75)	22 (27,5)	21 (26,25)
L-CAVI			
≤8	31 (38,8)	33 (41,25)	33 (41,25)
8–9	27 (33,75)	27 (33,75)	28 (35)
≥9	22 (27,5)	20 (25)	19 (23,75)

В отношении индекса CAVI через 1 и 3 мес. наблюдения существенной динамики показателя не выявили (табл. 3).

Прием исследуемого препарата хорошо переносился пациентами. Ни один пациент не выбыл из исследования из-за развития НЯ. В ходе исследования НЯ, связанные с приемом лерканидипина, отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Достижение целевого уровня АД является одним из ключевых мероприятий вторичной профилактики ССЗ у пациентов после ОКС и/или реваскуляризации. Антиги-

Более **20 лет**
успешного клинического
применения во всем мире



101 СТРАНА¹ > **500** МЕЖДУНАРОДНЫХ НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ¹
60.002.657 ПАЦИЕНТОВ ПО ВСЕМУ МИРУ¹

ОРИГИНАЛЬНЫЙ¹ ЛЕРКАНИДИПИН ЗАНИДИП® - РЕКОРДАТИ ОБЕСПЕЧИВАЕТ:

♥ **НЕОБХОДИМЫЙ**
СУТОЧНЫЙ КОНТРОЛЬ АД^{2, 5}

♥ **НЕФРОПРОТЕКЦИЮ**^{6, 7}

♥ **МИНИМАЛЬНЫЙ РИСК**
ВОЗНИКНОВЕНИЯ
ОТЕКОВ среди БКК^{*, 3, 4}



РУ: ЛП-000705 от 28.09.2011

ПЛАВНОЕ НАЧАЛО АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ЭФФЕКТА
НЕ СОПРОВОЖДАЕТСЯ РЕФЛЕКТОРНОЙ АКТИВАЦИЕЙ СНС И ТАХИКАРДИЕЙ**⁸

*БКК - блокаторы кальциевых каналов; **СНС - симпатическая нервная система

1. Recordati Internal Data Apr'2021; 2. D Georgio L.A. et al.: Current Therapeutic Research 1999; 60: 511-520; 3. Borghi C et al. Blood Pressure 2003; 12 (Suppl 1): 14-21; 4. Raparti GT et al. Int J Basic Clin Pharmacol. 2016 Aug;5(4):1181-1186; 5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Занидип®-Рекордати, РУ: ЛП-000705 от 28.09.2011; 6. Dalla Vestra M., Pozza G., Mosca A. et al. Diab Nutr Metab. 17: 259-266, 2004; 7. Robles N.R., et al. Ren Fail 2005;27:73-80; 8. Mancía G, Omboni S, Zanchetti A. Clinicaladvantages of lipophilic dihydropyridines. Blood Pressure 1998; 7 (Suppl 2): 23-26; 9. IQVIA Data: Sep'22 Retail Channel. Средняя розничная стоимость. Стоимость дня терапии при использовании большой упаковки меньше, чем при использовании стандартной упаковки (упаковка, рассчитанная на 1 месяц приема).

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЗАНИДИП®-РЕКОРДАТИ

Торговое наименование: Занидип®-Рекордати. **МНН:** лерканидипин. **Лекарственная форма, дозировка:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 20 мг. **Показания к применению:** артериальная гипертензия I-II степени у взрослых пациентов. **Противопоказания:** гиперчувствительность к действующему веществу, другим производным дигидропиридинового ряда или любому из вспомогательных веществ; обструкция выносящего тракта левого желудочка; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; нестабильная стенокардия; острый инфаркт миокарда и период в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин), включая пациентов, проходящих диализ; совместный прием со следующими препаратами: мощные ингибиторы СYP3A4, циклоспорин; совместный прием с грейпфрутом или грейпфрутовым соком; беременность и период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста, не пользующихся надежной контрацепцией; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучались); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью:** синдром слабости синусового узла (без электрокардиостимулятора); дисфункция левого желудочка; ишемическая болезнь сердца; нарушения функции печени легкой и средней степени тяжести; нарушения функции почек легкой и средней степени тяжести; перитонеальный диализ; одновременный прием с индукторами/субстратами СYP3A4, мидазоламом, метопрололом, дигоксином; хроническая сердечная недостаточность; пожилой возраст. **Побочное действие (приведена информация только о НР с частотой возникновения «часто»***):** периферический отек, головная боль, приливы, тахикардия и сердцебиение. **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Рекордати Ирландия Лтд., Рахинз Ист, Рингаскидди, Ко. Корк, Ирландия. **Производитель:** Рекордати Химическая и Фармацевтическая Индустрия С.п.А., Италия или Рекордати Илч Санайи ве Тиджарет А.Ш., Турция. **Зарегистрировано** в МЗ РФ, РУ ЛП-000705 от 28.09.2011. ***** Более подробные сведения о препарате, особенностях применения, побочных действиях и др.** – см. в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Занидип®-Рекордати, РУ: ЛП-000705 от 28.09.2011

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению
Информация предназначена для специалистов здравоохранения

Организация, принимающая претензии:

ООО «Русфиск», 123610, Россия, г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12, под. 7, эт. 6, пом. IАЖ
Телефон: +7 (495) 225-80-01; факс: +7 (495) 258-20-07, e-mail: info@rusfisc.com



пертензивная эффективность лерканидипина была установлена во многих клинических исследованиях, одно из которых показало достижение целевого уровня АД лерканидипином в дозе 10–20 мг/сут около 68% [25]. В другом исследовании на фоне терапии лерканидипином ДАД снизилось с 96 ± 4 до 83 ± 6 мм рт. ст. ($p < 0,0001$), снижение САД составило 18 мм рт. ст. [26]. Кроме того, назначение лерканидипина как в монотерапии, так и в комбинированной терапии с иАПФ достоверно снижало центральное САД и ДАД и способствовало улучшению структуры сосудистой стенки [27]. В настоящем исследовании на фоне комбинированной гипотензивной терапии, включающей лерканидипин (Занидип®-Рекордати), у 100% пациентов произошло достижение целевого уровня САД и 97,5% — ДАД, уменьшилась частота и выраженность ангинозных приступов у пациентов с постинфарктной стенокардией, связанной с наличием гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий малого диаметра (менее 2 мм), а также у пациентов с коронарным многососудистым стенозирующим атеросклерозом, воздерживающихся от проведения аортокоронарного шунтирования.

Стоит отметить, что у 56 (70%) пациентов достижение целевого уровня АД произошло на терапевтической дозе препарата Занидип®-Рекордати 10 мг, у 24 (30%) пациентов применялась доза 20 мг, что говорит об эффективности терапии лерканидипином.

Отсутствие в ходе исследования НЯ, связанных с приемом лерканидипина, обусловлено механизмом действия данного препарата и определяет высокую приверженность лечению. По данным литературы, у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью НЯ в течение 6-недельной терапии лерканидипином в дозе 10 мг/сут встречались редко: покраснение лица у 0,3% пациентов, периферические отеки — у 0,14%, сердцебиение — у 0,06% [28]. В ходе настоящего исследования НЯ, связанных с приемом лерканидипина, не зарегистрированы.

В отношении индекса CAVI не отмечено значимой динамики показателя у пациентов, что обусловлено краткосрочностью наблюдения и требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижение целевого уровня АД исключительно важно в профилактике ССЗ у пациентов, перенесших ОКС и/или реваскуляризации. Оригинальный лерканидипин (Занидип®-Рекордати, Recordati Ireland, Ltd., Ирландия) в дозе 10 и 20 мг/сут позволяет эффективно достигать и поддерживать целевые уровни САД, ДАД, уменьшать частоту и интенсивность приступов стенокардии, обеспечивает стабильное сохранение эффекта терапии у пациентов с АГ после перенесенного ОКС и реваскуляризации миокарда. Отсутствие НЯ, характерных для всей группы АК в целом и амлодипина в частности, делает лерканидипин препаратом выбора в группе АК. Для выявления значимой динамики индекса CAVI необходимо дальнейшее длительное наблюдение пациентов. ▲

Литература

1. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4. [Muromtseva G.A., Kontseva A.V., Konstantinov V.V. et al.

Prevalence of risk factors for non-communicable diseases in the Russian population in 2012–2013. The results of the ESSAY-RF study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4–11 (in Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.

2. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet. 2005;365:217–223. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1.

3. Franklin S.S., Lopez V.A., Wong N.D. et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. Circulation. 2009;243:250. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.797936.

4. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2018;36(10):1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940.

5. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6–31. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019;16(1):6–31 (in Russ.). DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.

6. Vishram J.K., Borglykke A., Andreasen A.H. et al. MORGAM Project. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MONICA, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) project. Hypertension. 2012;60:1117–1123. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201400.

7. Brown D.W., Giles W.H., Greenlund K.J. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. Am J Hypertens. 2007;20:338–341. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2006.08.004.

8. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации, 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. [Kobalava J.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical recommendations, 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.

9. Beckey C., Lundy A., Lutfi N. Lercanidipine in the treatment of hypertension. Ann Pharmacother. 2007;41(3):465–473. DOI: 10.1345/aph.1H299.

10. Burnier M., Pruijm M., Wuerzner G. Treatment of essential hypertension with calcium channel blockers: what is the place of lercanidipine? Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2009;5(8):981–987. DOI: 10.1517/1742520903085135.

11. Leonetti G., Magnani B., Pessina A.C. et al. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. Am J Hypertens. 2002;15(11):932–940. DOI: 10.1016/s0895-7061(02)03000-5.

12. Eisenberg M.J., Brox A., Bestawros A.N. Calcium channel blockers: an update. Am J Med. 2004;116(1):35–43. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.08.027.

13. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. et al. Calcium antagonist treatment by lercanidipine prevents hyperpolarization in essential hypertension. Hypertension. 2003;41(4):950–955. DOI: 10.1161/01.HYP.0000063361.70525.3C.

14. Shirai K., Utino J., Saiki A. et al. Evaluation of blood pressure control using a new arterial stiffness parameter, cardio-ankle vascular index (CAVI). Curr Hypertens Rev. 2013;9(1):66–75. DOI: 10.2174/157340211309010010.

15. Takaki A., Ogawa H., Wakeyama T. et al. Cardio-ankle vascular index is a new noninvasive parameter of arterial stiffness. Circ J. 2007;71:1710–1714. DOI: 10.1253/circj.71.1710.

16. Милиагин В.А., Милиагина И.А., Пурьгина М.А. и др. Метод объемной сфигмографии на аппарате Vasera VS-1500N: методические рекомендации. Смоленск: СГМА; 2014. [Milyagin V.A., Milyagina I.A., Purygina M.A. et al. The method of volumetric sphygmography on the device Vasera VS-1500N; guidelines. Smolensk: SSMA; 2014. (in Russ.).

17. Yamamoto N., Yamanaka G., Ishikawa M. et al. Cardioankle vascular index as a predictor of cognitive impairment in community-dwelling elderly people: four-year follow-up. Dement Geriatr Cogn Disord. 2009;28:153–158. DOI: 10.1159/000235642.

18. Kadota K., Takamura N., Aoyagi K. et al. Availability of cardio-ankle vascular index (CAVI) as a screening tool for atherosclerosis. Circ J. 2008;72(2):304–308. DOI: 10.1253/circj.72.304.

19. Okura T., Watanabe S., Kurata M. et al. Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. Hypertens Res. 2007;30(4):335–340. DOI: 10.1291/hypres.30.335.

20. Izuohara M., Shioji K., Kadota S. et al. Relationship of cardio-ankle vascular index (CAVI) to carotid and coronary arteriosclerosis. Circ J. 2008;72(11):1762–1767. DOI: 10.1253/circj.08-0152.

21. Орлова Я.А., Кузьмина А.Е., Масенко В.П. и др. Влияние жесткости артерий на развитие сердечно-сосудистых осложнений при ишемической болезни сердца. Кардиология. 2009;49(12):11–17. [Orlova Ya.A., Kuzmina A.E., Masenko V.P. et al. The effect of arterial stiffness on the development of cardiovascular complications in coronary heart disease. Cardiology. 2009;49(12):11–17 (in Russ.).

22. Яхонтов Д.А., Останина О.Ю., Пахарукова М.Ю. и др. Клиническая характеристика и проявления мультифокального атеросклероза у больных ИБС различных возрастных групп. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;6(4):36–43. [Yakhontov D.A., Ostanina O.Yu., Pakharukova M.Yu. et al. Clinical characteristics and manifestations of multifocal atherosclerosis in patients with coronary heart disease of various age groups. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2017;6(4):36–43 (in Russ.).

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Интерлейкин 15 как биологический маркер сердечно-сосудистых заболеваний

К.м.н. А.М. Алиева¹, профессор Е.В. Резник^{1,2}, профессор Н.В. Теплова¹, Л.Р. Саракаева³,
к.м.н. Р.К. Валиев⁴, М.Н. Сарыев⁴, М.Я. Шаваева⁵, д.м.н. А.М. Рахаев⁵,
к.м.н. Д.А. Эльмурзаева⁵, профессор И.Г. Никитин¹

¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

²ГБУЗ ГКБ № 31 ДЗМ, Москва

³ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва

⁵Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик

РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются серьезной проблемой здравоохранения и остаются одной из главных причин смертности населения, снижения и утраты трудоспособности, а также инвалидизации. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно от осложнений ССЗ умирают более 17 млн человек, что в структуре общей летальности составляет порядка 32%. ССЗ связаны со значительными социально-экономическими потерями, обусловленными затратами ресурсов здравоохранения на оказание медицинской помощи больным и смертностью людей трудоспособного возраста. В настоящее время идентифицировано большое количество новых биологических маркеров, которые могли бы служить лабораторным инструментом диагностики и прогнозирования течения ССЗ, но только мозговой натрийуретический пептид, его предшественники и сердечные тропонины нашли применение в реальной клинической практике. В настоящей статье представлены результаты обзора литературы, касающегося перспективного биологического маркера интерлейкина 15 (ИЛ-15) в аспекте ССЗ. Появляется все больше данных, подчеркивающих ценность ИЛ-15 в качестве нового биомаркера для диагностики и оценки прогноза у кардиологических пациентов. Роль ИЛ-15 весьма интересна вследствие его кардиопротективных эффектов. Окончательное подтверждение диагностической, предиктивной и, возможно, терапевтической роли данного маркера будет получено в результате будущих крупномасштабных проспективных исследований.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, биологический маркер, интерлейкин 15, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, миокардит.

Для цитирования: Алиева А.М., Резник Е.В., Теплова Н.В. и др. Интерлейкин 15 как биологический маркер сердечно-сосудистых заболеваний. РМЖ. 2022;9:17–21.

ABSTRACT

Interleukin 15 as a biological marker of cardiovascular diseases

A.M. Alieva¹, E.V. Reznik^{1,2}, N.V. Teplova¹, L.R. Sarakaeva³, R.K. Valiev⁴, M.N. Sariyev⁴, M.Ya. Shavaeva⁵, A.M. Rakhaev⁵, D.A. Elmurzaeva⁵, I.G. Nikitin¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²City Clinical Hospital No. 31, Moscow

³V.A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg

⁴A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow

⁵Kh.M. Berbekov Kabardian-Balkar State University, Nalchik

Cardiovascular diseases are an important public health issue and one of the leading causes of mortality, decline or complete loss of work ability, and disability. According to the World Health Organization, more than 17 million people die from the complications of cardiovascular diseases every year, representing approx. 32% of all global deaths. Cardiovascular diseases represent a major socioeconomic burden in terms of healthcare resource use associated with the provision of medical care to patients and the mortality rate among the working-age population. Currently, an increasing number of novel biological markers have been identified to serve as a laboratory diagnostic tool and to predict the clinical course of cardiovascular disease, but only brain natriuretic peptide, its precursors, and cardiac troponins are most used in clinical practice. The article presents the results of a literature review of the promising biological marker interleukin 15 (IL-15) and its role in cardiovascular diseases. There is a growing body of evidence demonstrating the value of IL-15 as a novel biomarker for diagnosis and prognosis in patients with cardiac diseases. IL-15 may play an important role due to its cardioprotective effects. The final proof of the diagnostic, predictive and potential therapeutic implications of this marker would be received in the future large-scale prospective studies.

Keywords: cardiovascular diseases, biological marker, interleukin 15, atherosclerosis, ischemic heart disease, myocardial infarction, myocarditis.

For citation: Alieva A.M., Reznik E.V., Teplova N.V. et al. Interleukin 15 as a biological marker of cardiovascular diseases. RMJ. 2022;9:17–21.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные достижения медицины и увеличение продолжительности жизни людей, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей при-

чиной летальности во всем мире [1]. Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения ССЗ каждый год уносят порядка 17 млн людских жизней [2]. Согласно данным Службы государственной статисти-

стики Российской Федерации в 30% случаев ССЗ являются причиной смерти мужчин и женщин трудоспособного возраста [3].

В настоящее время идентифицировано большое количество новых биологических маркеров, которые могли бы служить лабораторным инструментом диагностики и прогнозирования течения ССЗ, но только мозговой натрийуретический пептид (BNP), его предшественники (proBNP, NT-proBNP) и сердечные тропонины (сTnI и сTnT) нашли применение в реальной клинической практике [4–7].

В данной статье представлены результаты обзора литературы, касающегося перспективного биологического маркера интерлейкина 15 (ИЛ-15) в аспекте ССЗ.

Биологические аспекты ИЛ-15

Интерлейкин 15 был идентифицирован в 1994 г. двумя независимыми научно-исследовательскими лабораториями [8, 9]. J. Burton et al. [8] описали новый цитокин (ЦК) интерлейкин ИЛ-Т, вырабатываемый лимфоточной линией HuT-102. Ученые обнаружили, что супернатант (supernatant — плавающий на поверхности), полученный от данной клеточной культуры, при переносе его в ИЛ-2-зависимую культуру мышшиной клеточной линии CTLL-2 усиливал пролиферацию Т-клеток и активацию больших зернистых (гранулярных) лимфоцитов, при этом антисыворотка к ИЛ-2 не уменьшала обнаруженного эффекта. Также для проявления активности ИЛ-Т требовалась экспрессия β -цепи рецептора (R) ИЛ-2 (ИЛ-2R). ИЛ-Т был охарактеризован как Т-клеточный ростовой фактор.

Несколькими месяцами позже J. Giri et al. [9] доложили об открытии ЦК с биологической активностью, схожей с ИЛ-2, который также функционировал посредством ИЛ-2R.

K. Grabstein et al. [10] в результате эксперимента на клетках эпителия почки выявили, что супернатант поддерживал пролиферацию ИЛ-2-зависимой линии клеток CTLL. Из супернатанта был получен белок, охарактеризована его аминокислотная последовательность и идентифицирована структурная аналогия с ИЛ-2. Было показано, что антитела к β -цепи ИЛ-2R (ИЛ-2R β) подавляют биологическую активность нового ростового фактора, который был назван ИЛ-15 [11].

Интерлейкин 15 экспрессируется моноцитами, макрофагами и другими клетками, участвующими во врожденных и адаптивных иммунных реакциях [12–14]. ИЛ-15 представляет собой гликопротеин, молекулярная масса которого составляет порядка 15 килодальтон (кДа). Он кодируется геном размером в 34 кб (килобаза (кб)) = 1000 пар нуклеотидов), который расположен на длинном плече 4-й хромосомы (4q31) [12–14]. Ген, кодирующий ИЛ-15, состоит из 9 экзонов и 8 интронов, 4 из которых (экзоны с 5 по 8) кодируют белковую часть данного ЦК [12–14].

Описаны две изоформы ИЛ-15 [12–14]. Первая изоформа — ИЛ-15SSP, для нее характерна более короткая цепь, содержащая 21 аминокислоту. Вторая изоформа обозначается как ИЛ-15LSP, обладает более длинной цепью, состоящей из 41 аминокислоты. ИЛ-15SSP обнаружена преимущественно в вилочковой железе и яичниках. Экспериментальные исследования [12–14] с использованием различных изоформ и зеленого флуоресцентного белка продемонстрировали, что ИЛ-15SSP определяется преимущественно в цитоплазме и ядре клетки и принимает

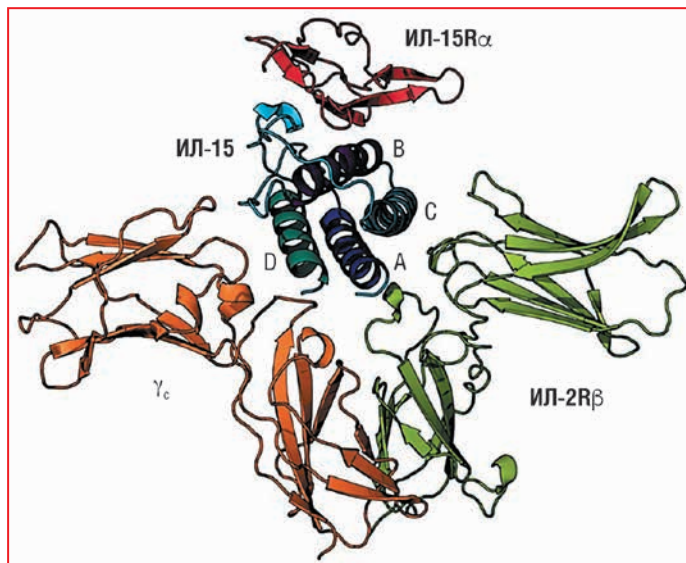


Рисунок. Трехмерная структура ИЛ-2 и ИЛ-15

участие в транскрипционной регуляции белков. ИЛ-15LSP экспрессируется преимущественно в комплексе Гольджи, ранних эндосомах и эндоплазматическом ретикулуме, где регулирует трансляцию белков и функционирует в качестве секреторного сигнального пептида.

Интерлейкин 2 и ИЛ-15 связываются с общим гетеродимерным рецептором, состоящим из β -субъединицы ИЛ-2/15R β (CD122) и γ -субъединицы (γ c или CD132). Специфическую активность обоих ЦК обуславливают соответствующие цепи α -рецепторов — ИЛ-2R α (CD25) и ИЛ-15R α (CD215). ИЛ-15R α связывает ИЛ-15 с высоким сродством, тогда как изолированный ИЛ-2R α является низкоаффинным рецептором для ИЛ-2 [15].

Интерлейкин 15 и ИЛ-2 похожи по трехмерной структуре (см. рисунок) [16]. ИЛ-15R α содержит 173 аминокислоты экстрацеллюлярного компонента, 21 аминокислоту трансмембранного компонента и 37 аминокислот цитоплазматического компонента [13, 14]. Кроме того, интрон-экзонная организация гена ИЛ-15R α аналогична организации ИЛ-2R α [13, 14]. Несмотря на это сходство, ИЛ-15R α имеет небольшую гомологию последовательности с ИЛ-2R α [17]. ИЛ-15R α широко экспрессируется у людей и мышей независимо от цепи ИЛ-2R/ИЛ-15R β - γ . ИЛ-15, связанный с ИЛ-15R α , также может циркулировать через эндосомальные везикулы в течение многих дней (эндосомальная рециркуляция), что приводит к стойкости связанного с мембраной ИЛ-15 [13, 14]. Повышение регуляции ИЛ-15 и ИЛ-15R α обнаруживается во время воспалительных реакций [18, 19].

Экспрессия ИЛ-15 и ИЛ-15R α была обнаружена во многих типах клеток (см. таблицу) [13, 14, 20–25].

T. Dinh et al. [26] показали, что комплекс ИЛ-2, который включает ИЛ-2 и моноклональное антитело (mAb), усиливает активность регуляторных Т-лимфоцитов, уменьшает прогрессирование атеросклероза у мышей с дефицитом аполипопротеина E (АпоЕ), уменьшает размер зоны инфаркта миокарда (ИМ) и улучшает функции левого желудочка (ЛЖ). K. Webster et al. [27] обнаружили, что ИЛ-2 уменьшает апоптоз кардиомиоцитов у мышей с ИМ. Z. Zeng et al. [28] продемонстрировали, что комплекс ИЛ-2 оказывает защитное действие, напрямую ингибируя инфильтрацию воспалительных макрофагов и способствуя поляризации

Таблица. Экспрессия ИЛ-15

Тип клеток	ИЛ-15	ИЛ-15R
Кардиомиоциты	+	+
Фибробласты	+	+
Миоциты	+	Неизвестно
Стромальные клетки костного мозга	+	Неизвестно
Естественные киллеры	-	+
Дендритные клетки	+	+
Нейтрофилы	+	+
Макрофаги	+	+
Моноциты	+	+
В-клетки	Неизвестно	+
Т-клетки	+	+
Эндотелиальные клетки	+	Неизвестно
Клетки почечного эпителия	+	Неизвестно
Адиipoциты	+	Неизвестно

противовоспалительных макрофагов M2, что, в свою очередь, уменьшает апоптоз кардиомиоцитов и ослабляет локальные воспалительные реакции.

Целью исследования M. Bouchentouf et al. [29] была проверка гипотезы о том, что введение рекомбинантного человеческого ИЛ-2 (rhИЛ-2) улучшает ангиогенез и сохраняет функцию сердца после ИМ. Однократная внутривенная инъекция rhИЛ-2 через 2 дня после ИМ увеличивала на 27,7% фракционное укорочение ЛЖ у иммунокомпетентных (C57Bl6) мышей, но не влияла на сердечную функцию у иммунодефицитных (NOD-SCID ИЛ-2Rγnull) мышей. Иммуногистохимический анализ поперечных срезов сердец C57Bl6 показал, что отложение коллагена уменьшилось на 23,1%, а плотность капилляров увеличилась в области рубца и в пограничной зоне ИМ соответственно на 22,4% и 33,6% после инъекции rhИЛ-2. Кроме того, rhИЛ-2 увеличил в 1,6 раза индекс пролиферации эндотелиальных клеток *in vivo* и в 1,8 раза количество естественных киллеров, инфильтрирующих инфарктные сердца. RhИЛ-2 не влиял на количество сердечных клеток CD4 и CD8. *In vitro* активированные rhИЛ-2 NK-клетки усиливали пролиферацию эндотелиальных клеток сердца на 17,2%.

Поскольку две субъединицы рецепторов ИЛ-15 и рецепторов ИЛ-2 схожи, биологическая активность ИЛ-15 может частично совпадать с активностью ИЛ-2 [13].

Роль ИЛ-15 при миокардите и окислительном стрессе

Как известно, ЦК играют важную роль в возникновении и течении вирусного миокардита (ВМ).

B. Bigalke et al. [30] изучали влияние ИЛ-15 на течение экспериментального миокардита у мышей, инфицированных вирусом Коксаки В3 (СVВ3). Проводили анализ сердец СVВ3-инфицированных мышей (n=14), ложно инфицированных мышей (n=14) и СVВ3-инфицированных мышей ли-

нии Balb/c (инбредных), получавших ИЛ-15 (n=6) или слитый белок ИЛ-15 (n=6). Анализировали гемодинамическую функцию, клеточные инфильтраты и содержание коллагена в миокарде. Индукция ВМ была связана со значительной потерей массы тела и массы сердца, снижением функции ЛЖ, увеличением содержания коллагена и клеточных инфильтратов в миокарде. Лечение инфицированных животных ИЛ-15 приводило к нормализации массы тела и массы сердца, а также к значительному улучшению систолической и диастолической функций ЛЖ. Отмечено значительное снижение содержания коллагена, а также уменьшение клеточной инфильтрации лимфоцитов и макрофагов в миокарде. Ингибирование внутреннего ИЛ-15 приводило к обострению заболевания. Таким образом, лечение ИЛ-15 оказывает положительное влияние на СVВ3-индуцированный миокардит у мышей и, по-видимому, является многообещающим подходом к изменению клинического течения, гемодинамики и морфологической картины ВМ.

Y. Yeghizarians et al. [31] показали, что ИЛ-15 и его рецепторы присутствуют в кардиомиоцитах. Введение ИЛ-15 увеличивало выживаемость кардиомиоцитов в условиях окислительного стресса посредством фосфорилирования сигнального белка и активатора транскрипции (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3). Также ИЛ-15 защищал кардиомиоциты от окислительного стресса посредством PI3K / ERK1 (сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (PI3K) / не клеточная киназа 1, регулируемая сигналом (extracellular signal-regulated kinase (ERK)).

P. Carai et al. [32] идентифицировали 5 ИЛ (3, 4, 9, 13 и 15) в качестве кардиопротективных факторов при СVВ3-индуцированном миокардите у мышей.

ИЛ-15 при атеросклерозе и связанных с ним заболеваниях

Как известно, в качестве главного этиологического фактора развития многих ССЗ выступает атеросклероз [33–35]. Атеросклеротический процесс, проявляющийся острыми сосудистыми катастрофами, такими как ИМ и инфаркт головного мозга, или хроническими ишемическими состояниями, такими как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярная болезнь, является по сути системным воспалительным процессом [36].

D. Wuttge et al. [37] обнаружили, что ИЛ-15 активируется при атеросклеротических поражениях как у человека, так и у животных и может способствовать рекрутированию и активации Т-клеток во время атерогенеза.

Как известно, CD4⁺CD28null (CD28null) Т-клетки представляют собой специализированную подгруппу Т-лимфоцитов, продуцирующих воспалительные ЦК и цитотоксические молекулы. J. Bullenkamp et al. [38] исследовали роль ЦК в экспансии CD28null Т-клеток при остром коронарном синдроме (ОКС). Отсортированные CD4⁺ Т-клетки высокой чистоты от пациентов с ОКС обрабатывали ЦК (фактором некроза опухоли α (TNF-α), ИЛ-1β, 6, 7 и 15). ИЛ-7 и -15 индуцировали экспансию CD28null Т-клеток у пациентов с ОКС, в то время как TNF-α, ИЛ-1β и -6 не обладали данным эффектом. Механизмы, лежащие в основе экспансии CD28null Т-клеток под действием ИЛ-7/ИЛ-15, заключались в преимущественной активации и пролиферации CD28null Т-клеток. Кроме того, ИЛ-7/ИЛ-15 заметно увеличивали цитотоксическую функцию CD28null

Т-клеток и продукцию интерферона γ (IFN γ). Дальнейший анализ выявил различия в исходной экспрессии компонентных цепей рецепторов ИЛ-7/ИЛ-15 (CD127 и CD122), повышенном исходном уровне фосфорилирования STAT5 в CD28null Т-клетках у пациентов с ОКС по сравнению с контрольной субпопуляцией CD28⁺ Т-клеток. Было продемонстрировано, что размножение CD28null Т-клеток значительно ингибируется тофацитинибом (селективный иммунодепрессант; представляет собой мощный селективный ингибитор семейства янус-киназ, обладающий высокой избирательностью в отношении прочих киназ генома человека). Таким образом, представленные данные показали, что ИЛ-7 и ИЛ-15 стимулируют размножение CD28null Т-клеток у пациентов с ОКС. Это говорит в пользу того, что блокада ИЛ-7/ИЛ-15 может предотвратить размножение этих клеток и улучшить результаты лечения данной категории пациентов.

Ученые под руководством G. Tarantino [39] обследовали 80 пациентов с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени. Также авторы исследовали взаимосвязь между толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий (ТКИМ СА) и концентрациями ИЛ-15 в сыворотке крови. Уровни ИЛ-15 у пациентов с ожирением были повышены по сравнению с таковыми у 44 молодых здоровых людей (2,77 (1,21–4,8) пг/мл против 1,55 (1–2,4) пг/мл ($p=0,002$)). В однофакторном анализе уровни ИЛ-15 были связаны с индексом массы тела (ИМТ) и уровнями моноцитарного хемотаксического белка 1 (MCP-1), фактором роста фибробластов (FGF) и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором. Согласно данным многомерного анализа только возраст и ИЛ-15 оставались предикторами ТКИМ ($\beta=0,60$, $p=0,0001$ и $\beta=0,25$, $p=0,024$ соответственно). Не было обнаружено связи ИЛ-15 с различными антропометрическими параметрами, а также с распределением жира в организме и тяжестью стеатогепатита, в том числе после поправки на возраст.

Целью исследования Es. van Thomas et al. [40] явилась оценка роли ИЛ-15 в развитии атеросклероза. Авторы изучали влияние ИЛ-15 на ассоциированные с атеросклерозом клетки *in vitro* и *in vivo* путем его нейтрализации с использованием ДНК-вакцины (вакцина на основе нуклеиновых кислот). При кормлении мышей с дефицитом рецептора липопротеинов низкой плотности (LDLr (-/-)) продуктами, типичными для «западной диеты», в селезенке отмечен более высокий уровень ИЛ-15 и клеток, его экспрессирующих. Добавление ИЛ-15 к макрофагам индуцировало экспрессию TNF- α и MCP-1. После вакцинации мышей против ИЛ-15 наблюдалось уменьшение размера атеросклеротических бляшек на 75%. Относительное количество макрофагов в бляшке оказалось в 2 раза выше у вакцинированных мышей, чем у контрольных мышей. Вакцинация приводила к повышенной цитотоксичности в отношении сверхэкспрессирующих ИЛ-15 клеток-мишеней, что способствовало снижению числа экспрессирующих ИЛ-15 клеток и макрофагов в крови и селезенке, а также снижению отношения CD4/CD8.

E. Fisman et al. [41] продемонстрировали, что вакцинация против ИЛ-15 уменьшила размер участков атеросклероза у LDLr^{-/-} мышей.

S. Vulfone-Paus [42] доказали, что ИЛ-15 способствуют выживанию естественных Т-киллеров, которые участвуют во врожденных и адаптивных иммунных реакциях и способствуют прогрессированию атеросклероза.

S. Gokkusu et al. [43] исследовали 5 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в гене ИЛ-15 и уровни ИЛ-15 у 102 пациентов с ОКС, 102 пациентов со стабильной ИБС и 162 здоровых добровольцев. Идентифицировано пять SNP в гене ИЛ-15: G367A, C267T, A14035T, C13687A и A10504G. Уровни ИЛ-15 в сыворотке крови были значительно выше у пациентов как с ОКС, так и со стабильным течением ИБС по сравнению с лицами из контрольной группы. Было показано, что генетические варианты гена ИЛ-15 и концентрации ИЛ-15 были ассоциированы с ИБС. Авторы сделали заключение, что генетическая изменчивость гена ИЛ-15 и уровень ИЛ-15 влияют на риск ИБС.

Группа исследователей под руководством K. Ameri [44] показала, что введение ИЛ-15 может улучшать функцию сердца у мышей после ИМ за счет снижения гибели кардиомиоцитов, уменьшения размера рубца и улучшения васкуляризации. Это свидетельствует в пользу того, что ИЛ-15 играет положительную роль при ИМ.

E. Dozio et al. [45] определяли ИЛ-15 и ИЛ-15R α у пациентов с ИБС и различными типами ожирения. Белки ИЛ-15 и ИЛ-15R α количественно определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. Экспрессию генов ИЛ-15 и ИЛ-15R α в эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) оценивали с помощью цветных микрочипов. Толщину ЭЖТ измеряли с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ). Уровни ИЛ-15 и ИЛ-15R α в крови были выше у пациентов с ИБС, чем у пациентов без ИБС. Уровень ИЛ-15 был выше у пациентов с ИБС и абдоминальным ожирением (АО). Повышенный уровень ИЛ-15R α наблюдался у пациентов с ИБС как с АО, так и без АО. Согласно полученным результатам ЭЖТ явилась источником ИЛ-15 и ИЛ-15R α , кроме того, их экспрессия была выше у пациентов с ИБС и увеличенной толщиной ЭЖТ.

Согласно данным M. Kaibe et al. [46] при проведении одномерного статистического анализа выявлено, что уровни ИЛ-15, высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP), азота мочевины, общего холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности, а также ИМТ связаны с ИБС. При многомерном логистическом регрессионном анализе только уровни ИЛ-15 и hs-CRP были связаны с ИБС.

В исследовании [47] установлено, что риск атеросклеротических ССЗ увеличивается примерно в 2 раза у лиц с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцией). Так, S. Panigrahi et al. [48] исследовали роль Т-клеток CD8 при атеросклерозе в модели ВИЧ-инфекции на приматах и у не инфицированных ВИЧ пожилых людей. Также исследователи стремились идентифицировать факторы, способствующие активации, функционированию и рекрутированию Т-клеток CX3CR1⁺ CD8. Была определена повышенная экспрессия CX3CL1 и ИЛ-15 и повышенное количество Т-клеток CD8 в аортах макаков. Также авторы продемонстрировали аналогичные изменения в атеросклеротических сосудах ВИЧ-неинфицированных людей. Было обнаружено, что рекомбинантный TNF увеличивает продукцию и высвобождение CX3CL1 и биоактивного ИЛ-15 из эндотелиальных клеток аорты. ИЛ-15, в свою очередь, способствует поверхностной экспрессии CX3CR1 и синтезу TNF CD8 Т-клетками, а обработанные ИЛ-15 CD8 Т-клетки проявляют усиленную CX3CL1-зависимую хемоаттракцию к эндотелиальным клеткам *in vitro*.

Таким образом, роль ИЛ-15 при гиперлипидемии и атеросклерозе является до конца не ясной и нуждается в дальнейшем изучении.

Роль ИЛ-15 в гликометаболизме

Интерлейкин 15 является не только провоспалительным ЦК, но и миокином. Миокин представляет собой разновидность ЦК, секретируемого скелетными мышцами. Помимо ИЛ-15, существует множество миокинов, таких как ИЛ-6, иризин и декорин [49]. Сократительная активность скелетных мышц увеличивает продукцию миокинов, которые впоследствии стимулируют транспорт глюкозы [50].

Так, Н. Yang et al. [51] показали, что диета с высоким содержанием жиров вызывает снижение регуляции ИЛ-15 в мышцах и ИЛ-15R в жировой ткани. Физические упражнения могут уменьшить ожирение и данную негативную регуляцию. Согласно данным М. Yargic et al. [52] уровень ИЛ-15 в сыворотке повышался после интенсивных физических упражнений.

Установлено [53], что ИЛ-15 оказывает анаболическое действие на скелетные мышцы, снижая скорость протеолиза на клеточном уровне. Более того, он увеличивает поглощение глюкозы скелетными мышцами и на клеточном уровне. Таким образом, в будущем ИЛ-15 может стать антидиабетогенным препаратом.

Независимо друг от друга Т. Fujimoto et al. [54], L. Nadeau et al. [55] обнаружили, что сверхэкспрессия ИЛ-15 в скелетных мышцах мышей может улучшать метаболизм глюкозы через путь АМФ-активируемой протеинкиназы. В то время как J. Krolopp et al. [56] продемонстрировали, что именно путь Янус-киназа 3/STAT3 регулирует метаболизм глюкозы. А L. Quinn et al. [57] обнаружили, что сверхэкспрессия ИЛ-15 уменьшает инсулинорезистентность.

Y. Duan et al. [58] описали положительные эффекты ИЛ-15: увеличение потери жировой массы и общей массы тела, улучшение метаболизма липидов и глюкозы, уменьшение выраженности воспаления в белой жировой ткани и уменьшение митохондриальной дисфункции при метаболическом синдроме. Вследствие этого ИЛ-15 дает большие надежды в аспекте профилактики, лечения ожирения и сахарного диабета 2 типа.

ИЛ-15 и фибрилляция предсердий

Воспаление играет значимую роль в инициации, поддержании и прогрессировании фибрилляции предсердий (ФП). В доступной нам литературе найдено лишь одно исследование, посвященное изучению роли ИЛ-15 при ФП. А. Wogowiec et al. [59] провели проспективную оценку параметров воспаления у больных с различными формами ФП. В исследование было включено 158 пациентов с пароксизмальной/персистирующей ФП (из них 87 (55,1%) мужчин, средний возраст 65,8±9,6 года) без структурной патологии сердца. Параметры воспаления: лейкоциты, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), hs-CRP, ИЛ-6, ИЛ-15 и TNF-α измеряли исходно и через 1 год наблюдения. Несмотря на частые эпизоды ФП, средние значения лейкоцитов, СОЭ и hs-CRP исходно и после наблюдения были в пределах нормы. Существенных различий показателей лейкоцитов, СОЭ и hs-CRP в отношении типов ФП не было. У пациентов, у которых развилась постоянная форма ФП (n=14), исходные концентрации hs-CRP были выше. Тем не менее после 1 года наблюдения эти различия не были достоверными. Среди всех изученных цитокинов только ИЛ-15 достоверно коррелировал с количеством эпизодов ФП. Авторы резюмировали, что потенциальная роль ИЛ-15 в качестве маркера ФП заслуживает дальнейшего изучения.

Заключение

В современном мире остается актуальным поиск и изучение новых биологических маркеров, способных помочь ранней диагностике ССЗ, служить лабораторным инструментом оценки эффективности проводимой терапии, являться прогностическим критерием возможных клинических исходов и значимым показателем стратификации риска. Появляется все больше данных, подчеркивающих ценность ИЛ-15 в качестве нового биомаркера диагностики и оценки прогноза у кардиологических пациентов. Роль ИЛ-15 при ССЗ весьма интересна вследствие его кардиопротективных эффектов. Однако не все проведенные к настоящему моменту исследования дают однозначную оценку эффективности ИЛ-15 как биологического маркера ССЗ. Окончательное подтверждение диагностической, предиктивной и, возможно, терапевтической роли данного маркера будет получено в результате будущих крупномасштабных проспективных исследований.

Литература

1. Roth G., Johnson C., Abajobir A. et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(1):1–25. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.052.
2. Almazroi A. Survival prediction among heart patients using machine learning techniques. *Math Biosci Eng.* 2022;19(1):134–145. DOI: 10.3934/mbe.2022007.
3. Шаповал И.Н., Никитина С.Ю. Здравоохранение в России. Статистический сборник Федеральной службы государственной статистики (Росстат). М.; 2019:21, 24, 29. [Shapoval I.N., Nikitina S.Yu. Health care in Russia. Statistical collection of the Federal state statistics service (Rosstat). М.; 2019: 21, 24, 29 (in Russ.).]
4. Алиева А.М., Байкова И.Е., Кисляков В.А. и др. Галектин-3: диагностическая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив.* 2019;91(9):145–149. [Alieva A.M., Baikova I.E., Kislyakov V.A. Galectin-3: diagnostic and prognostic value of determination in patients with chronic heart failure. *Therapeutic archive.* 2019;91(9):145–149 (in Russ.).] DOI: 10.26444/00403660.2019.09.000226.
5. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Алмазова И.И. и др. Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Consilium Medicum.* 2021;23(6):522–526. [Alieva A.M., Pinchuk T.V., Almazova I.I. Clinical significance of determination of ST2 blood biomarker in patients with chronic heart failure. *Consilium Medicum.* 2021;23(6):522–526 (in Russ.).] DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200606.
6. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В. и др. Фракталин и сердечно-сосудистые заболевания. *Consilium Medicum.* 2020;22(5):83–86. [Alieva A.M., Almazova I.I., Pinchuk T.V. Fractalkin and cardiovascular diseases. *Consilium Medicum.* 2020;22(5):83–86 (in Russ.).] DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200186.
7. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В. и др. Значение коцептина в диагностике и прогнозе течения сердечно-сосудистых заболеваний. *Клиническая медицина.* 2020;98(3):203–209. [Alieva A.M., Almazova I.I., Pinchuk T.V. Significance of coreptin in the diagnosis and prognosis of the course of cardiovascular diseases. *Clinical medicine.* 2020;98(3):203–209 (in Russ.).] DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209.
8. Burton J., Bamford R., Peters C. et al. A lymphokine, provisionally designated interleukin T and produced by a human adult T-cell leukemia line, stimulates T-cell proliferation and the induction of lymphokine-activated killer cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91(11):4935–4939. DOI: 10.1073/pnas.91.11.4935.
9. Giri J., Ahdieh M., Eisenman J. et al. Utilization of the beta and gamma chains of the IL-2 receptor by the novel cytokine IL-15. *EMBO J.* 1994;13(12):2822–2830. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1994.tb06576.x.
10. Grabstein K., Eisenman J., Shanebeck K. et al. Cloning of a T cell growth factor that interacts with the beta chain of the interleukin-2 receptor. *Science.* 1994;264(5161):965–968. DOI: 10.1126/science.8178155.
11. Harris K. Monocytes differentiated with GM-CSF and IL-15 initiate Th17 and Th1 responses that are contact-dependent and mediated by IL-15. *J Leukoc Biol.* 2011;90(4):727–734. DOI: 10.1189/jlb.0311132.
12. Allard-Chamard H., Mishra H., Nandi M. et al. Interleukin-15 in autoimmunity. *Cytokine.* 2020;136:155258. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155258.
13. Guo L., Liu M., Huang J. et al. Role of interleukin-15 in cardiovascular diseases. *J Cell Mol Med.* 2020;24(13):7094–7101. DOI: 10.1111/jcmm.15296.
14. Собко Е.А., Соловьева И.А., Демко И.В. и др. Интерлейкин-15 и его роль в иммунном воспалении. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2015;(57):113–119. [Sobko E.A., Solovieva I.A., Demko I.V. Interleukin-15 and its role in immune inflammation et al. *Bulletin of physiology and pathology of respiration.* 2015;(57):113–119 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Два препарата — одна цель: рамиприл и фиксированная комбинация рамиприла и амлодипина в лечении артериальной гипертензии

Д.м.н. М.Л. Максимов¹⁻³, Д.м.н. А.Г. Обрезан^{4,5}, А.А. Звегинцева^{1,6,7}, к.м.н. А.П. Кондрахин²

¹КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО, Казань

²РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

³ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

⁴ООО ММЦ «СОГАЗ», Санкт-Петербург

⁵СПбГУ, Санкт-Петербург

⁶ГАУЗ «РКБ МЗ РТ», Казань

⁷ГАУЗ «ГКБ № 7», Казань

РЕЗЮМЕ

В статье представлена актуальная информация о выборе фиксированной комбинации (ФК) для лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ) согласно современным национальным и международным рекомендациям. Определено место единственной ФК рамиприла и амлодипина среди гипотензивных препаратов в достижении цели лечения больных АГ. Обсуждены достоинства ФК рамиприла и амлодипина благодаря широкому профилю показаний, ее эффективности для пациентов с АГ в сочетании с хронической болезнью почек (ХБП), метаболическим синдромом (МС). Подчеркиваются отличительные свойства ФК рамиприла и амлодипина: позволяет достигать целевых значений артериального давления (АД), способствует повышению приверженности лечению, позволяет снизить частоту назначения дополнительных антигипертензивных средств, повышает удовлетворенность пациентов лечением. У пациентов с сахарным диабетом (СД) и МС ФК рамиприла и амлодипина позволяет достигать целевых значений АД, снижает частоту сердечных сокращений, улучшает биохимические показатели липидного обмена и углеводного обмена, функциональные показатели работы почек. Рамиприл широко назначается пациентам с АГ, и его комбинация с амлодипином может считаться средством выбора у пациентов с АГ в сочетании с СД, ХБП, МС.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированная комбинация, рамиприл, амлодипин, приверженность лечению, метаболический синдром, хроническая болезнь почек, сахарный диабет.

Для цитирования: Максимов М.Л., Обрезан А.Г., Звегинцева А.А., Кондрахин А.П. Два препарата — одна цель: рамиприл и фиксированная комбинация рамиприла и амлодипина в лечении артериальной гипертензии. РМЖ. 2022;9:22–28.

ABSTRACT

Two drugs — one target: ramipril and a fixed dose combination of ramipril and amlodipine in the treatment of arterial hypertension

M.L. Maksimov¹⁻³, A.G. Obrezan^{4,5}, A.A. Zvegintseva^{1,6,7}, A.P. Kondrakhin²

¹Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

⁴LLC SOGAZ International Medical Center, Saint Petersburg

⁵Saint Petersburg State University, Saint Petersburg

⁶Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan

⁷City Clinical Hospital, Kazan

The article presents the most recent information on selecting a fixed dose combination for the treatment of patients with arterial hypertension (AH) based on the current national and international guidelines. The rating of a unique fixed dose combination of ramipril and amlodipine has been established in comparison with other antihypertensive drugs used for achieving the therapeutic target in patients with arterial hypertension. The discussed benefits of the fixed dose combination of ramipril and amlodipine include a wide range of indications and the efficacy in the treatment of patients with AH and such comorbidities as chronic kidney disease and metabolic syndrome. The emphasis is made on specific characteristics of the fixed dose combination of ramipril and amlodipine: it is helpful for achieving the target blood pressure (BP), improving patients' compliance with medication, reducing the prevalence of administration of additional antihypertensive drugs, and increasing patients' satisfaction with the treatment. In patients with diabetes mellitus and metabolic syndrome the fixed dose combination of ramipril and amlodipine is effective for reaching BP targets, reducing heart rate, improving biochemistry markers of lipid and carbohydrate metabolism, as well as renal function test results. Ramipril is commonly used in patients with arterial hypertension, and its combination with amlodipine can be considered as an option of choice for the treatment of patients with AH co-occurring with diabetes mellitus, chronic kidney disease and metabolic syndrome.

Keywords: arterial hypertension, fixed combination, ramipril, amlodipine, patients' compliance with medication, metabolic syndrome, chronic kidney disease, diabetes mellitus.

For citation: Maksimov M.L., Obrezan A.G., Zvegintseva A.A., Kondrakhin A.P. Two drugs — one target: ramipril and a fixed dose combination of ramipril and amlodipine in the treatment of arterial hypertension. RMJ. 2022;9:22–28.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из наиболее часто встречающихся сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), основной фактор риска развития и усугубления ССЗ, ежегодно является причиной смерти порядка 28% населения России [1–5]. В мире АГ страдают примерно 24,1% мужчин и 20,1% женщин, что соответствует 1,13 млрд взрослого населения планеты [6–8].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ АГ

Рабочие гипотезы о механизмах, ведущих к развитию АГ, обсуждаются со многих точек зрения, наряду с традиционными нейрогуморальными и гемодинамическими гипотезами патогенеза АГ возникают гипотезы, в которых сделаны дополнительные акценты на функцию почек в ассоциации с воспалением, иммунной инфильтрацией, активацией активных форм кислорода или сосудистыми изменениями [9, 10]. Процессы воспаления при АГ выявляются в почках, сосудах и коже. Вероятно, при этом вовлекаются в патогенез заболевания две хорошо описанные физиологические системы, чрезмерно активируемые при АГ, — симпатoadреналаовая и ренин-ангиотензин-альдостероновая.

Связь между АГ и воспалением изучается длительное время. Достижения в области иммунологии и генетики являются предпосылками для создания инновационных технологий, ставших инструментами исследователей и давших им новые возможности для изучения роли иммунитета и воспаления при хронических заболеваниях, таких как АГ. Чтобы способствовать развитию АГ, иммунная система должна воздействовать на регулирующие артериальное давление (АД) функции кровеносных сосудов, почек и сердца. Накоплено большое количество доказательств того, что различные подмножества иммунных клеток проникают в эти органы при АГ и что направленное истощение специфических подмножеств иммунных клеток защищает от АГ в экспериментах на животных моделях. Однако относительно небольшое количество исследований посвящено механистическим объяснениям того, как иммунные клетки могут способствовать повышению АД.

На рисунке 1 представлены иммунные клетки, которые предположительно вовлечены в развитие АГ и гипертензивного повреждения органов-мишеней, а также отражены предполагаемые механизмы инициации и развития гипертензии. АГ в значительной степени обусловлена классическими неиммунными механизмами, такими как высокое

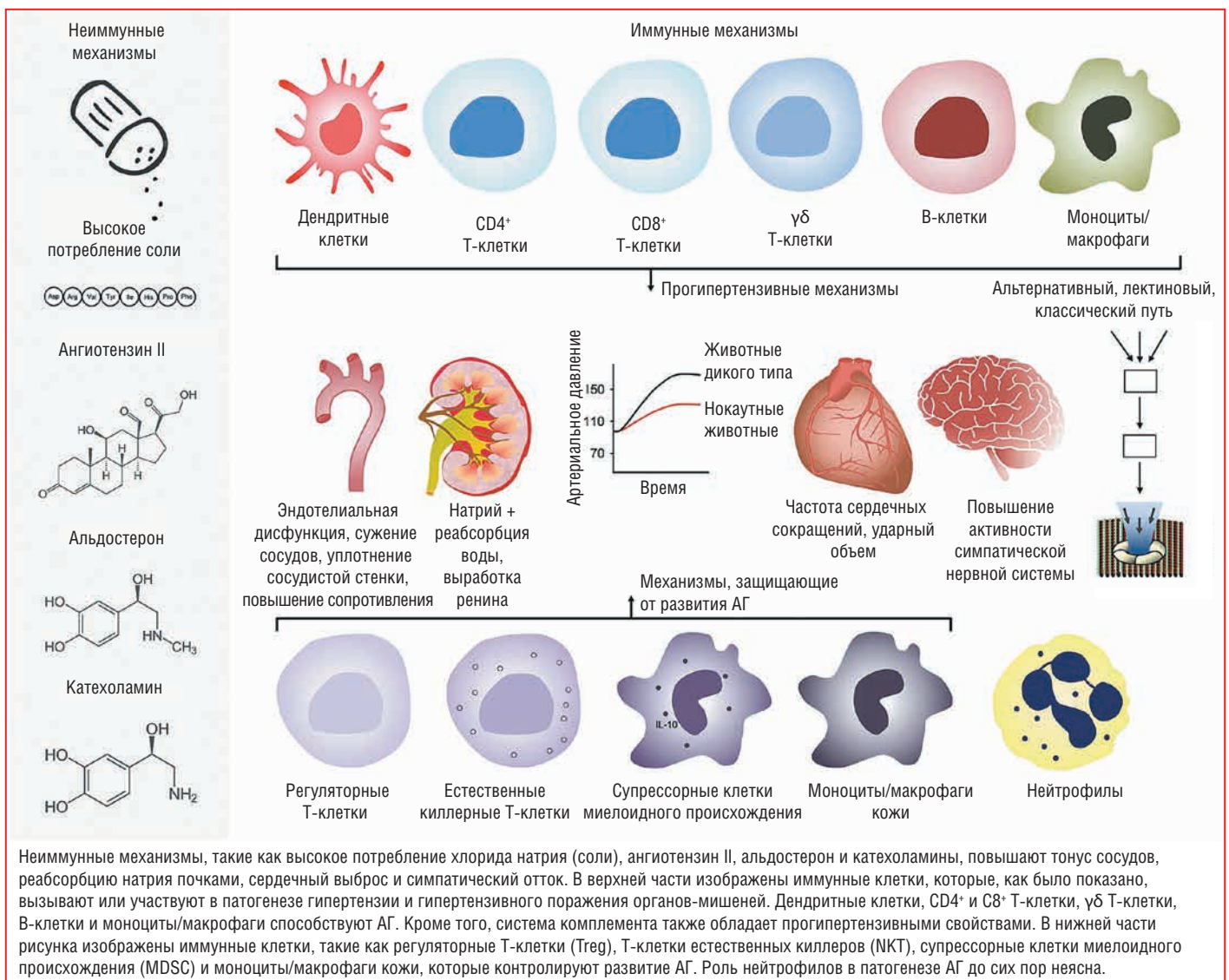


Рис. 1. Неиммунные и иммунные механизмы АГ [9]

потребление хлорида натрия (соли), ангиотензин II, альдостерон и катехоламины, однако за последнее десятилетие показано, что несколько типов воспалительных клеток и активных факторов, взаимодействующих с сосудистой системой, почками, сердцем и мозгом, влияют на уровни АД (см. рис. 1) [9, 11, 12].

Глубокое понимание того, как хлорид натрия и иммунные клетки влияют на уровень АД, имеет решающее значение и клинически значимо для определения направленности терапевтических вмешательств. Воспалительные клетки и цитокины выполняют множество различных функций, соответственно, их ингибирование в качестве стратегии лечения АГ может привести к нежелательным эффектам (данное направление требует дополнительного изучения). Необходимы дальнейшие исследования и лучшее понимание точного пространственного, временного и клеточного вклада иммунной системы в развитие АГ и других ССЗ, почечных заболеваний, прежде чем новые терапевтические подходы, включающие иммунологические мишени для борьбы с этими патологиями, могут быть рассмотрены в проектах и программах разработки лекарственных средств [9].

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АГ

Современные клинические стратегии лечения АГ направлены на ограничение влияния симпатно-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем на АД либо непосредственно с помощью таких лекарственных средств, как антагонисты адренорецепторов (β -адреноблокаторы, α -адреноблокаторы), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов, либо с помощью защитных свойств диуретиков, блокаторов кальциевых каналов (БКК) [1–6].

На сегодня хорошо известно, что различные комбинации антигипертензивных препаратов эффективны в борьбе с этим заболеванием, однако низкий уровень приверженности приему лекарств является распространенной проблемой среди пациентов с АГ, отчасти из-за сложных схем лечения и значительного бремени фармакотерапии. Нечеткое следование предписанным схемам терапии приводит к длительным периодам неконтролируемой АГ, что способствует прогрессированию заболевания. Недостаточный контроль АГ и недостижение целевых цифр АД становятся причинами поражения органов-мишеней с развитием сердечно-сосудистых осложнений, таких как сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда (ОИМ), острые нарушения мозгового кровообращения, почечная недостаточность [6, 8, 13].

Для взрослых пациентов с АГ, требующей фармакологического лечения, Всемирная организация здравоохранения рекомендует использовать препараты любого из следующих 3 классов фармакологических антигипертензивных средств в качестве начального и последующего лечения [8]:

- ♦ тиазидные и тиазидоподобные диуретики;
- ♦ ИАПФ или БРА;
- ♦ дигидропиридиновые БКК длительного действия.

Для взрослых с гипертонией, требующей фармакологического лечения, предпочтительно использовать комбинации из одной таблетки (для улучшения приверженности и в качестве начального лечения). Антигипертензивные препа-

раты, используемые в комбинированной терапии, следует выбирать из перечисленных выше 3 классов.

Одним из подходов к повышению приверженности лечению и обеспечению постоянного приема препаратов является использование фиксированных комбинаций (ФК), при котором 2 или более антигипертензивных препаратов назначаются в одной таблетке. По сравнению со свободными комбинациями (несколько разрозненно употребляемых таблеток) ФК не только упрощает прием лекарств при сохранении сопоставимого снижения АД, но и улучшает клинические исходы благодаря повышению приверженности лечению и достижению целей терапии. Основным недостатком ФК до недавнего времени являлось отсутствие гибкости в схеме лечения; врачи ограничены составом препаратов и дозировок, входящих в комбинации, доступные на фармацевтическом рынке. Нельзя не упомянуть и о дефектуре необходимых вариантов дозировок в аптеках [3–6, 8].

Стратегией фармакотерапии АГ, закрепленной в европейских и национальных клинических рекомендациях, является подбор более чем у 75% больных комбинированной антигипертензивной терапии из двух и более препаратов в форме ФК. Все антигипертензивные препараты основных классов имеют доказательную базу, подтверждающую снижение рисков сердечно-сосудистой патологии и рисков смерти. Действуя на различные механизмы и звенья патогенеза АГ, комбинации препаратов приводят к стабильному контролю АД, лучшему прогнозу и качеству жизни [1, 3–6, 13].

Рациональным является назначение комбинированной терапии, основанной на применении препаратов, модулирующих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Не рекомендовано использование одновременно двух блокаторов РААС (и ИАПФ, и БРА), устойчивых и высокодозовых комбинаций антагонистов минералокортикоидных рецепторов и блокаторов РААС из-за риска развития гиперкалиемии и угроз ухудшения фильтрационной и электролит-регулирующей функции почек [1, 3–6, 8]. Более благоприятным антигипертензивным сочетанием является комбинация ИАПФ с антагонистом кальция, например рамиприла с амлодипином. Это неоднократно подтверждено проспективными исследованиями.

МЕСТО РАМИПРИЛА В ТЕРАПИИ АГ

В современной клинике среди средств, ингибирующих АПФ, широко используется препарат рамиприл (Хартил, EGIS Pharmaceuticals, PLC, Венгрия), имеющий как надежную практику применения, так и хорошую доказательную базу. Рамиприл — это ИАПФ второго поколения, он является пролекарством и гидролизует *in vivo* с высвобождением активного метаболита рамиприлата, который имеет длительный период полувыведения, что позволяет принимать его 1 р/сут. Антигипертензивная эффективность рамиприла была подтверждена в крупномасштабных несравнительных исследованиях, проведенных в общей практике, а также в более строго контролируемых клинических исследованиях. В первом случае примерно 85% пациентов с АГ легкой и средней степени тяжести успешно реагировали на лечение рамиприлом в дозе 2,5 или 5 мг/сут, в то время как сравнительные исследования показывают, что антигипертензивная эффективность препарата экви-

валентна таковой у других известных ИАПФ и антагонистов β -адренорецепторов. Как и ожидалось, частота ответа на монотерапию рамиприлом ниже у пациентов с тяжелой АГ (около 40%), хотя эффект снижения АД закономерно усиливается при добавлении диуретика, такого как гидрохлортиазид. Антигипертензивная эффективность рамиприла сохраняется у пациентов с сахарным диабетом (СД). Рамиприл оказывает благотворное влияние на снижение экскреции альбумина с мочой у больных СД с нефропатией. Известно, что рамиприл превосходит атенолол в отношении регресса гипертрофии левого желудочка. Крупные исследования эффективности рамиприла при ОИМ продемонстрировали, что рамиприл в дозе 5 или 10 мг/сут снижает риск смертности от всех причин на 27% у пациентов с клиническими признаками сердечной недостаточности после острого коронарного события [14–16]. Положительный эффект рамиприла проявлялся через 30 дней лечения и был наиболее выраженным у пациентов с тяжелым поражением желудочков после ОИМ. Рамиприл хорошо переносится пациентами: менее 5% больных прекращают терапию из-за непереносимости препарата. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что профиль переносимости рамиприла аналогичен профилю переносимости других известных ИАПФ. Также рамиприл эффективен при лечении пациентов с выраженной сердечной недостаточностью и бессимптомной дисфункцией левого желудочка. Рамиприл обладает продолжительным периодом активности, надежно блокирует АПФ, в том числе тканевой пул этого фермента, что обуславливает его высокую активность в отношении органов-мишеней (сосуды, почки, миокард и т. д.), чаще всего страдающих от АГ [17–19].

В исследовании MICRO-HOPE (Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes — Heart Outcomes Prevention Evaluation), являвшемся субисследованием крупного РКИ HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), была определена актуальная цель: установить, может ли ИАПФ рамиприл снизить риски усугубления сердечно-сосудистых и почечных заболеваний у пациентов с СД. В наблюдение были включены 3577 человек с СД в возрасте 55 лет и старше, у которых ранее зарегистрировано сердечно-сосудистое событие или по крайней мере один фактор риска ССЗ, не зафиксированы клиническая протеинурия, сердечная недостаточность, низкая фракция выброса и которые не принимали ИАПФ. Указанным пациентам в рандомизированном порядке назначали рамиприл (10 мг/сут) или плацебо, а также витамин E или плацебо. Комбинированной первичной конечной точкой оценки эффективности был ОИМ, инсульт или сердечно-сосудистая смерть. Явная нефропатия составляла основной дополнительной исход. Исследование было остановлено на 6 мес. раньше срока (через 4,5 года) независимой комиссией по безопасности и мониторингу данных из-за стойкого преимущества рамиприла по сравнению с плацебо. Рамиприл снижал риск комбинированного первичного исхода на 25% (95% доверительный интервал (ДИ) 12–36%, $p=0,0004$), ОИМ — на 22% (95% ДИ 6–36%), инсульта — на 33% (95% ДИ 10–50%), сердечно-сосудистой смерти — на 37% (95% ДИ 21–51). Общая смертность уменьшалась на 24% (95% ДИ 8–37%), необходимость в реваскуляризации — на 17% (95% ДИ 2–30%), выраженная нефропатия — на 24% (95% ДИ 3–40%, $p=0,027$). После поправки на изменения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) (2,4 и 1,0 мм рт. ст. соответ-

ственно) рамиприл по-прежнему снижал риск комбинированного первичного исхода на 25% (95% ДИ 12–36%, $p=0,0004$). Отмечено, что фармакотерапия ИАПФ рамиприлом включает вазопротективный и нефропротективный эффекты у пациентов с СД [20, 21].

Выводы субанализа MICRO-HOPE относительно пациентов с почечной недостаточностью:

1. У пациентов с почечной недостаточностью прием рамиприла позволяет снизить частоту смертей от сердечно-сосудистых причин и от любых причин.
2. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина более 65 мл/мин) рамиприл уменьшает:
 - частоту комбинированного исхода (инфаркт миокарда, инсульт, смерть от сердечно-сосудистых причин);
 - частоту инфарктов;
 - частоту инсультов;
3. У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 65 мл/мин и менее) рамиприл позволил нивелировать частоту комбинированного исхода (ОИМ, инсульт, смерть от сердечно-сосудистых причин), ОИМ, инсультов, смерти от сердечно-сосудистых причин, смерти от любых причин [22].

ФК РАМИПРИЛА И АМЛОДИПИНА — ФОКУС НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Согласно европейским рекомендациям по лечению АГ одной из наиболее эффективных комбинаций считается сочетание ИАПФ с антагонистом кальция, что продемонстрировано в таких рандомизированных сравнительных исследованиях, как ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial), CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis), ALLHAT, ASCOT, РАМОНА, РАМЗЕС, ГРАНАТ-1, ГРАНАТ-2 [23, 24]. В такой комбинации ожидаемо амлодипин оказывает дополнительное мощное сосудорасширяющее действие, обладает вазопротективным и антиатеросклеротическим действием, антиоксидантными свойствами и способностью уменьшать толщину артериального комплекса интима-медиа, что позволяет рекомендовать его для лечения пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца, атеросклерозом сонных и коронарных артерий [25, 26].

Рамиприл, помимо широко описанных гипотензивных и органопротективных эффектов, способствует снижению, а иногда полному регрессу одного из сравнительно частых нежелательных эффектов амлодипина — отека лодыжек. По данным многоцентрового рандомизированного 18-месячного исследования ATAR (Assessment of Combination Therapy of Amlodipine/Ramipril), в котором приняли участие 222 пациента, отмечено не только достоверное снижение АД, но и существенно менее частые отеки голеней/лодыжек. В соответствии с результатами РКИ ATAR частота отеков (среднее увеличение толщины лодыжек) в группе ФК рамиприл + амлодипин была ниже, чем в группе амлодипина (рис. 2) [27, 28].

В исследовании M. Olszanecka-Glinianowicz et al. [29] эффективность терапии ФК рамиприл + амлодипин у пациентов с нормальной массой тела и с ожирением была

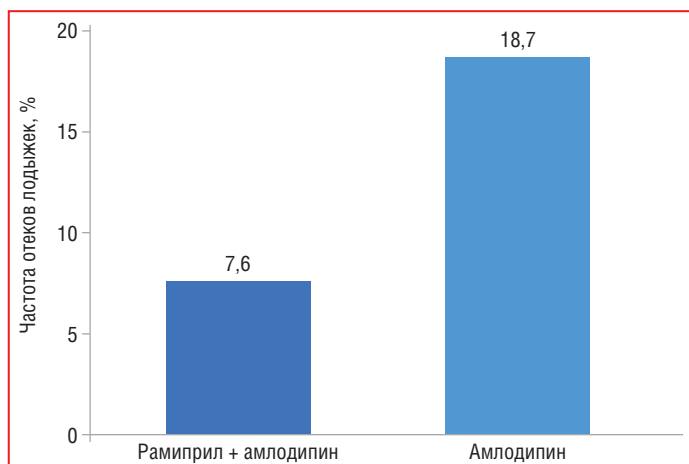


Рис. 2. Рамиприл в комбинации с амлодипином снижает риск развития отеков нижних конечностей [27–29]

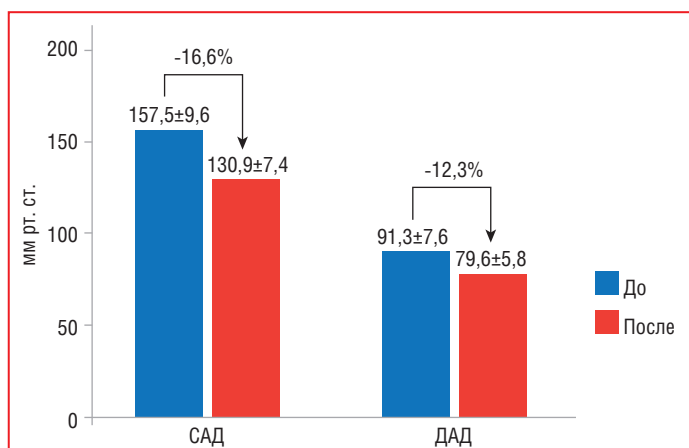


Рис. 3. Динамика АД до и после назначения ФК рамиприл + амлодипин в исследовании RAMONA [30–33]

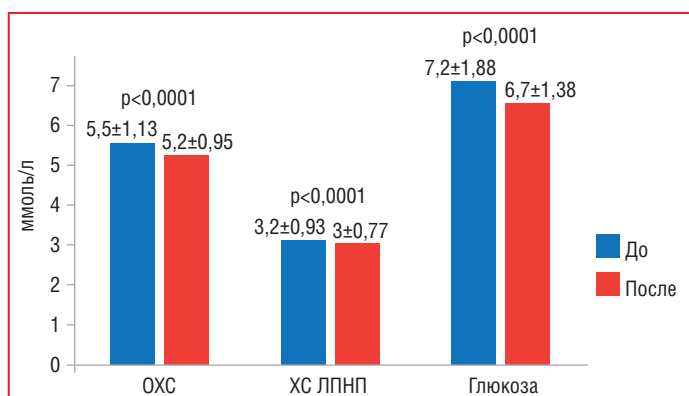


Рис. 4. Динамика биохимических показателей плазмы крови до и после назначения ФК рамиприл + амлодипин в исследовании RAMONA [30–33]

высокой (до 76,5%), а переносимость и удовлетворенность антигипертензивной терапией ФК были достаточно значительными независимо от пищевого статуса. Эффективность и удобство были наиболее важны для пациентов. В каждой из групп целевое АД достигалось гораздо чаще после перехода на ФК по сравнению со свободной комбинацией препаратов.

Исследование RAMONA также было посвящено изучению эффективности и безопасности обсуждаемой ком-

бинации. Рандомизированы 6423 пациента, в т. ч. 1276 пациентов с СД и 194 пациента с хронической болезнью почек (ХБП). На фоне лечения ФК рамиприл + амлодипин наблюдалось существенное снижение САД и ДАД (в среднем на 28 и 12 мм рт. ст. соответственно) (рис. 3). В целом за 4 мес. было зафиксировано достижение целевого уровня АД у 52,1% пациентов. Примечательно, что частота сердечных сокращений (ЧСС) при этом уменьшилась с $77,94 \pm 9,70$ в 1 мин в начале исследования до $72,48 \pm 5,93$ в 1 мин через 4 мес. [30, 31].

Также отмечено положительное влияние ФК рамиприл + амлодипин на важные компоненты метаболического синдрома (МС). Зарегистрированы достоверное ($p < 0,0001$) снижение уровня общего холестерина (ОХС), достоверное ($p < 0,0001$) снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) ($p < 0,0001$). Отмечено достоверное повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) — от $1,35 \pm 0,42$ до $1,35 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,0001$). Было зафиксировано существенное снижение уровня глюкозы плазмы крови натощак ($p < 0,0001$) (рис. 4). Уровень гликированного гемоглобина также достоверно снизился — с $7,90 \pm 1,78\%$ до $7,60 \pm 1,83\%$ ($p < 0,0001$) [30–33].

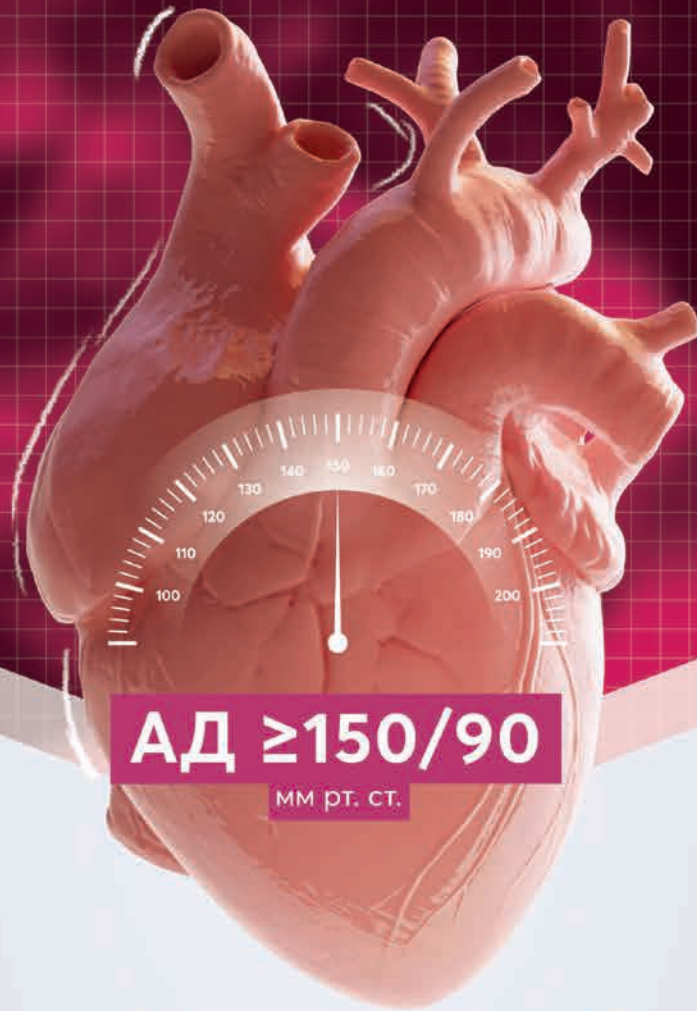
Важным дополнением приведенных данных явился тот факт, что в исследованиях AASK и HOPE отмечено предотвращение развития новых случаев СД при применении рамиприла у пациентов с АГ. В результате исследования AASK было отмечено, что ИАПФ оказываются более эффективными, чем β -адреноблокаторы или дигидропиридиновые БКК, в замедлении снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Так, рамиприл по сравнению с амлодипином замедляет прогрессирование почечной недостаточности у пациентов с гипертонической нефропатией и протеинурией и может принести пользу пациентам без протеинурии [34, 35].

Таким образом, следует констатировать, что ФК рамиприл + амлодипин пациентам с АГ и СД в большинстве случаев помогает достичь целевых значений АД, снижения ЧСС, а также улучшения показателей липидного и углеводного обмена. ФК рамиприл + амлодипин была эффективна у больных АГ с СД и ХБП, которым ранее не удавалось достичь целевого АД [30–33].

Гиперурикемия, которая взаимосвязана с повышенным риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, на фоне терапии ФК рамиприл + амлодипин также имела тенденцию к снижению, что, несомненно, является очень важным дополнительным механизмом нефро- и кардиопротективного действия препарата.

Дополнительно следует отметить, что у пациентов с сочетанием АГ и ХБП крайне важным является улучшение почечной функции. В ходе проспективного многоцентрового исследования RAMONA доказано, что рСКФ достоверно ($p < 0,05$) увеличилась с $46,30 \pm 1,49$ до $49,00 \pm 19,58$ мл/мин/1,73 м² всего за 4 мес. лечения [30–33].

При сравнении эффективности назначения ФК и свободной комбинации рамиприла и амлодипина пациентам с АГ показано, что приверженность лечению в группе ФК рамиприл + амлодипин была статистически значимо выше, чем в группе свободной комбинации; частота назначения ряда вспомогательных антигипертензивных препаратов в группе ФК статистически значимо ниже, чем в группе свободной комбинации [13].



АД $\geq 150/90$
мм рт. ст.

Эгипрес®

амлодипин + рамиприл



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЭГИПРЕС®

Регистрационное удостоверение ЛП-002402. Торговое название: ЭГИПРЕС®. Международное непатентованное название: амлодипин + рамиприл. Лекарственная форма: Капсулы, каждая капсула содержит 5 или 10 мг рамиприла, 5 или 10 мг амлодипина в разных соотношениях (5/5, 5/10, 10/5, 10/10) 30 капсул в упаковке. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (ангиотензинпревращающего фермента ингибитор + блокатор «медленных» кальциевых каналов). Способ применения и дозы: По 1 капсуле 1 раз в сутки, в одно и то же время, вне зависимости от приема пищи. Доза препарата Эгипрес подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов препарата: рамиприла и амлодипина у пациентов с АГ. Показания к применению: Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия амлодипином и рамиприлом в дозах, как в комбинации). Противопоказания: Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата. Ангионевротический отек в анамнезе, в том числе и связанный с предшествующей терапией ингибиторами АПФ. Гемодинамически значимый двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной почки. Артериальная гипотензия или нестабильная гемодинамика. Острая стадия инфаркта миокарда. Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда. Гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана. Беременность и период грудного вскармливания. Первичный гиперальдостеронизм. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 20 мл/мин), шок. Обструктивный процесс, затрудняющий выброс крови из левого желудочка. Гемодиализ, гемофильтрация, нефропатия. Одновременное применение препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с нарушением функции почек (КК менее 60 мл/мин) и пациентов с сахарным диабетом. Апоферез липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с применением декстрана сульфата (опасность развития реакций повышенной чувствительности). Десенсибилизирующая терапия при реакциях повышенной чувствительности к ядам насекомых - пчел, ос. Возраст до 18 лет. Побочное действие: Со стороны ССС: периферические отеки (лодыжек и стоп), ощущение сердцебиения, чрезмерное снижение АД, нарушение ортостатической регуляции сосудистого тонуса (ортостатическая гипотензия), синкопальные состояния; Со стороны центральной нервной системы (ЦНС): головная боль, ощущение «легкости» в голове, ощущение жара и приливов крови к коже лица, повышенная утомляемость, головокружение, головная боль, сонливость; Со стороны дыхательной системы: «сухой» кашель (усиливающийся по ночам и в положении лежа), бронхит, синусит, одышка; Со стороны пищеварительной системы: боль в брюшной полости, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, жажда, воспалительные реакции в желудке и кишечнике, расстройство пищеварения, ощущение дискомфорта в области живота; Со стороны кожных и слизистых оболочек: кожная сыпь, в частности, макулопапулезная; Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: мышечные судороги, миалгия; Со стороны обмена веществ, питания и лабораторных показателей: повышение содержания калия в крови; Общие нарушения: боли в груди, чувство усталости. Код АТХ: C09BB04.

Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата

000 «ЭГИС-РУС» 121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д.19, блок В, этаж 13. Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, <https://ru.egis.health/>



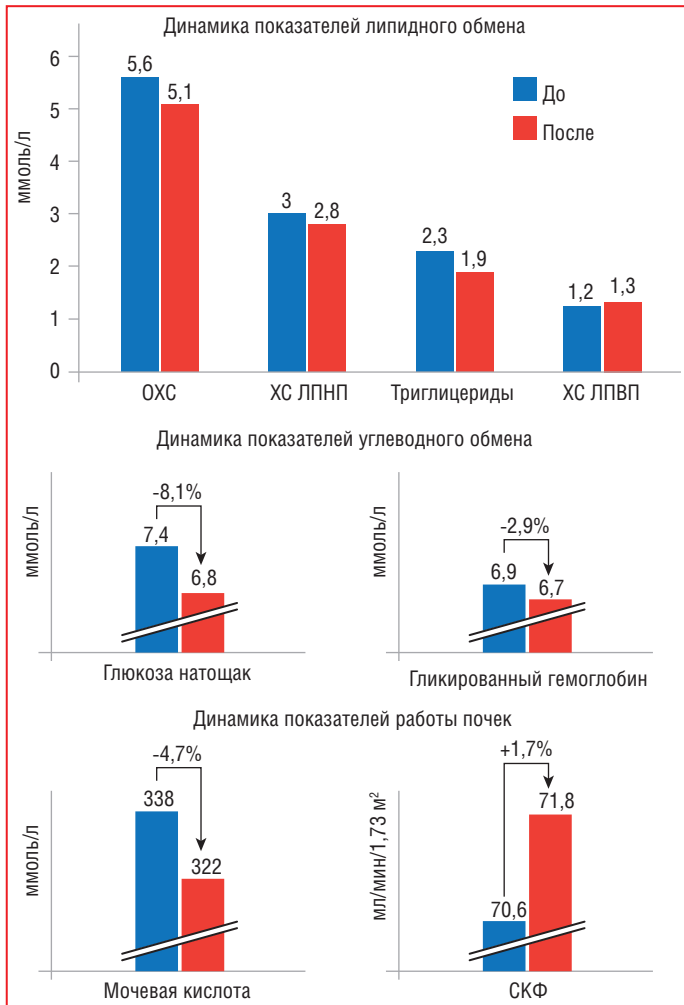


Рис. 5. Изменение показателей липидного и углеводного обмена, а также показателей функции почек до и после назначения ФК рамирил + амлодипин в исследовании RAMSES [36]

При проведении субанализа исследования RAMSES проводилась оценка эффективности ФК рамирил + амлодипин у пациентов с АГ в сочетании с СД и МС, не достигших целевых значений АД. В исследование было включено 9052 пациента. САД пациентов снизилось с исходных $158,7 \pm 8,97/91,9 \pm 7,30$ мм рт. ст. до $138,5 \pm 9,46/33,6 \pm 20,08$ мм рт. ст. на визите 2 и до $131,6 \pm 7,73/79,8 \pm 12,20$ мм рт. ст. на визите 3 (всего 6 мес. наблюдения). После введения в терапию ФК рамирил + амлодипин 40,3% пациентов достигли целевого АД уже к визиту 2 (месяц 3), а к визиту 3 (месяц 6) этот процент увеличился до 74% ($p < 0,0001$). У участников наблюдалось положительное изменение целого ряда биохимических показателей липидного и углеводного обмена, а также показателей функции почек (рис. 5) [36].

Назначение ФК рамирил + амлодипин пациентам с АД в сочетании с СД и МС позволило в большинстве случаев не только существенно снизить АД и ЧСС, но и достигнуть целевых значений АД, а также улучшить показатели липидного и углеводного обмена, функциональные показатели работы почек [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение АД является фактором риска развития почечных осложнений, которые встречаются у 20% лиц с АГ,

особенно при наличии СД. Основной задачей фармакотерапии у данной группы пациентов является снижение АД до целевого уровня, что достижимо при использовании комбинированной терапии. ФК рамирил + амлодипин является в значительной степени уникальной при лечении АГ в сочетании с СД, МС, нарушениями липидного обмена, ХБП. Применение ФК рамирил + амлодипин в качестве стартовой терапии (при первых визитах к врачу) повышает приверженность лечению и удовлетворенность пациентов результатами лечения.

Литература

1. Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия для практикующих врачей: учебник. Под ред. Максимова М.Л. Казань: ИД «МеДДоК»; 2021. [Clinical pharmacology and rational pharmacotherapy for practitioners: a textbook. Maksimov M.L., ed. Kazan': ID "MeDDoK"; 2021 (in Russ.).]
2. Максимов М.Л., Дралова О.В., Кургузова Д.О. и др. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система. М.: изд-во Сеченовского Университета; 2020. [Maksimov M.L., Dralova O.V., Kurгуzova D.O. Renin-angiotensin-aldosterone system. M.: Izdatel'stvo Sechenovskogo Universiteta; 2020 (in Russ.).]
3. Клинические рекомендации. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. 2020. [Clinical guidelines. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardia and sudden cardiac death. 2020 (in Russ.).]
4. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. 2022. [Clinical guidelines. Arterial hypertension in adults. 2022 (in Russ.).]
5. Рациональная фармакотерапия артериальной гипертензии: учебно-методическое пособие для врачей. Под ред. Максимова М.Л. Казань: ИД «МеДДоК»; 2020. [Rational pharmacotherapy of arterial hypertension: a teaching aid for physicians. Maksimov M.L., ed. Kazan': ID "MeDDoK"; 2020 (in Russ.).]
6. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). European Heart Journal. 2018;39(33):3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
7. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. Lancet. 2017;389(10064):37–55. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31919-5.
8. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
9. Wenzel U.O., Ehmke H., Bode M. Immune mechanisms in arterial hypertension. Recent advances. Cell Tissue Res. 2021;385(2):393–404. DOI: 10.1007/s00441-020-03409-0.
10. Rossier B.C., Bochud M., Devuyt O. The Hypertension Pandemic: An Evolutionary Perspective. Physiology (Bethesda). 2017;32(2):112–125. DOI: 10.1152/physiol.00026.2016.
11. Mattson D.L., James L., Berdan E.A., Meister C.J. Immune suppression attenuates hypertension and renal disease in the Dahl salt-sensitive rat. Hypertension. 2006;48:149–156. DOI: 10.1161/01.HYP.0000228320.23697.29.
12. Drummond G.R., Vinh A., Guzik T.J., Sobey C.G. Immune mechanisms of hypertension. Nat Rev Immunol. 2019;19:517–532. DOI: 10.1038/s41577-019-0160-5.
13. Bramlage P., Schmidt S., Sims H. Fixed-dose vs free-dose combinations for the management of hypertension—An analysis of 81 958 patients. J Clin Hypertens (Greenwich). 2018;20(4):705–715. DOI: 10.1111/jch.13240.
14. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Lancet. 1993;342(8875):821–828. PMID: 8104270.
15. Hall A.S., Murray G.D., Ball S.G. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. Acute Infarction Ramipril Efficacy. Lancet. 1997;349(9064):1493–1497. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)04442-5.
16. Wu J., Hall A.S., Gale C.P.; AIREX Study Investigators. Long-term survival benefit of ramipril in patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure. Heart. 2021;107(5):389–395. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-316823.
17. Frampton J.E., Peters D.H. Ramipril. An updated review of its therapeutic use in essential hypertension and heart failure. Drugs. 1995;49(3):440–466. DOI: 10.2165/00003495-199549030-00008.
18. Pilote L., Abrahamowicz M., Rodrigues E. et al. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? Ann Intern Med. 2004;141(2):102–112. DOI: 10.7326/0003-4819-141-2-200407200-00008.
19. Dzau V.J., Bernstein K., Celermajer D. et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. Am J Cardiol. 2001;88(9A):1L–20L. DOI: 10.1016/S0002-9149(01)01878-1.
20. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S., Sleight P. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med. 2000;342(3):145–153. DOI: 10.1056/NEJM200001203420301.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Особенности использования апиксабана в практике амбулаторного врача

Д.м.н. А.Д. Эрлих

РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва
ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана», Москва

РЕЗЮМЕ

В статье определены и раскрыты основные задачи врача амбулаторного звена (врача общей практики, терапевта, кардиолога и врачей других специальностей) в отношении использования оральных антикоагулянтов с акцентом на применение препарата апиксабан. Описаны особенности принятия решений при инициации антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, подчеркнута необходимость выбора правильной дозы каждого из не-витамин К-ассоциированных прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). Обозначены те факторы, которые врач должен оценить перед назначением ПОАК для того, чтобы дальнейшее лечение было сопряжено с минимумом осложнений. Описаны подходы к ведению пациентов, принимающих ПОАК, сроки контрольных визитов, факторы, которые надо учитывать при наблюдении за пациентами. Перечислены критерии для смены дозы ПОАК на фоне лечения, что особенно важно у пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации, а также у пациентов, получающих комбинированную терапию (антиагрегант и ПОАК) по поводу недавно перенесенного острого инфаркта миокарда и/или чрескожного коронарного вмешательства. Особое внимание уделено тактике ведения пациентов, которые перенесли эпизод острой тромбозии легочной артерии и/или имели тромбоз глубоких вен ног.

Ключевые слова: прямой оральные антикоагулянт, фибрилляция предсердий, ТЭЛА, инфаркт миокарда, амбулаторное лечение, врач поликлиники.

Для цитирования: Эрлих А.Д. Особенности использования апиксабана в практике амбулаторного врача. РМЖ. 2022;9:29–34.

ABSTRACT

Specific aspects of using apixaban in outpatient physician practice
A.D. Erlikh

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow
N.E. Bauman City Clinical Hospital No. 29, Moscow

The article identifies and describes the tasks of an outpatient physician (general practitioner, therapist, cardiologist and other specialists) associated with the use of oral anticoagulants with a focus on apixaban. The authors highlight special aspects of the decision-making process associated with the initiation of anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and emphasize the need for selecting the right dose of each on non-vitamin K direct oral anticoagulants (DOAC). The article presents a set of factors which should be evaluated by a physician prior to DOAC administration to minimize the risk of future therapy complications. It also describes approaches to the management of patients taking DOAC, follow-up visit schedules, and factors to be taken into consideration during follow-up of such patients. The authors outline criteria for changing DOAC dosages during the treatment which is essential for patients with decreased glomerular filtration rate and individuals receiving combination therapy (antiaggregant agent and DOAC) after the recent acute myocardial infarction and/or percutaneous coronary intervention. The emphasis is made on the management of patients who survived an episode of acute thromboembolism of pulmonary artery and/or had deep vein thrombosis of the legs.

Keywords: direct oral anticoagulant, atrial fibrillation, TEPA, myocardial infarction, outpatient treatment, outpatient physician.

For citation: Erlikh A.D. Specific aspects of using apixaban in outpatient physician practice. RMJ. 2022;9:29–34.

ВВЕДЕНИЕ

В современных реалиях российского здравоохранения практика большинства врачей ограничивается либо стационаром, либо амбулаторной службой и редко совмещается. И хотя большая часть высокотехнологичного лечения сосредоточена в стационарах, задачи, которые приходится решать амбулаторным врачам, не менее важны. Тем более это актуально в отношении тех заболеваний, по поводу которых обращается большое количество пациентов, и там, где знания врача и его умение ориентироваться в сложной ситуации имеют особенно большое значение. Несомненно, это можно сказать про такую существенную часть лечения, как использование пероральных антикоагулянтов. Несмотря на то, что прямые (или новые, или не-витамин К-ассоциированные) оральные

антикоагулянты (ПОАК) уже более 10 лет используются максимально широко и многие особенности их применения хорошо изучены и известны, у практикующих врачей все равно остается много вопросов в отношении этих препаратов.

В настоящей статье будут изложены некоторые особенности применения в амбулаторной практике различных ПОАК, но акцент будет сделан на препарате апиксабан.

Какие же задачи решает врач амбулаторного звена в отношении использования антикоагулянтов? Наиболее значимыми можно считать следующие:

1. Старт (инициация антикоагулянтной терапии) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП).
2. Контроль продолжающегося антикоагулянтного лечения и решение вопроса о смене дозы.

3. Решение проблем, связанных с осложнениями лечения или с вновь возникающими заболеваниями.
 4. Ведение антитромботического лечения пациентов с ФП после недавно перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ) и/или чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ).
 5. Контроль продолжающегося антикоагулянтного лечения у пациентов после недавнего эпизода острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).
 6. Решение вопроса о возможности и необходимости продления антикоагулянтного лечения после его полного курса в связи с острым эпизодом ТЭЛА.
- Разберем каждую из этих задач подробнее.

СТАРТ (ИНИЦИАЦИЯ) АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФП

Назначение антикоагулянтов пациентам с ФП должно быть строго обосновано диагностическими критериями: ритм ФП, зарегистрированный на ЭКГ в 12 отведениях, или ритм ФП на ЭКГ в одном отведении на протяжении не менее 30 с [1]. После диагностики ФП необходимо оценить степень риска тромбоэмболических осложнений, связанных с ФП (для этого сегодня используется шкала CHA₂DS₂-VASc), риск геморрагических осложнений (например, по шкале HAS-BLED), функцию почек. То есть до начала использования ПОАК о пациенте необходимо знать следующее: пол, возраст, массу тела, наличие артериальной гипертензии и степень ее компенсированности, перенесенные инсульт, ИМ или коронарное вмешательство, наличие значимого периферического атеросклероза (сонных артерий, нижних конечностей и пр.), сахарного диабета, сердечной недостаточности (NYHA III/IV ФК или ФВЛЖ ≤ 40%), факт перенесенного ранее кровотечения, злоупотребление алкоголем или использование наркотических препаратов. Также до начала лечения антикоагулянтом необходимо определить в крови уровень гемоглобина, креатинина, печеночных трансаминаз (АлАТ и АсАТ), международного нормализованного отношения (МНО). Важно также оценить возможные противопоказания к приему ПОАК (например, наличие механического протеза клапана сердца или умеренного/тяжелого митрального стеноза, особенно ревматического) [2].

Получив всю эту информацию и проведя оценку по шкалам риска, врач, согласно современным рекомендациям по лечению пациентов с ФП, должен рассмотреть возможность назначения антикоагулянта пациентам мужского пола со значением шкалы CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 балла и пациентам женского пола со значением шкалы CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 балла. При этом очень важно помнить, что высокий риск тромбоэмболических осложнений по CHA₂DS₂-VASc является основанием для назначения ПОАК, но высокий риск кровотечения по шкале HAS-BLED не должен быть основанием для неназначения или отмены ПОАК (высокий геморрагический риск — это основание для усиления контроля и повышенного внимания за дальнейшим лечением).

Оценка почечной функции по критериям Кокрофта — Голта до начала лечения должна стать важным инструментом при выборе правильной дозы антикоагулянта.

Выбор того или иного препарата среди всех доступных в России ПОАК (апиксабан, дабигатран или ривароксабан) должен базироваться на положении о том, что нет явных доказательств превосходства (по безопасности, эффективности) одного препарата над другим, так как прямого

сравнения этих ПОАК в рандомизированных исследованиях не проводилось. При выборе антикоагулянта целесообразно выбрать тот препарат, который может быть назначен в высокой, а не в сниженной дозе. Это важно, так как прием ПОАК в сниженной дозе связан с меньшей эффективностью препаратов, тогда как риск кровотечений при этом остается повышенным. Принимая во внимание основные показания для назначения сниженных доз ПОАК (клиренс креатинина < 50 мл/мин для дабигатрана и ривароксабана и наличие двух из трех факторов: возраст > 80 лет, масса тела < 60 кг и уровень креатинина сыворотки > 133 мкмоль/л для апиксабана), есть основания полагать, что доля пациентов, которым показана сниженная доза апиксабана, должна быть ниже, чем для других ПОАК. Это подтверждается данными клинических исследований, одно из которых, проведенное в Корее, продемонстрировало, что сниженная доза была показана 22% пациентов с дабигатраном и ривароксабаном и 10% пациентов с апиксабаном [3]. В этом же исследовании было установлено, что доля пациентов, которым необоснованно была назначена сниженная доза ПОАК, для апиксабана, дабигатрана и ривароксабана составила 23, 14 и 30% соответственно.

Использование необоснованно сниженной дозы апиксабана может иметь неблагоприятные последствия для пациента, так как по сравнению с правильным дозированием риск кровотечения значимо не снижается, а риск инсульта достоверно повышается [4].

В выборе антикоагулянта можно также учитывать и другие факторы: например, предпочтения пациента, удобство приема препарата. Так, например, ривароксабан удобен в силу того, что принимается 1 р/сут, хотя это удобство может нивелироваться необходимостью сочетать его с приемом пищи. И наоборот, менее удобные, на первый взгляд, препараты с двухразовым режимом приема, могут быть более комфортны для пациентов, которым рекомендованы иные лекарства с режимом приема 2 р/сут. Это подтверждается данными крупного (около 600 тыс. пациентов) метаанализа, согласно которым доля пациентов с хорошей приверженностью лечению апиксабаном, дабигатраном и ривароксабаном составила 71, 60 и 70% соответственно [5].

При инициации терапии ПОАК необходимо подробно объяснить пациенту важность регулярного приема препарата, сообщить о пользе от приема ПОАК, о рисках кровотечений и возможных путях снижения этих рисков, рассказать, что делать при возникновении больших и малых кровотечений.

Для большей безопасности лечения перед назначением ПОАК необходимо оценить у каждого пациента дополнительные риски кровотечений, разделить их на модифицируемые (например, плохо контролируемое АД, необоснованный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), незалеченный геморрой, склонность к носовым кровотечениям, к кровоточивости десен, анемия и др.) и немодифицируемые (потребность в постоянном приеме глюкокортикостероидов, низкая масса тела, пожилой возраст, перенесенные кровотечения, онкозаболевание и др.). В ходе дальнейшего лечения крайне необходимо избавиться от всех возможных модифицируемых факторов геморрагического риска и учесть все немодифицируемые факторы (несколько таких персистирующих факторов могут быть основанием для назначения сниженной дозы ПОАК при отсутствии явных показаний к этому).

Важно помнить, что при показаниях к приему ПОАК наличие факторов риска кровотечений не должно быть причиной откладывания начала лечения. При этом для каждого пациента должен быть составлен план контрольных визитов и обследований с обязательной регулярной оценкой уровня гемоглобина, креатинина (с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ)), печеночной функции. Для пациентов без высокого риска кровотечений (по шкале HAS-BLED или по другим признакам) первый контрольный визит целесообразно запланировать примерно через 1 мес. после старта терапии ПОАК, а для пациентов с повышенным геморрагическим риском — еще раньше.

Хотя это и довольно хорошо известно, но, учитывая повторяемость этой ошибки, не мешает напомнить, что рутинное определение показателей свертывания крови во время приема ПОАК не имеет смысла и не должно проводиться.

Контроль продолжающегося антикоагулянтного лечения и решение вопроса о смене дозы

Выше уже была затронута тема контроля продолжающегося антикоагулянтного лечения. Те позиции, за которыми должен осуществляться контроль, представлены в таблице 1.

Как хорошо видно из представленных данных, наиболее явным и очевидным показанием для смены дозы ПОАК является выход за пределы допустимой СКФ. Так, напри-

мер, если у пациента, принимавшего 20 мг ривароксабана или 150 мг 2 р/сут дабигатрана, имевшего на прошлом визите СКФ 55 мл/мин, на нынешнем визите этот показатель снизился и стал равным 48 мл/мин, доза препарата должна быть уменьшена соответственно до 15 мг ривароксабана и 110 мг 2 р/сут дабигатрана. При приеме апиксабана в дозе 5 мг 2 р/сут такое снижение СКФ не будет основанием для уменьшения дозы, если только возраст пациента остался <80 лет, масса тела не стала <60 кг, а уровень креатинина — >133 мкмоль/л (важно помнить, что только сочетание минимум двух из трех этих факторов станет основанием для снижения дозы апиксабана). Снижение дозы дабигатрана со 150 мг до 110 мг 2 р/сут показано пациентам, достигшим 80-летнего возраста.

Снижение дозы ПОАК следует рассмотреть при появлении у пациентов дополнительных факторов риска кровотечения.

В некоторых случаях в ходе наблюдения требуется сменить сниженную дозу ПОАК на стандартную. Наиболее типичный пример: окончание комбинированного лечения антикоагулянтом и антиагрегантом у пациентов после ОИМ или ЧКВ. Через 12 мес. после ЧКВ из-за ОИМ (или 6 мес. после планового ЧКВ) необходимость терапии АСК или другим антиагрегантом для пациентов с показанием к постоянному приему антикоагулянта исчезает. Это объясняет необходимость смены терапии: 1) отмена антиагреганта; 2) возврат к стандартной дозе ПОАК вместо сниженной

Таблица 1. План ведения пациента, принимающего ПОАК [6]

Процедура	Интервал	Комментарий
Оценка приверженности	Каждое посещение	Попросить пациента принести карточку приема ПОАК и полный список применяемых лекарственных препаратов; отметить и оценить приверженность; напомнить о важности строгого соблюдения графика приема препарата; сообщить о средствах помощи (приложения для смартфонов и т. д.)
Оценка риска тромбоземболии	Каждое посещение	Наличие инсульта, транзиторной ишемической атаки, атеросклеротического поражения периферических артерий; оценка легочной циркуляции
Оценка риска кровотечений	Каждое посещение	Риск кровотечения: возможны ли профилактические меры? Есть ли необходимость пересмотра показаний к применению ПОАК, дозы или времени приема?
Оценка побочных эффектов	Каждое посещение	Тщательно оценивать связь с приемом ПОАК, принять решение о продолжении или временном прекращении приема или изменить режим и тип ПОАК
Сопутствующая терапия	Каждое посещение	Оценка возможности лекарственного взаимодействия, даже при временном использовании
Лабораторные анализы (гемоглобин, показатели функции почек и печени)	Ежегодно	Всем пациентам, кроме тех, которые указаны ниже
	Через 6 мес.	Возраст старше 75 лет (особенно при приеме дабигатрана) или ослабленные пациенты
	Индивидуально	При СКФ <60 мл/мин: интервал определяется по формуле (СКФ: 10 мл/мин = месяцы, через которые следует осуществлять визиты)
	При необходимости	Если имеется конкурентное заболевание, которое может повлиять на функцию почек или печени
Оценка и минимизация модифицируемых факторов риска кровотечения	Каждое посещение	Например: неконтролируемая гипертензия (систолическое АД >160 мм рт. ст.), предрасположенность к кровотечению (например, сопутствующий прием АСК, НПВП), лабильное МНО (при приеме АВК, чрезмерное употребление алкоголя)
Оценка оптимального дозирования ПОАК	Каждое посещение	Правильно выбрана доза или нет

Примечание. АСК — ацетилсалициловая кислота; АВК — антагонист витамина К.

при подходящих для этого критериях. Как уже говорилось выше, апиксабан в сочетании с антиагрегантом может использоваться после ЧКВ: можно просто отменить антиагрегант, продолжив лечение стандартной дозой апиксабана.

РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ С ОСЛОЖНЕНИЯМИ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ С ВНОВЬ ВОЗНИКАЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Вновь возникающие кровотечения, к сожалению, не редкость на фоне приема антикоагулянта, и даже небольшие кровотечения зачастую досаждают пациентам и представляют клиническую трудность для врача. Так как острыми тяжелыми кровотечениями в основном занимаются врачи стационаров, перед амбулаторными врачами стоит задача определить тактику лечения антикоагулянтами при небольших кровотечениях и после перенесенных больших кровотечений.

Небольшие кровотечения в большинстве случаев связаны с модифицируемыми факторами риска и требуют лечения источников кровотечения. В большинстве случаев небольшие и клинически незначимые кровотечения (без явного снижения уровня гемоглобина, нарушения гемодинамики, не требующие переливания крови, госпитализации и пр.) не должны приводить к уменьшению дозы антикоагулянта. Перенесенные большие кровотечения требуют индивидуальных решений, зачастую зависящих от риска рецидива. Принцип принятия решений такой: если причина кровотечения — явный, очевидный внешний фактор с низкой вероятностью повторения (например, травма), то доза ПОАК может остаться прежней. Если же, наоборот, кровотечение вызвано заболеванием с высокой вероятностью рецидива, то нужно оценить возможность снижения дозы антикоагулянта, а при очевидной невозможности его дальнейшего использования направить пациента на процедуру установки окклюдера ушка предсердия.

Так как наиболее часто источником кровотечений являются верхние отделы желудочно-кишечного тракта, то при возникновении заболеваний желудка или двенадцатиперстной кишки, связанных с повышенным геморрагическим риском, необходимо рассмотреть возможность выявления и профилактической эрадикации *Helicobacter pylori*.

При этом нужно отметить, что среди имеющихся ПОАК именно апиксабан оказался сравним с варфарином по ча-

стоте желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) [7], тогда как прием дабигатрана и ривароксабана был связан с большей частотой ЖКК по сравнению с варфарином [8, 9]. Поэтому резонно при известном заболевании желудка или двенадцатиперстной кишки или ЖКК в анамнезе предпочесть апиксабан как препарат с возможно меньшим риском осложнений со стороны ЖКТ.

Важно упомянуть некоторые явные, недопустимые и частые ошибки в отношении пациентов с кровотечениями, которым требуется прием антикоагулянта: снижение дозы ПОАК ниже минимально допустимой (например, назначение 10 мг ривароксабана или однократного приема дабигатрана или апиксабана), замена антикоагулянта на антиагрегант, полная отмена антикоагулянта, несмотря на высокий риск тромбоемболий.

Взвешенной оценки при лечении ПОАК требует имеющаяся или развившаяся печеночная недостаточность любой этиологии (табл. 2).

Другим частым обстоятельством, требующим принятия решения о временном изменении режима приема ПОАК, является планируемая хирургическая операция. Эту задачу также часто приходится решать амбулаторному врачу. Очевидно, что перед операцией желательнее на время приостановить прием антикоагулянта. Время, на которое лечение ПОАК должно быть приостановлено, зависит от того, насколько высок периоперационный риск кровотечений, насколько снижена функция почек, а также от того, какой ПОАК используется. Практикующий врач может пользоваться сводной информационной таблицей из руководства по лечению ПОАК (табл. 3).

Многие небольшие вмешательства (эндоскопия без биопсии, удаление 1–2 зубов, простые кожные хирургические процедуры и пр.) могут проходить на фоне продолжающегося приема ПОАК.

ВЕДЕНИЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФП ПОСЛЕ НЕДАВНО ПЕРЕНЕСЕННОГО ОИМ и/или ЧКВ

Сочетание антикоагулянта и антиагреганта — это всегда сложная медицинская проблема. В современных рекомендациях указано, что после ОИМ или ЧКВ рутинная тройная антитромботическая терапия (антикоагулянт + два антиагреганта) должна быть максимально короткой и за-

Таблица 2. Алгоритм использования ПОАК в зависимости от наличия печеночной недостаточности по классификации Чайлд — Пью [6]

Параметр	1 балл	2 балла	3 балла
Энцефалопатия	Нет	1-2-й степени	3-4-й степени
Билирубин, мкмоль/л	<34	34-51	>51
Альбумин, г/л	>35	28-35	<28
МНО	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Асцит	Нет	Мягкий, легко поддается лечению	Напряженный, резистентный к диуретикам
Категория	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан
A (5-6 баллов)	Доза не снижается	Доза не снижается	Доза не снижается
B (7-9 баллов)	Использовать с осторожностью	Использовать с осторожностью	Не использовать
C (10-15 баллов)	Не использовать	Не использовать	Не использовать

Таблица 3. Сроки последнего приема ПОАК перед проведением оперативного вмешательства [6]

СКФ, мл/мин	Дабигатран		Апиксабан, ривароксабан	
	Процедуры минимального риска: риск кровотечения и/или возможность адекватного местного гемостаза не имеет значения; учитывается время после последнего приема ПОАК (через 12 или 24 ч). Возобновить прием ПОАК этим же вечером или на следующее утро			
	Низкий риск*	Высокий риск*	Низкий риск*	Высокий риск*
≥80	≥24 ч	≥48 ч	≥24 ч	≥48 ч
50–79	≥36 ч	≥72 ч		
30–49	≥48 ч	≥96 ч		
15–29	Не показан		≥36 ч	
<15	Не показан			

Не показана периперативная смена ПОАК на НМГ или НФГ

Примечание. НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин. * — низкий риск: низкая частота кровотечения и/или незначительные медицинские вмешательства для остановки кровотечения; высокий риск: высокая частота кровотечения и/или медицинские вмешательства для остановки кровотечения.

канчиваться обычно еще до выписки из стационара. Амбулаторный врач чаще сталкивается с пациентами, принимающими один антиагрегант (обычно клопидогрел, реже тикагрелор) в сочетании с ПОАК. Важно помнить, что в таком сочетании ривароксабан должен быть всегда использован в сниженной дозе (15 мг/сут, а для пациентов с СКФ 30–50 мл/мин — 10 мг/сут). Для дабигатрана также необходимо использовать сниженную дозу (110 мг 2 р/сут). Надо отметить удобство приема апиксабана в сочетании с антиагрегантом: в этом случае для апиксабана не требуется специальной коррекции дозы, и этот антикоагулянт может применяться так, как традиционно используется у пациентов с ФП. Такая схема лечения (апиксабан + клопидогрел или тикагрелор или прасугрел) была изучена в клиническом исследовании AUGUSTUS и показала хороший профиль эффективности и благоприятный профиль безопасности по сравнению с другими изучаемыми схемами лечения [10].

В качестве отдельного клинического случая можно разобрать ситуацию, когда на амбулаторном визите оказывается пациент после недавнего (менее 12 мес.) ОИМ и/или ЧКВ, у которого впервые была выявлена/диагностирована ФП и требуется назначение антикоагулянта. Такой случай требует от врача принятия взвешенных решений в интересах пациента. Исходя из того, что развитие ФП и потребность в антикоагулянте — ситуация для пациента более клинически значимая, чем перенесенное ЧКВ, стандартный подход к лечению должен быть следующим: пациенту необходимо прекратить лечение АСК; одновременно назначить один из ПОАК (если нет к этому явных противопоказаний); продолжить лечение в виде сочетания ингибитора P2Y12 и ПОАК.

Если в качестве ингибитора P2Y12 используется прасугрел или тикагрелор, то возможно рассмотреть продолжение этого лечения, а если риск кровотечения избыточен, то можно переключиться на прием клопидогрела (через нагрузочную дозу 300 мг).

Выбор ПОАК в этой ситуации может быть следующим: либо ривароксабан или дабигатран, обязательно в сниженной дозе, либо апиксабан в стандартной дозе (с обычными для ФП критериями снижения). Выбор апиксабана в этой ситуации видится наиболее удобным, так как через

12 мес. после ЧКВ, когда придет время отменить антиагрегант, доза апиксабана может быть прежней, не требующей коррекции.

КОНТРОЛЬ ПРОДОЛЖАЮЩЕГОСЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ НЕДАВНЕГО ЭПИЗОДА ОСТРОЙ ТЭЛА

Случаи ТЭЛА в реальной клинической практике встречаются гораздо реже, чем ФП, но точность лечения пациентов после эпизода ТЭЛА особенно важна, так как каждый рецидив может быть связан с высоким риском смерти. Стандартная длительность антикоагулянтного лечения после выявленного тромбоза глубоких вен ног (ТГВ) и/или ТЭЛА, согласно клиническим руководствам [11], должна составлять не менее 3–6 мес. Инициация антикоагулянтного лечения у таких пациентов в подавляющем большинстве случаев происходит в стационаре. Задача врача в амбулаторной практике — строго придерживаться плана лечения. Для пациентов, которым для лечения ТГВ/ТЭЛА в стационаре был назначен ривароксабан в нагрузочной дозе 15 мг 2 р/сут, необходимо вовремя снизить дозу до поддерживающей — 20 мг 1 р/сут. Сделать это нужно через 3 нед. от начала лечения. Так как нагрузочная доза для апиксабана (10 мг 2 р/сут) назначается на 7 дней от начала лечения, на амбулаторный прием такие пациенты обычно попадают, уже принимая стандартную дозу — 5 мг 2 р/сут, поэтому смены дозы в этом случае не требуется. Нет этой необходимости и в отношении тех пациентов, которым для лечения ТГВ/ТЭЛА был назначен дабигатран.

Использование ПОАК при ТГВ/ТЭЛА имеет одну важную особенность: в отличие от ФП, когда для каждого из ПОАК есть стандартная и сниженная доза, при ТГВ/ТЭЛА нужно использовать только стандартные дозы антикоагулянтов. В этой ситуации сниженных доз нет, и критерием перехода с ПОАК на варфарин является СКФ <30 мл/мин.

Контроль же за приверженностью лечению антикоагулянтами при ТГВ/ТЭЛА может быть таким же, как и для пациентов с ФП.

Гораздо более сложной задачей амбулаторного врача является определение показаний к продлению или прекращению антикоагулянтной терапии у пациентов с ТГВ/ТЭЛА.

РЕШЕНИЕ ВОПРОСА О ВОЗМОЖНОСТИ И НЕОБХОДИМОСТИ ПРОДЛЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕ ПОЛНОГО КУРСА ЛЕЧЕНИЯ В СВЯЗИ С ОСТРЫМ ЭПИЗОДОМ ТЭЛА

Вопрос о длительности антикоагулянтной терапии после эпизода ТЭЛА является довольно сложным. Современные клинические руководства оставляют врачу возможность самостоятельно принять решение на основании индивидуальных характеристик пациента. Очевидно, что чем дольше длится терапия антикоагулянтами, тем выше риск кровотечений. Однако при этом после прекращения лечения возрастает риск рецидива ТЭЛА.

Логика индивидуального отбора для продления или прекращения приема антикоагулянта следующая: если у пациента есть признаки высокого риска рецидива ТГВ/ТЭЛА — >8% в год (например, антифосфолипидный синдром, активный онкопроцесс без признаков высокого риска кровотечения, повторный эпизод ТГВ/ТЭЛА, не спровоцированный явным обратимым или преходящим фактором риска, таким как травма с переломом, госпитализация с постельным режимом >3 дней, операция с анестезией >30 мин), то в этом случае целесообразно выбрать продление антикоагулянтного лечения на неопределенное время. И наоборот, при низком риске рецидива (<3% в год), когда первый эпизод ТЭЛА был спровоцирован одним из явных обратимых или преходящих факторов, можно рассмотреть прекращение приема антикоагулянта через 3–6 мес.

На практике большинство пациентов не относятся ни к той, ни к другой категории и имеют некий промежуточный риск. Для большинства из них современные клинические руководства рекомендуют рассмотреть продолжение лечения сниженной дозой антикоагулянта. Возможность эта доказана для апиксабана и ривароксабана.

Апиксабан для продленной терапии после ТЭЛА изучался в клиническом исследовании AMPLIFY-EXT [12], в которое были включены пациенты, завершившие полный курс терапии после ТГВ/ТЭЛА и имеющие равную необходимость прекратить или продолжить антикоагулянтное лечение (n=2482). Все пациенты были рандомизированы на 3 группы: прием апиксабана 5 мг 2 р/сут, прием апиксабана 2,5 мг 2 р/сут или прием плацебо. Через 12 мес. лечения оценивалась частота развития симптомного рецидива ТГВ/ТЭЛА или смерти от любой причины и случаи развития большого кровотечения. Итогом исследования стала значительно меньшая частота тромбоземболических и смертельных осложнений на фоне лечения любой дозой апиксабана по сравнению с плацебо (для дозы 2,5 мг 2 р/сут: 1,7% против 8,8%; p<0,001). По частоте больших кровотечений не было достоверного различия между группами сниженной дозы апиксабана и плацебо (0,2% против 0,5%).

В современных клинических руководствах указывается, что «если принято решение о продлении антикоагулянтного лечения у пациентов с ТЭЛА без рака с уменьшенной дозой ПОАК, должно быть рассмотрено использование апиксабана (2,5 мг 2 р/сут) или ривароксабана (10 мг 1 р/сут) через 6 мес. лечебной антикоагуляции» (класс рекомендации IIa, уровень доказательности А).

Принятие такого решения — практически наверняка задача врача амбулаторного звена, но учитывая то, что показания к той или иной тактике довольно размыты, важ-

но каждое такое решение тщательно обосновывать в медицинской документации. Возможно, порой будет необходимо привлекать для помощи смежных специалистов. Но в большинстве случаев, когда пациенты хорошо переносят лечение после ТГВ/ТЭЛА в течение стандартного срока, а риск рецидива, возможно, не очень низкий, назначение сниженной дозы апиксабана или ривароксабана может быть вполне оправданным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение относительно задач амбулаторного врача при назначении антикоагулянтной терапии нужно отметить, что эта тема очень обширная и глубокая, и в настоящем материале удалось остановиться лишь на основных принципах принятия тех или иных решений. В любом случае, делая акцент на использовании апиксабана, нужно отметить, что это препарат с хорошим профилем эффективности и безопасности, удобный для пациентов и для врачей. Большинство клинических решений для управления лечением апиксабаном могут быть довольно простыми и иметь минимальную вероятность ошибки.

Литература

- Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Steffel J., Collins R., Antz M. et al.; External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. Europace. 2021;23(10):1612–1676. DOI: 10.1093/europace/euab065.
- Lee K.-N., Choi J.-I., Boo K. et al. Effectiveness and safety of off-label dosing of non-vitamin K antagonist anticoagulant for atrial fibrillation in Asian patients. Sci Rep. 2020;10(1):1801. DOI: 10.1038/s41598-020-58665-5.
- Yao X., Shah N., Sangaralingham L.R. et al. Non-vitamin K anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2017;69(23):2779–2790. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.03.600.
- Ozak A.F., Choi A.S., Le Q.T. et al. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2020;13(3):e005969. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005969.
- Попова Л.В., Кондратьева Т.Б., Аксенова М.Б. и др. Рекомендации по применению прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий (по материалам Европейской ассоциации по изучению ритма сердца, 2018 г.). Кардиология. 2019;59(5):68–79. [Popova L.V., Kondratieva T.B., Aksenova M.B. et al. Recommendations on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation (Based on 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide). Kardiologia. 2019;59(5):68–79 (in Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2019.5.2633.
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J. et al. for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011;365(11):981–992. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139–1151. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883–891. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638.
- Lopes R.D., Heizer G., Aronson R. et al.; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2019;380(16):1509–1524. DOI: 10.1056/NEJMoa1817083.
- Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Respir J. 2019;54(3):1901647. DOI: 10.1183/13993003.01647-2019.
- Agnelli G., Buller H.R., Cohen A. et al. for the AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2013;368:699–708. DOI: 10.1056/NEJMoa1207541.

Синдром Дауна и сердечно-сосудистая патология: клиническое наблюдение и обзор литературы

Д.м.н. Е.В. Резник^{1,2}, Т.Л. Нгуен¹, Т.С. Ильина¹, Е.С. Токмакова¹,
Д.м.н. Э.М. Джобова³, член-корр. РАН Г.Н. Голухов^{1,2}

¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

²ГБУЗ ГКБ № 31 ДЗМ, Москва

³Клиника «Креде Эксперто», Москва

РЕЗЮМЕ

Полная или частичная трисомия по 21-й хромосоме (синдром Дауна) является самой частой среди анеуплоидий, совместимых с жизнью, и встречается приблизительно у 1:800 новорожденных. Синдром Дауна также является самым частым наследственным заболеванием, ассоциированным с врожденными пороками сердца (ВПС). Не менее половины всех пациентов с синдромом Дауна имеют ВПС. Средняя продолжительность жизни при этом заболевании существенно возросла — с 25 до 53–58 лет, однако осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы по-прежнему являются основным фактором, ограничивающим продолжительность жизни этих пациентов как в детстве, так и в более поздние периоды жизни. В настоящей работе мы представляем клиническое наблюдение пациентки 59 лет с синдромом Дауна, нарушениями проводимости (атриовентрикулярной блокадой 3-й степени, имплантированным электрокардиостимулятором) и выраженными проявлениями мультисистемных заболеваний, а также представляем обзор по спектру и патогенезу сердечно-сосудистых нарушений при этом заболевании. Понимание мультисистемного характера заболевания, особенностей клинических проявлений синдрома и своевременное лечение сердечно-сосудистой патологии могут значительно улучшить качество и увеличить продолжительность жизни этих больных.

Ключевые слова: синдром Дауна, врожденные пороки сердца, умственная отсталость, трисомия 21, химеризм, дефект атриовентрикулярной перегородки, приобретенные сердечно-сосудистые заболевания, пролапс митрального клапана, аортальная регургитация, преждевременное старение, атеросклероз, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, легочная гипертензия, аритмия.

Для цитирования: Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Ильина Т.С. и др. Синдром Дауна и сердечно-сосудистая патология: клиническое наблюдение и обзор литературы. РМЖ. 2022;9:35–40.

ABSTRACT

Down syndrome and cardiovascular problems: clinical case and literature review

E.V. Reznik^{1,2}, T.L. Nguyen¹, T.S. Ilyina¹, E.S. Tokmakova¹, E.M. Dzhobava³, G.N. Golukhov^{1,2}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²City Clinical Hospital No. 31, Moscow

³Crede Experto Clinic, Moscow

Complete or partial trisomy of chromosome 21 (Down syndrome) is the most prevalent aneuploidy compatible with the life, occurring with a frequency of approx. 1 of 800 live births. Down syndrome is also the most common genetic disorder associated with congenital heart disease (CHD). At least 50% of all patients with Down syndrome have CHD. The average life expectancy of persons with this disease has increased significantly, from 25 years to 53–58 years. However, cardiovascular complications are still considered as the main factor affecting the life expectancy of these patients, both in childhood and later periods of life. This article describes a clinical case of a 59-year-old female patient with Down syndrome, who had conduction disorders (AVB III, condition after pacemaker implantation) and severe manifestations of multisystem diseases. Also, the authors present an overview of the spectrum and pathogenesis of cardiovascular problems found in patients with this disease. Understanding the multisystem involvement and the specific clinical manifestations of Down syndrome, and timely treatment of cardiovascular disorders would significantly improve the quality of life and increase the longevity of such patients.

Keywords: Down syndrome, congenital heart defects, mental retardation, trisomy 21, chimerism, atrioventricular septal defect, acquired cardiovascular diseases, mitral valve prolapse, aortic regurgitation, premature aging, atherosclerosis, arterial hypertension, ischemic heart disease, pulmonary hypertension, arrhythmia.

For citation: Reznik E.V., Nguyen T.L., Ilyina T.S. et al. Down syndrome and cardiovascular problems: clinical case and literature review. RMJ. 2022;9:35–40.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Дауна — одна из наиболее распространенных хромосомных аномалий, возникающая в результате мутации 21-й пары хромосом с формированием ее дополнительной копии в геноме человека. Впервые данный синдром был описан Д. Дауном в 1866 г. 21-я хромосома —

самая маленькая хромосома человека, которая содержит 200–300 генов (127 известных генов, 98 предсказанных и 59 псевдогенов) [1]. Пациенты с синдромом Дауна имеют большее количество копий генов 21-й хромосомы. Сами по себе гены нормальны, аномалия заключается в том, что происходит выработка повышенного количества про-

дуктов гена на данной хромосоме в результате избыточной экспрессии в клетках и тканях, что приводит к формированию фенотипических аномалий [2].

Частота встречаемости составляет 1 случай на 800 новорожденных [3]. Распространенность синдрома не зависит от расы, национальности и социально-экономического статуса. В России общая частота синдрома Дауна увеличилась с 15,53 на 10 000 в 2011 г. до 19,93 на 10 000 в 2017 г. В то же время частота синдрома Дауна только среди новорожденных за этот период времени снизилась с 9,91 до 7,54 на 10 000 рождений [4].

В последнее время благодаря улучшению ухода и раннему лечению осложнений общая продолжительность жизни больных с синдромом Дауна значительно возросла, они начинают попадать в поле зрения терапевтов, кардиологов. В данной статье приведено клиническое наблюдение пациентки 59 лет с синдромом Дауна, у которой развились приобретенный порок сердца, тяжелые нарушения проводимости, приведшие к летальному исходу.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В отделение кардиореанимации многопрофильной больницы поступила пациентка 59 лет с критическим истощением источника питания электрокардиостимулятора (ЭКС). Жалоб при поступлении не предъявляла по тяжести состояния.

По данным медицинской документации, у пациентки в течение более 10 лет имели место гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, осложненные хронической сердечной недостаточностью. В 2013 г. выполнена имплантация ЭКС по поводу атриовентрикулярной блокады 3-й степени. Также в анамнезе хронический пиелонефрит, хроническая болезнь почек С4, цирроз печени класса В по Чайлд — Пью (9 баллов), металлоостеосинтез по поводу закрытого перелома левой бедренной кости.

На догоспитальном этапе выявлено истощение источника питания, в связи с чем пациентка госпитализирована бригадой скорой медицинской помощи в отделение реанимации и интенсивной терапии.

При поступлении общее состояние тяжелое. Кома I. Кожные покровы бледные. Отеки голеней и стоп. Число дыханий 5 в 1 мин, ритм неправильный. Перкуторный звук ясный легочный. Аускультативно дыхание ослаблено над нижними отделами легких, хрипов нет. Проведена интубация трахеи трубкой 8 мм, начата искусственная вентиляция легких аппаратом Drager в режиме Вирар. Тоны сердца приглушены, выслушивается систолический шум над точкой проекции аортального клапана, проводящийся на сосуды шеи. Ритм неправильный. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 12–20 в 1 мин с паузами до 15 с (приступы Морганьи — Адамса — Стокса). Дефицита пульса нет. Артериальное давление не определяется. Язык чистый, увеличен в размере. Живот обычной формы, мягкий, безболезненный. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень при пальпации безболезненна, увеличена на 3 см, симптом «головы медузы». Селезенка перкуторно не увеличена, не пальпируется, безболезненна. Мочеиспускание свободное.

На электрокардиограмме (см. рисунок) выявлена полная атриовентрикулярная блокада с паузами по монитору до 15 с. Постановка временного ЭКС не увенчалась

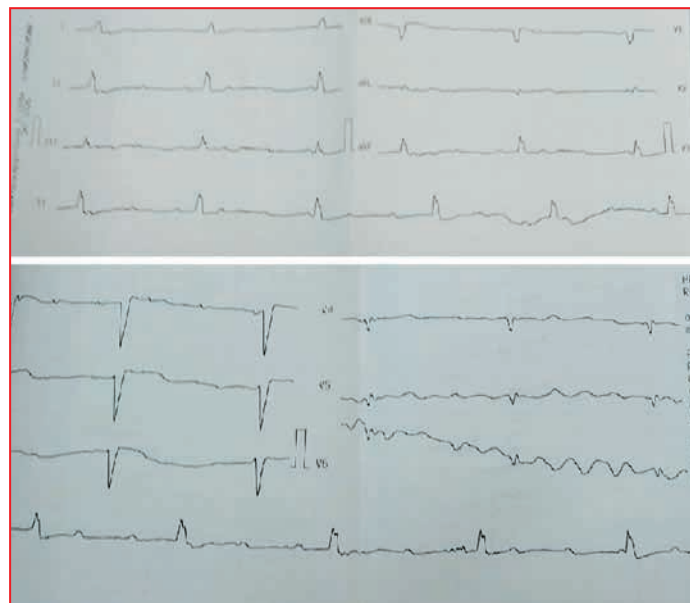


Рисунок. Электрокардиограмма пациентки при поступлении. Полная атриовентрикулярная блокада с широкими комплексами QRS, частота предсердных и желудочковых сокращений 100 и 35 в минуту соответственно

успехом. По экстренным показаниям проведена замена постоянного ЭКС.

В общем анализе крови выявлялась умеренная нормохромная нормоцитарная анемия: концентрация гемоглобина 84 г/л (норма 112–153 г/л), количество эритроцитов $2,94 \times 10^{12}/л$ (норма $3,8–5,15 \times 10^{12}/л$), гематокрит 30% (норма 34,9–45,6%), средний объем эритроцитов 86 фл (норма 82–98 фл), среднее содержание гемоглобина в эритроците 28,0 пг (норма 26,7–33 пг), средняя концентрация гемоглобина в эритроците 325 г/л (норма 314–349 г/л), цветовой показатель 0,86 (норма 0,82–1,1), лейкоциты $12 \times 10^9/л$ (норма $4,5–11 \times 10^9/л$), нейтрофилы $10,84 \times 10^9/л$ (норма $1,8–6,98 \times 10^9/л$). Данные биохимического анализа крови и коагулограммы при поступлении и в динамике представлены в таблице 1.

При компьютерной томографии головного мозга данных за острое нарушение мозгового кровообращения не получено. При рентгенографии органов грудной клетки выявлены застойные явления, двухсторонний гидроторакс.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) корень аорты уплотнен, кальцинирован, пульсация аорты ритмичная, диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы 26 мм. Кальциноз аортального клапана с формированием стеноза устья аорты легкой степени выраженности (градиент 33/17 мм рт. ст., скорость кровотока через аортальный клапан 2,91 м/с) [5] и легкой недостаточности (небольшой центральный поток регургитации, слабая плотность, ширина струи регургитации 2 мм) [6], количество створок достоверно не определяется. Проплапс митрального клапана: систолическое пролабирование передней створки до 2 мм, раскрытие не нарушено. Гипертрофия миокарда левого желудочка ($144 г/м^2$): толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастолу 11 мм, толщина задней стенки левого желудочка (ЛЖ) в диастолу 11 мм. Расширение полости левого предсердия: максимальный переднезадний размер левого предсердия 43 мм, объем 74 мл. ЛЖ не расширен: конечно-диастолический размер ЛЖ 38 мм, конечно-диастолический объем ЛЖ 60 мл. Фракция выброса ЛЖ 50%. Локальная сократимость не наруше-

Таблица 1. Динамика биохимических показателей крови и коагулограммы пациентки

Показатель	При поступлении	5 сут	7 сут	Норма
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	19	45	65	5–34
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	20	31	27	0–32
Креатинкиназа общая, Ед/л	96	322	1890	33–211
Креатинкиназа-МВ, Ед/л	28,4	-	111,5	0–25
Лактатдегидрогеназа общая, Ед/л	530	840	986	225–450
γ-глутамилтранспептидаза, Ед/л	20	-	23	9–39
Общий белок, г/л	69	-	-	65–85
Альбумин, г/л	32	-	-	35–55
Мочевина, ммоль/л	20,3	22,7	41,4	2,5–8,33
Креатинин, мкмоль/л	274	348	390	53–88
Скорость клубочковой фильтрации по СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ²	15,69	11,75	10,24	75–128
Натрий, ммоль/л	145,5	139,2	135	130,5–156,6
Калий, ммоль/л	5,5	4,6	4,9	3,44–5,3
Глюкоза, ммоль/л	9,5	12,2	8,5	3,8–6,1
Билирубин общий, мкмоль/л	7,5	-	4	1,7–20,5
Билирубин прямой, мкмоль/л	-	-	3	0,86–5
Тропонин, мкг/л	0,03	<0,01	-	0–0,1
С-реактивный белок, мг/л	-	189	-	0,1–5
Фибриноген, г/л	4,56	4,79	5,3	1,8–4,0
Протромбиновый индекс, %	108	113	82	70–130
Международное нормализованное отношение	1	0,97	1,2	0,85–1,15
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	28,6	30,5	33,3	22,7–31,8
D-димер, мкг/л	5849	1895	-	64–550

на. Диссинхрония МЖП. Правый желудочек не расширен: конечно-диастолический размер 34 мм, площадь правого предсердия 16 см². Расхождение листков перикарда до 6 мм за задней и боковой стенками ЛЖ. В правых отделах электрод ЭКС. Расчетное систолическое давление в легочной артерии 30 мм рт. ст.

Несмотря на проведенную терапию (в том числе инотропную и респираторную поддержку, смену ЭКС по экстренным показаниям), на 8-й день госпитализации зарегистрирована неэффективная кардиостимуляция, асистолия, проведены реанимационные мероприятия без эффекта, констатирована биологическая смерть.

Патологоанатомический диагноз совпал с клиническим: «Основное заболевание: клапанный аортальный стеноз: периметр аортального клапана 6,5 см, диаметр отверстия 0,8 см, обызвествление створок аортального клапана, гипертрофия миокарда (сердце массой 381 г, толщина стенок левого желудочка 1,7 см).

Фоновое заболевание: синдром Дауна: гидронефроз почек с двух сторон, гипоплазия левой почки.

Осложнения: нарушение проводимости сердца: атрио-вентрикулярная блокада 2–3-й степени. Имплантация

двухкамерного ЭКС «ЭКС-460-DR» от 2013 г. Критическое истощение источника питания ЭКС. Смена ЭКС «ЭКС-460-DR» на ЭКС «ЭКС-460-DR» от 15.10.2020. Отек легких. Двусторонний гидроторакс (слева 300 мл, справа 800 мл). Асцит 200 мл. Острое венозное полнокровие. Некроз эпителия извитых канальцев почек. Отек головного мозга.

Реанимационные мероприятия и интенсивная терапия: пункция и катетеризация правой яремной вены от 15.10.2020. Оротрахеальная интубация от 15.10.2020. Искусственная вентиляция легких с 15.10.2020 по 23.10.2020.

Сопутствующие заболевания: атеросклероз аорты (1-й степени, II стадии). Хронический пиелонефрит. Хронический простой бронхит. Диффузный пневмосклероз. Спайки плевральных полостей с двух сторон. Цирроз печени класса В по Чайлд — Пью (9 баллов). Умеренная нормохромная нормоцитарная анемия».

СИНДРОМ ДАУНА

Синдром Дауна обусловлен мутацией 21-й пары хромосом с формированием ее дополнительной копии в геноме человека. К факторам, повышающим риск появле-

ния ребенка с трисомией 21, относят возраст матери. Так, женщина имеет риск 1:1925 в возрасте 20 лет, 1:885 — в 30 лет, 1:365 — в 35 лет, 1:110 — в 40 лет и 1:50 — в 45 лет. Также роль играют наследственность и нарушение формирования гамет [7].

Выделяют 3 формы синдрома Дауна: простую трисомию по 21-й хромосоме, транслокационную трисомию и мозаичный вариант. В случае простой трисомии геном клеток представлен 47 хромосомами и включает 3 хромосомы в 21-й паре. Наиболее часто данный тип возникает при образовании репродуктивных клеток (в 95% случаев — ооцитов, реже — сперматозоидов) и связан с нарушением разделения хромосом во время первого или второго мейотического деления клеток, что ведет к появлению дополнительной копии 21-й хромосомы. Кариотипы детей: представители женского пола — 47, XX, +21, представители мужского пола — 47, XY, +21. Встречается в 90–95% случаев заболевания. Транслокационный вариант подразумевает перенос фрагмента хромосомы на другую (чаще между 14-й и 21-й, 21-й и 22-й, 22-й и 21-й хромосомами) и составляет 5–6% всех случаев синдрома Дауна. Кариотипы для девочек — 46, XX, der (21, 21) +21 или 46, XX, der (14, 21) +21, для мальчиков — 46, XY, der (21, 21) +21 или 46, XY, der (14, 21) +21. Мозаичная форма поражает только некоторые клетки организма, поэтому является наиболее сложной для диагностики. Частота встречаемости — 2–3% всех случаев синдрома Дауна [8]. Выделяют несколько типов мозаичной трисомии: клеточный, тканевой и химеризм. В первом случае представлен чередованием нормальных и трисомных клеток, во втором — пораженными трисомией тканями, последний вариант образуется при слиянии двух оплодотворенных яйцеклеток, одна из которых или обе поражены мозаицизмом, с формированием одного зародыша [4, 5].

При синдроме Дауна масса при рождении обычно снижена, прибавка роста, веса и окружности головы ниже нормы вследствие гипотонии, небольшой полости рта и сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. С возрастом пациенты имеют тенденцию к набору массы тела из-за гипотиреоза, высокого уровня лептина и низкого уровня базального метаболизма. Также наблюдается переменная степень задержки умственного развития пациентов. Коэффициент интеллекта (Intelligence Quotient) колеблется в диапазоне от умеренного (50–70) до низкого (35–50). Такие дети хуже приспособлены к жизни и медленно адаптируются. Типичная модель поведения подобных пациентов подразумевает ласкового, заботливого и довольно общительного человека, но все чаще среди них становятся распространенными аутистические черты характера, наблюдающиеся уже в возрасте 2–3 лет [6, 7].

«Золотым стандартом» диагностики заболевания служит хромосомный анализ, который позволяет обнаружить дополнительную копию хромосомы. Молекулярно-генетические методы, такие как количественная флуоресцентная полимеразная цепная реакция и межфазная гибридизация *in situ*, обеспечивают быструю диагностику и могут быть использованы у недоношенных детей [9].

Аntenатальный скрининг на синдром Дауна позволяет определить вероятность рождения ребенка с данной патологией, рекомендован к проведению у женщин всех возрастных групп в I и II триместрах беременности. Скрининг в I триместре проводится с использованием статистиче-

ских программ (Astraia и др.) и включает в себя оценку трех составляющих: возрастного риска родителей, биохимического риска (показатели сывороточного человеческого гонадотропина + белок PAPP + PIGF) и ультразвукового риска (по толщине воротникового пространства), затем подсчитывается суммарный риск. Выявляемость синдрома при проведении скрининга составляет 80–82% при ложноположительном показателе 3% [10]. В настоящее время во II триместре проводится только ультразвуковой скрининг — в 19–21 нед. беременности оцениваются более 10 маркеров синдрома Дауна. Скрининг II триместра, проводившийся ранее в виде тройного или квадротеста (включал определение уровня сывороточного человеческого гонадотропина, неконъюгированного эстриола, альфа-фетопротеина и ингибина А или 17-гидроксипрогестерона на сроке 15–19 нед.), в настоящее время отменен ввиду низкой экономической и клинической эффективности. Синдром Дауна обнаруживался в 80% случаев [11]. При превышении порогового уровня суммарного риска по результатам первого скрининга более 1:250 применяется биопсия ворсин хориона на 11–12-й неделях или более безопасный и не менее достоверный амниоцентез на 16–18-й неделе беременности [10] для точной верификации диагноза.

У детей с синдромом Дауна часто имеются пороки развития сердечно-сосудистой системы, дыхательной, нервной, иммунной, эндокринной, мочеполовой систем и опорно-двигательного аппарата. Наибольший интерес представляют врожденные пороки сердца (ВПС) и сосудов в связи с тем, что они являются основной причиной гибели людей с синдромом Дауна. По статистическим данным, среди таких пациентов умирают от кардиологических причин 13% детей и 24% взрослых [12]. Кроме ВПС, уменьшают выживаемость пациентов респираторные инфекции и лейкоз. В последнее время благодаря улучшению ухода и раннему лечению осложнений общая продолжительность жизни больных с синдромом Дауна значительно возросла [12].

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА ПРИ СИНДРОМЕ ДАУНА

У 40–50% новорожденных с синдромом Дауна имеются ВПС [9, 10, 13–15]. Они являются основной причиной смерти пациентов в первые 2 года жизни [16]. Наиболее частыми из ВПС являются полный или неполный атриовентрикулярный канал (или так называемый атриовентрикулярный септальный дефект (АВСД)), дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), открытый артериальный (Боталлов) проток и тетрада Фалло [10, 15]. АВСД и ДМЖП являются типичными пороками развития при синдроме Дауна [17]. Самым часто встречающимся пороком у новорожденных является АВСД, на его долю приходится 40% от всех случаев ВПС. Вторым по частоте является ДМЖП — 35% от всех случаев ВПС [9, 13].

Мутация, способствующая развитию АВСД при синдроме Дауна, находится в 21-й хромосоме [18]. К настоящему времени идентифицированы два специфических генетических локуса для АВСД. Один из них — локус AVSD1, присутствующий на хромосоме 1p31-p21 [19]. Другой локус присутствует на хромосоме 3p25 и соответствующем гене, богатом цистеином, — EGF-подобный домен 1 (CRELD1) [20, 21]. АВСД — это ВПС, при котором слива-

ются ДМЖП, ДМПП и имеется патология атриовентрикулярных клапанов [22]. Выделяют полный или неполный АВСД [23]. Неполный АВСД характеризуется наличием отдельных атриовентрикулярных клапанов, ДМПП типа "ostium primum", ДМЖП входного типа и расщелины митрального клапана. Он обусловлен неполным слиянием эндокардиальных подушек [24].

Полный АВСД характеризуется общим предсердно-желудочковым клапаном, ДМПП типа "ostium primum" и ДМЖП входного типа. Он обусловлен полным неслиянием эндокардиальных подушек [25]. При полном АВСД общий атриовентрикулярный клапан имеет 5 больших створок: 3 латеральные (прилежащие к свободным стенкам) и 2 мостовидные (перегородочные) [26]. При АВСД наблюдается диспропорция выходного и входного размеров левого желудочка, причем первый из них больше второго по сравнению с нормальным сердцем, где они одинаковы.

При рутинном антенатальном ультразвуковом сканировании АВСД лучше всего виден на четырехкамерной позиции сердца в виде общего атриовентрикулярного клапана [27]. Однако чувствительность антенатального ультразвука при АВСД очень низка [28]. Послеродовая диагностика АВСД проводится с помощью электрокардиографии, рентгенографии органов грудной клетки, ЭхоКГ. Данные ЭхоКГ включают аномальную конфигурацию атриовентрикулярного клапана, потерю нормального смещения атриовентрикулярного клапана, аномальное положение папиллярных мышц, диспропорцию входного и выходного отделов ЛЖ, ДМПП типа "ostium primum", ДМЖП входного типа и другие сопутствующие ВПС [19, 22].

Обычно это тяжелый, гемодинамически значимый порок, однако он совместим с жизнью, и при небольшой выраженности нарушений пациенты могут доживать до 20 лет и более [22]. АВСД подлежит хирургической коррекции. Целью ее является закрытие ДМЖП, ДМПП и восстановление атриовентрикулярных клапанов [27]. Пациенты, подвергшиеся хирургическому лечению, имеют 15-летнюю выживаемость около 90%. От 9% до 10% из них нуждаются в повторной операции в течение 15 лет [29].

ДМЖП — это ВПС, при котором имеется сообщение (отверстие) между левым и правым желудочком со сбросом крови слева направо и развитием легочной гипертензии [22, 30]. Цветовое доплеровское картирование при трансторакальной ЭхоКГ является наиболее высокочувствительным методом диагностики. Примерно от 85% до 90% небольших изолированных ДМЖП спонтанно закрываются в течение первого года жизни. Хирургическое закрытие ДМЖП показано при средних и больших дефектах с дисфункцией ЛЖ, в случаях прогрессирующей аортальной недостаточности или после эпизода эндокардита [31].

ДМПП — это ВПС, при котором имеется сообщение (отверстие) между левым и правым предсердием, через него происходит сброс крови [22, 32]. ДМПП часто не приводит к появлению клинической симптоматики [33]. Диагностическая визуализация важна для определения размера дефекта и имеет решающее значение для определения тактики ведения. Трансторакальная ЭхоКГ является «золотым стандартом» визуализации [32]. ДМПП размерами менее 5 мм часто спонтанно закрываются в течение первого года жизни. ДМПП размером более 1 см чаще всего требуют хирургического закрытия дефекта [34].

Кроме того, необходимо отметить возможность развития у пациентов с синдромом Дауна сердечно-сосудистых осложнений ВПС, включающих легочную гипертензию, аритмию и нарушение проводимости, наличие которых является предиктором неблагоприятного прогноза для пациента [35].

ПРИОБРЕТЕННЫЕ ССЗ у ПАЦИЕНТОВ с СИНДРОМОМ ДАУНА

Анатомия сердца у людей с трисомией 21-й хромосомы без явных ВПС не является полностью нормальной. Сообщалось об укорочении МЖП и увеличении ее перепончатой части у новорожденных с синдромом Дауна без ВПС [36]. Кроме того, в 64% случаев выявлялась клапанная дисплазия. Также при оценке состояния сердца у случайной группы взрослых с синдромом Дауна было выявлено большое количество пациентов с пролапсом митрального клапана или с аортальной регургитацией [37–39]. Систолическая функция у подростков с синдромом Дауна без ВПС [40] и результаты оценки кардиореспираторного теста (тредмил-теста с оценкой функции внешнего дыхания) [41] были адекватными, что позволяет предположить у них возможность нормальной физической активности, хотя отмечена сниженная работоспособность [42].

У пациентов с синдромом Дауна описаны преждевременное старение и тенденция к ожирению. У них не только дегенеративные изменения внешнего вида, например кожи и волос, появляются раньше, чем у умственно отсталых людей без синдрома Дауна, но и симптомы болезни Альцгеймера отмечаются раньше, чем у населения в целом. К 45 годам практически у всех людей с синдромом Дауна появляются старческие бляшки, нейрофибрилярные клубки и грануловакуолярная дегенерация нервных клеток. У людей с синдромом Дауна продолжительность жизни короче, чем у населения в целом [43]. Также при синдроме Дауна более высокая вероятность избыточной массы тела и ожирения, чем у людей без этой болезни, более частое развитие заболеваний щитовидной и паращитовидной желез, остеопороза, метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа [44–46]. Среди женщин с синдромом Дауна ожирение встречается чаще, чем среди мужчин. Вероятные детерминанты ожирения включали повышенный уровень лептина, снижение расхода энергии в покое, сопутствующие заболевания, неблагоприятное питание и низкий уровень физической активности. Ожирение положительно ассоциировалось с обструктивным апноэ сна, дислипидемией, гиперинсулинемией и нарушением походки [47, 48].

Согласно данным E. Vianello et al. [49] у взрослых с синдромом Дауна редко развивается атеросклероз, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца (табл. 2). В исследовании [50] было обнаружено, что у взрослых с синдромом Дауна меньше толщина интима-медиа сонных артерий, систолическое и диастолическое артериальное давление, а также более высокие уровни С-реактивного белка, триглицеридов и общее содержание жира в организме, чем в контрольной группе. Взрослые люди с синдромом Дауна могут быть защищены от атеросклероза, несмотря на повышенный уровень общего жира в организме и повышенные факторы риска ССЗ. Эта тенденция объясняется сверхэкспрессией защитных антиатеросклеротических факторов за счет генов, расположен-

Таблица 2. Частота коморбидных заболеваний при синдроме Дауна (по С.Г. Sobey et al. [53] с модификацией), %

Патология	Возраст 0–89 лет		Возраст 51 год и старше	
	Синдром Дауна (n=4081)	Контрольная группа (n=16324)	Синдром Дауна (n=369)	Контрольная группа (n=1476)
Гипотиреозидизм	4,9	0,2 ***	13,0	0,9 ***
Деменция	5,2	0,6 ***	42,3	4,0***
Синдром обструктивного апноэ сна	6,6	2,5***	3,5	4,5
Аритмии	1,9	1,2	9,8	10
ВПС	23,9	0,55***	5,4	0,27***
Сахарный диабет	3,5	1,9*	8,9	14**
Артериальная гипертензия	2,6	3,3*	10	25,8***
Легочная гипертензия	3,7	0,05***	1,4	0,1*

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

ных в 21-й хромосоме [51]. Более того, было высказано предположение, что более высокий уровень адипонектина [52] и белков, связывающих жирные кислоты [49], может играть роль в защите взрослых с синдромом Дауна от атеросклероза.

Также сообщается, что сердечно-сосудистая система пациентов с синдромом Дауна характеризуется измененным вегетативным контролем сердечной деятельности и вегетативной дисфункцией. Пациенты с синдромом Дауна без ВПС демонстрируют снижение ЧСС и артериального давления в ответ на изометрические упражнения с хватом, тилт-тест и тестирование холодного пресса [54, 55]. У пациентов с синдромом Дауна наблюдается меньшее парасимпатическое торможение и симпатическое возбуждение в ответ на пассивный вертикальный наклон. Эти эффекты могут быть опосредованы меньшим изменением чувствительности барорефлекса у людей с синдромом Дауна [55]. Вегетативная дисфункция также может частично объяснять недостаточное увеличение ЧСС во время тредмил-теста с максимальной нагрузкой у таких больных [54].

Статистики по продолжительности жизни пациентов с синдромом Дауна в нашей стране нет. Согласно зарубежным данным [3] средняя продолжительность жизни при этом заболевании в последние годы возросла с 25 до 53–58 лет. В представленном наблюдении пациентка дожила до 59 лет и скончалась от полиорганной недостаточности на фоне несвоевременной замены ЭКС, острой декомпенсации сердечной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном нами клиническом наблюдении у пациентки с подтвержденным в детстве диагнозом «синдром Дауна» не было данных за наличие ВПС, в 52 года развились тяжелые нарушения проводимости, потребовавшие установки ЭКС, в 59 лет был диагностирован дегенеративный стеноз устья аорты легкой степени и недостаточность аортального клапана.

Таким образом, в связи с увеличением продолжительности жизни пациентов с синдромом Дауна они начинают попадать в поле зрения терапевтов, кардиологов, реани-

матологов, оказывающих помощь взрослому населению. В настоящее время ведение таких больных осуществляется с позиций общих рекомендаций. Необходимо изучение особенностей течения ССЗ у данной категории больных для оказания им адекватной медицинской помощи. В будущем возможна разработка отдельных клинических рекомендаций или включение отдельных разделов в общие рекомендации по особенностям ведения таких больных.

Литература

- Hattori M., Fujiyama A., Taylor T.D. et al. The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature*. 2000;405:311–319. DOI: 10.1038/35012518.
- Cheon M.S., Shim K.S., Kim S.H. et al. Protein levels of genes encoded on chromosome 21 in fetal Down syndrome brain: Challenging the gene dosage effect hypothesis (Part IV). *Amino Acids*. 2003;25:41–74. DOI: 10.1007/s00726-003-0009-9.
- Antonarakis S.E., Skotko B.G., Rafii M.S. et al. Down syndrome. *Nat Rev Dis Primer*. 2020;6:9. DOI: 10.1038/s41572-019-0143-7.
- Демикова Н.С., Подольная М.А., Лапина А.С. и соавт. Динамика частоты трисомии 21 (синдрома Дауна) в регионах Российской Федерации за 2011–2017 гг. *Педиатрия*. 2019;98(2):43–48. [Demikova N.S., Podolnaya M.A., Lapina A.S. et al. Dynamics of the frequency of trisomy 21 (Down syndrome) in the regions of the Russian Federation in 2011–2017. *Pediatrics*. 2019;98(2):43–48 (in Russ.)]. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-2-42-48.
- Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации: Аортальный стеноз. 2020 г. (Электронный ресурс.) URL: <https://racvs.ru/upload/iblock/b87/b871c256f13390276ede4ee6ffe20087.pdf> (дата обращения: 10.10.2022).
- Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации: Аортальная недостаточность. 2021. (Электронный ресурс.) URL: <http://racvs.ru/clinic/klinicheskie-rekomendatsii-2021/AN-2021.pdf> (дата обращения: 10.10.2022).
- Hassold T., Chiu D. Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. *Hum Genet*. 1985;70:11–17. DOI: 10.1007/BF00389450.
- Sadowska L., Myslek-Prucnal M., Mazurek A. Diagnosis and treatment of children with down syndrome in the light of their own and review of literature. *Przegl Med Univ Rzesz*. 2009;1:8–30.
- Bull M.J. Down Syndrome. *N Engl J Med*. 2020;382:2344–2352. DOI: 10.1056/NEJMr1706537.
- Benn P., Borell A., Chiu R. et al. Position statement from the Aneuploidy Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. *Prenat Diagn*. 2013;33:622–629. DOI: 10.1002/pd.4139.
- Cuckle H. Rethinking second-trimester Down-syndrome screening in the cell-free DNA era. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54:431–436. DOI: 10.1002/uog.20360.
- Colvin K.L., Yeager M.E. What people with Down Syndrome can teach us about cardiopulmonary disease. *Eur Respir Rev*. 2017;26. DOI: 10.1183/16000617.0098-2016.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ»

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы – до 15 страниц (до 24 000 знаков).

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 5–10 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

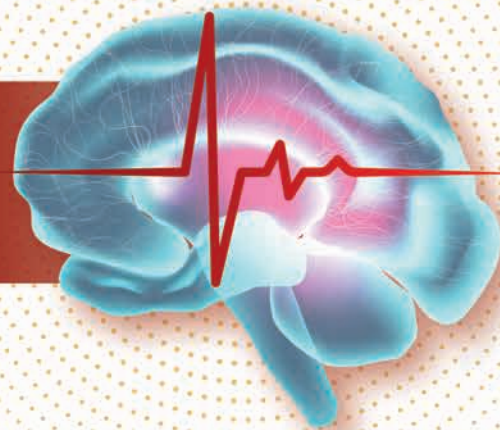
Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ



Весенняя сессия:

1 и 4 марта 2023 г.,
Москва, Санкт-Петербург

Осенняя сессия:

16, 17 ноября 2023 г., Москва

Сайт трансляции: cardiologys.ru



WWW.SCARDIO.RU

X МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

21–22 АПРЕЛЯ 2023 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

ФГБУ «НМИЦ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ
(САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, УЛ. АККУРАТОВА, Д. 2, СТ. МЕТРО «УДЕЛЬНАЯ»)



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО