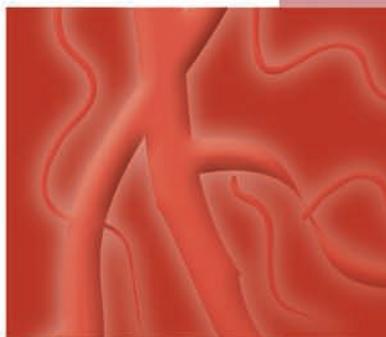


# Практична ангіологія



## ЗМІСТ

### Огляд

- Антиатерогенные эффекты телмисартана  
О.Н. Ковалева, С.В. Виноградова . . . . . 5
- Как улучшить распознавание атеросклероза сонных артерий  
у так называемых бессимптомных пациентов в условиях  
рядовой клинической больницы?  
И.Д. Стулин, Ю.Б. Белоусов, А.Ю. Васильев и др. . . . . 9
- Кардиальный синдром X: патогенез, диагностика  
и терапевтические стратегии. . . . . 13

### Рекомендації

- Проект рекомендаций Всероссийского научного общества  
кардиологов по диагностике и коррекции нарушений  
липидного обмена с целью профилактики  
и лечения атеросклероза (2009) . . . . . 19
- Протоколы надання медичної допомоги  
хворим на цукровий діабет . . . . . 31

### Погляд на проблему

- Цереброваскулярные расстройства  
при системных васкулитах  
Н.В. Пизова . . . . . 43

### Лекція

- Венозные тромбозы  
В.И. Савченко . . . . . 45

### Клінічні дослідження

- Эффективность церебролизина в лечении больных с малыми  
гипертензивными супратенториальными внутримозговыми  
кровоизлияниями: по результатам рандомизированного  
тройного слепого плацебо-контролируемого исследования  
М.Ю. Максимова, В.В. Брюхов, С.Л. Тимербаева и др. . . . . 56

### Дайджест

- Статины в первичной профилактике  
сердечно-сосудистых заболеваний . . . . . 12

**Журнал**  
**«Практична ангіологія» —**  
**междисциплинарный**  
**подход к проблемам**  
**сосудистой патологии**

- кардиологам
- неврологам
- эндокринологам
- врачам общей практики



**По вопросам приобретения**  
**дисков обращайтесь:**  
**Телефон: (044) 585-61-21**  
**e-mail: pm@health-ua.com**

**Учредитель**  
ООО «ОИРА «Здоровье Украины»

**Издатель**  
ООО «ОИРА «Здоровье Украины»

**Генеральный директор**  
Игорь Иванченко

**Медицинский консультант**  
Валерий Кидонь

**Директор**  
Галина Липелис  
lipelis@health-ua.com

**Шеф-редактор**  
Владимир Савченко  
Savchenko@id-zu.com

**Начальник редакционного отдела**  
Алла Горбань  
Gorban@id-zu.com

**Медицинский редактор**  
Константин Кремец

**Литературный редактор/корректор**  
Маргарита Малашкевич

**Дизайн/верстка**  
Александр Воробьев

**Менеджер по рекламе**  
Татьяна Рудич  
Rudich@id-zu.com

**Отдел распространения**  
(044) 223-3196  
podpiska@health-ua.com

Регистрационное свидетельство  
КВ №10332 от 30. 08. 2005

Подписано в печать 07. 07. 2009  
Печать – Частное Предприятие  
«Р.К. Майстер-принт»  
04074, г. Киев, ул. Шахтерская, 5  
Подписной индекс – 94976

**Тираж 10000 экз.**

Редакция может публиковать материалы, не разделяя точки зрения авторов.  
За достоверность фактов, цитат, имен, географических названий и иных сведений отвечают авторы. Статьи с пометкой \*\*\* публикуются на правах рекламы.  
Ответственность за содержание рекламных материалов несет рекламодатель. Перепечатка материалов допускается только с разрешения редакции.  
Рукописи не возвращаются и не рецензируются.  
Защищено авторским правом.

**Адрес редакции:**  
04123, г. Киев,  
ул. Светлицкого, 35 А, 2-й этаж  
Тел./факс: (044) 587-50-42,  
587-50-43

# Редакційна колегія

**Денисюк Виталий Иванович**

Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 3 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова

**Дзяк Георгий Викторович**

Академик АМН Украины, д.м.н., профессор, ректор Днепропетровской государственной медицинской академии (г. Днепропетровск)

**Долженко Марина Николаевна**

Д.м.н., профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последилового образования им. П.Л. Шупика (г. Киев)

**Кобалава Жанна Давидовна**

Д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов (г. Москва)

**Кулик Любомир Владимирович**

К.м.н., руководитель Львовского центра сердечной хирургии (г. Львов)

**Маньковский Борис Никитович**

Д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики и лечения сахарного диабета Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины (г. Киев)

**Митченко Елена Ивановна**

Д.м.н., профессор, руководитель отдела дислипидемий Национального научного центра «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» (г. Киев)

**Мищенко Тамара Сергеевна**

Д.м.н., профессор, руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга Института неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, главный невролог МЗ Украины (г. Харьков)

**Московко Сергей Петрович**

Д.м.н., заведующий кафедрой нервных болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова (г. Винница)

**Никольников Павел Иванович**

Д.м.н., заведующий отделом хирургии сосудов Института хирургии и трансплантологии АМН Украины (г. Киев)

**Панькив Владимир Иванович**

Д.м.н., профессор, заведующий отделом профилактики эндокринных заболеваний Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины (г. Киев)

**Пархоменко Александр Николаевич**

Д.м.н., профессор, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии Национального научного центра «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» (г. Киев)

**Сиренко Юрий Николаевич**

Д.м.н., профессор, руководитель отдела артериальной гипертензии Национального научного центра «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» (г. Киев)

**Тронько Николай Дмитриевич**

Член-корреспондент НАН и АМН Украины, д.м.н., профессор, директор Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко (г. Киев)

**Фонякин Андрей Викторович**

Д.м.н., руководитель лаборатории кардионеврологии Научно-исследовательского института неврологии РАМН (г. Москва)

**Яворская Валентина Алексеевна**

Д.м.н., профессор кафедры невропатологии и нейрохирургии Харьковской медицинской академии последилового образования (г. Харьков)

О.Н. Ковалева, С.В. Виноградова,  
Харьковский национальный медицинский университет

# Антиатерогенные эффекты телмисартана

Окончание. Начало в «Практичній ангіології» № 3-4 (22-23), 2009.

## Противовоспалительные эффекты телмисартана

Противовоспалительные эффекты ТС связаны как со способностью блокировать рецепторы  $AT_1R$ , так и активировать рецепторы  $PPAR\gamma$  и  $PPAR\alpha$ .

### Противовоспалительное и антиатерогенное действие $PPAR$

$PPAR$  экспрессируются в макрофагах, Т- и В-лимфоцитах и эндотелиальных клетках, что в совокупности вносит вклад в воспалительные и иммунные реакции. Активация  $PPAR$  наиболее эффективно снижает хронические воспалительные процессы и в меньшей степени влияет на острое воспаление [55]. Противовоспалительные эффекты  $PPAR$  реализуются через взаимодействие с транскрипционными факторами, такими как ядерный фактор каппа В ( $NF-\kappa B$ ), передатчики сигнала и активаторы транскрипции ( $SSAT$ ), ядерный фактор активированных Т-лимфоцитов ( $NF-AT$ ), протеин, связывающийся с энхансером  $CAAT$  ( $C/EBP$ ) и активатор протеин 1 ( $AP-1$ ). Эти взаимодействия ингибируют экспрессию большинства провоспалительных цитокинов, хемокинов и энзимов. Другой механизм, с помощью которого  $PPAR$  реализуют провоспалительные эффекты, связан с секвестрацией коактиваторов и корепрессоров факторов транскрипции. Так,  $PPAR\alpha$  и  $C/EBP\beta$  конкурируют за связь с коактиватором протеина 1, взаимодействующего с глюкокортикоидным рецептором/фактором посредником транскрипции ( $GRIP-1/TIF$ ) и подавляют экспрессию воспалительных генов [55].

$PPAR\alpha$  не только влияет на метаболизм и транспорт липидов, окисление ЖК и гомеостаз глюкозы, но также проявляет противовоспалительные эффекты. Эти эффекты связаны с ингибированием провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и белков экстрацеллюлярного матрикса или со стимуляцией продукции противовоспалительных молекул. В целом,  $PPAR\alpha$  снижает выработку провоспалительных цитокинов, что ограничивает воспалительные реакции и атерогенез. Предполагают, что пути, опосредованные  $PPAR\alpha$ , ингибируют инициацию и прогрессирование атеросклероза, особенно связанные с ним воспалительные ответы [9, 55].

Экспрессия  $PPAR\gamma$  обнаружена в сосудах, в том числе эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках (ГМК), а также в моноцитах/макрофагах. Лиганды  $PPAR\gamma$  оказывают различное влияние на эти клетки, проявляя антиатерогенное

действие. В эксперименте на животных лиганды  $PPAR\gamma$  уменьшали атеросклеротическое поражение и гиперплазию интимы. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что различные агонисты  $PPAR\gamma$  уменьшают воспаление и прогрессирование атеросклероза [55]. Агонисты  $PPAR\gamma$  снижали экспрессию  $CD36$ , что сопровождалось уменьшением захвата окисленных липопротеинов и торможением развития атеросклероза. Активация глитазонами  $PPAR\gamma$  подавляла продукцию моноцитами/макрофагами воспалительных цитокинов, в том числе молекул адгезии, фактора некроза опухоли  $\alpha$  ( $ФНО-\alpha$ ), интерлейкина (ИЛ)  $1\beta$ , индуцибельной  $NO$  синтазы ( $iNOS$ ) и желатиназы В. Кроме того,  $PPAR\gamma$  индуцируют  $LXR\alpha$ , стимулируя таким образом  $ABCA1$ -зависимый выход ХС из макрофагов, с чем связан антиатерогенный эффект лигандов  $PPAR\gamma$ . В клинических исследованиях глитазоны снижали уровень циркулирующих маркеров воспаления, таких как  $ФНО-\alpha$ , металлопротеиназы ( $MMP$ )-9,  $MCP-1$ , матриксного растворимого лиганда  $CD40$ ,  $CRP$  и количество лейкоцитов. Эти исследования показывают, что  $PPAR\gamma$  ингибирует активацию макрофагов, а синтетические лиганды  $PPAR\gamma$  оказывают противовоспалительное и антиатерогенное действие [55].

### Роль $AT_1R$ в воспалении и атерогенезе

В современных исследованиях установлена тесная связь между АГ и воспалением. Показано, что у пациентов с эссенциальной АГ и у животных с индуцированной АГ повышен уровень маркеров воспаления, таких как  $CRP$ , ИЛ-6, ИЛ-1,  $ФНО-\alpha$ , хемоаттрактант моноцитов протеина 1 ( $MCP-1$ ), молекулы 1 внутриклеточной адгезии ( $ICAM-1$ ) и молекулы 1 адгезии клеток сосудов ( $VCAM-1$ ), что связано с активацией системы  $NF-\kappa B$  [28].

Помимо регуляции тонуса сосудов,  $AT-II$  играет важную роль в реакциях воспаления. Так, инфильтрованные макрофаги, которые экспрессируют высокое количество АПФ, вносят вклад в выработку и аккумуляцию  $AT-II$  в области ишемии миокарда после экспериментального инфаркта миокарда (ИМ) [28]. Уровень  $AT-II$  в интиме-мидии сосудов в местах атеросклеротического поражения снижался параллельно с уменьшением инфильтрации макрофагов в процессе регрессии экспериментального атеросклероза. Моноциты периферической крови пациентов с АГ под действием  $AT-II$  активированы и вырабатывают повышенное количество ИЛ- $1\beta$  по сравнению со здоровыми лицами.  $AT-II$  индуцирует активацию  $NF-\kappa B$ ,

запуская продукцию таких воспалительных цитокинов, как ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , и стимулирует MCP-1. В ГМК AT-II усиливает продукцию анионов O<sub>2</sub> и нарушает расслабление сосудов [28]. Большинство известных эффектов AT-II, вовлеченных в воспалительный ответ, реализуются через рецепторы AT<sub>1</sub>R, в то время как рецепторы AT<sub>2</sub>R участвуют в регенерации тканей, процессах репарации и противовоспалительных реакциях.

#### Данные экспериментальных и клинических исследований ТС

В исследовании Kaschina et al. на крысах показано, что ТС снижал уровень MMP3, катепсина D, NF- $\kappa$ B, ФНО- $\alpha$ , трансформирующего ростового фактора (TGF) 1 $\beta$ , каспазы 3, p53 и белков лигандов FAS, а также уровень хемоаттрактанта моноцитов протеина 1 [25].

Link et al. в проспективном двойном слепом исследовании изучали влияние ТС на маркеры воспаления у пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС) [29]. ТС применялся в суточной дозе 40 мг в течение 12 недель у 21 больного, такое же число пациентов принимали плацебо. Показано, что ТС достоверно снижал уровень экспрессии лимфоцитами провоспалительного интегрина  $\beta_2$  MAC-1. Дополнительно провели исследование на культуре лимфоцитов человека, которые обрабатывали AT-II. Влияния AT-II на экспрессию интегрина  $\beta_2$  MAC-1 не отмечено, в то время как ТС дозозависимо ингибировал его экспрессию как в присутствии, так и в отсутствие AT-II. Авторы заключили, что данный эффект ТС не опосредован AT<sub>1</sub>R [29].

В исследовании Koulouris et al. ТС применяли у 37 пациентов с СД 2-го типа без ИБС [27]. Показано достоверное снижение уровня CRP и ХС окисленных ЛПНП ( $p < 0,001$ ).

В исследовании Chujo et al. при применении ТС у больных АГ и ожирением I ст. (в том числе у 14 пациентов с МС) в течение 24 недель достоверно снижался уровень ИЛ-6 плазмы – с  $2,26 \pm 0,27$  до  $1,60 \pm 0,14$  пкг/мл,  $p < 0,01$ . Уровень CRP имел тенденцию к снижению ( $p = 0,055$ ) [7]. В работе Miura et al. также отмечается снижение уровня CRP при применении ТС [34].

Показано, что в культуре микроваскулярных эндотелиальных клеток ТС снижал уровень CRP путем уменьшения экспрессии рецептора AGE, опосредованного PPAR $\gamma$  [60]. ТС подавлял экспрессию рецептора AGE (RAGE) как на уровне мРНК, так и белка, которая восстанавливалась применением ингибитора PPAR $\gamma$ . Кроме того, ТС ингибировал экспрессию мРНК моноцитарного хемоаттрактанта протеина-1, внутриклеточной молекулы адгезии-1 и эндотелиального фактора роста сосудов при экспозиции эндотелиальных клеток продуктами AGE. Ось AGE-RAGE играет центральную роль в патогенезе диабетической микроангиопатии. Поэтому, как отмечают авторы, ТС может действовать как противовоспалительный агент и выполнять защитную функцию при этой патологии [57].

Рядом экспериментальных и клинических исследований показан ренопротекторный эффект ТС, в частности при диабетической нефропатии. В исследовании Matsui et al. показано, что взаимодействие AGE с их рецепторами RAGE играют главную роль в патогенезе диабетической нефропатии. В этом заболевании

также задействован переговорный механизм между системой AGE-RAGE и AT-II. ТС снижал экспрессию мРНК RAGE, ингибировал образование супероксида и экспрессию гена MCP-1 в мезангиальных клетках [33]. Эти процессы блокировались ингибитором PPAR $\gamma$  GW9662. Кандесартан не подавлял индуцированную AGE продукцию супероксида. ТС и антиоксидант N-ацетилцистеин полностью ингибировали индуцированную AGE избыточную выработку мезангиальными клетками MCP-1. Таким образом, ТС ингибирует сигналы AGE к экспрессии MCP-1 мезангиальными клетками, снижая экспрессию гена RAGE и соответствующий оксидативный стресс посредством активации PPAR $\gamma$ . Авторы считают, что ТС может играть защитную функцию при диабетической нефропатии [33].

В исследовании Yao et al. показано, что ТС ингибировал индуцированную TGF- $\beta$  экспрессию актина- $\alpha$  ГМК и секрецию коллагена IV мезангиальными клетками [58]. Антагонист PPAR $\gamma$  GW9662 блокировал ингибирующий эффект ТС на индуцированный TGF- $\beta$  гломерулосклероз мезангиальных клеток. Авторы предполагают, что ТС может быть мощным защитным средством при диабетической нефропатии и почечной патологии, вызванной АГ [58].

В работе Takahashi et al. на крысах со спонтанной АГ (индуцированной L-NAME – ингибитором NOS) изучалось влияние применения ТС в высокой дозе (3 мг/кг/сут), спиронолактона (100 мг/кг/сут) и комбинированной терапии (ТС 1 мг/кг и спиронолактон 100 мг/кг/сут) в течение 3 недель на предупреждение поражения почек [51]. Показано, что на данной модели АГ ингибиторы АПФ и сартаны предупреждают развитие тяжелого гипертензивного нефросклероза. У крыс, получавших ТС и комбинированную терапию, уровень TGF- $\beta_1$  был существенно снижен, в то время как в группе спиронолактона достоверного снижения не наблюдалось. TGF- $\beta_1$  является цитокином, который ингибирует миграцию и пролиферацию клеток сосудов, с одной стороны, с другой – усиливает продукцию фиброзу тканей сердечно-сосудистой системы и почек [11, 42]. Известно, что AT-II стимулирует продукцию TGF- $\beta_1$ . Снижение уровня мРНК TGF- $\beta_1$  может быть также опосредовано активацией ТС PPAR $\gamma$ , поскольку показано, что пиоглитазон снижал экспрессию TGF- $\beta_1$  и уменьшал поражение почек у диабетических крыс [40]. Takahashi et al. показали, что моно- и комбинированная терапия ТС достоверно увеличивала уровень мРНК PPAR $\gamma$  в кортикальных тканях почек и уменьшала периваскулярный фиброз и инфильтрацию клеток [51]. Авторы полагают, что механизмы обнаруженной ренопротекции связаны с противовоспалительным и антифиброзным действием активации PPAR $\gamma$  и супрессии TGF- $\beta_1$ .

В исследовании Yano et al. применение ТС у пациентов с МС сопровождалось снижением микроальбуминурии (с 28,1 до 18,9 мг/г;  $p = 0,001$ ) и уровня CRP (с 0,77 до 0,60 мг/л;  $p = 0,022$ ) [56].

Jung et al. изучали влияние ТС на течение экспериментальной внутричерепной геморрагии у нормотензивных крыс [23]. ТС уменьшал размер геморрагии, отек мозга и количество воспалительных или апоптотических клеток в перигематомной области. ТС индуцировал

экспрессию эндотелиальной NOS (eNOS) и PPAR $\gamma$ , уменьшал окислительный стресс, апоптотические сигналы и экспрессию ФНО- $\alpha$  и циклооксигеназы-2 (COX-2).

В ряде исследований показано влияние ТС на функцию макрофагов. Современные исследования свидетельствуют, что транскрипционный каскад, идущий через PPAR $\gamma$  и печеночные рецепторы X (LRX), важен для внутриклеточного гомеостаза ХС в макрофагах, а активация PPAR $\gamma$  ведет к усилению экспрессии LRX $\gamma$ , что в свою очередь трансктивирует гены-мишени [5]. Усиливается экспрессия связывающего АТФ кассетного транспортера А1 (ABCA1) [5] и G1 (ABCG1) [37], а также сквенджер-рецепторов класса В типа 1 (SR-B1) [6], что сопровождается усилением выхода ХС из макрофагов [37, 54]. Утрата макрофагами способности к экспрессии PPAR $\gamma$ , LRX, ABCA1, ABCG1 и SR-B1 ускоряет прогрессирование атеросклероза, а применение лигандов PPAR $\gamma$  и LRX тормозит этот процесс [1, 5].

Накава et al. на культуре клеток ТНР-1 изучали влияние ТС на выход ХС из макрофагов [38]. Показано, что ТС дозозависимо усиливал экспрессию макрофагами ABCA1 и ABCG1, а также SR-B1. Стимулированная ТС экспрессия этих генов регулировалась активацией PPAR $\gamma$  как зависимо, так и независимо от LRX $\alpha$  и сопровождалась увеличением продукции соответствующих белков и усилением опосредованного аполинпротеином А-1 (apoA-1) и ЛПВП выхода ХС из макрофагов.

Увеличение уровня мРНК ABCA1, вызванное применением ТС или пиоглиазона, практически полностью опосредуется PPAR $\gamma$ -LRX. Регуляция экспрессии ABCG1 может происходить как с участием LRX, так и без, а экспрессия мРНК SR-B1 реализуется независимо от LRX [38].

В исследовании [6] отмечено влияние PPAR $\gamma$  на регуляцию экспрессии SR-B1 макрофагами в участках атеросклеротического повреждения, а в работе [31] активация PPAR $\gamma$  усиливала экспрессию SR-B1 в печени.

В работе Schurr et al. показано влияние активаторов PPAR $\gamma$  ТС и пиоглиазона на регуляцию экспрессии ABCA1 и ABCG1 в культуре клеток 3T3-L1 адипоцитов мыши [47]. Препараты по-разному влияли на экспрессию ABCA1 (пиоглиазон не влиял, а ТС снижал) и ABCG1 (пиоглиазон снижал, а ТС не влиял). Как видно из этих экспериментов, ТС на разных клеточных моделях действует по-разному, что может быть связано с влиянием различных кофакторов.

В исследовании Walcher et al. изучали влияние различных агонистов PPAR $\gamma$  на миграцию CD4 $^{+}$  лимфоцитов – важную начальную ступень атерогенеза [53]. CD4 $^{+}$  лимфоциты экспрессируют как АТ $_1$ R, так и PPAR $\gamma$ . Стимуляция клеток стромальным клеточным фактором SDF-1 сопровождается усилением их миграции в  $4,1 \pm 3,1$  раза. Предварительная обработка клеток ТС дозозависимо уменьшала этот эффект. Три различных агониста PPAR $\gamma$  – розиглиазон, пиоглиазон и GW1929 – оказывали такой же эффект, в то время как эпросартан, не активирующий PPAR $\gamma$ , не оказывал влияния на хемокиндуцированную миграцию лимфоцитов. Показано, что влияние ТС на миграцию CD4 $^{+}$  лимфоцитов опосредовано ранним ингибированием индуцированной хемокином активности фосфатидилинозитол-3-киназы. На более поздних стадиях

ТС ингибирует образование F-актина и внутриклеточную транслокацию молекулы адгезии 3. Авторы установили, что обнаруженный эффект ТС определяется его влиянием на PPAR $\gamma$ , а не блокадой АТ $_1$ R [53].

Blesing et al. в эксперименте на мышах, дефицитных по apoE, изучали влияние ТС и рамиприла на прогрессирование атеросклеротического поражения артерий [4]. Показано, что применение ТС в большей степени уменьшало атеросклеротическое повреждение (на 38%) по сравнению с рамиприлом (на 18%). Признаки нестабильности бляшки, такие как частота геморрагий внутри бляшки и величина некроза в группе, получавшей ТС, были значительно менее выраженными. Более того, у мышей, получавших ТС, уменьшалось количество макрофагов, снижалась экспрессия гена раннего роста 1 (Egr-1) и уменьшалась ДНК-связывающая активность NF- $\kappa$ B в аорте. Исследования *in vitro* на макрофагах мышей показали усиление промоторной активации PPAR $\gamma$ . После обработки ТС снижалась активность таких генов-мишеней PPAR $\gamma$ , как iNOS, NF- $\kappa$ B и Egr-1. Таким образом, антиатерогенный эффект ТС может быть связан со снижением активности таких провоспалительных транскрипционных факторов, как NF- $\kappa$ B и Egr-1, опосредованным PPAR $\gamma$  [4].

В исследовании Nagai et al. на клеточных моделях изучали влияние ТС на продукцию воспалительных факторов [36]. Показано, что ТС достоверно снижал уровень ICAM-1 и MCP-1 в эндотелиальных клетках и VEGF и ИЛ-6 – в макрофагах. При этом индуцированное ТС снижение уровня ICAM-1 и MCP-1 в эндотелиальных клетках и ИЛ-6 в макрофагах было обратимым при одновременном применении антагонистов PPAR $\gamma$ , что указывает роль активации PPAR $\gamma$  в данном эффекте ТС [36]. В исследовании Yue et al. на модели реперфузии ишемии миокарда также показано, что активация PPAR $\gamma$  улучшала функцию сердца путем ингибирования экспрессии ICAM-1 и MCP-1 и инфильтрации лейкоцитов [62].

В исследовании Cianchetti et al. изучали противовоспалительные и антиоксидантные свойства ТС на культуре эндотелиальных клеток пупочной вены [8]. Воспаление эндотелия сопровождается усилением индуцированной ФНО- $\alpha$  экспрессии VCAM-1 и ICAM-1 и гибелью клеток, вызванной H $_2$ O $_2$ . Показано, что блокаторы АТ $_1$ R ТС и PDTC снижали стимулированную ФНО- $\alpha$  экспрессию VCAM-1. При этом агонисты или антагонисты PPAR $\gamma$  не влияли на этот эффект ТС. Оба блокатора АТ $_1$ R подавляли индуцированную АТ-II гибель клеток, но только ТС снижал гибель клеток, индуцированную H $_2$ O $_2$ . ТС селективно элиминировал гидроксильные радикалы, не влияя на радикалы пероксида и пероксинитрита.

В эксперименте Usui et al. на мышах изучали влияние блокады АТ $_1$ R на васкуляризацию роговицы. Показано, что применение ТС уменьшало инфильтрацию макрофагов и площадь неоваскуляризации (на 70%). Антагонисты PPAR $\gamma$  частично, но достоверно снимали супрессивный эффект ТС на индукцию васкуляризации роговицы. Применение ТС достоверно ингибировало экспрессию факторов воспаления VEGF, MCP-1, IL-6 и ICAM-1 [52].

Kobayashi et al. изучали влияние ТС на ремоделирование сердца в эксперименте на солечувствительных

гипертензивных крысах линии Dahl [26]. Авторы показали, что кардиопротекторное действие ТС может быть частично обусловлено улучшением эндотелиальной функции, нарушение которой связано с оксидативным стрессом, PPAR $\gamma$ -eNOS и Rho-киназным путем [26].

В исследовании Ikejima et al. изучали влияние ТС и кандесартана на эндотелиальную функцию и атерогенез у кроликов с генетически обусловленной гиперлипидемией [20]. Защитный эффект препаратов на эндотелий оценивался по уровню продукции оксида азота, индуцированной ацетилхолином, уровню нитротирозина (продукта супероксида и NO) сосудов. ТС увеличивал продукцию NO, индуцированную ацетилхолином (на 5,5 нмоль/л больше, чем в контроле). Концентрация нитротирозина в контроле была достоверно выше, чем в группе ТС или кандесартана. Самый низкий уровень нитротирозина был в группе ТС. Гистологическое исследование торакальной аорты показало, что площадь атеросклеротического поражения в группе ТС была достоверно ниже, чем в группе кандесартана или в группе, в которой ТС применялся вместе с антагонистом PPAR $\gamma$  GW9662. Таким образом, ТС может влиять на биодоступность NO и атерогенез путем, опосредованным PPAR $\gamma$  [20].

Shao et al. на культуре мезангиальных клеток изучали влияние AT-II и ТС на оксидативный стресс [48]. ТС уменьшал оксидативный стресс, вызванный пероксидом водорода. Применение ТС уменьшало экспрессию ингибитора-1 активатора плазминогена (PAI-1), которая усиливается при оксидативном стрессе. ТС не влиял на уровень экспрессии антиоксидантных ферментов, таких как каталаза или глутатионпероксидаза. По мнению авторов, эти эффекты ТС не связаны с PPAR $\gamma$ , а могут определяться его липофильной и антиоксидантной структурой [48].

В работе Clemenz et al. отмечено, что ТС обладает свойствами агониста PPAR $\alpha$  [9]. Телмисартан является слабым агонистом PPAR $\alpha$  *in vitro* и индуцирует экспрессию PPAR $\alpha$  *in vivo* и *in vitro*. В исследованиях *in vivo* телмисартан индуцировал опосредованную PPAR $\alpha$  регуляцию генов, участвующих в окислении ЖК в печени, что дало основания предположить, что этот эффект реализуется на уровне печени [9].

В исследовании Fujita et al. в эксперименте на крысах изучалось влияние ТС на развитие неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) [16]. ТС, но не валсартан заметно уменьшал стеатоз, воспаление и фиброз печени. Пиоглитазон и ТС в одинаковой степени корректировали эти параметры, однако только ТС существенно уменьшал количество подкожного и висцерального жира. Авторы считают, что ТС может быть препаратом первой линии для лечения пациентов с НАСГ [16].

#### Антипролиферативные эффекты телмисартана

Ряд последних исследований свидетельствуют о том, что ТС влияет на процессы пролиферации клеток. Venson et al. изучали способность ряда сартанов ингибировать пролиферацию ГМК сосудов и фибробластов сердца в культуре клеток [3]. Показано, что кандесартан, эпросартан и ирбесартан оказывали незначительное влияние или вообще не оказывали на пролиферацию клеток. Только ТС дозозависимо и обратимо ингибировал

пролиферацию ГМК сосудов и фибробластов сердца на 50-70% ( $p < 0,05$ ), а также достоверно тормозил повышение уровня циклина D1 и клеточную пролиферацию, индуцированную ростовым фактором тромбоцитов и инсулином. Антипролиферативные эффекты ТС наблюдались также в клетках яичников китайского хомячка, для которых характерна функциональная недостаточность рецепторов AT-II, а также в ГМК сосудов человека, обработанных антагонистом PPAR $\gamma$  GW9662. Авторы отмечают, что эти эффекты ТС наблюдались при концентрациях препарата, которые достигаются в плазме при его пероральном применении в обычных дозах. Механизмы этого эффекта требуют дальнейшего изучения. По мнению авторов, они не ограничиваются блокированием AT $_1$ R или активацией PPAR $\gamma$  [3].

Yokoyama et al. ТС применяли у 64 пациентов, перенесших стентирование коронарных сосудов после ИМ, в суточной дозе 20-40 мг в течение 6 месяцев [59]. Другая группа пациентов ( $n = 60$ ) применяла эналаприл в суточной дозе 2,5-5 мг. В группе пациентов, получавших ТС, процент стеноза коронарной артерии был достоверно меньше, чем в группе эналаприла ( $26,7 \pm 18,6\%$  против  $38,0 \pm 23,9\%$ ,  $p = 0,004$ ). Уменьшение просвета коронарной артерии в группе ТС также было достоверно меньше, чем в группе эналаприла ( $0,97 \pm 0,48$  мм против  $1,19 \pm 0,68$  мм,  $p = 0,039$ ). Таким образом, ТС не только хорошо переносился пациентами с острым ИМ, но также уменьшал пролиферацию ткани неоинтимы после коронарной ангиопластики, что было достоверно более выражено по сравнению с эналаприлом [59].

Влияние ТС на пролиферацию клеток привлекли внимание онкологов. В ряде исследований показано, что ТС ингибирует пролиферацию раковых клеток, в то время как другие сартаны не оказывали такого эффекта [17, 22].

Таким образом, ТС обладает противовоспалительными и антипролиферативными свойствами, а также способностью блокировать рецепторы AT $_1$ R и активировать рецепторы PPAR $\alpha$  и PPAR $\gamma$ , что вносит вклад в антиатерогенный эффект препарата. Кроме того, эти свойства ТС в совокупности с его способностью корректировать ИР обеспечивают эффективность препарата в лечении и предупреждении развития диабетической нефропатии и НАСГ.

#### Заключение

Таким образом, телмисартан проявляет антиатерогенные свойства, связанные с его способностью корректировать нарушения обмена липидов и глюкозы, ИР, снижать оксидативный стресс и уровень маркеров воспаления, а также с антипролиферативным действием. Эти эффекты связаны с двойным действием телмисартана – способностью блокировать рецепторы AT $_1$ R и активировать рецепторы PPAR $\alpha$  и PPAR $\gamma$ , что выгодно выделяет его из других сартанов. Противовоспалительные свойства ТС в совокупности с его способностью корректировать ИР обеспечивают также эффективность препарата в предупреждении развития и лечении диабетической нефропатии и неалкогольного стеатогепатита.

Список литературы находится в редакции.

И.Д. Стулин, Ю.Б. Белоусов, А.Ю. Васильев, Г.И. Стулин, Н.В. Лочан, Н.В. Лысейко, Д.С. Солонский, А.Г. Сазонова, М.В. Сулейманова, М.Т. Мацкеплишвили, ЛФ МГМСУ, г. Москва

## Как улучшить распознавание атеросклероза сонных артерий у так называемых бессимптомных пациентов в условиях рядовой клинической больницы?\*

**В** 1997 г. был опубликован чрезвычайно интересный обзор профессора А. Сумарокова, посвященный проблеме распространенности, выявления и динамики развития атеросклероза сонных артерий (АСА). Доминантой этой статьи являлось утверждение о практически бессимптомном течении АСА, особенно его ранних стадий, когда, по мнению автора, только дуплексное исследование поставит верный диагноз. Эта позиция нашла свое отражение в интригующем названии – «Немая патология».

Подобную точку зрения о малодоступной для ангионевролога возможности клинической диагностики не только дебютных, но и развившихся стадий каротидной недостаточности разделяют и другие исследователи. Наибольшие пессимисты даже называют АСА или каротидную болезнь «молчащей смертью» и уповают лишь на методы ультразвуковой ангиографии в качестве единственного неинвазивного приема своевременного выявления АСА.

Так ли драматично складывается ситуация на сегодняшний день или в распознавании АСА наметились позитивные тенденции?

Изучение сосудистой системы животных и человека сначала эмпирическое, а затем наукообразное началось с незапамятных времен. Подтверждением тому являются многочисленные находки археологов – наскальные рисунки первобытных наших предков нередко отображали ситуации, связанные с кровотечением из поврежденных сосудов. Сонной артерии (СА) уготавливалась наиболее драматичная судьба – от кинжального прокола на древнегреческом манускрипте «Царский удар» до фонтанирующего каротидного кровотечения на известной фреске – святой Георгий, побеждающий дракона.

Некоторые историки медицины полагают, что своим названием сонная артерия обязана тонкому клиническому наблюдению – когда вслед за интенсивным надавливанием на каротидный синус у некоторых пациентов наступало расслабление, напоминающее сон. Со времен Гиппократ и Авиценны клиническая медицина явила поразительные примеры врачебного искусства при изучении сосудистого статуса больного. Лишенные каких-либо «инструментальных премудростей» наши гениальные предшественники доводили до совершенства приемы физикального обследования. Достаточно хотя бы привести блистательное стихотворное описание Ибн-Синной 26 видов пульса, характерных для разной патологии и состояния больного (поэма «Урджуза», 1020 г.).

### Клинические методы диагностики АСА

#### Осмотр

Естественно, что визуально ни уплотнение, ни стеноз СА определить невозможно. Но ведь существует иная, как бы противоположная закупорке патология, также обусловленная атеросклерозом, – это аневризма СА. Именно выпячивание сосуда, по-видимому, и имел в виду Авиценна в двустийше «когда сосуд стремится вон из тела – подумать о разрыве можно смело».

Усиление пульсации над проекцией предполагаемых аневризматических расширений описываются во многих руководствах, но при этом подавляющее большинство авторов основное внимание уделяют аневризмам сердца, брюшной аорты, подвздошной артерии. В литературе же, касающейся ангионеврологии, к сожалению, осмотру области шеи на предмет определения каких-либо необычных пульсаций уделяется едва ли не один-два абзаца.

Пожалуй, чаще других в этом свете упоминается феномен «пляски каротид». Однако при пристрастном рассмотрении оказывается, что это лишь красочная метафора, не имеющая непосредственного отношения к СА. В действительности, своеобразная «мерцающая» пульсация может наблюдаться в проекции СА. Однако ее происхождение вовсе не связано с каротидной патологией, а обязано своим происхождением легочной гипертензией и полнокровию глубоких и поверхностных яремных вен у больных с недостаточностью «правого» сердца.

В то же время существует физиологический феномен, связанный с видимым преобладанием пульсации в правой надключичной ямке у 20% здоровых людей, находящихся в горизонтальном положении.

Поскольку при этом приблизительно у четверти из указанных людей описанная разница слишком очевидна, требуется исключить аневризму правой подключичной или общей сонной артерии (ОСА).

В 1983 г. с помощью клинко-инструментального исследования (осмотр, пальпация, аускультация, термография, ультразвуковые методы исследования) мы [1] описали новый клинический признак асимметричной пульсации в надключичной области здоровых людей, обусловленный физиологической асимметрией яремных вен с увеличением луковицы правой из них на 3–8 мм. Выраженная разница в колебаниях правой супраключичной поверхности шеи связана не только с разным диаметром яремных вен, но и значительно более высокой

\* Труды I Национального конгресса «Кардионеврология», Москва, 2008.

объемной скоростью потока по правой яремной вене, расположенной ближе к «правому» сердцу, принимающей венозную кровь от обоих полушарий мозга через анастомоз от левой яремной вены.

Несмотря на столь убедительные доводы в пользу «венозного» происхождения указанного феномена, в случаях особенно выраженной асимметричной пульсации необходимо пощупать и послушать эту зону, чтобы не пропустить возможную аневризму ОСА или надключичной артерии. В случае типичного венозного происхождения асимметрии никакого пальпаторного и аускультативного впечатления не создается, поскольку в венах нет мышечной стенки. В этом случае артериальная патология исключается.

Напротив, в наблюдениях с возможной резкой «различной» на ощупь пульсацией с характерным грубым шумом при аускультации диагноз артериальной аневризмы почти несомненен.

Памятуя об атеросклерозе как о системном поражении, некоторые ангиологи, в том числе и мы, обращают внимание на иные визуальные признаки. Это наличие ксантом, особенно на коже века, ранняя морщинистость, «сенильная» пигментация и кератомы. Зачастую указанные симптомы сочетаются с наличием старческой дуги вокруг зрачка. В последние годы многие ангионеврологи и окулисты выделяют синдром ишемии передней камеры глаза, характерный для выраженных стенозов СА, при котором кроме упомянутого атероматоза век и arcus senilis при освещении глаза фиксируется депигментация и неоваскуляризация зрачка с феноменом «красной радужки», синдромом Горнера и возможным помутнением хрусталика.

Таким образом, мы видим, что общий атеросклероз и в том числе АСА может сопровождаться рядом заметных опытного глазу клинических признаков.

### Пальпация СА

Хотя некоторые исследователи упоминают пальпацию СА как непременный атрибут ангионеврологического осмотра, все же, на наш взгляд, данному клиническому приему не уделяется достаточного внимания. Возможно, это связано с тем, что авторы полагают, что при стенозе или закупорке СА ее пульсация ослаблена.

В подавляющем большинстве клинических примеров больных с каротидной недостаточностью констатацией асимметричной или отсутствующей пульсации и ограничиваются сведения о наличии атеросклероза сосуда. Значительно реже указываются степень уплотнения и, совсем в единичных случаях, описываются такие феномены, как усиленный толчок («клик») или симптом журчания при незначительном надавливании на пальпируемую бляшку. За последние годы рядом ученых убедительно доказано, что депозиты кальция встречаются уже на ранних стадиях атеросклеротического процесса и, стало быть, в ряде случаев эти уплотнения могут быть определены клинически. Тем не менее, большинство неврологов либо вообще не используют ощупывание СА или ограничиваются пальпацией ОСА.

Значительно реже оцениваются биение ветвей наружной сонной артерии, хотя еще в 1957 г. С. Fisher описал 2 абсолютно разных варианта изменения амплитуды сокращений ветвей наружной сонной артерии при закупорке гомолатеральной каротиды [2, 4]. Если тромбоз ОСА, прекращающий поступление крови в соответствующую бифуркацию, приводит к исчезновению пульсации

височной артерии, то значительно чаще встречающийся субтотальный стеноз устья внутренней сонной артерии усиливает кровоток по гомолатеральной наружной СА. В таких случаях явное усиление пульсации височной артерии на стороне поражения внутренней сонной артерии свидетельствует о коллатеральном перетоке в глазничную артерию по гипертрофированной височной бранше.

Вышеизложенное, вероятно, подтверждает наше предположение о недооценке значимости пальпаторного исследования каротид, тем более что специалистам по ультразвуковой диагностике приходится прибегать к этому приему ежедневно.

Более того, полновесная ультразвуковая доплерография (УЗДГ) и транскраниальное доплеровское (ТКД) исследование подразумевает осуществление поэтапных компрессий различных экстракраниальных сегментов СА, при кратковременном пережатии которых в ряде случаев четче ощущается наличие, форма и плотность включений в сосудистую стенку.

### Аускультация СА

Этому физикальному способу диагностики атеросклероза СА уделяется больше внимания. В частности, большинство ангионеврологов полагают наличие шума bruit над проекцией СА существенным поводом для исключения стенозирующего поражения каротид независимо от выраженности других клинических проявлений. Описываются наиболее удобные, по мнению некоторых авторов, конструкции стетоскопа, в частности удлиненная воронкообразная головка bell-type предпочитается уплощенной diaphragm-type.

Spenser (1987) [3] предложил схему расположения головки стетоскопа для аускультации различных сегментов брахиоцефальных сосудов — аксиллярной, подключичной, общей сонной, бифуркации и даже сифона ВСА. Как полагает автор, выраженный стеноз внутричерепного отрезка ВСА может проявляться шумом, выслушиваемым через закрытое веко. Им предлагается 4 градации выраженности bruit — от минимального до сотрясающего сосудистую стенку феномена «mur-mur». P. Wolf (1981) [5], тщательно выслушивавший «подозрительные» каротиды, описывал максимальный «трепет» thrill такой интенсивности, что, по мнению автора, даже не требовалось прикосновение стетоскопа: шум улавливался дистантно. По нашим наблюдениям, такой интенсивности шум над проекцией СА, как правило, сопровождается ощущением «журчания» при пальпации атероматозной бляшки костной плотности.

Некоторые «ангионеврологические романтики», такие как G. Spenser, назвали подобный переливающийся и напоминающий стук кастаньет звук над проекцией стенозированной каротиды термином «Karmen street». В то же время наиболее искушенные ангиологи остерегаются слишком ретивых сторонников аускультации шейных шумов от ошибочной их интерпретации в случаях, когда эти звуки являются проводниковыми от тонов сердца или аорты при их значительных поражениях. Некоторые авторы указывают на принципиальную возможность выслушивания сигналов от артериовенозных мальформаций в области шеи. Эти сигналы существенно отличаются по тональности, продолжительности и высоте звучания и существенно зависят от дыхательных экскурсий.

*Что же дает аускультация практическому врачу?* Во-первых, по мнению большинства ангионеврологов – С. Fisher, G. Spenser, E. Wolf, А. Покровского [7], И. Стулина, выслушивание каротид – это облигатный стартовый современный прием при осмотре пациента любого пола и возраста, но в особенности, предъявляющего неврологические жалобы. Все исследователи единодушны в информативности каротидной аускультации при массовых осмотрах населения на предмет выявления малосимптомных стадий АСА.

Так, при безвыборочном обследовании более 3 тыс. людей различного возраста E. Wolf (1987) нашел bruit у 4% пациентов старше 45 лет и у 12% – старше 65 лет. Ряд других проспективных исследований также подтвердил несомненную пользу одной только каротидной аускультации в выявлении атероматозного сужения сонных артерий. Актуальность проблемы трудно переоценить. Достаточно напомнить, что, по данным регистра инсультов в Москве, этот вид сосудистой патологии опережает инфаркт миокарда, и контингент больных с инфарктом мозга постоянно «молодеет». Таким образом, мы видим, что при пристратном, нацеленном, высокопрофессиональном осмотре больных как с явными, так и малосимптомными признаками АСА в целом ряде наблюдений удастся заметить физикальные признаки даже дебютных стадий каротидной патологии. Ни в коей мере не отрицая возможность абсолютно бессимптомного течения АСА, тем не менее, полагаем, что зачастую это не столько асимптомное развитие процесса, сколько субклиническое его течение. Заподозрить подобную стадию заболевания может опытный ангионевролог, а подтвердить или отвергнуть – современные инструментальные методы диагностики АСА.

Надеемся, что вышеизложенное убеждает читателя в насущной необходимости обучения врача и, тем более, ангионевролога, в совершенном владении клиническим приемами исследования больного – осмотр, пальпация, аускультация. Памятуя о частом сочетанном атеросклеротическом поражении магистральных сосудов головы, конечностей, брюшной полости и сердца, врач, использующий весь арсенал физикальных клинических приемов, сможет оценить весь ангионеврологический статус пациента.

К глубокому сожалению, на практике даже в условиях клинической больницы, не говоря о поликлинике, мы зачастую видим невролога, осматривающего больного с помощью одного лишь молоточка без использования стетоскопа, фонарика для освещения глаз и ротовой полости, аппарата Короткова. Поскольку большинство подобных эскулапов к тому же не обучены методике визуального осмотра и ощупывания СА, можно считать, что сосудистый статус пациента фактически ими не оценивается. Подобная ситуация игнорирования физикальных признаков цереброваскулярных заболеваний является явной угрозой развитию ангионеврологии, тем более, что многие молодые неврологи, очарованные успехами современных инструментальных методов диагностики, – УЗДГ, дуплексное сканирование, магнитно-резонансная ангиография, почти совсем утратили интерес к освоению и совершенствованию клинических приемов изучения больного.

При обучении врача любой специальности, а тем более ангионевролога (ведь больные с цереброваскулярными заболеваниями составляют более 60% всех неврологических

больных), необходимо создание определенной и постоянной ангиологической доминанты.

Мы считаем необходимым и реальным обязательное включение в историю болезни неврологического пациента подраздела «состояние магистральных и периферических сосудов», где врач должен указать осмотр, пальпацию и аускультацию сонных артерий (ОСА, бифуркации, височных ветвей), подключичной артерии, яремных вен, брюшной аорты, бедренных, стопных артерий и вен нижних конечностей.

Мы были бы чрезвычайно удивлены, если высказанные соображения по данному поводу заинтересовали бы врачей, особенно молодых специалистов, желающих оказать своевременную и действенную помощь нашим многочисленным пациентам.

### **Инструментальная диагностика АСА**

Что же касается современных неинвазивных инструментальных методов диагностики АСА (ультразвуковые и магнитно-резонансные методы), то к настоящему времени они позволяют не только четко визуализировать даже минимальные изменения сосудистой стенки, ее эластичности, растяжимости, упругости, но и определить ряд тонких гемодинамических параметров экстраинтрацеребральной циркуляции. Информативность вышеперечисленных методов на порядки превосходит скромные возможности таких «пионеров» неинвазивного распознавания каротидного атеросклероза, как фоноангиография, одномерная эхосфигмография, окулоплетизмография, УЗДГ и тепловидение.

Однако, за исключением дуплексного метода, постепенно внедряющегося в здравоохранение России, наиболее существенной проблемой остается малая доступность вышеуказанных диагностических систем для подавляющего большинства больниц и, тем более, поликлиник. В то же время явно недооценивается возможность рутинной рентгеноспондилографии шейного отдела в прямой проекции для распознавания атеросклероза в проекции сонных, а иногда и позвоночных артерий.

Хотя ряд исследователей описали на рентгенограммах грудного отдела атероматозные уплотнения в легких, аорте, сердечных клапанах, лишь единичные публикации посвящались выявлению кальцинатов в области шеи. При этом некоторые специалисты, особенно в 30-40-х годах, связывали происхождение небольших овальных уплотнений не с атероматозом СА, а с проявлением завершившегося шейного лимфаденита. Даже после классических работ С. Fisher (1957), показавшего роль экстракраниальных стенозов СА в патогенезе инсультов, количество описаний атероматоза СА по данным рентгенографии мягких тканей шеи оставалось незначительным.

Основные исследования в этом разделе ангионеврологии принадлежат нашему коллективу. В частности, предложен оптимальный алгоритм обследования, описаны разной локализации, формы и протяженности включения на рентгенограммах мягких тканей шеи в проекции СА. При этом в зависимости от плотности кальцинатов они проявлялись либо как незначительной интенсивности округлые или вытянутые тени, или выраженные, почти костной плотности кальцинаты, порой напоминающие четки или муфты как бы образующие каркас СА. Нами замечены частые ложноотрицательные заключения рентгенологов с игнорированием даже явных кальциевых

депозитов в проекции СА, что, скорее всего, объяснялось абсолютным сосредоточением врача на состоянии костных структур позвоночника и отсутствием «ангиологической» настороженности при оценке мягких тканей шеи на спондилограмме.

В результате многолетних безвыборочных осмотров более 800 больных с R-графией шейного отдела позвоночника мы обнаружили различной степени выраженности уплотнения в проекциях СА у 3% пациентов до 45 лет и у 19% – старше 60 лет, что подтвердилось сопоставлениями с дуплексом и отчасти магнитно-резонансной томографией [6]. Поэтому полузабытая (в смысле возможной диагностики АСА) цервикальная рентгеноспондилография, которая осуществляется едва ли не каждому второму больному неврологического отделения, а также довольно часто назначается пациентам «неневрологических» отделений (терапия, хирургия, ЛОР), может явиться скрининговым методом, выявляющим малосимптомные стадии АСА.

Потенциал еще одного метода – ультразвукового исследования щитовидной железы – также до поры явно недооценивался в смысле возможного выявления признаков атеросклероза СА, которые зачастую присутствуют в поле зрения врача, сканирующего область шеи пациента. Также как врач рентгенолог при интерпретации рентгенографии шейных позвонков основное внимание уделяет костно-связочным структурам, не замечая возможных уплотнений в проекции СА на прямом снимке, специалист по ультразвуковой диагностике, настроенный лишь на оценку структуры и изменений щитовидной железы, как правило, не отражает в заключении состояние стенок и просвета СА.

После специальной договоренности и совместных осмотров сотрудников кафедры и ГКБ № 6 с прицельной оценкой указанных зон значительно выросло число наблюдений, где при УЗИ щитовидной железы неожиданно определялись атеросклеротические бляшки в СА. Результаты подобного рентгенографического и ультразвукового скрининга в выявлении вероятной каротидной патологии не замедлили сказаться, особенно после тщательного подтверждения методом триплексного сканирования и/или МРТ.

Так как же улучшить диагностику АСА? Применять комплексное клинично-инструментальное обследование по принципу «от простого к сложному». Особое внимание уделять незаслуженно забытым физикальным приемам и рентгенографии мягких тканей шеи. При этом, поскольку рентгенография применяется чрезвычайно широко, ее можно использовать в качестве скрининга по выявлению кальциатов в СА. Для этого необходимо в формуляр заключения рентгенографии шейного отдела добавить строку «состояние мягких тканей шеи в проекции СА». Подобным образом следовало бы дополнить также и протокол ультразвукового осмотра щитовидной железы, при котором часто пропускают стенозы СА. Поскольку наше предложение не связано с какими-либо дополнительными осложнениями традиционных рентгенографических и УЗ-методологий, а лишь подразумевает более тщательную визуализацию стандартных рентгено- или УЗ-грамм, существенную пользу от выявления атеросклероза сонных артерий – этого предиктора возможного инсульта, сложно переоценить.

*Список литературы находится в редакции.*

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

## Статины в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

Согласно результатам недавно проведенного метаанализа, использование статинов связано со значительным улучшением показателя выживаемости и сокращением риска главных сердечно-сосудистых событий у людей, имеющих факторы риска, но не имеющих установленных сердечно-сосудистых заболеваний.

Эти данные подтверждают результаты исследования JUPITER, в котором было доказано, что раннее назначение статинов при первичной профилактике эффективно и сопоставимо со вторичной. Однако более точные данные по эффективности применения статинов для профилактики тех или иных событий будут получены позднее.

В своем докладе доктор Jasper J. Brugts (Торакальный центр, Роттердам, Голландия) отметил, что это исследование еще раз подтверждает факт, что профилактическое лечение пациентов с факторами риска должно включать препараты группы статинов, однако рентабельность их использования может зависеть от индивидуальных различий уровня риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, много дискуссий вызвала целесообразность применения препаратов данной группы у больных старше 65 лет, женщин, пациентов с сахарным диабетом.

Метаанализ проводился по базе Embase и Medline и включал следующие исследования: WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS, PROSPER, ALLHAT-LLT, ASCOT-LLA, HPS, CARDS, ASPEN, MEGA и JUPITER. Критериями включения выступали контролируемые плацебо трайлы продолжительностью минимум один год, в которых приблизительно у 80% пациентов не были установлены сердечно-сосудистые заболевания. Метаанализ включал 70 388 человек, из которых 34% составляли женщины и 24% – пациенты с сахарным диабетом. Средняя продолжительность всех исследований – 4,1 года.

Таким образом, метаанализ показал, что при использовании статинов показатель смертности снижался на 12%, коронарных и цереброваскулярных событий – на 30% и 19% соответственно. Кроме того, не определялась значительная разница по эффективности профилактического лечения у пациентов различного пола, возраста, с наличием или отсутствием сахарного диабета.

Увеличение частоты онкологических заболеваний при использовании статинов не отмечалось, хотя в трайле PROSPER наблюдалось повышение частоты возникновения злокачественных образований у пациентов старше 70 лет, тогда как в исследовании WOSCOPS на протяжении 10 лет наблюдения эта тенденция не прослеживалась. Общие данные по метаанализу также не подтверждают увеличение данного показателя.

Отношение стоимость/выгода от использования статинов при первичной профилактике еще вызывает дискуссию, так как абсолютная польза от лечения составляет менее 1%. Из полученных данных пока нет возможности выделить группу пациентов, которым наиболее показана терапия статинами. Однако, исходя из косвенных данных, можно говорить о том, что наибольшую пользу от первичной профилактики с использованием статинов могут получить пациенты старше 65 лет, имеющие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также женщины пожилого возраста, имеющие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, с сахарным диабетом. Затраты на лечение пациентов данных групп были бы наиболее оправданы.

[www.theheart.org](http://www.theheart.org)

# Кардиальный синдром X: патогенез, диагностика и терапевтические стратегии

**К**ардиальный синдром X (КСХ) – это патологическое состояние, характеризующееся наличием признаков ишемии миокарда (типичных приступов стенокардии и депрессии сегмента ST  $\geq 1,5$  мВ [0,15 мВ] продолжительностью более 1 минуты, установленной при 48-часовом мониторинге ЭКГ) на фоне отсутствия атеросклероза коронарных артерий и спазма эпикардиальных венечных артерий на коронарографии [1]. Риск развития данного патологического состояния выше у женщин, особенно в период постменопаузы. Кроме того, частота кардиального синдрома может быть выше при включении пациентов, имеющих психологические проблемы и нарушения порога болевой чувствительности [5-7].

Выживаемость пациентов с КСХ является хорошей, но образ жизни может значительно утяжелить течение заболевания. Однако в последнее время в некоторых исследованиях доброкачественность КСХ ставится под сомнение. Плохими прогностическими признаками могут быть эндотелиальная дисфункция, которая является признаком потери ацетилхолин-индуцированной коронарной вазодилатации у пациентов с болевым синдромом, и обратимые нарушения кровоснабжения миокарда на эмиссионной компьютерной томографии при нормальной коронарографии. Более чем у 50% пациентов с эндотелиальной дисфункцией в последующие 10 лет наблюдалось развитие ишемической болезни сердца (ИБС), подтверждавшееся ангиографией. В других исследованиях с использованием ацетилхолинового теста было также показано, что при эндотелиальной дисфункции коронарных сосудов частота цереброваскулярных событий выше, чем у пациентов, имевших нормальные показатели. Исследование WISE показало, что у женщин с постоянным болевым симптомом в грудной клетке при коронарной болезни без обструкции коронарных сосудов более чем в 2 раза увеличен риск сердечно-сосудистых событий (включая острый инфаркт миокарда, инсульт, застойную сердечную недостаточность, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний) на протяжении 5,2 года наблюдения в сравнении с группой, не имевших болей [8-12].

Диагностика КСХ затруднена тем, что не существует достаточно надежных, широко доступных и атравматичных методов для выявления данного патологического состояния и эндотелиальной дисфункции. Диагностическая артериография может быть полезна только в исключении ИБС [13].

Лечение КСХ должно быть основано на патогенезе данного заболевания, так как большой выбор в арсенале врача часто приводит к недостаточно эффективной его терапии. Стандартная терапия лекарственными средствами, применяемыми для устранения ишемии, такими как нитраты, блокаторы кальциевых каналов (БКК),  $\beta$ -блокаторы и активаторы калиевых каналов, используется с переменным успехом, поэтому для лечения требуются другие подходы [14].

## Патофизиология КСХ

КСХ является гетерогенным синдромом и охватывает различные патогенетические механизмы (схема 1). В первую очередь у большинства пациентов наблюдается стенокардия, связанная с транзиторной ишемией миокарда, а эндотелиальная дисфункция – один из факторов, способствующих ее развитию. Предполагается, что эндотелиальная дисфункция в первую очередь связана с увеличенным образованием высокоактивных продуктов перекисного окисления (свободные радикалы). Также ее причиной могут быть такие предрасполагающие факторы, как артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет (СД), курение и т. д. Кардиальный вазоспазм также может быть одной из причин развития КСХ и являться одной из составляющих триады вместе с феноменом Рейно и мигренью.



Схема 1. Патогенетические механизмы КСХ

Пока не установлено, отличается ли патогенез КСХ при вазоспазме от патогенеза при эндотелиальной дисфункции. Существует также гипотеза, что оба механизма в той или иной мере могут одновременно быть ответственны за развитие патологии [15-18].

Данных о наследственной предрасположенности и о нарушении на молекулярном и клеточном уровне сегодня не существует.

Имеются данные, требующие подтверждения о том, что КСХ чаще встречается у людей, имеющих ген, кодирующий экспрессию рецепторов к гамма-интерферону и кинину (V1 и V2) в мононуклеарах периферической крови. Данные изменения могут приводить к нарушению регуляции микроциркуляции и, в свою очередь, к появлению клиники КСХ [19, 20].

### **Миокардиальная дисфункция и ишемия**

Эндотелий сосудов состоит из одного слоя клеток, выстилающего внутреннюю поверхность кровеносных сосудов и ограничивающего циркулирующую кровь от других слоев клеточной стенки. Эндотелий, кроме барьерной функции, играет роль в поддержании гомеостаза и на различные физические и химические раздражители способен продуцировать вазоактивные вещества, влияющие на тонус сосудов. Так, оксид азота является одним из факторов, вырабатываемых эндотелиальными клетками и вызывающим вазодилатацию. Оксид азота, взаимодействуя с различными регулирующими факторами, тормозит воспалительные реакции, клеточную пролиферацию и тромбообразование [88].

Эндотелиальная дисфункция характеризуется неспособностью артерий и артериол к полноценной дилатации в ответ на адекватную стимуляцию, снижением биодоступности эндогенного оксида азота и увеличением уровня эндотелина-1 в плазме крови. Биодоступность оксида азота может быть связана в первую очередь с развитием ишемии миокарда, тогда как повышение уровня эндотелина-1 происходит в результате оксидантного стресса и повышения уровня эндогенного ингибитора оксида азота (сывороточного диметиларгинина). Однако необходимо отметить, что использование пищевых биодобавок с антиоксидантным действием хотя и улучшало эндотелиальную функцию, но не снижало частоту возникновения сердечно-сосудистых событий [21-26].

Недавно, Galisuto et al. в своем исследовании показали, что резерв коронарного кровотока значительно снижен в подгруппе пациентов с КСХ, у которых при тестировании с аденозином отмечалось возникновение болевого синдрома и депрессия сегмента ST на ЭКГ. В другом исследовании Lanza et al. также отмечали существенное снижение резерва коронарного кровотока у пациентов с КСХ и симптомами обратимых нарушений перфузии при ядерно-магнитно-резонансном исследовании в сравнении с больными, не имевшими признаков преходящей ишемии. В этом же исследовании были получены результаты, подтверждающие, что капиллярная дисфункция в результате эндотелиальных нарушений может быть ответственной за ишемию миокарда при КСХ [21-26].

Необходимо помнить, что многие пациенты с КСХ страдают на преходящие боли в грудной клетке, возникающие при физической нагрузке и связанные с транзиторной миокардиальной ишемией, которая в свою

очередь может быть обнаружена как с помощью обычной ЭКГ, так и более современных методов исследования (ядерный магнитный резонанс и др.) [88].

В некоторых исследованиях было обнаружено, что КСХ может сопровождаться метаболическими нарушениями. Так, Buffon et al. обнаружили, что при КСХ может значительно увеличиваться продукция кардиальных гидропероксидов с окислительными свойствами в коронарном синусе после стимуляции предсердий. Кроме того, было обнаружено увеличение уровня гидропероксидов и конъюгированных диенов, подобно пациентам с тотальной окклюзией коронарных артерий в результате баллонного расширения во время чрескожного коронарного вмешательства [27-34].

### **Воспалительная реакция и КСХ**

Эндотелиальная дисфункция может быть также связана с системными воспалительными реакциями и, соответственно, повышением уровня С-реактивного протеина (СРП). В некоторых исследованиях было показано, что КСХ может сопровождаться повышением уровня СРП при исключении возможных инфекционно-воспалительных заболеваний в сравнении с пациентами контрольной группы без КСХ. Также было установлено, что существует значительная корреляция между высоким уровнем СРП и частотой ишемических эпизодов при холтеровском мониторинге и с величиной депрессии сегмента ST при пробах с физической нагрузкой у пациентов с болевым синдромом и нормальной ангиографией. Существует также небольшое количество исследований, подтверждающих эффективность нестероидных противовоспалительных средств и стероидных гормонов при лечении КСХ. Кроме того, эффективность препаратов групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и статинов при терапии КСХ может быть связана с их противовоспалительным действием [35-37].

### **Резистентность к инсулину и КСХ**

Резистентность к инсулину наиболее часто встречается у пациентов с КСХ, чем другие лабораторные критерии. При сравнении основной группы (пациенты с КСХ) и контрольной гиперинсулинемия и повышенные уровни СРП при пробе на толерантность к глюкозе встречались достоверно чаще у представителей первой. Кроме того, у пациентов с КСХ уровень инсулина натощак был выше. В исследовании Botker et al. показали, что нарушение резистентности к инсулину у пациентов с КСХ возникает из-за дефекта транспорта глюкозы на мембране клеток. Более того, резистентность к инсулину может быть связана со сниженной активностью эндотелийзависимой вазорелаксации. Поскольку инсулин является ключевым компонентом в механизме пролиферации гладкомышечных клеток и возникновения вазоконстрикции, то может наблюдаться и при КСХ [38-40].

В некоторых исследованиях также было установлено, что при СД образуется большое количество конечных продуктов усиленного гликозилирования, которые влияют на эластические свойства сосудистой стенки, повышая ее ригидность, а согласно результатам последних исследований при КСХ, отмечается увеличение

ригидности артериальной стенки и толщины показателя каротидной интимы-медиа [41-45].

### Влияние эстрогена

Как отмечалось ранее, КСХ чаще встречается у женщин, чем у мужчин. При этом данная патология регистрируется чаще в период пре- и постменопаузы, как предполагается, это связано с дефицитом эстрогенов. В некоторых исследованиях подтверждается, что при использовании заместительной терапии были получены положительные результаты у женщин с КСХ: уменьшилась интенсивность и частота болевого синдрома, связанная с физической нагрузкой [46-50].

### Клиника и диагностика КСХ

Среди больных с КСХ преобладают лица среднего возраста, в основном женщины. В качестве основной жалобы фигурируют эпизоды болей за грудиной стенокардитического характера, возникающих во время физической нагрузки или провоцирующихся холодом, эмоциональным напряжением; с типичной иррадиацией в ряде случаев боли более продолжительные, чем при ИБС, и не всегда купируются приемом нитроглицерина (у большинства больных препарат ухудшает состояние).

При инструментальном обследовании у существенной части пациентов обнаруживаются приходящие или стойкие нарушения проводимости (по типу блокады левой ножки пучка Гиса). При ЭКГ покоя во время приступа загрудинных болей, пробах с физической нагрузкой и 48-часовом мониторинге по Холтеру обнаруживаются признаки ишемической депрессии сегмента ST, превышающие 1,5 мм по амплитуде и 1 минуту по времени. Суточный профиль эпизодов ишемии показывает их высокую частоту в утренние и дневные часы; ночью и ранним утром ишемия встречается редко (как и у больных с ИБС). При нагрузочной сцинтиграфии миокарда с 201 Tl имеются типичные ишемические очаговые нарушения накопления препарата [1].

Лабораторно во время приступа выявляется накопление миокардиального лактата. При проведении дипиридамовой пробы у больных не отмечается увеличение коронарного кровотока на уровне мелких коронарных сосудов, клинически это проявляется усилением выраженности ишемии, появлением болей в грудной клетке. Положительной является эргометриновая проба, причем при оценке сердечного выброса отмечается его уменьшение на фоне введения препарата.

Сегодня в качестве диагностических критериев выделяются [2-4]:

- типичная боль в грудной клетке и значительная депрессия сегмента ST при физической нагрузке (в том числе на тредмиле и велоэргометре);
- преходящая ишемическая депрессия сегмента ST  $\geq 1,5$  мм (0,15 мВ) продолжительностью более 1 минуты при 48-часовом мониторинге ЭКГ;
- положительная дипиридамовая проба;
- положительная эргометриновая (эрготаминавая) проба, снижение сердечного выброса на ее фоне;
- отсутствие атеросклероза коронарных артерий при коронароангиографии;
- повышенное содержание лактата в период ишемии при анализе крови из зоны коронарного синуса;

- ишемические нарушения при нагрузочной сцинтиграфии миокарда с 201 Tl.

**Дифференциальный диагноз.** При первом обращении больного с кардиалгией всегда возникает вопрос о дифференциальной диагностике этого состояния. На данном этапе важно правильно расспросить больного, выявить особенности болевого синдрома и проанализировать, прежде всего, насколько они соответствуют типичным проявлениям стенокардии.

При сборе анамнеза стоит обратить внимание на возраст и пол больного, наличие факторов риска и профессиональных вредностей. Существенную помощь может оказать имеющаяся медицинская документация, указывающая на сопутствующую патологию (порок сердца, длительно сохраняющуюся анемию, тиреотоксикоз, хронические заболевания легких и т. д.), которая способна симулировать клинику стенокардии. При объективном исследовании выявляются признаки, характерные для имитирующих стенокардию заболеваний: увеличение щитовидной железы, боль при пальпации области грудного отдела позвоночника, межреберных промежутков, плечевого сустава, изменение дыхательных шумов, тахикардия, аритмия, шумы в области сердца. Даже если на основании беседы с больным, изучения медицинской документации и объективного исследования вы убедились в том, что кардиалгия связана не с ИБС или КСХ, а с какой-либо иной причиной, не стоит пренебрегать дополнительными обследованиями, которые могут опровергнуть ваши данные.

План дополнительного обследования пациента должен включать:

- общий анализ крови (исключение анемии, воспалительных изменений, которые могут быть связаны с латентно протекающей инфекцией, признаков активности ревматологического заболевания);
- липидный спектр (определение вероятности атеросклероза);
- уровень глюкозы натощак и/или при необходимости тест глюкозотолерантности (исключение СД как фактора риска развития ИБС);
- острофазовые показатели (СРП, сиаловые кислоты, серомукоид, фибриноген), ревматоидный фактор — для исключения ревматологической патологии;
- исследования для исключения сифилиса;
- стандартную ЭКГ и/или пробы с нагрузкой, холтеровское мониторирование;
- рентгенографию грудной клетки (размеры сердца, легочные поля), которая позволяет исключить наличие пневмонии, туберкулезного процесса в легких, плевральных наложений;
- при наличии признаков, указывающих на возможность выявления остеохондроза или другой патологии позвоночника, — рентгенографию грудного и шейного отделов позвоночника в прямой и боковой проекциях, функциональные пробы;
- эхокардиография — при наличии сердечных шумов, изменении размеров сердца при топографической перкуссии или по данным рентгенографии;
- фиброгастроуденоскопия — при наличии жалоб со стороны пищеварительной системы и одновременно жгучих болей за грудиной (для исключения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни);

## ОГЛЯД

- ультразвуковое исследование органов брюшной полости — для исключения иррадиирующих болей, вызванных холециститом, панкреатитом и др.;

- коронароангиографию — проводится у пациентов, у которых окончательно нельзя исключить атеросклеротическое поражение коронарных артерий.

Перечисленные исследования в большинстве случаев позволяют точнее дифференцировать заболевания, входящие в «синдром болей в левой половине грудной клетки»; при этом исследования можно проводить по алгоритму оптимальной диагностической целесообразности. Иначе говоря, основываясь на данных субъективного и объективного методов обследования, следует составить план дальнейшего исследования (с учетом экономических затрат и уменьшения времени диагностики).

В качестве ориентира можно использовать алгоритм, представленный в схеме 2. Задачей диагностического поиска в этом случае является разделение кардиальных и экстракардиальных причин болей; отправным методом проведения диагностики избрана ЭКГ (рутинная, нагрузочные пробы или холтеровское мониторирование), которая доступна в большинстве лечебных учреждений и отличается простотой в использовании и дешевизной. Обнаружение любых изменений на ЭКГ более чем в 90-95% случаев настораживает в плане кардиального генеза болевого синдрома (хотя стоит помнить и о возможности сочетания кардиальных и экстракардиальных причин), а их отсутствие убеждает в обратном. Далее необходимо разделить больных по возрасту и полу, после чего проанализировать наиболее вероятные кардиалгии в той или иной возрастно-половой группе и методы верификации диагноза. Эпидемиологический подход с учетом факторов возраста и пола существенно удешевляет и ускоряет процедуру дополнительного исследования.

Для уточнения экстракардиальной причины боли необходим поиск дополнительного синдрома, который

осуществляется на основании жалоб больного, сбора анамнеза, а также минимального физикального исследования. После уточнения синдрома (патологии органов пищеварения, дыхания, костно-мышечной системы и т. д.) круг диагностического поиска еще больше сузится.

Таким образом, при дифференциальной диагностике кардиалгий в качестве основных методов должны рассматриваться беседа с больным, физикальное исследование, ЭКГ (рутинная и мониторирование и/или нагрузочная), выделение ведущих синдромов с использованием принципа оптимальной диагностической целесообразности. Имеют значение эпидемиологические факторы (пол, возраст, курение) [1].

### Текущие терапевтические стратегии

#### Бета-блокаторы

Препараты группы  $\beta$ -блокаторов можно рассматривать как средства первой линии для лечения пациентов с КСХ, в особенности у пациентов с симптомами, или с повышенной симпатической активностью, подтвержденной повышенным АД, в ответ на физическую нагрузку. В небольшом рандомизированном двойном слепом контролируемом плацебо исследовании в ответ на 7-дневный курс пропранололом отмечалось значительное уменьшение ишемических проявлений и восстановление сегмента при постоянном ЭКГ-наблюдении, тогда как в подгруппе, где назначался верапамил, положительной динамики не наблюдалось. Также в другом небольшом исследовании назначение ателолола снижало частоту эпизодов стенокардии, обратимой депрессии сегмента ST в ответ на нагрузку и улучшало показатели работы левого желудочка на доплерэхокардиографии у пациентов с КСХ. Также единственным методом, положительно влиявшим на клиническое течение КСХ, было назначение ателолола в сравнении с амлодипином и нитратами. В нескольких недавних исследованиях были достигнуты положительные результаты в лечении пациентов с КСХ



Схема 2. Алгоритм диагностики КСХ

при назначении невилола (селективного  $\beta_1$ -блокатора). Так, в исследованиях отмечалось восстановление резервного коронарного кровотока, усиление высвобождения оксида азота из эндотелия сосудов [52-55].

Положительное действие данной группы препаратов связано с уменьшением частоты сердечных сокращений, потребления кислорода миокардом, антиишемическими эффектами и снижением повышенного адренергического тонуса, свойственного пациентам с КСХ.

Однако необходимо отметить, что в разных исследованиях подается различная статистика об эффективности  $\beta$ -блокаторов и составляет 19-60%.

### Нитраты

Сегодня вопрос об эффективности нитратов у пациентов с КСХ является дискуссионным. Так, в ранних исследованиях было показано, что использование сублингвального приема нитратов купирует болевой синдром только у 42% пациентов с нормальной коронарной ангиографией. Bugiardini et al. в своем исследовании продемонстрировали положительный эффект от интракоронарного и сублингвального применения нитратов. Radice et al. также показали улучшение показателей при пробе с физической нагрузкой и восстановление сегмента ST, но эти показатели были значительно хуже, чем у пациентов с ИБС. Также существуют результаты исследований, которые свидетельствуют, что показатели значения проб с физической нагрузкой могут ухудшаться у пациентов с КСХ при сублингвальном приеме нитроглицерина [56-59].

Таким образом, учитывая отсутствие результатов крупных рандомизированных контролируемых исследований о применении нитратов у пациентов с КСХ, сегодня нельзя говорить об их эффективности у пациентов с болевым синдромом в грудной клетке и нормальной коронароангиографией [56-59].

### Блокаторы кальциевых каналов

Данные по использованию БКК у пациентов с КСХ также противоречивы.

В небольшом рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании терапия препаратами группы БКК (нифедипин и верапамил) значительно улучшала контроль над стенокардитическими болями и улучшала показатели проб с физнагрузкой. В другом неконтролируемом исследовании Montorsi et al. показали, что сублингвальное использование нифедипина на протяжении четырех недель снижало депрессию сегмента ST при физнагрузках, улучшало показатели коронарного кровотока по данным вазографии. Такие же результаты были получены при использовании дигидропиридина у пациентов с КСХ [60-63].

Однако дилтиазем не показал положительных эффектов у больных с КСХ. Такие же результаты были получены в рандомизированном двойном слепом контролируемом плацебо исследовании при использовании верапамила [53].

### Никорандил

Активатор калиевых каналов – никорандил – обладает артериорасширяющими свойствами. В экспериментальных работах был показан антигипоксический

эффект данного препарата на изолированной сердечной мышце. В дальнейших работах продемонстрированы антиишемический и кардиопротективный эффекты. Yamabe et al. показали восстановление кровоснабжения миокарда при внутривенном введении никорандила пациентам с ишемией миокарда и нормальной коронароангиографией. В другом рандомизированном двойном слепом контролируемом плацебо исследовании двухнедельная терапия никорандилом пациентов с КСХ приводила к исчезновению ишемических проявлений, восстановлению сегмента ST и улучшению проб с физнагрузкой в сравнении с группой плацебо [64-67].

Таким образом, никорандил является перспективным направлением для изучения и проведения терапии у пациентов с КСХ.

### Заместительная гормональная терапия

Заместительная терапия эстрогенами может оказывать положительное влияние при лечении КСХ у женщин в период пре- и постменопаузы. Однако ее использование может ограничиваться повышенным риском тромбообразования и рака молочной железы. Кроме того, существуют данные, что эффективность на начальных этапах лечения снижается при долгосрочной терапии [14, 48].

### Перспективные направления в лечении КСХ

С учетом новых данных о патофизиологии КСХ, а именно роли эндотелиальной дисфункции и оксидантного стресса, в настоящее время происходит пересмотр основных терапевтических подходов. Особенно перспективным является изучение влияния препаратов группы иАПФ и статинов. Бигуаниды и ингибиторы ксантинооксидазы также могут обладать антиишемическими эффектами и потенциально могут быть полезны у пациентов с КСХ. Кроме того, в настоящее время активно ведется разработка по использованию ивабрадина и триметазидина у пациентов со стабильной стенокардией, однако их применение у пациентов с КСХ требует дополнительного изучения [88].

### Ингибиторы АПФ

Согласно результатам большого количества исследований, препараты группы иАПФ улучшают эндотелиальную дисфункцию и могут оказывать положительное влияние при КСХ. Так, в рандомизированном слепом контролируемом плацебо исследовании X. Kaski et al. показали уменьшение депрессии сегмента ST, улучшение показателей при пробе с физической нагрузкой у пациентов с КСХ и сниженным коронарным кровотоком. Эти результаты подтверждались другим небольшим двойным слепым трайлом с использованием цилазоприла. В двойном контролируемом плацебо исследовании Chen et al. также продемонстрировали, что при использовании эналаприла на протяжении восьми недель не только значительно улучшаются показатели проб с физической нагрузкой, но и резерв коронарного кровотока и уровень эндотелиального оксида азота у пациентов с КСХ [68-70].

Положительные эффекты использования иАПФ при КСХ связывают с восстановлением уровня эндотелиального оксида азота и сокращением соотношения 1-аргинина и диметиларгинина (индекс системного метаболизма оксида азота).

**Статины**

Препараты группы статинов, кроме липидснижающего эффекта, обладают также рядом других действий. Одним из них является противовоспалительная активность и, как результат, положительное влияние на эндотелиальную функцию сосудов.

В рандомизированном слепом контролируемом плацебо исследовании Kayıkcıoğlu et al. показана эффективность применения правастатина в дозе 40 мг у пациентов с КСХ. При этом отмечалось улучшение показателей при пробе с физической нагрузкой и эндотелиальной функции (оценивалась по току на уровне плечевой артерии). Такие же результаты были получены в подобном исследовании Fabian et al. при применении симвастатина в дозе 20 мг на протяжении 12 недель при сравнении пациентов с КСХ, рандомизированных на основную группу и плацебо. В недавнем рандомизированном проспективном слепом контролируемом плацебо исследовании назначение комбинации аторвастатина (40 мг/сут) и рамиприла (10 мг/сут) на протяжении шести месяцев у пациентов с КСХ значительно улучшало качество жизни с нормализацией показателей проб с физической нагрузкой и результатов Сиэтлского опросника для больных со стенокардией.

Кроме того, отмечалось значительное улучшение показателей эндотелиальной функции сосудов и снижение антиоксидантной активности в сосудистой стенке. Таким образом, комбинация иАПФ и статинов может быть значительным шагом вперед в лечении пациентов с КСХ [71-75].

**Метформин**

Метформин обладает ангиопротекторными свойствами и может улучшать эндотелиальную функцию сосудов. В небольшом исследовании Jadhav et al., проводившемся у женщин с болью в грудной клетке и нормальными показателями коронарного кровотока при ангиографии без СД, применение метформина в дозе 500 мг 2 раза в день на протяжении восьми недель приводит к улучшению эндотелиальной функции капилляров при объединенной доплерографии и ионофорезе и уменьшению ишемии миокарда, по данным теста однообразного физического труда и депрессии сегмента ST, шкалы Duke и уровня боли в грудной клетке [76, 77].

**Аллопуринол**

Аллопуринол — мощный ингибитор ксантиноксидазы, который широко используется с целью профилактики и лечения подагры, начиная с 1966 г. Также этот препарат исследовался на возможность ингибировать окисление 6-меркаптопурина и антитуморозную активность. Недавно были открыты его ангиопротекторные свойства независимо от выраженности снижения уровня мочевой кислоты и ингибирования ксантиноксидазы. В экспериментальных и клинических исследованиях были показаны свойства аллопуринола и его активного метаболита оксипуринола улучшать перфузию крови в ишемизированном миокарде, уменьшать тяжесть симптомов и проявлений хронической сердечной недостаточности и воспалительных изменений. Кроме того, аллопуринол может уменьшать потребность миокарда в кислороде [79-83].

Значимость оксидантного стресса в патогенезе КСХ подтверждается и данными недавно проведенных исследований, в которых уровень активности продуктов перекисного окисления напрямую коррелирует с риском развития сердечно-сосудистых событий. Хотя терапевтические стратегии, направленные на снижение активности продуктов перекисного окисления у пациентов с КСХ, показали свою ограниченную эффективность. Комбинированное использование препаратов иАПФ и статинов воздействует как на процессы перекисного окисления, так и на эндотелиальную функцию сосудов, что обеспечивает хорошие результаты лечения [80-83]. Аллопуринол в больших дозах (600 мг/день) улучшает эндотелиальную функцию и снижает оксидантный стресс у пациентов с хронической сердечной недостаточностью независимо от воздействия на обмен мочевой кислоты. При этом эндотелиальная функция улучшалась в среднем на 143%, что значительно эффективнее, чем другие терапевтические стратегии. Эффективность аллопуринола при КСХ будет оценена в текущем исследовании APEX (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00512057>).

**Другие перспективные направления**

Немедикаментозное лечение пациентов с КСХ необходимо рассматривать только как дополнительное к медикаментозному. Так, в небольшом исследовании на протяжении восьми недель пациенты с КСХ выполняли тесты с физической нагрузкой на выносливость, при этом время выполнения физических нагрузок до появления болевого синдрома увеличивалось [84].

В некоторых исследованиях было доказано, что целенаправленные психологические программы по изменению образа жизни и поведения, имеют положительный эффект на уменьшение болевого синдрома, переносимость физической нагрузки [85].

Антидепрессант имипрамин обладает анальгетическими свойствами за счет висцеральных эффектов. Небольшие дозировки имипрамина уменьшали выраженность болевого синдрома у пациентов с нормальной коронароангиографией, но при этом не влияли на качество жизни пациентов [86].

Внутривенное болюсное введение L-аргинина снижает уровень эндотелина-1 и восстанавливает активность оксида азота, что в свою очередь приводит к нормализации эндотелиальной функции [87].

**Заключение**

КСХ представляет собой патологическое состояние, возникающее в результате различных этиологических факторов с не всегда объяснимым патогенезом. Хотя в ранних исследованиях была показана доброкачественность течения КСХ, в настоящее время доказано, что более чем у 50% пациентов с КСХ на протяжении последующих 10 лет развиваются органические нарушения на уровне коронарных сосудов, подтверждающиеся ангиографически. Однако применение современных эффективных терапевтических стратегий, направленных на снижение оксидантного стресса и восстановление эндотелиальной функции, может значительно улучшить качество жизни и прогноз у пациентов с КСХ.

*Список литературы находится в редакции.  
Обзор подготовил В. Савченко.*

## Проект рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2009)

**П**режде чем представить данный документ, необходимо отметить, что, несмотря на то что это только проект, Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) всегда отличались детальностью представленной информации. Кроме того, многие моменты стали более четко сформулированными и адаптированными, в первую очередь для практического врача. При этом, в отличие от рекомендаций Европейского и Американского обществ кардиологов, они больше ориентированы на особенности систем здравоохранения в Российской Федерации, но вполне подходят и для Украины, так как между двумя системами пока остается больше сходств, чем различий.

В данном обзоре представлены только отдельные главы Рекомендаций, на наш взгляд, наиболее полезные для практического врача\*.

### Лабораторная диагностика дислипидемий Анализ липидов, нормальные значения, критерии оценки образца

Согласно данным Совета экспертов и Методических рекомендаций ВНОК, которые опубликованы в 2004 г., верхняя граница нормального уровня холестерина (ХС) в сыворотке крови в российской популяции составляет 6,2 ммоль/л. Эта цифра получена в результате проведенного в 1973-1976 гг. популяционного исследования в рамках международной программы липидных клиник. Однако с позиций профилактики атеросклероза и его осложнений желательнее, чтобы уровень общего ХС (ОХС) в сыворотке крови не превышал 5,0 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) – 1,7 ммоль/л, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – 3,0 ммоль/л, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) был в пределах 1,0-1,89 ммоль/л.

### Фенотипирование гиперлиппротеидемий

Основу фенотипирования гиперлиппротеидемий (ГЛП) исторически составляет метод электрофореза (ЭФ) на бумаге, позже бумагу заменили гелем ацетат целлюлозы и агарозы. При ЭФ липопротеидов все фракции, которые используют при фенотипировании ГЛП, образованы одной молекулой белка (апо В) и двумя ее изоформами (апо В-48 и апо В-100). Большинство клинико-диагностических лабораторий в результате ЭФ липопротеидов выдают сведения о типе ГЛП. Именно

эти типы ГЛП (фенотипы) являются той основой, которая необходима клиницисту для формирования эффективной терапии.

*ГЛП типа I.* При стоянии пробирки с плазмой крови на холоде хиломикроны (ХМ) всплывают на поверхность в виде сливообразного слоя, в то время как нижележащая плазма остается прозрачной. Этот тест нередко применяют для дифференциальной диагностики I и V типов ГЛП. В последнем случае плазма остается мутной из-за повышенного содержания липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Для I типа ГЛП характерно изолированное повышение ХМ. Уровни ХС и ТГ могут быть умеренно повышены. Первичной причиной ГЛП I типа обычно является дефицит липопротеинлипазы (ЛПЛ) или дефицит ее кофактора апопротеина С. В этих случаях нозологическая форма заболевания проявляется либо как семейная гипертриглицеридемия (ГТГ) I фенотипа, либо как семейная гиперхиломикронемия.

Наследственный дефект активности постгепариновой ЛПЛ или апо С-II проявляется с детства. Патогенез – нарушение гидролиза ТГ в ХМ и ЛПОНП с накоплением преимущественно пре-л-ХМ; I тип ГЛП встречается редко и обычно не ассоциируется с развитием атеросклероза. Однако ремнанты, образующиеся в процессе гидролиза ХМ, могут при определенных обстоятельствах (дефект рецепторного связывания) быть атерогенными. I фенотип ГЛП иногда наблюдается у больных с системной красной волчанкой.

*ГЛП типа IIa.* Тип IIa ГЛП характеризуется повышением концентрации ХС-ЛПНП и ОХС, уровень ТГ находится в пределах нормы. Этот фенотип довольно распространен в популяции и тесно связан с развитием коронарного атеросклероза. Семейная гиперхолестеринемия (ГХС), полигенная ГХС, гипотиреоз – вот те нозологические формы, при которых чаще всего развивается ГЛП типа IIa. Патофизиология типа IIa заключается в накоплении в крови постремнантных ЛПНП с развитием выраженной ГХС, уровни ТГ, ЛПОНП сохраняются в пределах нормальных значений, уровень ХС-ЛПВП может быть существенно снижен.

*ГЛП типа IIb.* При типе IIb ГЛП повышены уровни ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП. У лиц с типом IIb наблюдается комбинированная ГЛП, то есть повышены концентрации ОХС и ТГ. Этот тип ГЛП предполагает

\* Примечание редактора.

вероятность наличия различных врожденных дефектов в первичной структуре апопротеинов, эстераз и липидпереносящих белков (полигенная патология); результатом многих единичных мутаций является нарушение гидролиза ТГ в ЛПОНП, содержащих олеиновую, линолевую и линоленовую жирные кислоты (ЖК). В эти полигенные нарушения липолиза не включают дефекты первичной структуры каталитического домена постгепариновой ЛПЛ и ее кофермента апо С-II. Тип IIb ГЛП наблюдается у больных с комбинированной семейной гиперлипидемией, сахарным диабетом (СД) 2-го типа, нефротическим синдромом. Вероятность развития атеросклероза у носителей типа IIb ГЛП высокая.

**ГЛП типа III.** Тип III ГЛП проявляется повышением уровней липопротеидов промежуточной плотности (ЛПП) и, как следствие, ХС и ТГ. Это довольно редкий вид нарушений липидного обмена, ассоциирующийся с фенотипом E2/E2 апобелка E, при котором рецепторы печени хуже, нежели при других фенотипах апо E, связывают ЛПП, которые накапливаются в плазме крови. Более того, фенотип III клинически проявляется только при сочетании с нарушениями метаболизма, в частности у больных с метаболическим синдромом и при СД. При подозрении на фенотип III существенным подспорьем в диагностике является электрофорез сыворотки крови в агарозном геле. На электрофореграмме в этом случае выявляется характерная широкая бета-полоса, отражающая высокое содержание в крови ЛПП. Носители типа III ГЛП, страдающие вышеуказанными метаболическими расстройствами, имеют высокий риск развития атеросклероза.

**ГЛП типа IV.** Тип IV ГЛП проявляется повышенной концентрацией ЛПОНП и ТГ. Это распространенный тип дислипидемии (ДЛП), он встречается у 40% больных с ГЛП. Фенотип IV может быть отражением семейной ГТГ, а также частым проявлением вторичных нарушений липидного обмена. Природа моно- и полигенного дефекта ГЛП IV типа остается не изученной. В основе механизма развития лежит замедление гидролиза ТГ в составе пре-л-ЛПОНП при нормальной активности постгепариновой ЛПЛ и нормальном рецепторном поглощении л-ЛПОНП клетками путем апо E/B-100-рецепторного эндоцитоза. Семейную ГТГ фенотипа IV характеризует умеренная ГТГ, которая связана с накоплением в плазме крови пре-л-ЛПОНП. В комбинации с низкой концентрацией ХС-ЛПВП этот фенотип обладает высокой атерогенностью, особенно у больных СД.

**ГЛП типа V.** Тип V ГЛП встречается редко. Он характеризуется одновременным повышением концентрации ХМ, ЛПОНП, ТГ и умеренным повышением концентрации ХС. Нозологическая форма заболевания – семейная ГЛП типа V. Этиология остается не изученной, возможно, что в основе этого метаболического нарушения лежит врожденная недостаточность активности  $\beta$ -лецитин-холестерин-ацилтрансферазы. Патогенез обусловлен нарушением синтеза пре-л-ХМ, пре-л-ЛПОНП и пре-л-ЛПНП, моноеновых эфиров ХС. Следствием этого является накопление в плазме крови пре-л-ХМ, пре-л-ЛПОНП и пре-л-ЛПНП и нарушение поглощения клетками насыщенных

и полиеновых ЖК. Обычно четкой связи между типом V ГЛП и развитием атеросклероза нет. Однако выраженная ГТГ, которая сопутствует этому типу, опасна развитием острого панкреатита.

#### Методы диагностики ДЛП

Современными физико-химическими методами определения гетерогенности ЛПНП являются: капиллярный ЭФ, высокоэффективная жидкостная хроматография, зональное ультрацентрифугирование в вертикальном роторе и метод ядерно-магнитно-резонансной (ЯМР) спектроскопии, которые дают идентичные результаты. Во фракции ЛПНП выявляют четыре субфракции – большие, средние, малые и очень малые ЛПНП. При этом процентное соотношение четырех субфракций ЛПНП, которое получают при применении каждого из методов, является разным. В силу этого положительная корреляция между относительными величинами отдельных субфракций ЛПНП находится на грани достоверности. Это зависит от того, что в каждом из методов разделение субфракций ЛПНП происходит на основании разных параметров:

- при капиллярном ЭФ – это заряд ЛПНП;
- при жидкостной хроматографии в геле – это размеры и параметры поверхности ЛПНП;
- при зональном ультрацентрифугировании – это гидратированная плотность субфракций ЛПНП;
- при ЯМР-спектроскопии – это оценка липидов, связанных с апо В-100.

Наиболее достоверными данными соотношения субфракций ЛПНП считаются те, которые получены методом ЯМР-спектроскопии при определении гетерогенности неполярных липидов. Именно липиды, которые связаны с молекулой апо В-100 в каждой из субфракций ЛПНП, определяют конформацию, пространственную, стерическую форму молекулы и формирование апо В-100-лиганда. Разрешающая способность капиллярного ЭФ намного выше по сравнению с зональным ЭФ в геле агарозы. При его использовании удается разделить 4 субфракции ЛПВП, одну фракцию ЛПОНП и 4 субфракции ЛПНП, включая ЛПП; четвертая субфракция ЛПНП на ЭФ бывает не всегда. Метод дает возможность проследить за динамикой содержания субфракций ЛПВП в процессе гиполипидемической терапии семейной патологии или при лечении вторичных форм ГЛП при заболеваниях печени и почек. Следует заметить, что при фенотипировании семейных форм ГЛП по Д. Фредриксону фракцию  $\alpha$ -липопротеидов (ЛПВП) не используют. Вместе с тем определение субфракций ЛПВП позволяет дифференцировать редкие формы врожденной патологии, такие как семейная недостаточность  $\alpha$ -лецитинхолестеринацилтрансферазы, которая у человека и приматов нарушает поглощение клетками эссенциальных поли-ЖК, приводя к атеросклерозу, и семейная гиперальфалипопротеидемия, для которой наоборот характерна резистентность к атеросклерозу. Методы капиллярного ЭФ, высокоэффективной жидкостной хроматографии на колонках с гелем и метод ЯМР-спектроскопии можно использовать для фенотипирования семейных форм ГЛП.

### Инструментальная диагностика атеросклероза Ультразвуковое исследование артерий при ГХС

Ультразвуковые технологии, являясь высокоинформативными и общедоступными, представляют врачу широкий спектр информации о ранних доклинических проявлениях атеросклероза артерий. Широкое распространение в научных исследованиях получили методы оценки структурно-функционального состояния артерий по параметрам вазорегулирующего аспекта дисфункции эндотелия и ригидности артериальной стенки.

В клинической и научной практике наиболее востребованы методы определения толщины комплекса интимы-медиа (ТИМ) сонных артерий, выявления атеросклеротических бляшек (АСБ) в сонных артериях и определения лодыжечного индекса давления.

#### Дисфункция эндотелия

Впервые в клинической практике дисфункция эндотелия с помощью ультразвукового исследования была выявлена в 1992 г. Celermajer et al. в предложенном ими тесте с реактивной гиперемией на плечевой артерии. Основным анализируемым параметром является относительное изменение диаметра плечевой артерии (%) в ответ на увеличение кровотока в пробе с реактивной гиперемией — потокзависимая вазодилатация (ПЗВД) плечевой артерии. ПЗВД у больных с ГХС значительно снижена и колеблется от 2,2% (L.A. Simons et al.) до 4,9% (T. Neunteuful), тогда как у здоровых лиц этот параметр превышает 8-10%. Предсказательная ценность ПЗВД в отношении коронарного атеросклероза оценивается разными авторами неоднозначно. Z. Jambrik et al. в 2004 г. определили, что ПЗВД < 8,8% с чувствительностью 90% и специфичностью 37% выявляет наличие коронарного атеросклероза. Патогенетическая терапия, в частности коррекция нарушений липидного обмена, приводит к улучшению вазорегулирующей функции эндотелия в сроки от 4 недель до 3 месяцев.

Ультразвуковой метод оценки функции эндотелия имеет ряд существенных преимуществ, однако его применение в значительной степени ограничено. Группой исследователей под руководством M. Corretti разработаны международные рекомендации по проведению ультразвукового теста для оценки гемодинамического аспекта функции эндотелия плечевой артерии. Возможности индивидуальной оценки функционального состояния эндотелия с помощью ультразвукового теста окончательно не определены. В настоящее время это инструмент научных исследований, позволяющий выделять группы риска, мониторировать состояние сосудистой стенки при модификации факторов риска (ФР).

#### Утолщение комплекса интимы-медиа

При ультразвуковом исследовании у здорового человека комплекс интимы-медиа представляет собой двухслойную структуру с прилежащим к просвету гиперэхогенным слоем и подлежащим гипозэхогенным. Измерение отдельно слоев интимы и медики с помощью современных инструментальных технологий невозможно. При утолщении комплекса интимы-медиа в его изображении исчезает дифференциация слоев, появляется гетерогенность, шероховатость поверхности. Для получения достоверных результатов измерения ТИМ необходимо соблюдение ряда положений. Опубликованы рекомендации Американского

общества эхокардиографии (2008) по исследованию ТИМ, в которых перечислены необходимые требования к аппаратуре, персоналу, методике проведения и интерпретации результатов исследования.

В многочисленных трайлах показано увеличение ТИМ с возрастом. Согласно нашим данным, у здоровых лиц до 30 лет ТИМ составляет  $0,52 \pm 0,04$  мм, от 30 до 40 лет —  $0,56 \pm 0,02$  мм, от 40 до 50 лет —  $0,60 \pm 0,04$  мм, старше 50 лет —  $0,67 \pm 0,03$  мм. У женщин до наступления менопаузы ТИМ меньше, чем у мужчин; после прекращения защитного действия эстрогенов на сосудистую стенку величина ТИМ у женщин и мужчин постепенно сравнивается. Таким образом, использование одной пороговой величины 1,0 мм (как предлагалось ранее) или даже 0,9 (согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с артериальной гипертензией) представляется нецелесообразным. Большой интерес вызывают исследования, в которых приводится более подробная, по квартилям, градация нормальных величин. Значения ТИМ  $\geq 75$  перцентилей для своей популяционной группы определяются как достоверно высокие, они предсказывают увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Значения между 75 и 25 перцентильями являются средними и не меняют оценку риска развития ССЗ в соответствии с Фремингемской шкалой (FRS). Значения  $\leq 25$  перцентилей соответствуют низкому риску развития ССЗ, однако не показано, позволяет ли их выявление уменьшать активность терапевтической тактики ведения пациента. До опубликования подобных данных по российской популяции мы предлагаем использовать пороговую величину ТИМ у мужчин и женщин до 40 лет — 0,7 мм, для мужчин от 40 до 50 лет — 0,8 мм, старше 50 лет — 0,9 мм; для женщин 40-60 лет — 0,8 мм, старше 60 лет — 0,9 мм. При анализе результатов восьми исследований, включавших 37 197 пациентов, M.W. Lorenz et al. (2007) доказали, что различие в показателе ТИМ в 0,1 мм ассоциируется с увеличением риска развития инфаркта миокарда (ИМ) с 10 до 15%, риска развития инсульта — с 13 до 18%. Во многих исследованиях выявлена независимость предсказательной ценности FRS и средней максимальной ТИМ в отношении развития сердечно-сосудистой смертности. Этот факт может свидетельствовать о том, что каротидный статус конкретного пациента отражает влияние факторов, не используемых при определении FRS, а именно — генетических, инфекционных, социально-экономических. Метаанализ контролируемых плацебо исследований, завершившихся к 2001 г. и использовавших в качестве суррогатной конечной точки ТИМ, показал, что ежегодный прирост средней ТИМ общей сонной артерии составил 0,0147 мм. У пациентов, страдавших ишемической болезнью сердца (ИБС), темпы ежегодного прироста ТИМ оказались выше, он составил 0,0170 мм. Прогрессирование показателя ТИМ у больных семейной ГХС и у больных СД увеличивается в несколько раз. Измерение ТИМ используется не только для выявления атеросклеротического поражения, но и для оценки эффективности проводимого патогенетического лечения.

Ультразвуковые исследования ACAPS, KAPS, MARS, ARBITER, ASAP, REGRESS, METEOR убедительно показали, что эффективная гиполипидемическая терапия может остановить прирост ТИМ и даже привести

к уменьшению этого параметра. Не только статины позволяют добиться снижения скорости прогрессирования атеросклероза. Метаанализ 22 исследований, включавших 9 138 пациентов с артериальной гипертензией, по влиянию на величину ТИМ современных гипотензивных препаратов (антагонистов кальция, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков) выявил снижение ТИМ на фоне гипотензивной терапии, особенно антагонистами кальция (J.G. Wang et al., 2006). В ряде исследований продемонстрирована возможность замедления развития атеросклеротических изменений сонных артерий на фоне терапии сартанами (лозартан, оломесартан).

#### **Атеросклеротическая бляшка**

Важная роль выявления АСБ в сонных артериях обусловлена тем, что их наличие связано с более высоким сердечно-сосудистым риском по сравнению с диффузным увеличением ТИМ в сонных артериях. Возможно, этот факт объясняется тем, что, по данным J.D. Spence et al., площадь АСБ увеличивается в 2,4 раза быстрее, нежели происходит увеличение ТИМ.

При исследовании сонных артерий структуру, выступающую в просвет артерии, описывают как АБС, если ее высота на 0,5 мм или на 50% превышает ТИМ прилежащих сегментов артерии или больше 1,3 мм. Количественная оценка – определение процента стеноза и планиметрических параметров (площадь, длина и объем) позволяет выяснить степень выраженности патологии. J.D. Spence et al. выявили повышение в 3,5 раза риска развития инсульта и фатального инфаркта в течение пяти лет у пациентов верхнего квартиля площади АСБ по сравнению с пациентами нижнего квартиля, сопоставимыми по основным клинико-демографическим характеристикам.

Качественная оценка атеросклеротических изменений – структура АСБ, состояние ее поверхности, наличие осложнений – важный параметр при стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Оптимальным является комплексный подход к описанию АСБ, включающий такие параметры, как структура, плотность, состояние поверхности, форма атеромы, подвижность АСБ. К клинически значимым изменениям относят изъязвление поверхности, кровоизлияние в бляшку и гипоехогенные («мягкие») АСБ. Такие типы атером чаще ассоциируются с симптомами сосудисто-мозговой недостаточности. Наличие гипоехогенных АСБ в сонных артериях у пациентов со стабильной стенокардией, независимо от других ФР развития сердечно-сосудистых осложнений, предсказывают развитие коронарных событий (O. Honda et al., 2004).

Успехи патогенетической терапии (гиполипидемической, гипотензивной) могут приводить к замедлению развития АСБ. Прогрессирование каротидного атеросклероза, несмотря на адекватную терапию, соответствует удвоению кардиоваскулярного риска (J.D. Spence, 2006).

#### **Лодыжечно-плечевой индекс давления**

Одним из методов диагностики и оценки степени выраженности атеросклероза артерий нижних конечностей является измерение регионального артериального

давления в артериях нижних конечностей с оценкой лодыжечно-плечевого индекса давления (ЛПИД), который рассчитывается как соотношение давления на лодыжке и давления на плече, определяемых с помощью ультразвукового исследования. У здорового человека ЛПИД колеблется от 0,9 до 1,3. При снижении этого параметра менее 0,9 следует предположить наличие гемодинамически значимой патологии артерий нижних конечностей.

В последние годы в литературе появились сообщения о том, что ЛПИД менее 0,9 является независимым фактором, предсказывающим развитие сердечно-сосудистой смертности (нестабильная стенокардия, нефатальный инфаркт, «сердечная» смерть).

#### **Рекомендуемая схема ультразвукового исследования артериального русла у пациентов с нарушениями липидного обмена**

- Всем лицам при первичном выявлении ДЛП показано проведение дуплексного сканирования экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий. При выявлении АСБ в сонных или бедренных артериях у взрослых повторное исследование рекомендуется провести через 0,5 года; при отсутствии изменений структуры и размеров АСБ за этот период динамическое наблюдение показано один раз в год. Пациентам старше 40 лет следует измерить ЛПИД. Ежегодное обследование должно включать измерение лодыжечно-плечевого индекса в случае выявления его низких значений, а также при наличии двух ФР и более при исходно нормальных значениях.

- У лиц с ДЛП и клиническими признаками недостаточности мозгового кровообращения необходимо проведение дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий для исключения атеросклеротического поражения сосудов головного мозга (стеноз более 75%, изъязвление, кровоизлияние в АСБ, появление гипоехогенных АСБ). Появление симптомов перемежающей хромоты требует исследования ЛПИД.

- Детям старше 10 лет с диагнозом «семейная ГХС» показано измерение ТИМ.

#### **Определение коронарного кальция и неинвазивная коронарография**

Скрининг коронарного атеросклероза с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) преследует следующие цели:

- Раннее выявление атеросклеротических поражений артерий на тех стадиях, когда отсутствуют симптомы ишемии миокарда и коронарные артерии на ангиограммах выглядят нормальными или малоизмененными. Скрининг пациентов с выраженным асимптомным коронарным атеросклерозом позволяет отнести их в группу лиц высокого риска и начать соответствующие профилактические мероприятия.

- В случаях установленных диагнозов «коронарный атеросклероз» и «ишемическая болезнь сердца» применение томографических методов может использоваться для прогнозирования риска развития коронарных событий, отслеживания прогрессирования заболевания и, возможно, эффективности проводимого консервативного и оперативного лечения.

Ранняя диагностика коронарного атеросклероза с помощью МСКТ основана на обнаружении кальцинатов в АСБ и количественной или полуколичественной оценке кальциноза. Следует отметить, что в отличие от других распространенных инструментальных методов раннего выявления (скрининга) коронарного атеросклероза, а также анализа ФР, компьютерная томография (КТ) позволяет видеть прямые, а не косвенные признаки данного заболевания. В морфологических исследованиях установлено, что большинство АСБ содержит кальцинаты. Небольшие депозиты кальция встречаются уже на ранних стадиях атеросклеротического процесса – начиная с липидных полос. Морфологические исследования показали высокую корреляцию между коронарным кальцинозом и степенью атеросклеротического поражения артерий.

МСКТ позволяет выявлять и оценивать небольшие количества коронарного кальция, а также оценивать наличие и тяжесть коронарного атеросклероза. Кальцинаты визуализируются из-за их высокой плотности по отношению к крови. Важнейшим аспектом оценки коронарного кальциноза является возможность количественной оценки степени кальциноза, выражаемой в единицах кальциевого индекса (КИ). Программное обеспечение томографа позволяет определять как величину, так и плотность кальцифицированного участка.

Стандартизованная количественная система измерения коронарного кальциноза была предложена в 1990 г. А. Agatston. Помимо КИ, по Agatston существуют и другие способы количественной оценки коронарного кальциноза (объемный КИ, абсолютная масса кальция).

Еще одним способом определения и описания границ нормальных значений коронарного кальция является анализ процентильного распределения КИ. В рамках большого многоцентрового исследования MESA была изучена прогностическая значимость кальциноза коронарных артерий и создана одна из лучших референтных баз по определению возрастных норм коронарного кальция ([www.mesa-nhlbi.org](http://www.mesa-nhlbi.org)).

Выявление кальциноза коронарных артерий указывает на наличие у пациента коронарного атеросклероза. Однако наличие кальциноза коронарных артерий не является эквивалентом диагноза ИБС и не является обязательным показанием к коронарографии. Величина КИ коронарных артерий обязательно должна соотноситься с результатами клинического обследования, лабораторных и других методов диагностики.

Данные многочисленных проспективных исследований и метаанализов показали, что КИ является независимым ФР развития коронарного атеросклероза и его осложнений; при этом значения относительного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний составили от 2,1 до 9,3 (для разных степеней коронарного кальциноза), что гораздо выше, чем для стандартных ФР, ИБС и для ультразвукового метода оценки ТИМ. Изучается вопрос, может ли динамика КИ использоваться при оценке эффективности лечения статинами и другими гиполипидемическими препаратами.

В рекомендациях экспертов Европейского и Американского обществ кардиологов указывалось, что скрининг коронарного кальция с помощью МСКТ

является важным методом выявления коронарного атеросклероза. Проведение МСКТ с целью выявления кальциноза коронарных артерий оправдано в следующих ситуациях:

- Обследование мужчин в возрасте 40-65 лет и женщин в возрасте 50-75 лет без установленных сердечно-сосудистых заболеваний с целью скрининга начальных признаков коронарного атеросклероза (при наличии у них ФР).

- Обследование пациентов, имеющих по данным международных шкал SCORE или NCEP промежуточный риск развития коронарных событий. Этот тест позволяет определить, к какой именно группе риска относятся эти пациенты (которые могут составлять до 40% популяции в возрасте старше 45 лет) – высокого или низкого.

- Обследование в амбулаторных условиях пациентов с атипичными болями в грудной клетке при отсутствии установленного диагноза ИБС или с сомнительными результатами нагрузочных тестов.

- Проведение дифференциального диагноза между хронической сердечной недостаточностью ишемического и неишемического генеза (кардиопатии, миокардиты).

По мере накопления научных данных эти показания могут уточняться.

#### **КТ-ангиография коронарных артерий**

С помощью МСКТ с болюсным введением контрастного вещества (КТ-ангиография) возможно выполнение неинвазивной КТ-коронарографии. С ее помощью возможна детальная визуализация коронарных артерий и их ветвей.

По данным многочисленных исследований, чувствительность и специфичность МСКТ в выявлении гемодинамически значимых стенозов у пациентов с ИБС в проксимальных и средних сегментах коронарных артерий составляет 86-97% и 90-95% соответственно.

МСКТ используется и для оценки проходимости аортокоронарных, маммарных шунтов и коронарных стентов. Помимо диагностики стенотических поражений коронарных артерий, КТ-коронарография позволяет выявить врожденные аномалии и аневризмы коронарных артерий.

Современные системы МСКТ позволяют в каждом случае получать не только данные для реконструкции коронарных артерий, но и серию изображений, позволяющих изучать размеры и объемы камер сердца и толщину миокарда в различные фазы сердечного цикла, рассчитывать массу миокарда, фракцию выброса, ударный объем, параметры локальной сократимости миокарда. У большинства пациентов с острым ИМ или постинфарктными рубцами МСКТ позволяет визуализировать область инфаркта как зону сниженной плотности на фоне контрастированного миокарда. Пока МСКТ не позволяет изучать перфузию миокарда по «первому прохождению» болюса контрастного вещества из-за опасения чрезмерной лучевой нагрузки и ограничений по временному разрешению этих систем. Однако ожидаемое появление томографов с более сложными и эффективными системами детекторов дает основание надеяться на то, что КТ будет использоваться и для этой цели.

На сегодняшний день можно сформулировать основные показания к выполнению КТ-коронарографии следующим образом:

- Неинвазивная коронарография у пациентов с предполагаемым или сомнительным диагнозом ИБС, когда отсутствуют явные показания к проведению коронарной ангиографии (КАГ). Выявление неизмененных коронарных артерий при КТ-ангиографии практически исключает вероятность наличия гемодинамически значимых стенозов. При обнаружении значимых коронарных стенозов по данным МСКТ больного направляют на КАГ для уточнения состояния коронарного русла и выбора метода реваскуляризации.
- Предоперационная оценка состояния коронарных артерий у пациентов, которым планируется выполнение различных видов оперативных вмешательств на сердце (без реваскуляризации, например, протезирование клапанов сердца) или на других органах.
- Неинвазивная оценка состояния венозных и артериальных коронарных шунтов, стентов.
- Диагностика аневризм и врожденных аномалий коронарных артерий.
- Уточнение данных КАГ, высокий риск выполнения КАГ.
- Случаи, когда требуется одновременная оценка состояния миокарда (рубцовые зоны) и коронарных артерий (например, при дифференциальной диагностике кардиомиопатий).

#### **Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике атеросклероза сонных артерий**

Основным методом диагностики атеросклеротических поражений сонных артерий является дуплексное ультразвуковое исследование. Однако важную роль в предоперационной оценке поражений сонных артерий и в научных работах по исследованию структуры АСБ играет магнитно-резонансная томография (МРТ).

Для исследований сонных артерий применяют несколько методик МРТ. Основным методом выявления диагностики стенозов, окклюзий, аневризм и мальформаций экстра- и интракраниальных артерий является МР-ангиография (МРА). Этот метод позволяет получать двух- и трехмерные ангиографические изменения сонных, вертебральных и мозговых артерий на большом протяжении, с высоким пространственным разрешением, без артефактов, присущих ультразвуковому исследованию.

Имеются две базовые разновидности МРА: безконтрастная и контрастная.

При безконтрастной МРА яркий сигнал от движущейся крови является естественным контрастом (обычно используется методика TOF [*time-of-flight*] – «время пролета»), основанная на повышении яркости сигнала от протонов движущейся крови). Безконтрастная МРА практически во всех случаях позволяет получать отличные изображения всех основных артерий и ветвей головного мозга и должна входить в базовый протокол МРТ головного мозга при обследовании пациентов с подозреваемой цереброваскулярной патологией. При исследовании артерий шеи МРА также дает возможность получить высококачественные изображения, однако при исследовании протяженных анатомических областей (от дуги

аорты до головы) возможно появление различных артефактов, наиболее существенные из которых связаны с падением сигнала от движущейся крови и снижением качества изображений.

Недостатки безконтрастной МРА отсутствуют у контрастной. Для выполнения контрастной МРА пациенту внутривенно (обычно в локтевую вену) болюсно (со скоростью 1–2 мл/с) вводят 20–40 мл контрастного вещества на основе гадолиния. В момент прохождения препарата через артерии выполняют быстрый сбор данных с помощью трехмерных МР-импульсных последовательностей. В последующем из имеющегося набора данных возможна вторичная реконструкция и построение различных типов трехмерных изображений.

По своей диагностической информативности МРА сонных артерий практически не уступает традиционной ангиографии. Оценка линейной и объемной скорости кровотока по исследуемому сосуду возможно выполнить с помощью фазово-контрастной МРТ. Для детального изучения структуры АСБ применяют МРТ высокого разрешения. Используются специальные поверхностные катушки, обычно накладываемые на область бифуркации сонных артерий (наиболее частую локализацию атеросклеротических поражений в этом бассейне). Методика МРТ высокого разрешения сонных артерий гораздо менее доступна и распространена, чем ультразвуковое исследование. Она применяется в основном в научных исследованиях.

Имеются работы, свидетельствующие о том, что с помощью использования МР-контрастных средств можно вызвать воспалительные изменения в АБС сонных артерий.

Таким образом, на сегодняшний день можно определить роль МРТ и МРА сонных артерий следующим образом:

- МРА сонных артерий является одним из основных неинвазивных методов диагностики второй линии, широко используемых в клинической практике для уточнения и верификации данных ультразвукового исследования.
- Альтернативной МРТ томографической методикой при исследовании сонных артерий является КТ-ангиография.
- МРТ и МРА сонных артерий обладают большим потенциалом для изучения структуры АБС в сонных артериях, а также для изучения дисфункции эндотелия, ремоделирования, воспаления и других факторов, приводящих к нестабильности атеросклеротических поражений.
- Прогностическая значимость МРТ при использовании ее для характеристики АБС в сонных артериях, а также возможности ее применения для контроля эффективности гиполипидемической терапии требует дальнейшего изучения.

#### **Коронарная ангиография у больных ИБС**

КАГ – рентгеновский метод изображения коронарных артерий при селективном введении контрастного вещества в устье коронарной артерии.

Целью КАГ является точное определение анатомии артерий сердца вплоть до мельчайших ветвей, а также выявление патологических изменений. Информация, получаемая в ходе исследования, включает: установление анатомического типа кровоснабжения, протяженности и диаметра коронарных артерий, оценку степени их сужения, выявление рентгеноморфологических

особенностей сужений (тип АБС, наличие пристеночного тромбоза или разрыва бляшки, отложений кальция, спазма артерии в пораженных сегментах), оценку коронарного кровотока. Кроме того, в ходе исследования определяется наличие и степень выраженности коллатерального кровоснабжения.

### Немедикаментозное лечение ДЛП

Немедикаментозная терапия ДЛП предусматривает назначение диеты, коррекцию веса, повышение физической активности, прекращение курения.

### Диетическая терапия

Учитывая важность факторов питания в развитии ДЛП, ее коррекцию следует начинать с диеты. Основная цель диеты при ДЛП – снижение уровня ХС и других атерогенных липидов в крови при сохранении физиологической полноценности пищевого рациона. Соблюдение антиатеросклеротической диеты также будет способствовать поддержанию нормального уровня глюкозы крови и уменьшению массы тела. Для людей с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний желательнее, чтобы доля энергии, полученной в результате расщепления полисахаридов, составляла более 45%, сахаров – 10%, белков – 12-14%, общих жиров – 30%, из них треть – за счет насыщенных, треть – полиненасыщенных и треть – мононенасыщенных. В суточном рационе должно содержаться менее 300 мг ХС (лучше менее 200 мг) и более 25 г растительной клетчатки. Среди углеводов должны преобладать сложные углеводы зерновых продуктов, овощей и фруктов, а количество сахара не должно превышать 50 г/сут. При нарушенной толерантности к глюкозе или СД 2-го типа потребление сахара сокращается до 3% от суточной калорийности.

Пища должна быть разнообразной, а количество потребляемых с пищей калорий достаточным для поддержания идеального веса конкретного больного.

В пищевом рационе рекомендуется ограничить потребление продуктов животного происхождения, богатых ХС и насыщенными жирами: жирных сортов мяса, сала, сливочного масла, сметаны, яичного желтка, жирного сыра, колбасы, сосисок, всех субпродуктов, рыбной икры, креветок, кальмаров. Рекомендуется заменить животный жир растительным, поскольку последний богат антиатерогенными ненасыщенными жирами. Полиненасыщенные жиры содержатся в виде омега-6 линолевой кислоты в растительном масле (подсолнечном, кукурузном, хлопковом) и в виде омега-3 альфа-линоленовой кислоты в льняном и соевом маслах. Минимальная суточная потребность человека в незаменимой линолевой кислоте составляет 2-6 г, что эквивалентно 10-15 г подсолнечного масла (2-3 чайные ложки). Рыбий жир богат полиненасыщенными омега-3 ЖК (омега-3 ПНЖК) – эйкозапентаеновой и докозагексаеновой. Предпочтение следует отдавать рыбе северных морей, содержащей много омега-3 ПНЖК (скумбрия, сардины, тунец, лосось, макрель, сельдь, палтус и т. д.). Установлено, что ПНЖК существенно снижают уровень ТГ и в меньшей степени – ОХС. Среди других эффектов омега-3 ПНЖК отмечено ее влияние на уровень артериального давления, подавление тромбообразования и улучшение функции эндотелия. Установлено, что

вероятность развития ИБС снижается, по крайней мере, на 25-30% при употреблении рыбы 2-4 раза в неделю.

В пищевой рацион необходимо включать оливковое масло, в котором содержится достаточное количество антиатерогенной мононенасыщенной олеиновой кислоты. Растительные масла не содержат ХС, но являются высококалорийными, поскольку это 100% жир. Потребление их в объеме, превышающем 10% от суточной калорийности, может вызвать снижение уровня ХС-ЛПВП в крови (этот эффект нивелируется к концу первого года), повышение окисляемости ЛПНП и увеличение массы тела. Поэтому не рекомендуется употреблять более 1 чайной ложки оливкового масла в день.

За последнее десятилетие в питании широко используются гидрогенизированные растительные масла. Уровень трансизомеров (вредных веществ) в твердых маргаринах может достигать до 60%. Трансизомеры ненасыщенных ЖК в обмене липопротеидов подобны насыщенным ЖК. Доказано, что их потребление (более 1%) увеличивает риск развития и прогрессирования ИБС за счет значительного повышения уровней общего ХС и ХС-ЛПНП и снижения концентрации ХС-ЛПВП. Для профилактики атеросклероза рекомендуется использовать в пищу только мягкий маргарин, выпускаемый в тубиках (маргарин-спред) и пластмассовых коробочках, с низким содержанием насыщенного жира и трансизомеров ЖК (менее 1%). Замена сливочного масла на «мягкий» маргарин снижает риск развития ИБС на 10%. Однако количество потребляемого мягкого маргарина следует ограничить до 5 г.

Обычно при ограничении потребления пищевого ХС до 300 мг/день с течением времени удается снизить его уровень в крови на 10-15%, а при снижении потребления общего жира с 40 до 30% от общей калорийности пищевого рациона – еще на 15-20%.

Другой важный принцип антиатерогенного питания – увеличение потребления продуктов растительного происхождения, способных связывать и выводить ХС из организма. Поэтому рекомендуется употреблять:

- Пищевые волокна (не менее 30 г/день). В большом количестве содержатся в фруктах (груши, яблоки, апельсины, персики), ягодах (малина, клубника, черника), овощах (цветная капуста, брокколи, зеленая фасоль) и бобовых (горох, чечевица, фасоль).
- Пектины (не менее 15 г/день), которые содержатся в свежих фруктах (яблоки, сливы, абрикосы, персики), ягодах (черная смородина) и овощах (морковь, столовая свекла).
- Растительные станола (не менее 3 г/день). Содержатся в соевом и рапсовом маслах, экстрактах хвойных масел. В последнее время было показано, что стеролы/станола, являясь растительными липидами, снижают уровень ХС-ЛПНП в крови за счет конкурентного ингибирования абсорбции ХС в тонком кишечнике.

Было показано, что регулярный прием продуктов растительного происхождения сопровождается снижением концентрации ХС-ЛПНП на 10-15%. В настоящее время выпускаются маргарины и кисломолочные продукты, обогащенные стеролами/станолами, которые могут быть полезной добавкой к гиполлипидемической диете или медикаментозному лечению ГЛП.

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для профилактики атеросклероза рекомендуется употреблять больше фруктов – не менее 400 г или 5 порций в день: 1 порция = 1 яблоко/1 банан/1 апельсин/1 груша/2 киви/2 сливы/1 столовая ложка сухофруктов/1 большой ломтик дыни или ананаса/1 стакан сока. Количество вареных или свежих овощей в пищевом рационе должно быть не менее 400 г.

Ниже представлены основные принципы диеты, рекомендуемой для профилактики атеросклероза и ДЛП:

- регулярное потребление разнообразных овощей, фруктов;
- соотношение между насыщенными, моно- и полиненасыщенными жирами должно составлять 1:1:1;
- умеренное потребление молочных продуктов (снятое молоко, сыр с низким содержанием жира и обезжиренный йогурт);
- отдавать предпочтение рыбе и домашней птице (без кожи) перед мясными продуктами;
- из мясных продуктов выбирать тощее мясо без прослоек жира;
- употреблять не более 2-3 яиц в неделю (ограничивается употребление желтков, но не белка);
- алкоголь (лучше красное сухое вино) употреблять с приемом пищи.

Исследования показали, что умеренное употребление алкоголя повышает уровень ХС-ЛПВП. Врач может рекомендовать прием умеренных доз алкоголя пациенту, будучи уверенным, что его подопечный не превысит следующие дозы: крепкие спиртные напитки 45-50 мл/день, сухое вино 100-250 мл/день. Для женщин эти дозы должны быть сокращены на треть. Имеются сообщения, что красное вино оказывает более выраженное протективное действие на сосуды, нежели крепкие напитки, белое вино или пиво в виду более высокого содержания флавоноидов, обладающих антиоксидантными свойствами.

#### Физическая активность

Всем пациентам с ДЛП и другими ФР рекомендуется повысить физическую активность с учетом их возраста, состояния сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, других органов и систем.

Лицам без клинических проявлений ИБС можно рекомендовать доступные для них виды аэробных физических упражнений: ходьбу, езду на велосипеде, плавание, ходьбу на лыжах, бег трусцой. Частота тренировочных занятий должна быть не менее трех раз в неделю, продолжительность – 45-50 минут, включая период разминки и «остывания». Интенсивность физической нагрузки не должна превышать 60-75% от максимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) (максимальная ЧСС для данного возраста рассчитывается путем вычитания из 220 возраста пациента в годах).

Больным с ИБС и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями режим тренирующих нагрузок подбирается строго индивидуально с учетом результатов теста с физической нагрузкой (тредмил). Метаанализ результатов 22 исследований показал, что под воздействием физических тренировок умеренной интенсивности отмечается снижение общей смертности на 23% и внезапной смерти на 37% у больных, перенесших ИМ.

Исследования, выполненные в Центре профилактической медицины, подтвердили эти данные и показали преимущества умеренных тренировочных нагрузок (60% от индивидуальной максимальной ЧСС) перед тренировками высокой интенсивности (80% от индивидуальной максимальной ЧСС) в коррекции ДЛП.

#### Прекращение курения

Врач должен убедить больного прекратить любую форму курения, используя для этого все необходимые аргументы. В настоящее время разработан алгоритм, который поможет врачу и пациенту справиться с нелегкой задачей отвыкания от пристрастия к табаку. Алгоритм укладывается в следующие 5 принципов:

- установление факта курения, интенсивности, длительности и т. п. у любого обратившегося пациента;
- оценка степени привыкания и мотивации к отказу от вредной привычки;
- детальное информирование пациента о вреде курения, его влиянии на сердечно-сосудистую систему и другие органы, а также на здоровье окружающих, в том числе детей;
- настойчивый совет прекратить курение и при необходимости назначение никотинзаместительной терапии (никоретте, бупропион);
- длительный контроль с обязательным регулярным посещением врача.

Отказ от курения сопровождается некоторым снижением ХС-ЛПНП и заметным повышением ХС-ЛПВП уже через месяц. Прекращение курения в течение двух лет приводит к снижению риска развития коронарной смерти на 36% и нефатального ИМ – на 32%.

#### Медикаментозное лечение ДЛП

К липидкорректирующим медикаментозным средствам относятся ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), фибраты, никотиновая кислота, секвестранты желчных кислот, омега-3 ПНЖК, антиоксиданты.

#### Ингибиторы

##### гидрокси-метил-глутарил-коэнзим-А-редуктазы

Статины являются структурными ингибиторами фермента гидрокси-метил-глутарил-коэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА) – основного фермента, регулирующего биосинтез холестерина в гепатоцитах. В результате снижения внутриклеточного содержания холестерина, печеночная клетка увеличивает количество мембранных рецепторов к ЛПНП на своей поверхности. Рецепторы «распознают», связывают и выводят из кровотока атерогенные частицы ЛПНП и, таким образом, снижают концентрацию ХС в крови.

Наряду с гиполлипидемическим действием, статины обладают плеiotропными эффектами. В частности, они улучшают функцию эндотелия, снижают уровень С-реактивного протеина – маркера воспалительной реакции в сосудистой стенке, подавляют агрегацию тромбоцитов, ослабляют пролиферативную активность гладкомышечных клеток сосудистой стенки. По мнению многих исследователей, плеiotропные эффекты статинов не связаны с их гиполлипидемическим действием. Мевалонат является основным метаболитом не только для синтеза ХС, но и

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

для синтеза изопреноидных промежуточных соединений, таких как фарнезилфосфат (FPP) или геранилгеранилпирофосфат (GGPP). Эти молекулы участвуют в активации и внутриклеточном транспорте белков Rho и Ras, которые, в свою очередь, являются ключевыми для пролиферации, дифференциации клеток, в том числе гладкомышечных клеток и клеток иммунной системы.

Статины различают по способу их получения: ловастатин, симвастатин и правастатин являются природно-синтезированными соединениями, получаемыми из продуктов жизнедеятельности некоторых видов грибов, в то время как флувастатин, аторвастатин и розувастатин – синтезированные препараты.

Статины наиболее эффективно снижают уровень ХС-ЛПНП. При ГЛП IIa-IIb типа в зависимости от дозы статины снижают уровень этого липопротеида до 65%. Действие статинов на уровень ХС-ЛПНП является дозозависимым. Каждое удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ХС-ЛПНП на 6% («правило шести процентов»). Статины в незначительной степени влияют на уровни ТГ и ХС-ЛПВП. Как правило, они снижают уровень ТГ на 10-15% и повышают уровень ХС-ЛПВП на 8-10%.

**Правастатин.** Хорошо изученный статин первой генерации. Доказаны эффективность влияния на сердечно-сосудистую смертность, количество осложнений и хорошая переносимость этого препарата у мужчин 45-64 лет в первичной профилактике атеросклероза (WOSCOPS), при вторичной профилактике у лиц после ИМ с нормальным исходным уровнем ХС (CARE) и умеренной ГХС (LIPID), у пациентов пожилого возраста (PROSPER). Применяя правастатин у этих категорий пациентов в дозе 40 мг/сут в течение пяти лет, можно добиться достоверного снижения общей (-20%), сердечно-сосудистой смертности (-20-30%), количества госпитализаций, новых случаев СД (-30%), необходимости в операциях реваскуляризации (-26%), замедления прогрессирования атеросклероза в сонных и коронарных сосудах, снижения риска нефатального и фатального инсульта (-22%) (класс I [рекомендуемое вмешательство, вид терапии несомненно полезны и эффективны], уровень доказательности A [данные получены при проведении многочисленных рандомизированных клинических исследований]).

Рекомендуемая начальная и поддерживающая доза правастатина – 40 мг/сут.

**Симвастатин.** Симвастатин является самым изученным препаратом из своего класса статинов. По результатам скандинавского исследования 4S, была впервые показана возможность значительного снижения сердечно-сосудистой (-42%) и общей (-30%) смертности у больных с высоким уровнем ХС, перенесших ИМ, которые в течение пяти лет получали симвастатин в дозе 20-40 мг/сут. В крупном исследовании HPS, в которое было включено 20 526 пациентов, при лечении симвастатином в дозе 40 мг/день в течение пяти лет было показано достоверное снижение частоты общей смертности, нефатальных и фатальных ИМ, всех типов инсульта, операций реваскуляризации у разных категорий пациентов независимо от исходного уровня ОХС, пола и возраста. Симвастатин рекомендуется назначать в начальной дозе 20 мг/сут с последующим увеличением дозы до 40 мг/сут. Применение симвастатина в дозе 80 мг/сут возможно

лишь у больных с выраженной ГХС, с соблюдением мер предосторожности из-за опасности развития миопатии, желательного под наблюдением специалиста, имеющего опыт применения высоких доз статинов.

**Флувастатин.** Флувастатин менее изучен в клинических исследованиях, чем симвастатин. В исследовании LCAS наблюдали регрессию коронарного атеросклероза, в LIPS – снижение случаев сердечно-сосудистых осложнений у больных после ангиопластики, в ALERT – снижение риска развития коронарной смерти на 38% и нефатального ИМ – на 32% у больных с пересаженной почкой.

Трайл LIPS («Профилактическое исследование с применением лескола») было двойным слепым рандомизированным контролируемым плацебо исследованием с участием 1 677 пациентов, перенесших успешную операцию ангиопластики. Исходные характеристики больных были следующие: большинство мужчин (83%), средний возраст 60 лет, средний исходный уровень ОХС – 5,2 ммоль/л, ХС-ЛПНП – 3,4 ммоль/л. Больные были рандомизированы на две группы: прием флувастатина 80 мг/сут или плацебо. За 4 года наблюдения в основной группе коронарных событий было зарегистрировано на 22% меньше, чем в группе плацебо. Это было одно из последних исследований с применением плацебо в качестве контроля, поскольку польза от назначения статинов была слишком очевидной. Исследование LIPS также показало, что польза от применения лескола в дозе 80 мг была наиболее выражена у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий (снижение риска на 34%) и у больных с СД 2-го типа (снижение риска на 47%).

**Аторвастатин** – полностью синтетический статин третьей генерации, хорошо изучен в рандомизированных клинических исследованиях (AVERT, MIRACL, ASCOT-LLA, TNT, IDEAL, PROVE-IT TIMI 22, ALLIANCE, REVERSAL, CARDS). В трайле AVERT было показано, что интенсивная гиполипидемическая терапия аторвастатином в дозе 80 мг/сут в течение 18 месяцев превосходит по своим конечным результатам ангиопластику коронарных артерий. Более поздние исследования (MIRACL, PROVE-IT TIMI 22) с высокими дозами аторвастатина (80 мг/сут) у больных с острым коронарным синдромом показали, что можно значительно снизить частоту развития сердечно-сосудистых осложнений за 16-24 месяца применения препарата. Трайлы ASCOT-LLA и CARDS показали эффективность аторвастатина в дозе 10 мг в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных с артериальной гипертензией и СД 2-го типа. Исследование REVERSAL – первое исследование с использованием метода внутрисосудистого ультразвука высокого разрешения, показавшее возможность замедления процесса коронарного атеросклероза у пациентов с ИБС в течение 18 месяцев при агрессивной гиполипидемической терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут. Аторвастатин рекомендуется назначать в большинстве случаев в дозе 10 мг/сут, а у больных с высоким и очень высоким риском развития атеросклероза – в дозе 20-80 мг/сут. Пациенты, получающие аторвастатин в дозе 80 мг/сут, должны

чаще (1 раз в 3 месяца) наблюдаться у специалистов с целью выявления возможных побочных реакций.

*Розувастатин* является синтетическим статином четвертой генерации. В Российской Федерации препарат зарегистрирован для применения у пациентов с первичной (тип IIa) или смешанной ГХС (тип IIb), а также у пациентов с семейной гомозиготной ГХС. Препарат рекомендован к применению в дозах 5-40 мг. Стартовая доза — 5-10 мг. В ряде сравнительных исследований (STELLAR, MERCURY I, II) розувастатин превосходил другие статины по своей гиполипидемической активности. В среднем снижение ХС-ЛПНП составляет 52-63% для доз 10-40 мг соответственно. Препарат хорошо изучен в клинических исследованиях в рамках программы GALAXY, которая включает более 60 тыс. пациентов из разных стран мира. В 2007-2008 гг. завершились крупные контролируемые плацебо клинические исследования CORONA и JUPITER, в которых изучалось влияние розувастатина на клинические исходы.

CORONA — первое крупное проспективное исследование статинов у больных с тяжелой сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Основной целью исследования была оценка влияния розувастатина в дозе 10 мг/сут на сердечно-сосудистую и общую смертность. Более 5 тыс. пациентов (средний возраст — 73 года) были рандомизированы на прием розувастатина в суточной дозе 10 мг или плацебо. Исследование продолжалось чуть меньше трех лет. Достоверных различий по смертности в группах активной терапии и плацебо получено не было, однако количество атеросклеротических событий снижалось достоверно. По мнению авторов исследования CORONA, основными положительными результатами была хорошая переносимость и безопасность длительного приема розувастатина в дозе 10 мг/сут в популяции больных с сердечной недостаточностью III-IV функционального класса (NYHA).

JUPITER — первое крупное исследование по первичной профилактике атеросклероза и его осложнений, показавшее ранний (менее двух лет) достоверный эффект применения розувастатина в дозе 20 мг/сут у 8 900 лиц с низким риском развития атеросклероза, имевших нормальный уровень ХС и повышенный уровень С-реактивного белка. Согласно результатам этого исследования снижение количества сердечно-сосудистых событий составило 44% ( $p < 0,0001$ ), общей смертности — 20% ( $p = 0,02$ ). Переносимость лечения была хорошей. В настоящее время статины почти не используются у пациентов с нормальным уровнем холестерина, однако значение трайла JUPITER открывает широкие перспективы для первичной профилактики ИБС и атеросклероза у лиц с нормальным уровнем ХС и повышенным уровнем С-реактивного белка. В рамках программы GALAXY были проведены современные регрессионные исследования с использованием новых инструментальных технологий (внутрисосудистого ультразвука [ASTEROID]), мониторинга ТИМ (METEOR), метода магнитно-ядерного резонанса бляшек в сонных артериях (ORION). В трайле METEOR изучали эффективность розувастатина в дозе 40 мг/сут в течение 24 месяцев у пациентов с относительно низким риском развития атеросклероза по данным измерения ТИМ.

К концу исследования было отмечено прогрессирование ТИМ в группе плацебо и тенденция к обратному развитию ТИМ в группе лечения розувастатином. Трайл METEOR открывает возможность первичной профилактики у пациентов с низким риском развития ИБС.

В исследовании ASTEROID (349 пациентов) с помощью метода внутрисосудистого ультразвука коронарных артерий оценивали объем атеромы в коронарных сосудах под влиянием терапии розувастатином в дозе 40 мг/сут. В трайле было достигнуто снижение уровня ХС-ЛПНП на 53%, что привело к достижению среднего уровня ХС-ЛПНП, равного 1,6 ммоль/л. К концу наблюдения было зарегистрировано достоверное снижение объема атеромы в наиболее пораженных сегментах коронарных артерий. У 78% больных было продемонстрировано обратное развитие объема АСБ.

В исследовании ORION за два года лечения розувастатином в дозе 5 и 40 мг/сут было получено уменьшение количества «опасных» бляшек в сонных артериях более чем на 40%.

#### Статины-генерики

Под генериком подразумевают воспроизведенный лекарственный препарат, обладающий доказанной био- и терапевтической эквивалентностью с оригинальным лекарственным средством (Всемирная организация здравоохранения, 2003). Генерик допускается в обращение после истечения срока патентной защиты оригинального препарата или до истечения срока, если выпускается по отличной от оригинального препарата технологии. Для оценки эффективности генерика проводятся испытания биодоступности у человека (здоровые добровольцы), сравнительные фармакодинамические испытания, а также ограниченные сравнительные клинические исследования, в которых оценивается прямое определение лечебных и профилактических свойств (М.Д. Машковский, 2003). Одним из преимуществ генериков является их более низкая стоимость по сравнению с оригинальными препаратами, что особенно актуально для стран с развивающейся экономикой.

В 12 клинических исследованиях был изучен генерический препарат симгал® (TEVA). В проекте СИМ-С1 приняли участие 740 больных с первичной ГЛП или ИБС. В этом исследовании было достигнуто снижение уровня ОХС и ХС-ЛПНП на 31,3% и 35,2% соответственно. Исследование терапевтической эквивалентности с оригинальным препаратом, проведенное в 9 медицинских центрах Чешской Республики (69 пациентов), показало, что симгал по сравнению с препаратом зокор обладает эквивалентным влиянием на уровень ОХС и ХС-ЛПНП.

#### Лечение статинами отдельных категорий больных

*Дети.* Применение статинов у детей, за исключением редких случаев гомозиготной формы семейной ГХС, запрещено. Назначение статинов у детей должно проводиться только врачами-педиатрами с обязательной консультацией ребенка в специализированном липидном центре, имеющем опыт ДНК-диагностики и ведения пациентов с семейной ГХС.



**Симгал** СИМВАСТАТИН

*показан при любом уровне*

- ♥ **Одобен FDA как генерик симвастатина первой линии (First-Time Generics)<sup>1</sup>**
- ♥ **Снижает общую и кардиоваскулярную смертность<sup>2,3</sup>**
- ♥ **Улучшает прогноз у пациентов с сахарным диабетом<sup>4</sup>**

1. <http://www.fda.gov/cder/ogd/approvals/1stgen0606.htm>

2. HPS Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: A randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22

3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Lancet* 1995;345:1274-1275

4. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP ATP III). *JAMA* 2001;285:2486-2497

P.C. UA/4291/01/01-03 or 21/03/2006

**TEVA**

“Тева Фармацевтікал Індастріз ЛТД” в Україні  
02021, м. Київ, пр-т. Бажана, 12-А, 8 поверх  
Тел.: [38044] 594-70-80, факс: [38044] 594-70-81  
[www.teva.ua](http://www.teva.ua)

**Женщины.** До менопаузы женщины имеют значительно меньший риск развития атеросклероза по сравнению с мужчинами, что во многом обусловлено защитными свойствами эстрогенов, поддерживающих концентрацию липидов в пределах нормальных значений. Однако у молодых женщин, страдающих семейной ГХС, гиполипидемическая терапия необходима. Следует помнить, что статины не рекомендуются назначать женщинам, планирующим рождение ребенка, а в случае беременности немедленно прекратить их прием. В период постменопаузы терапия гиперлипидемии у женщин не отличается от таковой у мужчин. В частности, исследование 4S показало, что у женщин профилактический эффект от применения статинов выражен в большей степени, нежели у мужчин. В исследовании HPS положительный результат лечения симвастатином в дозе 40 мг не зависел от пола. На сегодняшний день не получено убедительных данных о пользе гормональной заместительной терапии с использованием эстрогенов для профилактики ИБС и ее осложнений. Об этом свидетельствуют результаты больших клинических исследований HERS, Nurses' Health Study и ERA. Более того, гормональная заместительная терапия чревата тяжелыми осложнениями, такими как рак матки и грудной железы, тромбоз эмболия легочной артерии.

**Пожилые пациенты.** Закончившееся в 2002 г. исследование PROSPER показало, что применение правастатина в дозе 40 мг/день в течение 3,2 года у больных пожилого возраста (70-82 года) снижало смертность от ИБС на 24% по сравнению с группой плацебо. Число случаев смерти от всех других причин также было меньше в основной группе. В исследовании HPS положительный результат лечения симвастатином не зависел от возраста.

Необходимо отметить, что больные пожилого возраста подвержены большему риску побочных явлений при приеме гиполипидемических средств, поэтому коррекцию нарушений липидного обмена у них следует начинать с немедикаментозных мер, уделив особое внимание диете, рациональной физической активности и прекращению курения. Назначение гиполипидемических препаратов показано лишь в случае безуспешности перечисленных мер, соблюдаемых, по крайней мере, в течение трех месяцев. При наличии показаний назначать препараты следует с минимальной дозы, с постепенным ее увеличением, контролируя показатели печеночных ферментов не реже одного раза в месяц.

**Сахарный диабет 2-го типа.** Больные СД 2-го типа представляют собой группу высокого риска развития ИБС и других сосудистых осложнений. Нередко у больных СД нет выраженной ГХС, однако их частицы ЛПНП по сравнению с нормой более атерогенны, имеют меньший размер, большую плотность, легче подвергаются перекисному окислению. Другая особенность нарушений липидного обмена у больных СД 2-го типа заключается в преобладании ГТГ. Гипергликемия и инсулинорезистентность способствуют более интенсивному образованию в печени ЛПОНП и накоплению в плазме крови СЖК. Повышение концентрации липопротеидов с высоким содержанием ТГ ведет к снижению концентрации ХС-ЛПВП.

Все перечисленные нарушения липидного обмена ведут к формированию атерогенной дислипидемии. В ряде исследований было показано, что контроль у больных

СД 2-го типа только гипергликемии предупреждает развитие в основном микрососудистых осложнений и мало влияет на предупреждение макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, заболевание периферических артерий). Чтобы предотвратить развитие последних, врач должен проводить адекватную терапию гиперлипидемии и артериальной гипертензии. Выбор гиполипидемических препаратов зависит от конкретной ситуации.

В большинстве случаев показана терапия статинами в силу убедительных фактов, полученных в рандомизированных исследованиях по снижению смертности от ИБС у больных СД, (4S, HPS, CARDS).

**Гиполипидемическая терапия ВИЧ-инфицированных больных.** У больных с ВИЧ-инфекцией часто развивается вторичная ГЛП, которая сначала проявляется повышением уровня ОХС, позднее – повышением ТГ. Ингибиторы протеиназы, которые используются при лечении больных с ВИЧ, также способствует развитию липодистрофии и ГТГ. ВИЧ-инфицированные больные, находящиеся на этиотропной терапии, плохо переносят симвастатин и ловастатин из-за их конкурентного связывания с системой цитохрома P-450. Для предупреждения развития побочных эффектов им следует назначать начальные дозы правастатина (20 мг), аторвастатина (10 мг) и флувастатина (20-40 мг).

**Больные с ХПН и пересаженными органами.** Лечение статинами не противопоказано у лиц с начальной и умеренной ХПН. Даже при использовании высоких доз статинов уровни креатинина и скорости клубочковой фильтрации не превышали нормы. С учетом того, что лова-, симва- и аторвастатин катаболизируются через изоформу 3A4 цитохрома P-450, их нельзя назначать больным с пересаженными органами, получающих цитостатики и иммунодепрессанты. При вторичной гиперлипидемии в таких случаях назначают флувастатин или правастатин до 40 мг в сутки.

**Больные, перенесшие операции на сосудах сердца.** Статины должны быть назначены всем больным, перенесшим реконструктивные операции на артериях и сосудах сердца, за исключением случаев выраженной ГТГ. Принцип терапии таких больных: чем меньше уровень ХС-ЛПНП, тем лучше.

**Больные с острым коронарным синдромом.** У больных с острым коронарным синдромом уровни липидов и липопротеидов нужно определить в течение первых 24 часов. Если концентрация ХС-ЛПНП превышает 2,0 ммоль/л (77 мг/дл), больному целесообразно начать терапию одним из статинов и стараться поддерживать уровень ХС-ЛПНП < 2,0 ммоль/л. Следует помнить, что в остром периоде ИМ снижается обычная для больного концентрация ХС и это снижение может длиться 2-3 недели. Несмотря на это, больному необходимо начать гиполипидемическую терапию в стационаре. Доза препарата в дальнейшем титруется в зависимости от уровня ХС-ЛПНП. Такая тактика оправдана еще и потому, что именно назначение статинов в стационаре помогает повысить мотивацию больного придерживаться назначенной терапии.

*Статья печатается в сокращении. С полным текстом можно ознакомиться на сайте [www.cardiosite.ru](http://www.cardiosite.ru)  
Продолжение читайте в следующем номере.*

# Протоколи надання медичної допомоги хворим на цукровий діабет

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22 травня 2009 р. № 356

## Протокол надання медичної допомоги хворим на неускладнений цукровий діабет

### Код МКХ-10:

**K73.0** – Знижена толерантність до глюкози.

**E10** – Цукровий діабет типу 1.

**E10.9** – Цукровий діабет типу 1 без ускладнень.

**E11** – Цукровий діабет типу 2.

**E11.9** – Цукровий діабет типу 2 без ускладнень.

### Визначення (Всесвітня організація охорони здоров'я [ВООЗ], 1999)

Цукровий діабет (ЦД) – це група метаболічних захворювань, що характеризується гіперглікемією, яка є наслідком дефектів секреції інсуліну, дії інсуліну або обох цих чинників.

### Епідеміологія

В Україні зареєстрована поширеність ЦД становить 2,4% населення (при цьому фактична поширеність в 3-4 рази вища), в Європі близько 4% населення хворіє на ЦД. Частота ЦД становить 1-2% серед осіб віком до 50 років і понад 10% – в осіб віком понад 65 років. Число хворих на ЦД подвоюється через кожні 12-15 років, тобто мова йде про епідемію ЦД серед дорослого населення. Зазвичай у структурі ЦД 90-95% становлять хворі на ЦД типу 2. ЦД вагітних діагностують у 2-3% всіх вагітних.

### Класифікація ЦД (ВООЗ, 1999)

#### Цукровий діабет типу 1

Зумовлений деструкцією  $\beta$ -клітин підшлункової залози, яка зазвичай призводить до абсолютної інсулінової недостатності.

А. Автоімунний.

Б. Ідіопатичний.

#### Цукровий діабет типу 2

З переважною резистентністю до інсуліну та відносною інсуліновою недостатністю або з переважним дефектом секреції інсуліну з інсулінорезистентністю чи без неї.

*Цукровий діабет вагітних (виникає під час вагітності).*

#### Інші типи ЦД

*Генетичні дефекти функції  $\beta$ -клітин:*

1. MODY-1.

2. MODY-2.

3. MODY-3.

4. MODY-4.

5. Мітохондріальна мутація ДНК.

6. Інші.

*Генетичні дефекти дії інсуліну:*

1. Резистентність до інсуліну типу А.

2. Лепречаунізм.

3. Синдром Рабсона-Менденхола.

4. Ліпоатрофічний діабет.

5. Інші.

*Хвороби екзокринної частини підшлункової залози:*

1. Панкреатит.

2. Травма/панкреатектомія.

3. Неоплазії.

4. Кістозний фіброз.

5. Гемохроматоз.

6. Фіброкалькульозна панкреатопатія.

*Ендокринопатії:*

1. Акромегалія.

2. Синдром Кушинга.

3. Глюкагонома.

4. Феохромочитома.

5. Тиреотоксикоз.

6. Соматостатинома.

7. Альдостерома.

8. Інші.

*Цукровий діабет, індукований ліками або хімічними речовинами:*

1. Вакор.

2. Пентамідин.

3. Нікотинова кислота.

4. Глюкокортикоїди.

5. Тиреоїдні гормони.

6. Діазоксид.

7. Тіазиди.

8. Ділантин.

9.  $\alpha$ -інтерферон.

10. Інші.

*Інфекції:*

1. Вроджена краснуха.

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

2. Цитомегаловірус.
3. Інші.

*Незвичайні форми імуноопосередкованого діабету:*

1. «Stiff-man»-синдром (синдром нерухомості).
2. Аутоантитіла до рецепторів інсуліну.
3. Антитіла до інсуліну.
4. Інші.

*Інші генетичні синдроми, які поєднуються з ЦД:*

1. Синдром Дауна.
2. Синдром Клайнфельтера.
3. Синдром Тернера.
4. Синдром Вольфрама.
5. Атаксія Фрідрейха.
6. Хорея Гентінгтона.
7. Синдром Лоренса-Муна-Бидля.
8. Міотонічна дистрофія.
9. Порфірія.
10. Синдром Прадера-Віллі.
11. Інші.

**Клінічна класифікація ЦД***1. Типи діабету за перебігом:*

- 1 тип – інсулінозалежний.
- 2 тип – інсулінонезалежний.

*2. Ступінь тяжкості:* легкий, середньої важкості, важкий.

*3. Стан компенсації:* компенсований, субкомпенсований, декомпенсований.

*4. Наявність ангіопатій (I-IV стадій) та нейропатій:*

1. Мікроангіопатія – ретинопатія, нефропатія, ангіопатія (капілярнопатія) нижніх кінцівок або іншої локалізації.

2. Макроангіопатія – ураження судин серця, мозку, нижніх кінцівок або іншої локалізації.

3. Універсальна мікро-, макроангіопатія.

4. Нейропатія (периферична, автономна, вісцеральна, енцефалопатія).

*5. Ураження інших органів і систем:* гепатопатія, дермопатія, ентеропатія, катаракта, остеоартропатія та інші.

*6. Гострі ускладнення діабету:*

1. Кетонемічна (кетоацидотична) кома.
2. Гіперосмолярна кома.
3. Гіперлактацидемічна кома.
4. Гіпоглікемічна кома.

**Сфера дії протоколу****Амбулаторна**

Кабінети лікарів-ендокринологів поліклінік, а також кабінети терапевтів та сімейних лікарів, кардіологів, невропатологів, офтальмологів, хірургів, нефрологів, гастроентерологів, акушерів-гінекологів, консультативно-поліклінічні відділи ендокринологічних центрів.

**Стаціонарна**

Ендокринологічні відділення, ендокринологічні ліжка та палати інтенсивної терапії ендокринологічних центрів; діагностичні, терапевтичні, кардіологічні, неврологічні, гастроентерологічні, нефрологічні, хірургічні, реанімаційні

відділення різних медичних установ, пологові будинки, ендокринологічні центри.

**Умови, за яких показане надання медичної допомоги****Амбулаторні умови**

*І ланка (загальна)* – виявлення лікарями терапевтично-го, хірургічного та інших профілів, сімейними лікарями у хворого гіперглікемії чи глюкозурії, дообстеження та направлення його на консультацію до лікарів-ендокринологів.

*II ланка (спеціалізована)* – діагностика, диференціальна діагностика, направлення хворого в ендокринологічне відділення різних медичних установ, ендокринологічні центри; після стаціонарного лікування – направлення до лікаря-ендокринолога, який здійснює диспансерне спостереження за хворими на ЦД типу 1, а також типу 2, що потребує інсулінотерапії. Терапевти або сімейні лікарі здійснюють диспансерне спостереження за хворими на ЦД типу 2, які не потребують інсулінотерапії та знаходяться в стані стійкої компенсації захворювання.

**Спеціалізовані стаціонарні умови**

Діагностика, диференціальна діагностика, переведення хворого в хірургічне, нефрологічне, кардіологічне, неврологічне чи інші відділення різних медичних установ, ендокринологічні центри.

**Критерії діагностики****Глікемія натще**

Глікемія натще означає рівень глюкози в крові зранку перед сніданком, після попереднього голодування > 8 год.

**Глюкозотолерантний тест**

Глюкозотолерантний тест (ГТТ) здійснюється для діагностики ранніх стадій ЦД типу 2, порушення толерантності до глюкози, асимптоматичних порушень вуглеводного обміну (клас I, рівень доказовості B). При цьому глікемія визначається до і через 2 год після перорального навантаження глюкозою (для дорослих – 75 г глюкози, розчиненої в 300 мл води; для дітей – 1,75 г глюкози на 1 кг маси тіла, але не більше 75 г; випити впродовж 3-5 хв).

З епідеміологічною метою чи для скринінгу достатньо одного визначення рівня глюкози натще або через 2 год після цукрового навантаження при ГТТ. Діагноз ЦД завжди повинен бути підтверджений повторним тестуванням в подальші дні, за винятком безсумнівної гіперглікемії з вираженою декомпенсацією вуглеводного обміну або наявністю клінічних симптомів.

**Визначення ступеня тяжкості ЦД****Легка форма**

• ЦД типу 2 на дієтотерапії без мікро- і макросудинних ускладнень.

**Середньої важкості**

• ЦД типу 1 та 2 на цукрознижуючій терапії без ускладнень або за наявності початкових стадій ускладнень: діабетична ретинопатія – непроліферативна стадія;

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

### Діагностичні критерії ЦД та інших порушень вуглеводного обміну (ВООЗ, 1999)

Діагноз	Визначення глюкози в крові	Концентрація глюкози, ммоль/л		
		Цільна кров		плазма
		венозна	капілярна	венозна
Норма	Натще	> 3,3 < 5,5	> 3,3 < 5,5	> 4,0 < 6,1
	Через 2 год після ГТТ	< 6,7	< 7,8	< 7,8
ЦД	Натще	> 6,1	> 6,1	> 7,0
	Через 2 год після ГТТ або випадкове визначення глікемії в будь-який час доби незалежно від прийому їжі	> 10,0	> 11,1	> 11,1
Порушена толерантність до глюкози	Натще	< 6,1	< 6,1	< 7,0
	Через 2 год після ГТТ	> 6,7 < 10,0	> 7,8 < 11,1	> 7,8 < 11,1
Порушена глікемія натще	Натще	> 5,6 < 6,1	> 5,6 < 6,1	> 6,1 < 7,0
	Через 2 год (якщо визначається)	< 6,7	< 7,8	< 7,8

### Критерії компенсації вуглеводного обміну при ЦД типу 1 та ЦД типу 2

Показники	Компенсація	Субкомпенсація	Декомпенсація	
HbA <sub>1c</sub>	< 7,0	7,1-7,5	> 7,5	
Контроль глюкози в капілярній крові, ммоль/л	Глікемія натще	5,0-6,0	6,1-6,5	> 6,5
	Постпрандіальна глікемія (ч/з 2 год після прийому їжі)	7,5-8,0	8,1-9,0	> 9,0
	Глікемія перед сном	6,0-7,0	7,1-7,5	> 7,5

діабетична нефропатія на стадії мікроальбумінурії; діабетична полінейропатія.

### Важка форма

- Лабільний перебіг ЦД (часті гіпоглікемії і/або кетоацидотичні стани).
- ЦД типу 1 та 2 з тяжкими судинними ускладненнями: діабетична ретинопатія, препроліферативна або проліферативна стадії; діабетична нефропатія, стадія протеїнурії або хронічної ниркової недостатності; синдром діабетичної стопи; автономна полінейропатія; постінфарктний кардіосклероз; серцева недостатність; стан після перенесеного інсульту або порушень мозкового кровообігу; оклюзійне ураження судин нижніх кінцівок.

### Вимоги до формулювання діагнозу при ЦД

ЦД типу 1 (типу 2) середньої важкості або важкої форми (легка форма для типу 2) у фазі компенсації (субкомпенсації, декомпенсації)

- Або ЦД внаслідок... (зазначити причину).

Діабетичні мікроангіопатії:

- Ретинопатія (вказати стадію на лівому оці (OS), на правому оці (OD); стан після лазерофотокоагуляції або оперативного лікування (за наявності) з ... року.

- Нефропатія (вказати стадію).

Діабетична нейропатія (вказати форму).

Синдром діабетичної стопи (вказати форму).

Діабетичні макроангіопатії:

- Ішемічна хвороба серця (ІХС) (вказати форму).
- Серцева недостатність (вказати ступінь за NYHA).
- Цереброваскулярні захворювання (вказати які).
- Периферична ангіопатія (вказати тип і стадію).

Артеріальна гіпертензія (вказати ступінь).

Дисліпідемія (за наявності).

Супутні захворювання.

### Перелік та обсяг медичної допомоги

#### Амбулаторно-поліклінічний етап

- Збір анамнезу хвороби та життя.
- Загальний огляд з оцінкою фізичного стану.
- Глікемія натще, постпрандіальна.
- Загальний аналіз крові.
- Загальний аналіз сечі, глюкозурія, ацетонурія, мікроальбумінурія.
- Аналіз калу на яйця гельмінтів, копрограма.
- Рівень глікозильованого гемоглобіну.
- Біохімічні показники: аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), білірубін, креатинін, сечовина тощо.
- Рівень імунореактивного інсуліну, С-пептиду.
- Флюорографія.
- Електрокардіограма (ЕКГ).
- Ультразвукове дослідження (УЗД) внутрішніх органів (за показаннями).
- Ехокардіографія (за показаннями).
- Консультації лікарів: окуліста, хірурга, невропатолога, кардіолога, а також психолога або психотерапевта та інших спеціалістів, профіль яких визначається характером виявлених змін.

#### Середня тривалість стаціонарного лікування

- 10-14 днів – для досягнення стану компенсації ЦД.

#### Критерії ефективності лікування в стаціонарі

- Суттєве покращення, покращення, без змін, прогресування, погіршення.

#### Очікувані результати лікування

- Досягнення компенсації ЦД (глікемії протягом доби).
- Запобігання розвитку гострих і хронічних ускладнень.
- Покращення якості життя.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

**Цукровий діабет типу 1**  
**Код МКХ-10 – E10**

**Визначення**

ЦД, що розвинувся внаслідок деструкції β-клітин підшлункової залози під впливом різних ендогенних та екзогенних чинників і характеризується абсолютною інсуліновою недостатністю.

**Терапевтична мета при ЦД типу 1 (European Diabetes Policy Group).**

**1. Показники вуглеводного обміну (можливі відхилення)**

Показники		Адекватний рівень	Неадекватний рівень
HbA <sub>1c</sub> , % (норма 4,0-6,0)		6,0-7,5	> 7,5
Контроль глюкози в крові, ммоль/л	Натще/перед їжею	5,1-6,5	> 7,5
	Через 2 год після їжі	7,6-9,0	> 9,0
	Перед сном	6,0-7,5	> 7,5
	Вночі	3,6-6,0	> 7,0

**2. Показники ліпідного обміну**

Показники, ммоль/л	Ризик серцево-судинних ускладнень			
	цільові значення	низький	помірний	високий
Загальний холестерин	< 4,4	< 4,8	4,8-6,0	> 6,0
Холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ)	< 1,8	< 3,0	3,0-4,0	> 4,0
Холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ)	Чол. > 1,0 Жін. > 1,2	> 1,2	1,0-1,2	< 1,0
Тригліцериди	< 1,7	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2

**3. Показники контролю артеріального тиску**

Рівень артеріального тиску (АТ), мм рт. ст.	Низький ризик ангіопатії	Помірний ризик ангіопатії	Високий ризик ангіопатії
		< 130/80	130-140/80-85

**Лікування ЦД типу 1**

1. Інсулінотерапія.
2. Дієтотерапія.
3. Фізичні навантаження.
4. Навчання і самоконтроль та психологічна підтримка.

**Дієтотерапія (клас I, рівень доказовості A)**

1. З повсякденного раціону виключаються продукти з глікемічним індексом (ГІ) 70-100%, обмежуються продукти з ГІ 70-65% – вуглеводи (цукор, мед, солодкі кондитерські вироби, варення, солодкі напої).

2. Добова калорійність забезпечується вуглеводами (на 55-60%), білками (15-20%), жирами (20-25%).

3. Обмеження насичених жирних кислот до 10%; заміщення насичених жирів моно- і поліненасиченими (співвідношення 1 : 1 : 1), крім дітей дошкільного віку.

4. Після розрахунку кількості калорій, що припадають на вуглеводи, визначають кількість хлібних одиниць (ХО) для можливості проведення взаємозаміни продуктів (10-12 г вуглеводів їжі прийнято за 1 ХО) з врахуванням ГІ продуктів.

**Режим фізичних навантажень (клас I, рівень доказовості A)**

1. Фізичні навантаження підвищують чутливість до інсуліну і знижують рівень глікемії.

2. Ризик гіпоглікемії підвищується впродовж фізичного навантаження і в найближчі 12-40 год після періоду тривалих і тяжких фізичних навантажень.

3. При легких і помірних фізичних навантаженнях тривалістю не більше 1 год необхідний додатковий прийом вуглеводів до і після занять спортом (15 г легкозасвоюваних вуглеводів на кожних 40 хв занять спортом).

4. При помірних фізичних навантаженнях тривалістю понад 1 год та інтенсивному спорті необхідне зниження дози інсуліну, який діє під час і в подальші 6-12 год після фізичного навантаження, на 20-50%.

5. Рівень глюкози в крові слід вимірювати до, під час і після фізичного навантаження.

6. При декомпенсації ЦД, особливо в стадії кетоацидозу, фізичні навантаження протипоказані.

7. Фізичні навантаження повинні бути регулярними, не травматичними.

**Інсулінотерапія хворих на ЦД типу 1**

Основним методом лікування ЦД типу 1 є замісна інсулінотерапія (клас I, рівень доказовості A). Для лікування дорослих хворих на ЦД типу 1 в Україні застосовуються свинячі, людські генно-інженерні і напівсинтетичні інсуліни, аналоги інсуліну людини. Основний вид – людські генно-інженерні інсуліни (клас ІІА, рівень доказовості В).

При вперше виявленому ЦД типу 1 лікарським засобом вибору є людські генно-інженерні інсуліни (клас ІІА, рівень доказовості В). Аналоги інсуліну людини призначаються у випадках непереносимості інших видів інсуліну, лабільному перебігу ЦД зі схильністю до тяжких гіпоглікемії. Не рекомендується переведення хворих з одних видів інсуліну на інші за умов досягнення стану компенсації ЦД (клас ІІА, рівень доказовості В). У дітей та підлітків до 18 років, хворих на ЦД типу 1, рекомендованим лікарським засобом вибору є людські генно-інженерні інсуліни, а також аналоги інсуліну людини (клас ІІА, рівень доказовості В).

**Препарати інсуліну, які використовуються для лікування хворих на ЦД типу 1**

Препарат інсуліну	Початок дії	Пік дії	Тривалість дії
Короткої дії	Через 30 хв	Через 1-3 год	5-8 год
Аналоги інсуліну людини ультракороткої дії	Через 10-20 хв	Через 0,5-3 год	2-5 год
Середньої тривалості дії	Через 1-1,5 год	Через 4-12 год	12-24 год
Заздалегідь змішаний	Через 0,5-1 год	Через 1-8 год	12-24 год
Заздалегідь змішаний аналог інсуліну людини тривалої дії	Через 10-20 хв	Через 1-4 год	15-24 год
Аналог інсуліну людини тривалої дії	Через 1 год	Безпиковий	До 24 год

Після встановлення діагнозу ЦД типу 1 призначається інсулін короткої дії підшкірно перед основними прийомами їжі (4-6 разів на день), іноді можлива комбінація швидкодіючого і тривалої дії інсуліну два рази на день. Доза інсуліну змінюється залежно від рівня глікемії. За необхідності додатково роблять ін'єкції в 24 і 6 годин,

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

а при вираженій декомпенсації вуглеводного обміну – і в 3.00, але в меншій кількості інсуліну з урахуванням відсутності прийому їжі вночі (клас I, рівень доказовості A).

Через декілька днів переходять на комбіноване введення інсулінів (або аналогів) продовженої дії (перед сніданком і на ніч) і короткої дії (перед основними прийомами їжі). Потреба в інсуліні при декомпенсації може перевищувати 1,5-2 ОД/кг маси тіла на добу. Після досягнення компенсації вуглеводного обміну доза інсуліну зазвичай знижується (клас I, рівень доказовості A).

### Режими інсулінотерапії

Перед сніданком	Перед обідом	Перед вечерею	Перед сном
К (А)	К (А)	К (А)	П
К (А) + П	К (А)	К (А) + П	-
К (А) + П	К (А)	К (А)	П
К (А) + Т	К (А)	К (А)	-
К (А)	К (А)	К (А)	Т
К (А) + П або З		К (А) + П або З	

Примітка: К – інсулін короткої дії; П – інсулін середньої тривалості дії; А – аналоги інсуліну ультракороткої дії; Т – аналоги інсуліну тривалої дії; З – заздалегідь змішаний інсулін (або аналог).

Орієнтовний розподіл дози інсуліну: перед сніданком і обідом – 2/3 від добової дози; перед вечерею і сном – 1/3 від добової дози. Найбільш раціональним варіантом вважається режим інтенсифікованої інсулінотерапії (базисно-болусна схема) – багаторазових ін'єкцій інсуліну, – імітуючий фізіологічну секрецію інсуліну (клас I, рівень доказовості A).

Добова потреба в інсуліні: середня добова потреба інсуліну у хворого на ЦД типу 1 становить 40-60 ОД (клас ІА, рівень доказовості С).

Дебют діабету – 0,5-0,6 ОД/кг.

Період ремісії («Медовий місяць») – < 0,4 ОД/кг.

Тривалий діабет – 0,7-0,8 ОД/кг.

Декомпенсація (період пубертації, кетоацидоз) – 1,0-1,5 ОД/кг.

Доза для кожного хворого залежить від його індивідуальної потреби і від маси тіла, дієти, фізичних навантажень, супутніх захворювань тощо.

Корекцію дози інсуліну слід здійснювати щоденно на підставі даних самоконтролю глікемії впродовж доби.

Вагітні жінки з ЦД, хворі на ЦД з проліферативною ретинопатією, зі зниженням зору, діти та підлітки повинні бути забезпечені шприц-ручками для введення інсуліну (клас I, рівень доказовості A).

### Показання для госпіталізації

- Вперше виявлений ЦД за відсутності діабетичного кетоацидозу – для призначення і підбору інсулінотерапії, навчання за програмою в «Школі самоконтролю хворого на цукровий діабет».
- Діабетичний кетоацидоз.
- Декомпенсація ЦД, в т. ч. при супутніх захворюваннях, яка не корегується в амбулаторних умовах.
- Швидке прогресування хронічних ускладнень ЦД.

### Показання для термінової госпіталізації у відділення або палату інтенсивної терапії

- Розвиток гострих ускладнень ЦД (коматозних станів).
- Виражене зневоднення.
- Приєднання інфекцій.

### Діагностичні дослідження і консультації

Показник	Частота
Самоконтроль глікемії (3-4 рази на добу)	У дебюті захворювання і при декомпенсації – щоденно
Глікозильований гемоглобін	1 раз на 6 місяців, за показаннями – частіше
Біохімічний аналіз крові (загальний білок, холестерин, тригліцериди, білірубін, АСТ, АЛТ, сечовина, креатинін, калій, натрій, кальцій)	1 раз на 6 місяців
Загальний аналіз крові	1 раз на 6 місяців
Загальний аналіз сечі	За показаннями, але не менше 2 разів на рік
Мікроальбумінурія	1 раз на рік
Контроль АТ	При кожному відвідуванні лікаря
ЕКГ	Щорічно
Огляд ніг	При кожному відвідуванні лікаря
Ендокринолог	Щомісячно та за необхідності
Флюорографія органів грудної клітки (ОГК)	Щорічно
Окуліст	Щорічно, за показаннями – частіше
Невролог, хірург кабінету діабетичної стопи	Щорічно, за показаннями – частіше

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

### Цукровий діабет типу 2 Код МКХ-10 – E11

#### Визначення

Порушення вуглеводного обміну, спричинене переважною інсулінорезистентністю та відносною інсуліновою недостатністю або з переважним дефектом секреції інсуліну з інсулінорезистентністю.

**Терапевтична мета при ЦД типу 2 (запобігання ризику розвитку мікро- та макросудинних ускладнень).**

**Показники вуглеводного обміну  
(European Diabetes Policy Group, 1998-1999)**

Показники		Низький ризик ангіопатії (цільові значення)	Ризик макроангіопатії	Ризик мікроангіопатії
HbA <sub>1c</sub> , %		≤ 6,5	> 6,5	> 7,5
Глікемія, ммоль/л (капілярна кров)	Натще (перед їжею)	≤ 5,5	> 5,5	> 6,0
	Через 2 год після їжі	< 7,5	≥ 7,5	> 9,0

**Показники ліпідного обміну  
(European Diabetes Policy Group, 1998-1999)**

Показник в сироватці крові	Цільові значення	Низький ризик ангіопатії	Помірний ризик ангіопатії	Високий ризик ангіопатії
Загальний холестерин, ммоль/л	< 4,5	< 4,8	4,8-6,0	> 6,0
Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л	< 2,5	< 3,0	3,0-4,0	> 4,0
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	Чол. > 1,0 Жін. > 1,2	> 1,2	1,0-1,2	< 1,0
Тригліцериди, ммоль/л	< 1,7	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2

**Показники контролю артеріального тиску**

	Низький ризик розвитку ангіопатії (цільові значення)	Помірний ризик розвитку ангіопатії	Високий ризик ангіопатії
Рівень АТ, мм рт. ст.	≤ 130/80	> 130/80 ≤ 140/85	> 140/85

#### Лікування ЦД типу 2

1. Дієтотерапія.
2. Фізичні навантаження.
3. Пероральні цукрознижуючі препарати.
4. Інсулінотерапія.
5. Навчання самоконтролю та психологічна підтримка.
6. Раннє лікування ускладнень і супутніх захворювань (адекватний контроль АТ, ліпідів крові).

**Групи препаратів і механізм дії**

Група препаратів	Механізм дії
Похідні сульфонілсечовини	Стимуляція і відновлення секреції інсуліну
Бігуаніди	Зниження продукції глюкози печінкою; зниження інсулінорезистентності м'язової і жирової тканини
Меглітиніди	Стимуляція секреції інсуліну
Тіазолідиндіони (глітазони)	Зниження інсулінорезистентності м'язової і жирової тканини; зниження продукції глюкози печінкою
Інгібітори альфа-глюкозидази	Зниження всмоктування вуглеводів у кишечнику

**Характеристика препаратів**

Препарат	Добова доза, мг	Кратність прийому, разів/день	Тривалість дії, год	Показання	Протипоказання
<b>Похідні сульфонілсечовини</b>					
Гліклазид MR	30-120	1	24	ЦД типу 2 з переважанням	ЦД типу 1, кетоацидоз, вагітність
Глібенкламід мікронізований	1,75-14	1-2	16-24	недостатньої секреції інсуліну	і лактація; хронічна ниркова недостатність
Глібенкламід	2,5-20	1-2	16-24	секреції інсуліну (без ожиріння)	
Глімеперид	1-8	1	24	при неефективності дієти і фізичних навантажень	
Гліквідон	30-120	1-3	8-12		
Гліпізид	2,5-30	1-2	16-24	фізичних навантажень	
Гліклазид	80-240	1-3	8-12		
<b>Меглітиніди</b>					
Репалгінід	0,5-16	3-4	3-4	ЦД типу 2 з переважанням	ЦД типу 1, кетоацидоз, вагітність і лактація;
Натеглінід	120-480	3-4	3-4	недостатньої секреції інсуліну (без ожиріння) і вираженої гіперглікемії після їжі при неефективності дієти і фізичних навантажень	хронічна ниркова недостатність
<b>Бігуаніди</b>					
Метформін	500-3000	3	8-12	ЦД типу 2 з переважанням інсулінорезистентності (з ожирінням) і гіперглікемією натще при неефективності дієти і фізичних навантажень	ЦД типу 1, кетоацидоз, вагітність і лактація; хронічна серцева, печінкова, ниркова недостатність, анемія, алкоголізм, похилий вік
<b>Тіазолідиндіони</b>					
Піоглітазон	15-45	1	16-24	ЦД типу 2 з переважанням інсулінорезистентності при неефективності дієти і фізичних навантажень	ЦД типу 1, кетоацидоз, вагітність і лактація; патологія печінки (підвищення АЛТ > 2,5 раза), тяжка серцева, ниркова недостатність
<b>Інгібітори альфа-глюкозидази</b>					
Акарбоза	150-300	3	6-8	ЦД типу 2 з переважанням гіперглікемії при неефективності дієти і фізичних навантажень	ЦД типу 1, кетоацидоз, вагітність і лактація; патологія шлунково-кишкового тракту

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

### Дієтотерапія

**Принципи харчування:** дотримання нормальної за енергетичною цінністю (при ожирінні – з пониженою енергетичною цінністю) дієти з обмеженням насичених жирів, холестерину і легкозасвоюваних вуглеводів (не більше третини від усіх вуглеводів).

**Дієта № 9** – базова терапія для хворих на ЦД типу 2. Головна мета – зниження маси тіла у пацієнтів з ожирінням.

Дотримання дієти часто приводить до нормалізації метаболічних порушень. При надмірній масі тіла – низькокалорійна дієта (< 1800 ккал). Обмеження легкозасвоюваних вуглеводів (солодошів, меду, солодких напоїв).

**Рекомендований склад їжі** (% від енергетичної цінності):

- складні вуглеводи (макарони, крупи, картопля, овочі, фрукти) – 50-60%;
- насичені жири (молоко, сир, тваринний жир) – до 10%;
- поліненасичені (маргарин, рослинна олія) – 10%;
- білки (м'ясо, риба, яйця, молоко, сир) – до 20%;
- включення до раціону продуктів, багатих рослинними волокнами;
- помірне вживання некалорійних цукрозамінників;
- обмеження вживання солі до 3 г/добу при артеріальній гіпертензії;
- алкогольні напої: не більше 20 г/добу (у перерахунку на чистий алкоголь) за відсутності панкреатиту, вираженої нейропатії, гіпертригліцеридемії, алкогольної залежності.

Дотримання дієти є необхідною складовою частиною лікування ЦД типу 2 незалежно від варіанту цукрознижучої терапії (клас I, рівень доказовості A).

### Фізичні навантаження (клас I, рівень доказовості A)

Дозволяють поліпшити компенсацію вуглеводного обміну, зменшити і підтримувати оптимальну масу тіла і знижують ризик ІХС.

Індивідуальний підхід, враховуючи вік хворого, ускладнення ЦД, супутні захворювання (особливо ІХС, артеріальна гіпертензія, автономна і периферична нейропатія, діабетична ретинопатія).

За відсутності протипоказань – фізичні навантаження помірної інтенсивності, загальною тривалістю не менше 2,5 годин на тиждень, не рідше 3 разів на тиждень (з перервами не більше двох послідовних днів).

Здійснювати контроль глікемії, оскільки фізичне навантаження може призвести до гіпоглікемії.

Додатковий прийом вуглеводів при глікемії < 5,6 ммоль/л перед початком фізичного навантаження.

#### Комбінація інсуліну та ПЦЗП, дози орієнтовні

Режими інсулінотерапії	Стартова доза	Час введення	Корекція дози
Інсулін середньої тривалості дії	8-12 ОД	Перед сном	Корекція дози інсуліну (+2 +4 ОД)
Інсулін середньої тривалості дії	8-12 ОД	Перед сніданком і перед сном	через кожних
Інсулін, заздалегідь змішаний (30/70) один або два рази на добу	8-12 ОД	Перед вечерею або перед сніданком та вечерею	2-3 дні до досягнення мети: глікемія натще < 6,5 ммоль/л, глікемія ч/з 2 год після їжі < 9 ммоль/л

#### Монотерапія інсуліном з відміною ПЦЗП, дози орієнтовні

Схема	Вид інсуліну	Стартова доза	Час введення	Корекція дози
1	Інсулін, заздалегідь змішаний (30/70)	8-12 ОД	Перед сніданком	Корекція дози інсуліну (+2 +4 ОД) через кожних
		8-12 ОД	Перед вечерею	
2	Інсулін середньої тривалості дії	8-12 ОД	Перед сніданком та перед сном	2-3 дні до досягнення мети: глікемія натще < 6,5 ммоль/л, глікемія ч/з 2 год після їжі < 9 ммоль/л
			Перед основними прийомами їжі	

Тривалі або інтенсивні фізичні навантаження можуть потребувати корекції дози інсуліну або стимуляторів секреції інсуліну.

При вираженій декомпенсації фізичні навантаження не рекомендуються.

### Пероральні цукрознижучі препарати (ПЦЗП)

Призначають в тих випадках, коли дієтичні заходи та збільшення фізичних навантажень не дозволяють досягти мети лікування у конкретного хворого (клас I, рівень доказовості A).

Згідно з рекомендаціями Міжнародної діабетичної федерації (IDF, Clinical Guidelines Task Force. Global Guidelines for Type 2 Diabetes, 2005), препарати сульфонілсечовини як перша лінія терапії показані пацієнтам з індексом маси тіла (ІМТ) до 30 кг/м<sup>2</sup>. Препарати метформіну призначаються як перша лінія терапії у хворих на ЦД типу 2 з ІМТ понад 30 кг/м<sup>2</sup>, враховуючи протипоказання (клас I, рівень доказовості A). Серед ПЦЗП перевагу рекомендується надавати тим препаратам, які здатні забезпечити ефективний

#### Диспансерне спостереження за хворими на ЦД типу 2 без ускладнень

Діагностичні дослідження і консультації	
показник	частота обстеження
Самоконтроль глікемії (натще і через 2 год після їжі)	У дебюті захворювання і при декомпенсації – щоденно. Надалі залежить від виду цукрознижучої терапії: на інсулінотерапії – щоденно; на дієті і ПЦЗП – декілька разів на тиждень в різний час доби
Глікозильований гемоглобін	1 раз в 6 місяців (за показанням частіше)
Біохімічний аналіз крові (загальний білок, холестерин, тригліцериди, білірубін, АСТ, АЛТ, сечовина, креатинін, калій, натрій, кальцій)	1 раз на рік (за відсутності змін)
Загальний аналіз крові	1 раз на рік
Загальний аналіз сечі	1 раз на рік
Мікроальбумінурія	Двічі на рік з моменту діагностики ЦД
Контроль АТ	При кожному відвідуванні лікаря
ЕКГ	1 раз на рік
ЕКГ з навантажувальними тестами за наявності > 2 факторів ризику	1 раз на рік
Огляд ніг	При кожному відвідуванні лікаря
Сімейний лікар	На дієті та ПЦЗП за направленням сімейного лікаря; на інсулінотерапії – щомісяця
Ендокринолог	На дієті та ПЦЗП за направленням сімейного лікаря
Флюорографія ОГК	1 раз на рік
Окуліст, кардіолог	1 раз на рік За показаннями – частіше
Невролог, хірург кабінету діабетичної стопи	1 раз на рік За показаннями – частіше

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

контроль глікемії при мінімальному розвитку гіпоглікемічних станів (клас I, рівень доказовості A). При неефективності монотерапії призначають комбіновану пероральну терапію препаратами з різним механізмом дії. Згідно з консенсусом Американської діабетичної асоціації та Європейської асоціації з вивчення діабету (2008), не рекомендується призначення препаратів розіглітазону, враховуючи підвищений ризик виникнення застійної серцевої недостатності, інфаркту міокарда, переломів кісток (клас II, рівень доказовості B).

*Рекомендовані комбінації препаратів (клас II, рівень доказовості B):*

- похідні сульфонілсечовини і бігуаніди;
- похідні сульфонілсечовини і тiazолідиндіони (піоглітазон);
- меглітиніди і бігуаніди;
- меглітиніди і тiazолідиндіони (піоглітазон);
- бігуаніди і тiazолідиндіони (піоглітазон);
- акарбоза в поєднанні з будь-якими цукрознижуючими препаратами.

*Нерекомендовані комбінації препаратів (клас II, рівень доказовості B):*

- комбінація різних препаратів сульфонілсечовини;
- похідні сульфонілсечовини і меглітиніди.

### **Інсулінотерапія при ЦД типу 2 (клас II, рівень доказовості B)**

*Показання:*

- Неефективність дієти і максимальної дози пероральних цукрознижуючих препаратів.
- $HbA_{1c} > 7,5\%$ .
- Глікемія натще  $> 8,0$  ммоль/л при ІМТ  $< 25$  кг/м<sup>2</sup>.
- Кетоацидоз.
- Оперативне втручання, інфекційні ускладнення, інфаркт міокарда, інсульт (можливий тимчасовий перехід на інсулінотерапію).

*Мета інсулінотерапії:*

- Глікемія натще  $< 6,5$  ммоль/л.
- Глікемія через 2 год після їжі  $< 9,0$  ммоль/л.

*Перед переведенням на інсулінотерапію необхідно:*

- Навчити пацієнта методам самоконтролю.
- Попередити про можливість гіпоглікемії та шляхи її усунення.

- Переглянути принципи дієтотерапії.

*Варіанти інсулінотерапії:*

- Комбінована терапія: додавання інсуліну до ПЦЗП.
- Монотерапія: моноінсулінотерапія з відміною ПЦЗП.

Для інсулінотерапії хворих на ЦД типу 2 лікарським засобом вибору є людські генно-інженерні інсуліни (клас II, рівень доказовості B). Аналоги інсуліну людини призначаються у випадках непереносимості інших видів інсуліну, лабільному перебігу ЦД зі схильністю до тяжких гіпоглікемій.

Середня доза інсуліну у хворих на ЦД типу 2, які потребують інсулінотерапію, становить 50 ОД (клас II, рівень доказовості C). Доза для кожного хворого залежить від його індивідуальної потреби і від маси тіла, дієти, фізичних навантажень, ступеня інсулінорезистентності, супутніх захворювань тощо.

При появі ознак хронічних ускладнень ЦД, приєднанні супутніх захворювань, появи додаткових факторів ризику питання про частоту обстеження вирішується індивідуально.

*Показання для госпіталізації хворих на ЦД типу 2:*

- Виражена декомпенсація вуглеводного обміну, що потребує переведення на інсулінотерапію.
- Тяжкий кетоацидоз або кома (кетоацидотична, гіперосмолярна, гіпоглікемічна).
- Швидке прогресування судинних ускладнень ЦД.

### **Навчання хворих на ЦД (клас II, рівень доказовості B)**

1. Навчання та психологічна підтримка хворих на ЦД є інтегруючим компонентом лікувального процесу при ЦД, що забезпечує хворих знаннями і навичками та мотивацією для досягнення конкретної терапевтичної мети.

2. Навчальні заходи здійснюються зі всіма хворими на ЦД від моменту його виявлення і впродовж його перебігу. Мета і завдання навчання повинні бути конкретизовані у відповідності з актуальним станом пацієнта.

3. Навчання здійснюється як в індивідуальному порядку, так і в групах хворих (ЦД типу 1; ЦД типу 2 без інсулінотерапії; ЦД типу 2 на інсулінотерапії тощо) з використанням розроблених програм.

4. Базою навчання є стаціонар або поліклініка з виділенням окремого приміщення з необхідним устаткуванням (шкільна дошка, глюкометри, тест-смужки, зразки препаратів і засоби введення інсуліну, наочні посібники тощо).

5. Навчання та психологічна підтримка хворих здійснюється спеціально підготовленими медичними працівниками: ендокринологами, медичними сестрами, за участі дієтолога і медичного психолога.

# метформин **Дианормет**

✓ **Обязательный препарат на всех этапах терапии сахарного диабета 2 типа**



✓ **Доказанная биоэквивалентность оригинальному метформину**

✓ **Наиболее доступный по цене метформин европейского производства в Украине**

# глимепирид **АМАПИРИД**

✓ **Рекомендован для лечения СД 2 типа в комбинации с метформином**



**НОВИНКА!**

✓ **Доказанная биоэквивалентность оригинальному глимепириду**

✓ **Наиболее доступный по цене импортный глимепирид**



«Тева Фармацевтикал Индастриз ЛТД» в Украине:  
02021, г. Киев, пр-т Бажана, 12-А, 8 этаж. Тел. (044) 594-70-80, www.teva.ua

# ГАТОНИН

габапентин

*возвращает  
краски  
жизни*

- быстро и эффективно устраняет нейропатическую боль, в том числе при диабете<sup>1,2</sup>
- улучшает настроение и качество жизни<sup>2</sup>
- улучшает сон<sup>2</sup>
- побочные эффекты сравнимы с плацебо<sup>1</sup>

1. Michael Rowbotham, Norman Harden, Brett Stacey, Paula Bernstein, Leslie Magnus-Miller, for the Gabapentin Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin for the Treatment of Postherpetic Neuralgia: A Randomized Controlled Trial. JAMA, Dec 1998; 280: 1837 - 1842.

2. Backonja M, Baydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, LaMoreaux L, Garofalo E. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. JAMA 280:1831-1836, 1998.  
Регістраційні свідоцтва МЗ України: № UA/7195/01/01, UA/7195/01/02, UA/7196/01/01, UA/7196/01/02 от 16.11.2007.



Представительство в Украине  
«Тева Фармацевтикал Индастриз Лтд.»  
02021, г. Киев, пр-т Бажана, 12-А, 8-й этаж  
[www.teva.ua](http://www.teva.ua)



## Протокол надання медичної допомоги хворим з діабетичною нейропатією

### Код МКХ 10:

**E10.4** або **E11.4** – Діабетична нейропатія.

**G63.2** – Полінейропатія.

**G99.0** – Полінейропатія автономна, нейропатія автономна.

**G59.0** – Мононейропатія.

**G73.0** – Аміотрофія.

### Визначення

Діабетична нейропатія (ДН) – комплекс клінічних і субклінічних синдромів, що характеризується дифузним або вогнищевим ураженням периферичних і/або автономних нервових волокон внаслідок ЦД.

### Сфера дії протоколу

#### Амбулаторна

Кабінети лікарів-ендокринологів та неврологів поліклінік.

#### Стаціонарна

Ендокринологічні чи неврологічні відділення, ендокринологічні або неврологічні центри.

### Умови, за яких показане надання медичної допомоги

#### Амбулаторні умови

*I* ланка (загальна) – скерування хворого на ЦД на консультацію до ендокринолога та невролога.

*II* ланка (спеціалізована) – діагностика, диференціальна діагностика, скерування хворого в ендокринологічне чи неврологічне відділення різних медичних установ, ендокринологічні або неврологічні центри; після стаціонарного лікування – скерування до лікаря-ендокринолога, який здійснює диспансерне спостереження.

#### Спеціалізовані стаціонарні умови

Діагностика, диференціальна діагностика, лікування хворого в ендокринологічному чи неврологічному відділенні різних медичних установ, ендокринологічних або неврологічних центрів.

### Класифікація (формулювання діагнозу)

#### Ураження центральної нервової системи

- Енцефалопатія.
- Мієлопатія.

#### Ураження периферичної нервової системи

- Діабетична хронічна сенсорно-моторна полінейропатія (діабетична полінейропатія): сенсорна форма (симетрична, несиметрична); моторна форма (симетрична, несиметрична); сенсорно-моторна форма (симетрична).
- Діабетична мононейропатія (ізольоване ураження провідних шляхів черепних або спинномозкових нервів).
- Автономна (вегетативна) нейропатія: кардіоваскулярна; шлунково-кишкова; сечостатева (діабетична цистопатія); порушення розпізнавання гіпоглікемії; інші.

### Діагностика діабетичної полінейропатії (ДН)

Дослідження для діагностики нейропатії у хворих на ЦД типу 1 проводяться через 1 рік після дебюту ЦД, у хворих на ЦД типу 2 – з моменту діагностики ЦД.

### Перелік обов'язкових досліджень для діагностики ДН

1. Огляд ніг для виявлення сухості шкіри, гіперкератозу, мозолів, інфікованих уражень шкіри, порушеного стану нігтів.

2. Оцінка сухожильних рефлексів (колінного, ахіллового).

3. Оцінка тактильної чутливості (монофіламентом).

4. Оцінка больової чутливості (тупим кінцем голки).

5. Оцінка температурної чутливості.

6. Оцінка пропріоцептивної чутливості (сенситивна атаксія – нестійкість у позі Ромберга).

7. Визначення вібраційної чутливості (градуированим камертоном).

8. Ортостатична проба (зниження АТ > 30 мм рт. ст. при зміні положення з горизонтального у вертикальне).

### Перелік додаткових досліджень

1. Електроміографія.

2. Проба Вальсальви.

3. Тест глибокого дихання.

4. Тест коефіцієнта 30 : 15.

5. УЗД сечового міхура або радіоізотопна цистографія з визначенням об'єму залишкової сечі, урофлоуметрія.

6. R-скопія шлунка до та через 60 і 120 хвилин після його заповнення рентгенконтрастною речовиною.

7. Ультразвукова холецистографія натще та протягом 60 хвилин після жовчогінного сніданку.

### Дистальна полінейропатія (ДПН)

#### Сенсорна

Біль в ногах гострий пекучий або ниючий, що посилюється в спокої, особливо вночі, оніміння, парестезії, у т. ч. болісні, напруженість, поколювання, зниження порогу тактильної, больової, температурної чутливості, суглобного відчуття. Зниження амплітуди потенціалу дії та швидкості поширення збудження при електроміографії (ЕМГ) сенсорного нерва.

#### Моторна

Нічні судоми в м'язах, слабкість в м'язах, атрофії, нестійкість ходи, зниження ахіллового рефлексу, можливі мікросимптоми у вигляді зміни зінічних рефлексів, слабкості конвергенції, одностороннього зниження рогівкового рефлексу, легка атаксія. Зниження амплітуди потенціалу дії та швидкості поширення збудження при ЕМГ рухового нерва.

### Автономна (вегетативна) нейропатія (ДАН)

Розвивається зазвичай через 5-10 років від початку ЦД. У більшості хворих вона має безсимптомний перебіг, поки патологічні зміни не стануть стійкими. Автономна нейропатія спричиняє порушення рухової і сенсорної функції різних органів і систем.

Клініка залежить від змін іннервації того чи іншого органу:

- *Кардіопатія*: головокружіння при вставанні як прояв ортостатичної гіпотонії; зниження АТ при вставанні з ліжка більш ніж на 30 мм рт. ст.; постійна тахікардія, тахікардія спокою, патологічна проба Вальсальви: зниження коефіцієнта Вальсальви < 1,21; тест глибокого дихання: max R-R на видиху/max R-R на вдиху < 1,21;

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

- **Нейропатія сечового міхура:** атонія, зменшення частоти сечовипускань, нетримання сечі (самоспорожнювання), збільшення залишкового об'єму сечового міхура.

- **Нейропатія шлунка:** гастропарез — відчуття переповнення шлунка, нудота, блювання, анорексія, рефлекс.

- **Діабетична ентеропатія, діабетична діарея:** безболісна діарея, виникає ввечері та вночі, запори, які можуть змінюватися проносами.

- **Нейропатія шкіри:** порушення потовиділення — пітливість після прийому їжі (особливо гострої), сухість ніг (ангідроз).

### Центральна нейропатія

- **Церебрастенічний синдром:** неврозоподібний стан, порушення сну, зниження пам'яті, апатія, пригнічений стан, депресія за типом астено-іпохондричного синдрому, обесивно-фобічний синдром тощо.

- **Енцефалопатія:** стійка органічна церебральна патологія з відповідними клінічними ознаками та змінами в неврологічному статусі.

- **Дисциркуляторні розлади судинного генезу:** головкружіння, шум у вухах, нестійкість психіки, коливання мнестичних порушень, дисфоричні розлади, порушення темпу психічної діяльності.

### Лікування ДПН

1. Компенсація ЦД ( $HbA_{1c} < 7,0\%$ ) (клас I, рівень доказовості A).

2. Сірковмісні препарати: альфа-ліпоєва (тіоктова) кислота, унітіол, тіосульфат натрію (клас ІІА, рівень доказовості В).

3. Комплекс вітамінів групи В (клас ІІА, рівень доказовості В).

4. Симптоматична терапія больового синдрому і судом (габепентин, нестероїдні протизапальні препарати, анальгетики, трициклічні антидепресанти, протисудомні тощо) (клас ІІА, рівень доказовості В).

5. Судинорозширювальні засоби (клас ІІВ, рівень доказовості С).

6. Фізіотерапевтичне лікування.

7. Лікувальна фізкультура.

### Лікування ДАН

При вегетативних розладах проводиться вищезгадане в пунктах 1, 2, 3, 4 лікування, а також можуть бути застосовані наступні лікувальні заходи і препарати симптоматичної дії, дія яких спрямована на покращення ушкодженої функції органа чи системи:

#### 1) Діабетична кардіоваскулярна автономна нейропатія

а) При ортостатичній гіпотонії для підтримання постійного об'єму крові у вертикальному положенні для збільшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК):

- високе положення голови і верхньої частини тулуба під час сну;

- прийом їжі часто — 5-6 разів на добу;

- прийом повареної солі 3-4 г/добу, рідини — до 2,5-3 л/добу;

- туге бинтування ніг, тазового пояса, живота, еластичні панчохи;

- рухова активність з ізотонічними навантаженнями;

- уникнення тривалого перебування у ліжку.

б) При підвищенні активності симпатичної нервової системи:

- мінералокортикоїди;

- $\alpha$ -адреноміметики;

- зменшення вазодилатації: нестероїдні протизапальні засоби,  $\beta$ -блокатори.

#### 2) Діабетична шлунково-кишкова автономна нейропатія

• вживання їжі, що легко засвоюється (обмеження жирів, клітковини);

- прийом проносних (при запорах);

- холіноміметики;

- антихолінестеразні препарати.

#### 3) Діабетична цистопатія

(нейропатія сечового міхура)

- підвищення скорочення детрузора — холінергічні препарати;

- поліпшення роботи сфінктеру —  $\alpha$ -адреноміметики;

- електростимуляція м'язів тазового пояса.

### Показання для госпіталізації

в ендокринологічне або неврологічне відділення

- Больовий синдром при нейропатії нижніх кінцівок.

- Для корекції лікування при виражених проявах нейропатії, особливо автономної.

### Середня тривалість стаціонарного лікування

- До 15-20 днів (для досягнення стабілізації процесу).

Диспансерне спостереження		
Обстеження		Диспансерний нагляд
дослідження, спеціалісти	частота	
Невролог з визначенням всіх видів чутливості (тактильної, вібраційної, больової, температурної, пропріоцептивної), сухожильних рефлексів	2 рази на рік	Довічний
Проведення ортостатичної проби (ендокринолог)	1 раз на рік	
Проба Вальсальви (по ЕКГ)	За можливості 1 раз на рік	
Аналіз варіабельності серцевого ритму	За можливості 1 раз на рік	
Електронеуроміографія		
Кардіолог, гастроентеролог, уролог	За необхідності	

### Критерії ефективності лікування

Суттєве покращення, покращення, без змін, прогресування, погіршення.

### Очікувані результати лікування

Відсутність клінічних проявів нейропатії; покращення якості життя.

Продовження читайте в наступному номері.

# Цереброваскулярные расстройства при системных васкулитах\*

**С**осудистые заболевания головного мозга являются одной из актуальных медицинских и социальных проблем современности. Клинические наблюдения и научные исследования последних лет дают основание считать, что к существенным факторам риска, играющим немаловажную роль в патогенезе цереброваскулярных нарушений, относятся: артериальная гипертензия, атеросклеротические окклюзирующие поражения магистральных артерий головы, нарушения сердечной деятельности, наследственные и приобретенные тромбофилии и другие, причем взаимодействие двух факторов и более является особенно неблагоприятным.

Ревматические болезни относятся к группе заболеваний, которые характеризуются развитием аутоиммунных процессов против антигенов почти всех органов и тканей организма, что нередко сочетается с образованием аутоантител с органонеспецифическими свойствами. Что касается патогенеза сосудистых поражений при ревматических заболеваниях, то в настоящее время эти болезни относят к группе аутоиммунных процессов. Генерализованное поражение сосудистого русла составляет основу патологического процесса при системных васкулитах, когда иммунное воспаление захватывает артерии и вены различного калибра, все звенья путей микроциркуляции. Развивающаяся в последующем деструкция сосудистой стенки, ее деформация и склероз вызывают выраженные гемодинамические расстройства в соответствующих сосудистых регионах. Аутоиммунные ревматические заболевания характеризуются

вовлечением нервной системы в патологический процесс у большинства больных. Этиология подавляющего большинства первичных системных васкулитов неизвестна.

Системные васкулиты (СВ) — это гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а спектр клинических проявлений зависит от типа, размера и локализации пораженных сосудов и тяжести сопутствующих воспалительных нарушений (табл. 1). Несмотря на значительные успехи, достигнутые в изучении системных васкулитов, патогенетические механизмы, лежащие в основе поражения сосудистой стенки, расшифрованы далеко не полностью.

Механизм развития неврологических и психических расстройств у больных с СВ сложен и разнообразен. Можно выделить пять основных механизмов, вызывающих неврологические и психические расстройства: ишемия; кровоизлияния; поражение белого вещества; нейрональная дисфункция; особенности психологического реагирования.

Причинами развития ишемического повреждения ЦНС при СВ наряду с непосредственным поражением сосудов (васкулиты) являются: антифосфолипидные и другие антитела; атеросклероз; тромбозы артерий и/или вен; эмболии; диссекция сосудов; сосудистый спазм; другие причины, часто встречаемые в общей популяции.

Частота поражения ЦНС, по данным различных авторов, у больных системными васкулитами достигает 82%. Клинические проявления включают различные симптомы/синдромы (табл. 2, 3).

На базе Ярославской государственной медицинской академии проведено клинико-лабораторное обследование, в котором приняли участие 117 больных различными нозологическими формами СВ. Среди них было 70 (59,8%) женщин и 47 (40,2%) мужчин. Средний возраст участников составил  $41,9 \pm 11,6$  года. Активность основного процесса в группе была минимальной в 62 пациентов (53%), умеренной — в 46 (39,3%), выраженной — в 9 (7,7% случаев). Основные формы сосудистых поражений головного мозга выделялись согласно принятой в России классификации Е.В. Шмидта (1985). При СВ наблюдалось прогрессирующее нарастание признаков дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), что отражало диффузность поражения головного мозга. В данной группе при нарастании активности

Таблица 1. Стратификация системных васкулитов

Преимущественно поражаемые артерии	Первичные СВ	Вторичные СВ
Крупные артерии	Артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит	Аортит при ревматических болезнях, сифилис аорты
Артерии среднего калибра	Узелковый полиартериит, болезнь Кавасаки	Инфекционного генеза
Артерии среднего и мелкого калибра	Гранулематоз Вегенера, ангиит Чардж-Стросс, микроскопический полиартериит, идиопатический васкулит центральной нервной системы	При ревматических болезнях, системной красной волчанке, синдроме Шегрена, инфекционных заболеваниях (в том числе при ВИЧ), токсико-аллергические лекарственные
Артерии малого калибра (артериолы)	Геморрагический васкулит, ЛЦКВ, эссенциальная криоглобулинемия	Лекарственные васкулиты, инфекционные

\* Труды I Национального конгресса «Кардионеврология», Москва, 2008.

Таблица 2. Клинические проявления при СВ

	УП	МП	ГКА	НАА
Головная боль	+		+	+
Когнитивные расстройства	+	+	+	+
Очаговое поражение головного мозга	+		+	
Многоочаговое поражение головного мозга	+		+	
Очаговое поражение спинного мозга	+			
Многоочаговое поражение спинного мозга	+			
Внутричерепные кровоизлияния	+	+	+	+
Эпилептические припадки	+	+		
Миелопатия	+		+	+
Хорея		+		
Инсульты	+	+	+	+
Поражение черепных нервов	+		+	+
Мононейропатии	+	+	+	
Периферические нейропатии	+	+	+	

Примечания: УП – узелковый полиартериит, МП – микроскопический полиартериит, ГКА – гигантоклеточный артериит, НАА – неспецифический аортоартериит (артериит Такаясу).

Таблица 3. Зрительные нарушения при СВ

	УП (10-20%)	ГКА (7-60%)	НАА
Скотомы	+	+	+
Снижение остроты зрения	+		+
Склериты	+		
Кератиты/кератопатии	+	+	
Невоспалительные увеиты	+		
Ретинальный васкулит	+	+	+
Окклюзия центральной артерии сетчатки	+	+	+
Васкулит зрительного нерва	+	+	+
Преходящая слепота	+	+	+
Диплопия	+	+	+
Офтальмопарез	+	+	+

от минимальной до умеренной степени наблюдался переход ДЭ I ст. в ДЭ II ст. и нарастала частота ДЭ III ст. (табл. 4). При переходе от умеренной степени к выраженной увеличивалось число случаев ДЭ I ст. за счет перехода пациентов с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровоснабжения (НМК) и не имевших цереброваскулярной патологии.

При первичных СВ максимальная частота преходящих НМК и инсультов наблюдалась в первые 5 лет от клинического дебюта заболевания и в сроки более чем через 10 лет. Повторные эпизоды острых НМК в течение первых 5 лет от дебюта заболевания отмечались в 25% случаев, в сроки 6-10 лет – у 20% больных. У пациентов с СВ преходящие НМК и инсульты развивались при минимальной (12,9 и 12,9%), умеренной (19,6 и 30,6%) и выраженной (44,4%) активности ревматического процесса. При всех формах СВ с увеличением активности ревматического процесса отмечалось нарастание частоты ПНМК и инсультов. Клинические проявления у пациентов с различными формами СВ были многообразны. Основные синдромы и их частота представлены в таблице 5.

Для диагностики структурных поражений головного мозга при СВ широко используют компьютерную и/или магнитно-резонансную томографию (МРТ) (табл. 6).

Среди обследованных пациентов 52 больным с различными формами системных васкулитов была выполнена МРТ головного мозга (табл. 7). У пациентов с СВ

Таблица 4. Частота ДЭ и начальные проявления НМК, преходящие НМК и инсультов в динамике развития процесса при СВ

	< 1 года, %	2-5 лет, %	6-10 лет, %	> 10 лет, %
Начальные проявления НМК	18,8	25	10	8,8
ДЭ I ст.	52,1	12,5	40	17,6
ДЭ II ст.	29,1	53,1	30	73,5
ДЭ III ст.	-	6,3	10	-
Преходящие НМК	10,4	18,7	10	26,5
Инсульты	27,1	37,5	30	50

Таблица 5. Частота основных неврологических синдромов при различной длительности СВ

Синдромы	< 1 года, %	2-5 лет, %	6-10 лет, %	> 10 лет, %
Церебральный	64,6	78,1	80	82,4
Вестибулярно-атактический	66,7	50	40	61,8
Диссомнический	58,3	37,5	50	61,8
Астенический	60,4	62,5	50	64,7
Базально-оболочечный	31,3	15,6	20	26,5
Снижение памяти на текущие события	44,7	44,7	50	64,7

Таблица 6. Патологические изменения головного мозга при СВ по данным МРТ

	СВ
Очаги повышенной интенсивности на T2-взвешенном изображении:	+++
множественные мелкие очаги (до 5 мм)	+++
крупные сливные очаги на фоне очагов различных размеров	+
очень большие опухолеподобные очаги	++
площадь поражения белого вещества велика, крупных очагов больше 5	+
очаги в сером веществе	++
Очаги пониженной плотности на T1-взвешенном изображении	+
Очаги, накапливающие парамагнитный контраст	±
Наличие одновременно ишемических очагов	++

Таблица 7. МРТ головного мозга при ГВ, НАА, УП и ОТ

Признак	ГВ, %	НАА, %	УП, %	ОТ, %
Снижение плотности мозгового вещества	11,8	7,1	12,5	25
Наружная гидроцефалия	35,3	42,9	50	50
Внутренняя гидроцефалия	23,5	42,9	50	75
Подкорковые очаги	5,9	14,3	25	50
Кортикальные очаги	5,9	7,1	25	50
Перивентрикулярные очаги	17,6	14,3	37,5	0
Утолщение мозговых оболочек	11,8	7,1	25	100

Примечания: ГВ – геморрагический васкулит, НАА – неспецифический аортоартериит, УП – узелковый полиартериит, ОТ – облитерирующий тромбангиит.

на фоне нарастания активности иммунопатологического процесса отмечалось увеличение количества кортикальных и перивентрикулярных очагов, которые чаще были «свежими».

При ангиографическом исследовании церебральных сосудов у пациентов с СВ наблюдаются множественные сегментарные неровности сосудистой стенки, локальные или диффузные, частичные или полные, циркулярные или эксцентричные стенозы и дилатации мелких и средних интракраниальных артерий с возможным формированием аневризм с выраженным или умеренным нарушением кровотока.

При морфологическом исследовании определяются локальные, сегментарные, некротизирующие или гранулематозные ангииты лептоменингеальных или паренхиматозных мелких сосудов, обычно чередующиеся, а также признаки острого, подострого и «отзвучавшего» процесса с фиброзом интимы. Гистологически при изолированном ангиите ЦНС может быть гранулематозное с наличием гигантских клеток, некротизирующее, лимфоцитарное или смешанное воспаление с развитием множественных церебральных инфарктов.

Лечение первичных церебральных васкулитов, подтвержденных данными ангиографии, предполагает использование иммуносупрессивной терапии и назначение нейропротективных, вазоактивных, дезагрегационных и других препаратов в зависимости от клинических проявлений.

Список литературы находится в редакции.

# Венозные тромбозы

**Е**стественным механизмом в организме человека, ограничивающим кровопотерю, является коагуляционный каскад. Все компоненты этой системы можно разделить на несколько уровней, между которыми наблюдается четкое взаимодействие и взаиморегуляция. Эти процессы происходят на уровне сосудистой стенки, плазменных белков и тромбоцитов. При каких-либо нарушениях данной системы могут наблюдаться потенциально негативные изменения, которые приводят к возникновению угрожающих жизни больного венозного и артериального тромбоза.

Острый венозный тромбоз – распространенное и опасное заболевание. Согласно статистическим данным, его частота в общей популяции составляет около 160 на 100 тыс. населения. Тромбоз в системе нижней полой вены представляет собой наиболее частую и опасную разновидность этого патологического процесса и является основным источником эмболии легочных сосудов (84,5%). Система верхней полой вены дает 0,4-0,7% тромбоэмболий легочной артерии (ТЭЛА), правые отделы сердца – 10,4%. На долю тромбозов вен нижних конечностей приходится до 95% случаев всех тромбозов в системе нижней полой вены. Диагноз острого венозного тромбоза прижизненно диагностируется у 19,2% больных. В долгосрочной перспективе тромбоз глубоких вен (ТГВ) ведет к формированию посттромбофлебитической болезни, проявляющейся хронической венозной недостаточностью вплоть до развития трофических язв, что существенно снижает трудоспособность и качество жизни пациентов. Согласно последним статистическим данным, в США ежегодно в результате венозной тромбоэмболии умирает около 50 тыс. человек [9].

Изученными факторами риска в развитии тромбоза являются беременность, иммобилизация, хирургические операции. В результате недавних исследований стал известен еще один фактор – длительные и многочисленные перелеты на самолетах. Существуют также наследственные патологии, характеризующиеся состоянием гиперкоагуляции. Ранее их включали в группу идиопатических. При этом тромбоз носит рецидивирующий характер у людей молодого возраста, с атипичными и угрожающими для жизни проявлениями.

В настоящее время для подобных состояний используется термин «тромбофилия». Тромбофилии – это состояния, характеризующиеся склонностью к развитию рецидивирующих тромбозов и тромбоэмболий кровеносных сосудов (преимущественно вен) разной локализации вследствие нарушений состава и свойств крови. Тромбофилия может иметь приобретенную и наследственную этиологию (первичные причины). К вторичным относятся системные заболевания, такие как злокачественные процессы, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, миелопролиферативные нарушения и т. д. Первичная тромбофилия связана с полифакторными изменениями в генной структуре. При этом даже малейшие отличия в генной структуре могут приводить к совершенно различным клиническим проявлениям в организме человека [9].

## История вопроса

Впервые проблему венозного тромбоза в своих работах описал R. Virchow. Он же выделил основные патологические звенья этого процесса: замедление тока крови (стаз), гиперкоагуляция, травма стенки сосуда (повреждение эндотелия). В 1856 г. ученый провел 11 аутопсий после фатальной легочной эмболии и обнаружил источник эмболов в илюфеморальных венах. Дальнейшее изучение привело к созданию теории баланса между свертывающей и противосвертывающими системами крови. Согласно этой теории, преобладание процессов продукции фибрина над его деградацией приводит к повышению свертываемости и образованию тромбов. Более схематично развитие теории патогенеза венозного тромбоза рассмотрено в таблице 1 [9].

Таблица 1. Исторические вехи в изучении венозного тромбоза

Годы	Ученые	Открытия
1856	R. Virchow	Изучены 11 случаев фатальной легочной тромбоэмболии и обнаружен источник
1952		Обнаружен уникальный ингибитор коагуляции (волчаночный антикоагулянт) – причина антифосфолипидного синдрома
1965	O. Egeberg	Дефицит антитромбина III
1965	F.A. Beck et al.	Фибриноген – дисфибриногенемия типа А
1981		Дефицит протеина С
1984		Дефицит протеина S
1993	B. Dahlback et al.	Фактор Лейдена V
1994		Причина гомоцистеинемии, мутация гена метилен-тетрагидрофолат-редуктазы (С677Т)
1996		Протромбин 20210А

**Таблица 2. Распределение больных по группам риска развития ТГВ и ТЭЛА [Clagett et al., 1988]**

Группа риска	Частота ТГВ, %	Частота ТЭЛА, %	Дополнения
Низкая	0,4	0,2	Больные моложе 40 лет Небольшое хирургическое вмешательство Нет дополнительных факторов риска
Умеренная	4	2	Возраст 40-60 лет Малое или большое хирургическое вмешательство Нет дополнительных факторов риска или возраст менее 40 лет Малое или большое хирургическое вмешательство Есть дополнительные факторы риска
Высокая	4-8	2-4	Возраст более 60 лет или 40-60 лет Большое хирургическое вмешательство Есть дополнительные факторы риска
Крайне высокая	40-80	4-10	Возраст более 60 лет Ортопедические вмешательства на нижних конечностях, переломы бедра, сочетанная травма, спинальная патология Есть дополнительные факторы риска + состояние гиперкоагуляции

**Факторы риска развития венозного тромбоза**

Основные факторы, приводящие к развитию тромбоза, можно разделить на первичные, связанные с наследственными заболеваниями и генетическими мутациями, и вторичные, вызванные внешними причинами.

В настоящее время разработана система деления больных на группы риска (табл. 2).

**Хирургические вмешательства и травма**

Пациенты подвержены риску развития тромбоза не только в первые дни после операции, но и в последующие несколько месяцев. Вид хирургического вмешательства также связан с различным риском развития тромбоза. Так, большие операции на брюшной полости и ортопедические вмешательства связаны с максимальным риском развития тромбоза. При операциях на бедре и коленных суставах риск развития тромбозов составляет 30-50%, на брюшной полости и при вмешательствах, связанных с гинекологией и урологией (особенно простатэктомия), — 30%. Тогда как при оперативных вмешательствах длительностью до 30 минут — около 10% [3].

Высокая распространенность и отсутствие тенденции к снижению частоты развития венозного тромбоза связаны с возрастающим числом оперативных вмешательств и расширением их объема, применением общего обезболивания с использованием миорелаксантов, увеличением среди оперируемых лиц пожилого возраста с тяжелой сопутствующей патологией. Так, только на 1,2 млн операций на органах брюшной полости, производимых в США в течение года у больных в возрасте старше 40 лет, развивается 158 тыс. случаев ТГВ нижних конечностей. По данным Clagett et al., легочная тромбоэмболия занимает третье место среди причин смерти у пациентов после первых суток от тяжелой травмы [5].

**Иммобилизация нижних конечностей**

Венозный тромбоз обычно возникает в «голубином гнезде» клапанов или в венозных синусах (мешочках) икроножной и камбаловидной мышц. Кинофлебография

показала, что кровоток в этих структурах у здоровых людей в покое особенно слабый, что еще более выражено при иммобилизации и горизонтальном положении (M. Verstraete et al., 1984). Признаки ТГВ отмечены клинически у 12% больных с параплегией. В первые три месяца после инсульта 3% больных с церебрососудистыми нарушениями умирают от ТЭЛА.

В США существует термин «телевизионный тромбоз-флебит». Речь идет о людях пожилого возраста, долгими часами просиживающих у экрана в креслах, причем ребро сиденья нарушает у них венозный отток. Длительное нахождение ног в согнутом положении, например в автомобиле, может вызвать перегиб подколенной вены и затруднение оттока крови.

Изучая спровоцированные длительными перелетами на авиалайнерах тромбозомболические осложнения, связанные с длительной компрессией магистральных вен и затруднением венозного кровотока в конечностях, Symington и Stak (1977) впервые применили термин «синдром экономического класса». В этой связи заслуживают внимания исследования Voorthoeve и Bruyninck (1984; 1988), которые перед началом 5-часового полета добровольцам вводили фибриноген 125I. По окончании рейса в 7% наблюдений обнаружено накопление меченого фибриногена «растущим» тромбом во внутримышечных венах голени.

В 1997 г. Ferrati et al. в своем исследовании после изучения 258 пациентов с венозным тромбозом доказали связь с длительными перелетами у 40 из них (15,5%) на протяжении двух предыдущих месяцев. В последующих исследованиях была обнаружена связь венозного тромбоза с длительными перелетами у 18-36% пациентов, в том числе и атипичной локализации (подключичных и церебральных вен).

Также доказано, что для профилактики венозного тромбоза большую роль играют подставки для ног, предупреждая давление на бедра краем сиденья.

К факторам риска, предрасполагающим к венозному тромбозу, относят анестезию. Обнаружено, что общая анестезия с применением мышечных релаксантов значительно чаще сопровождается ТГВ нижних конечностей, чем при использовании регионарных методов анестезии (спинальная, эпидуральная, проводниковая). Решающую роль в этом играют более длительная иммобилизация конечности и выключение мышечной помпы [3].

**Образ жизни и ожирение**

Сидячий малоподвижный образ жизни зачастую связан с ожирением. А ожирение в свою очередь связывают с относительным повышенным риском развития тромбозов. Причинами склонности больных с ожирением к венозным тромбозомболическим осложнениям считают нарушение фибринолитической активности, снижение физической подвижности и более длительный срок иммобилизации в послеоперационном периоде.

**Беременность и послеродовой период**

Беременность очень часто сопровождается нарушениями в системе свертываемости крови за счет изменений в коагуляционном механизме, торможения

фибринолиза и повышения уровня тромбоцитарноактивирующих факторов I и II. Кроме того, на поздних сроках беременности возникает венозный застой в результате увеличения венозной емкости за счет активности прогестерона. Также при этом наблюдается сдавление сосудов увеличенной маткой. В развитых странах осложнение ТГВ нижних конечностей – эмболия легочной артерии – основная причина материнской смертности. Частота летальных исходов этого генеза при поражении малого круга кровообращения составляет 1-3 на 100 тыс. родов (M.R. Togliа, 1996).

Риск развития проявляющейся клинически ТЭЛА у беременных женщин составляет в среднем 0,1-0,2% на 1 тыс. родов в антенатальном и 0,1-0,8% на 1 тыс. родов в постнатальном периодах. ТГВ как источник эмболии развивается преимущественно в третьем триместре с частотой 1 на 200, или 5,9/1 тыс. родов (D. Bergqvist et al., 1983). Поэтому в послеродовом периоде частота возникновения тромбоза эмболии в 3-6 раз выше, чем до родов.

К факторам, способствующим тромбообразованию и увеличивающим риск развития эмболии у беременных, относят: операцию, осложненные и повторные роды, длительный, более двух суток, постельный режим, преэклампсию, возраст старше 35 лет, наличие операций и травм нижних конечностей и таза в анамнезе, варикозное расширение вен и особенно посттромбофлебитическую болезнь нижних конечностей [3].

#### **Эстрогены, пероральные противозачаточные средства, талидомид, гепарин**

Прием эстрогенов и эстрогенсодержащих препаратов – один из факторов риска развития тромбозов у молодых женщин репродуктивного возраста.

Пероральные противозачаточные средства являются одной из наиболее частых причин развития приобретенной тромбофилии в развитых странах.

Впервые данные об этом побочном эффекте получены в Иордании в 1961 г., когда было сообщено о случае ТЭЛА у молодой медсестры, которая только начала принимать противозачаточные средства. Следующие за этим исследования на протяжении 70-80-х гг. показали высокую степень риска при их приеме [9]. Однако в дальнейших крупных международных исследованиях, таких как WHO study (1995), Transnational (1996) и Leiden Thrombophilia (1994), показан умеренный риск.

Талидомид, который применяется для лечения некоторых злокачественных процессов, может повысить риск развития венозного тромбоза, поэтому при симптомах его развития необходимо либо отменить прием препарата, или назначать совместно с антикоагулянтами [9].

Несмотря на то что основным побочным эффектом от применения гепаринов является повышенная кровоточивость, при их применении также может возникать тромбоз. Гепарининдуцированная тромбоцитопения – одна из типичных иммунологических реакций на введение лекарственного препарата, наблюдается у некоторых больных, получающих гепарин – является крайне опасной и даже потенциально смертельной. Характеризуется своеобразной клинической картиной, ведущее

значение в которой имеют не кровотечения, обычно свойственные тромбоцитопении, а множественные венозные и артериальные тромбозы. Гепарининдуцированная тромбоцитопения требует своевременной диагностики и специфического лечения. Почти у 10% больных, получавших внутривенно гепарин, умеренно снижено количество тромбоцитов, что обычно возникает в течение 1-2-х суток после введения, уровень снижения редко бывает менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ .

Различают два типа тромбоцитопении: I тип – гепаринассоциированная тромбоцитопения – кратковременное, преходящее снижение количества тромбоцитов в первые дни лечения гепарином, которое протекает без явных клинических проявлений; II тип – гепарининдуцированная тромбоцитопения, характеризующаяся выраженной тромбоцитопенией, возникающей на 5-12-й день от начала гепаринотерапии. В основе развития гепарининдуцированной тромбоцитопении лежат иммунные механизмы.

Первый тип обусловлен прямым взаимодействием гепарина с тромбоцитами. Его связь с поверхностью тромбоцитов зависит от молекулярной массы гепаринов, их сульфатирования и степени активации тромбоцита, вызываемой этим взаимодействием. Отмечают, что степень тромбоцитопений снижается параллельно со снижением молекулярной массы введенного гепарина. Гепарининдуцированная тромбоцитопения I типа возникает быстро после его введения, иногда уже через несколько часов, вследствие изменения тромбоцитарных мембран, которые обеспечивают агрегацию тромбоцитов. Этот тип тромбоцитопений быстро проходит и опасности для больного не представляет.

Гепарининдуцированная, или ассоциированная, тромбоцитопения II типа возникает между 4-20-м днем после введения гепарина с максимумом выраженности на 10-й день у больных, получавших гепаринотерапию впервые. При повторном введении гепарина она может возникать уже в первые дни после введения лекарства. Эта тромбоцитопения обусловлена иммунными механизмами, спровоцированными гепаринами, ответственными за выработку специфических антител к тромбоцитам. Данные антитела выявляются почти у 7,5% больных, получавших нефракционированный гепарин (НФГ) (производимый из продуктов, полученных от свиней), и только у 2,5% лиц, получавших низкомолекулярные гепарины (НМГ).

Механизм этих тромбоцитопений отличается от иных иммунных тромбоцитопений тем, что в данном случае антитела вызывают не усиление фагоцитоза тромбоцитов системой макрофагов, а стимулируют внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов. От иных иммунных тромбоцитопений она также отличается тем, что при ней практически отсутствуют геморрагические осложнения, несмотря на то что она развивается на фоне антикоагулянтной терапии. Эта тромбоцитопения, по сути, отражает потребление тромбоцитов при формировании микротромбов, которые могут увеличиваться и до больших размеров, определяя тромботические явления. Последние опасны и в тех случаях, когда гепаринотерапия не прекращается, могут быть причиной летального исхода в 20-30% случаев риска ампутации конечности – в 20%.

Тромбоцитопения возникает при внутривенном, внутримышечном и подкожном введении гепарина в лечебных и профилактических дозах. У больных с гепарининдуцированной тромбоцитопенией риск возникновения тромбоэмболических осложнений превышает 50%, венозные и артериальные тромбозы, индуцированные НФГ, выявляются у 30-38% больных.

#### Возраст

С увеличением возраста значительно снижается мобильность пациента, увеличиваются нарушения кровотока и венозный стаз, уменьшаются эластичность и тонус сосудистой стенки за счет структурных изменений, что усиливает тромбогенную дилатацию вен. Прогрессирующие с возрастом функциональные изменения в системе гемостаза обуславливают развитие «претромботического» состояния, проявляющегося повышением свертывающей активности, снижением фибринолиза.

#### Онкологические заболевания

Впервые элементы патогенеза взаимосвязи онкологических заболеваний и тромботических осложнений были представлены известным парижским врачом Armand Trousseau в 1861 г. в его знаменитой лекции о сочетании *phlegmasia alba dolens* и опухолевой кахексии (A. Trousseau, 1865). Позднее, на основании развития ТГВ голени, сам лектор диагностировал у себя диссеминированный рак желудка. С тех пор наличие у пациента сочетания опухолевой патологии и тромбоза вен известно в медицине под названием «синдрома Труссо». Предшествующее манифестации опухоли появление тромботических осложнений определяется термином «тромботическая маска».

В настоящее время сформировалось клиническое правило: необходимо обследовать пациентов с венозным тромбозом, особенно в пожилом возрасте, с целью поиска онкологической патологии. У этой категории больных тромбоз может поражать вены самой разной локализации: как поверхностные, так и глубокие. Иногда он резистентен к антикоагулянтной терапии. Частота тромбоза после хирургических вмешательств по поводу злокачественных новообразований в 2-3 раза выше, чем после аналогичных операций, но выполненных при других заболеваниях. Таким образом, происходит как бы суммация рисков, обусловленных онкологической патологией и самой операцией [1, 3].

#### Нефротический синдром

Наличие его сопровождается увеличением частоты венозного тромбоза, обычной локализацией которого являются почечные вены. Основным механизмом этого осложнения служит потеря антитромбина III с мочой [1, 3].

#### Заболевания печени

Печень играет важную роль в регуляции каскада коагуляции путем удаления из крови и инактивации факторов свертывания. Нарушения функции печени препятствуют реализации этого защитного механизма [1, 3].

#### Венозные тромбозы в анамнезе

Наличие в анамнезе сведений об эпизоде венозного тромбоза в 3-4 раза увеличивает риск повторного его развития после травмы или операции. У таких больных возрастает опасность ретромбоза после прекращения антикоагулянтной терапии. В патогенезе рецидивирующего флеботромбоза играет роль дефицит ингибиторов коагуляции (антитромбин III, протеин C) [1, 3].

#### Тромбофилии

Термин «наследственная тромбофилия» предполагает наличие у человека генетического дефекта, передающегося по наследству и обуславливающего предрасположенность к развитию тромбозов. Подобное состояние может долгое время, иногда в течение всей жизни, не осложняться тромботическими проявлениями. Однако в результате «провоцирующего» воздействия риск развития тромбоза у пациента с наследственной тромбофилией существенно возрастает [2, 7].

В конце прошлого века был выделен целый ряд наследственных заболеваний, в основе которых лежат различные нарушения гемостаза. Именно по отношению к этим состояниям в последнее время все чаще применяется относительно новый термин – «тромбофилия».

Согласно определению Британского комитета по гематологическим стандартам в 1990 г., тромбофилия – это врожденный или приобретенный дефект гемостаза, приводящий к высокой степени предрасположенности к тромбозам.

Тромбофилии особенно сложны в диагностике, поскольку кроме собственно тромбозов, они не имеют никаких клинических проявлений. Заподозрить подобную патологию можно лишь предварительно исключив другие, более часто встречающиеся заболевания, протекающие с образованием тромбов. К таким заболеваниям относятся, например, инфекционный эндокардит, тромбоцитемии, антифосфолипидный синдром и т. д.

Клиническими ориентирами при выявлении генетических форм тромбофилий в популяции в целом являются тромбозы в молодом возрасте (до 40-49 лет), рецидивирующий и беспричинный их характер, необычная локализация тромбозов (мезентериальные, церебральные сосуды), наличие положительного семейного тромботического анамнеза, тромбозы после травмы.

Кроме этого, А.Д. Макацария, О.В. Бицадзе выделили факторы риска наследственных тромбофилий у женщин: тромбозы на ранних сроках беременности, тромбозы на фоне приема оральных контрацептивов (риск повышается в 5-6 раз), привычное невынашивание, гестозы, отягощенный семейный акушерский анамнез, мертворождения в анамнезе, задержка внутриутробного развития плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты [2].

Британский комитет по гематологическим стандартам в 1990 г. разделил наследственные нарушения свертывания, при которых реально существует повышенная тенденция к тромбозу, и нарушения, которые только вероятно связаны с тромбофилией.

**Точно установленные причины тромбофилии:**

1. Дефицит антитромбина III (1965).
2. Дефицит протеина S (1984).
3. Дефицит протеина C (1987).
4. Лейденовская мутация (1993).

**Вероятные причины тромбофилии:**

1. Дефицит плазминогена.
2. Дефицит активатора плазминогена.
3. Дефицит кофактора гепарина II.
4. Дефицит XII фактора.
5. Избыток ингибитора фибринолиза.
6. Высокий уровень гликопротеина плазмы, богатого гистидином.
7. Дисфибриногенемия.
8. Гомоцистемия.

Согласно этой классификации, наиболее частыми причинами тромбофилии являются: дефицит антитромбина III, дефицит протеина S, дефицит протеина C и Лейденовская мутация, или резистентность к активированному протеину C, открытая в 1993 г.

Таким образом, именно эти четыре формы наследственного расстройства гемостаза, прежде всего, следует включать в круг дифференциальной диагностики при подозрении на тромбофилию.

Частота встречаемости этих «точно установленных» дефектов гемостаза, приводящих к повышенному тромбообразованию, различна.

При ближайшем рассмотрении пенетрантности «точно установленных» дефектов гемостаза становится вполне очевидным, что из четырех выделенных наследственных форм, тесно ассоциированных с повышенным риском тромбообразования, безусловно, доминирует Лейденовская мутация. Причем как в популяции в целом, так и у пациентов с тромбозами вообще, а также и среди больных с тромбозами в сочетании с отягощенным семейным анамнезом.

Лейденовская мутация — одна из форм резистентности фактора V свертывающей системы крови к активированному протеину C. Впервые она была выявлена и описана группой ученых в 1993 г. под руководством Dahlback в городе Лейден (Нидерланды). Отсюда она и получила свое название — «мутация Лейдена». В норме фактор V свертывающей системы крови инактивируется путем его расщепления на отдельные фрагменты в 306, 506 и т. д. позициях посредством компонентов противосвертывающей системы. Таким образом, у здоровых лиц не возникает повышения концентрации фактора V свертывающей системы в сыворотке крови и, соответственно, условий, predisposing к повышенному тромбообразованию. Вследствие Лейденовской мутации в позиции 1 691 гена, кодирующего синтез фактора V, происходит замена аденина на гуанин, следствием чего является структурное изменение самого фактора V свертывающей системы крови: в 506 позиции происходит замена аргинина на глутамин (Arg506Glu) [2]. При такой замене фактор V не расщепляется естественным физиологическим антикоагулянтом протеином C в позиции 506, как это происходит в норме, а становится устойчивым к его действию. Таким образом, сущностью Лейденовской

мутации является формирование резистентности фактора V свертывающей системы крови к активированному протеину C, что приводит к повышению концентрации фактора V свертывающей системы крови в сыворотке и клинически проявляется рецидивирующими венозными тромбозами и тромбоэмболиями.

Известны и другие, более редкие мутации гена фактора V: Arg306Thr (Кембридж), Arg306Glu (Гонконг), мутация HR2. Лейденовская мутация имеет наибольшее клиническое значение, принимая во внимание высокую частоту распространения. Учитывая широкую распространенность и клиническую значимость наследственной резистентности фактора V свертывающей системы крови к активированному протеину C, ее диагностика имеет большое значение. Кроме клинических ориентиров, общих для всех наследственных тромбофилий, резистентность к активированному протеину C устанавливается по способности плазмы больного противостоять пролонгированию активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), вызванному добавлением активированного протеина C. Чувствительность анализа составляет 85%, а специфичность — 90%. Точность исследования повышается при добавлении к тест-системе плазмы с дефицитом фактора V. Однако нужно иметь в виду, что исследование следует проводить не менее чем через 2-3 недели после завершения антикоагулянтной терапии, проводимой в связи с тромбозом. При пограничных значениях АЧТВ для верификации диагноза Лейденовской мутации проводится ДНК-анализ гена, кодирующего синтез фактора V свертывающей системы крови. Это исследование естественно можно проводить на фоне терапии антикоагулянтами [2].

**Клинический диагноз тромбоза глубоких вен**

Клинические проявления ТГВ складываются из комплекса симптомов, характеризующих внезапно возникшее нарушение венозного оттока при сохраненном притоке артериальной крови конечности [4, 7].

Отек, цианоз конечности, распирающие боли, локальное повышение кожной температуры, переполнение подкожных вен, боли по ходу сосудистого пучка характерны в той или иной степени для тромбоза любой локализации.

Движения в суставах конечности и чувствительность практически не изменяются. Общие признаки асептического флебита и перифлебита, такие как субфебрилитет, слабость, адинамия, небольшой лейкоцитоз встречаются у большей части больных. Клинический диагноз в целом и топический диагноз в частности основываются на анализе симптомов, выраженность которых обусловлена расстройствами регионарной гемодинамики, что во многом зависит от локализации поражения [4, 7].

Клиническая картина ТГВ голени в течение 1-2 суток часто бывает стертой. Общее состояние больных остается удовлетворительным, отмечаются незначительные боли в икроножных мышцах, усиливающиеся при движениях, небольшой отек нижней трети голени, болезненность икроножных мышц при пальпации. Одним из характерных признаков ТГВ голени являются боли в икроножных мышцах при тыльном сгибании стопы

(симптом Хоманса) или при компрессии средней трети голени манжеткой сфигмоманометра, в которую медленно нагнетают воздух. В то время как у здоровых людей повышение давления в манжетке до 150-180 мм рт. ст. не вызывает никаких болевых ощущений, больные с ТГВ начинают испытывать резкую боль в икроножных мышцах уже при небольшом увеличении давления [4, 7].

При тромбозе, распространяющемся на бедренную вену, появляется отек бедра, который никогда не бывает значительным, если не блокируется устье глубокой вены бедра, имеющее богатую сеть анастомозов с ветвями бедренной вены. Пальпация по ходу тромбированной вены болезненна. При сочетании тромбоза бедренной и подколенной вен иногда возникают отеки, боли, ограничение движений в коленном суставе. Распространение процесса на проксимальный отрезок бедренной вены (выше устья глубокой вены бедра) сопровождается увеличением объема всей пораженной конечности, усилением болей, цианозом кожных покровов.

При илеофemorальном тромбозе больных беспокоят боли по передне-внутренней поверхности бедра, в икроножных мышцах, иногда в паховой области. Конечность увеличивается в объеме, отек распространяется от стопы до паховой складки, иногда переходит на ягодицу. Окраска конечности варьирует от бледной до цианотичной. При пальпации определяется болезненность по ходу магистральных вен на бедре и в паховой области. Через 3-4 дня от начала заболевания отек несколько уменьшается и появляется усиленный рисунок кожных вен, обусловленный затруднением оттока крови по глубоким венам.

Иногда заболевание начинается внезапно с острых пульсирующих болей в конечности, ее похолодания и онемения, как при артериальной эмболии. Быстро нарастает отек, движения пальцев стопы становятся ограниченными, снижаются чувствительность и кожная температура дистальных сегментов конечности, ослабевает или исчезает пульсация артерий стопы. Эту форму илеофemorального тромбоза называют «псевдоэмболической», или белой болевой флегмазией (*phlegmasia alba dolens*). Она возникает при сочетании ТГВ с выраженным спазмом артерий больной конечности.

При распространенном тромбозе всех глубоких вен нижней конечности и таза конечность резко увеличивается в объеме, становится отекающей и плотной. Кожа приобретает фиолетовую или почти черную окраску. На ней появляются пузыри с серозной или геморрагической жидкостью. Клиническая картина становится резко выраженной и сопровождается резкой болью, чувством распирания, напряжения, отеком голени, нередко сочетаясь с цианозом кожных покровов и повышением температуры тела.

Эта клиническая форма носит название синей болевой флегмазии (*phlegmasia coerulea dolens*). Для нее характерны сильные рвущие боли, отсутствие пульсации периферических артерий. В тяжелых случаях развиваются шок, венозная гангрена конечности.

Восходящий тромбоз нижней полой вены является осложнением тромбоза магистральных вен таза. Отек и цианоз захватывают при этом здоровую конечность и

распространяются на нижнюю половину туловища. Боли в поясничной и гипogaстральной областях сопровождаются защитным напряжением мышц передней брюшной стенки.

Диагностика острых тромбозов магистральных вен нижних конечностей основывается на данных клинической картины заболевания [4, 7].

Методы диагностики ТГВ могут быть прямыми (дуплексное сканирование и рентгеноконтрастная флебография) и непрямые, подтверждающими только сам факт тромбоза (уровень D-димера крови).

Уровень D-димера повышается при всяком тромбозе в организме, но как оказалось определение этого показателя играет роль только для подтверждения при других, в том числе и клинических признаках тромбоза. Чувствительность и специфичность определения D-димера, особенно в дешевых тест-системах, вызывает сомнения, поэтому ориентироваться на него следует только при отсутствии возможности использования прямых методов подтверждения. Рентгеноконтрастная флебография — устаревший для повседневного и частого пользования метод находит себе применение при сомнениях в дуплексном исследовании и при локализации тромбов выше паховой складки. Его достоверность в этом случае выше, чем ультразвукового исследования (УЗИ). Основными рентгенологическими признаками острого тромбоза являются отсутствие контрастирования или «ампутация» магистральных вен, наличие дефектов наполнения в просвете сосуда. Последний признак свидетельствует о неокклюзивном тромбозе. Видимые тонкие слои контрастного вещества, обтекающие тромб, и видимые вокруг него полоски называют симптомом «железнодорожных рельсов». Выступающая верхушка тромба может плавать над поверхностью окклюзированной вены. Косвенными признаками непроходимости подвздошных вен, выявляемыми при дистальной флебографии, считают расширение глубоких вен голени, подколенной и бедренной вен, длительную задержку в них контрастного вещества. Характер патологического процесса, препятствующего венозному оттоку из вен голени и бедра, определяют с помощью проксимальной (тазовой) флебографии. Флебографии принадлежит решающее значение в диагностике флотирующих тромбов, в особенности в случаях, когда при дуплексном сканировании не удается отчетливо визуализировать верхушку тромба [4, 7].

Вместо традиционной рентгеноконтрастной флебографии в сложных для дифференциальной диагностики случаях может быть использована магнитно-резонансная (МР) флебография. Тромботические массы при неокклюзивном тромбозе на МР-флебограммах выглядят как дефекты наполнения на фоне яркого сигнала от движущейся крови. При тромбе, окклюзирующем просвет вены, МР-сигнал от венозного сегмента, выключенного из кровообращения, отсутствует.

Наиболее простым и безопасным методом обнаружения флeботромбозов является ультразвуковое дуплексное сканирование. С его помощью удается «увидеть» просвет нижней полой, подвздошных, бедренных, подколенных вен и вен голени, уточнить

степень сужения просвета вены, его тип (окклюзивный, неокклюзивный), определить протяженность тромба и его подвижность (флотирующий тромб). Тромбированная вена становится ригидной, несжимаемой, диаметр ее увеличен, в просвете можно визуализировать внутрисосудистые включения (тромботические массы). При окклюзивном тромбозе кровотока в просвете вены отсутствует, при неокклюзивном тромбозе можно наблюдать, как контрастное вещество обтекает тромб по узким сохранившимся участкам просвета вены. При флотирующем тромбе отмечается неполная фиксация тромба к стенке вены, заметны движения верхушки тромба в такт дыханию.

Ультразвуковое дуплексное сканирование используют для дифференциации илеофemorального венозного тромбоза от отеков нижней конечности другой этиологии (лимфедема, сдавление вен опухолями, воспалительными инфильтратами).

Тромбоз в венах может быть таким, что перекрывает полностью ток крови и плотно прижимается, «прирастает» к венозной стенке. Тогда он называется окклюзивным. Опасности отрыва тромба при этом нет. При свободном токе крови и наличии пристеночных наложений при дуплексном сканировании неперекрывающих венозный просвет говорят о пристеночном тромбозе. Он также неопасен. В случае, когда имеется головка тромба, свободно омываемая кровью с четырех сторон, тромбоз называется флотирующим. Он весьма опасен развитием тромбоземболии. Первый вид может перейти во второй, если продолжается рост тромба вверх при недостаточном лечении. Переход второго вида в первый может быть либо после отрыва флотирующей головки, либо после прирастания ее к стенке вены. Ответ на вопрос «куда делась флотирующая головка» всегда интересен доктору, но ответить на него можно не всегда. Во-первых, потому, что картину тромбоза можно видеть либо при дуплексном сканировании, либо при рентгеновской флебографии, однако их частое выполнение (например, раз в день) не всегда возможно, поэтому проследить за тромбом сложно. Во-вторых, небольшая часть тромба, даже оторвавшись, может не дать картины тромбоземболии. В-третьих, гипозоногенные, неплотные массы тромба имеют возможность приклеивания к стенке вены и перехода в окклюзивный тромбоз, что, конечно, является наиболее благоприятным течением. Однако исследовать развитие флотирующего тромбоза у пациента без профилактики тромбоземболии сродни опытам над человеком и является неправильным без достаточно веских причин [4, 7].

## Лечение венозных тромбозов

### Принципы лечения ТГВ

Лечение тромботического поражения глубоких вен необходимо проводить, исходя из возможной опасности развития ТЭЛА, локализации тромбоза и его распространенности, длительности заболевания, наличия сопутствующей патологии и тяжести состояния больного.

Задачи лечения венозного тромбоза, сформированные S. Naas (1998) и модифицированные В.С. Савельевым и соавт. (2001), выглядят следующим образом:

- остановить распространение тромбоза;

- предотвратить ТЭЛА, которая угрожает жизни больного в острой фазе и является причиной хронической гипертензии малого круга кровообращения в отдаленном периоде;

- не допустить прогрессирования отека и тем самым предотвратить возможную венозную гангрену и потерю конечности;

- восстановить проходимость вен с тем, чтобы в дальнейшем избежать развития посттромбофлебитической болезни;

- предупредить рецидив тромбоза, который существенно ухудшает прогноз заболевания [1].

### Консервативное лечение и профилактика венозного тромбоза

Если позволяют условия, пациент должен быть помещен в специализированный ангиохирургический стационар. До инструментального обследования нужно исходить из предположения, что у больного имеется флотирующий тромб. Транспортировка больного в стационар должна осуществляться в положении лежа, до обследования необходим постельный режим. В тех случаях, когда отсутствуют условия для полноценного обследования больных (ультразвуковое сканирование, флебография), им следует назначить антикоагулянты в условиях соблюдения больным постельного режима в течение 7-10 дней. Применение локальной гипотермии по ходу проекции сосудистого пучка снижает проявления флебита и уменьшает боли. Для пациентов с окклюзивными и пристеночными формами венозного тромбоза угрозы тромбоземболии нет, они могут быть вызваны с применением эластической компрессии конечности для улучшения венозного оттока, включения мышечных коллатералей, предотвращения варикозной трансформации подкожных вен. С этой целью в остром периоде целесообразно применение эластических бинтов ограниченной степени растяжимости.

Для лечения острых венозных тромбозов используют три основные группы препаратов:

1. Антикоагулянты.
2. Фибринолитики и тромболитики.
3. Дезагреганты.

Консервативная терапия острых венозных тромбозов направлена на предотвращение распространения тромбоза и развития ТЭЛА, а также на восстановление проходимости тромбированных вен.

*Нефракционированный гепарин.* Начальную дозу обычного НФГ определяют следующим образом: массу тела больного умножают на 450 ЕД, затем полученное число делят на число инъекций препарата. Так, при дробном внутривенном введении гепарина число инъекций — 8 (с периодичностью 3 ч каждая), при подкожном введении — 2 (с периодичностью 12 ч). В случае назначения непрерывной инфузии гепарина начальная доза при средней массе тела больного должна составлять 1000 ЕД/ч. Для достижения максимально быстрого антикоагулянтного эффекта необходимо сначала больносно внутривенно ввести 5000 ЕД гепарина.

Дозу гепарина подбирают индивидуально на основании лабораторного определения АЧТВ (в норме

Таблиця 3. Сравнительная характеристика препаратов группы НМГ

Препарат	Период полужизни в плазме, мин	Рекомендуемые дозы	
		профилактика	лечение
НФГ	30-60	5000 ЕД 2-3 раза в сутки	50 ЕД/кг в сутки
Эноксапарин	180-275	20-40 мг 1 раз в сутки	1 мг (100 МЕ)/кг 2 раза в сутки
Дальтепарин	139-228	70 МЕ/кг 1 раз в сутки	120 МЕ/кг 2 раза в сутки
Надропарин	162-201	0,004 мл/кг 1 раз в сутки	0,008 мл/кг 2 раза в сутки
Адрепарин	200	50 МЕ/кг 2 раза в сутки	100 МЕ/кг 2 раза в сутки
Тинзапарин	200	50 МЕ/кг 1 раза в сутки	178,6 МЕ/кг 2 раза в сутки

равно 30-40 с) и тромбинового времени (ТВ) (в норме равно 12-17 с, с протамина сульфатом – 20-22 с). Анализ проводят непосредственно перед каждой очередной инъекцией в первые сутки терапии. При достижении терапевтического эффекта исследования гемостаза осуществляют ежедневно. Значения этих показателей должны быть в 1,5-2 раза больше по сравнению с нормой.

Применение гепарина в чистом виде возможно только стационарно в силу большого количества осложнений при использовании в необходимых дозах и, следовательно, необходимости четкого врачебного контроля за его назначением. Кроме того, гепарин может взаимодействовать не только с точками приложения свертывающей системы (антитромбин III), но и с другими белками крови, тем самым уменьшая свое основное действие. Эти факторы приводят к снижению эффективности НФГ [3, 6].

**Низкомолекулярные гепарины.** В 80-е гг. XX в. путем ферментативной или химической деполимеризации НФГ были созданы препараты с молекулярной массой менее 5400 дальтон, получившие общее название НМГ. Хорошая биодоступность, отсутствие действия на весь коагуляционный каскад (в основном активность анти-Ха-фактора), значительное сокращение числа инъекций во время всего курса гепаризации, высокая терапевтическая эффективность и отсутствие необходимости в постоянном лабораторном контроле делают НМГ препаратами выбора (табл. 3).

Назначение НМГ один или два раза в день является очень удобным. Кроме того, пациент может делать уколы подкожно в стенку живота себе сам, для чего предусмотрен одноразовый шприц со всей дозой лекарства. Нет необходимости в проверке свертываемости крови, так как передозировки не бывает при правильном учете веса пациента и, как следствие, они дают меньше осложнений. Действие НМГ гораздо меньше зависит от состояния крови и наличия в ней островоспалительных белков и уровня протромбина III [3, 6].

**Непрямые антикоагулянты.** Варфарин широко используется в настоящее время. Дозировки: в 1-й день – 30 мг, на 2-й день – 15-20 мг, затем на 3-й день (после обязательного контроля) – переход на поддерживающие дозы, которые варьируют от 5 до 10 мг ежедневно. Для ослабленных больных и больных с декомпенсацией доза должна быть меньшей: 10-15 мг в первые дни и 2,5 мг – ежедневная

поддерживающая доза. Варфарин хорошо переносится. Капилляротоксическое действие его минимально.

Синкумар – дает быстрый эффект. Пик действия при дозе 20 мг наступает к 36 часам. Начальная доза колеблется в пределах 10-20 мг/день. Для свертывания на терапевтическом уровне достаточно 2-6 мг/день. Он малотоксичен. Сколько-нибудь серьезных геморрагий при лечении синкумаром не отмечается, что можно объяснить таким ценным его свойством, как незначительно выраженная кумуляция.

Противосвертывающий эффект фенилина выявляется через 48 часов и еще через 48 часов прекращается. Начальная доза 120-180 мг (в три приема), на 2-й день – 90-150 мг, поддерживающая – 25-50 мг. При длительной терапии фенилином наблюдаются агранулоцитозы, токсические гепатиты и гемолитические анемии. Он представляет собой гаптен и может давать аллергические реакции, выражающиеся, кроме указанных выше, геморрагическими некрозами кожи.

Непрямые антикоагулянты нужно назначать из-за риска развития рикошетных тромбозов и высокой вероятности ранних рецидивов венозного тромбообразования. Нередко антикоагулянты непрямого действия назначают после отмены гепарина, оставляя больного фактически на несколько дней без лечения, так как их противосвертывающее действие проявляется не сразу. Целесообразно назначать гепарин при соответствующих показаниях на 2-4 дня, чтобы покрыть латентный период действия непрямых антикоагулянтов. Последние должны быть даны, следовательно, одновременно с гепарином. Несмотря на то что увеличение содержания протромбина не играет роли в патологии тромбообразования, можно воздействовать на процесс свертывания, понизив уровень протромбина, а также других компонентов «протромбинового комплекса», необходимых для нормального свертывания. Лечение непрямыми антикоагулянтами целесообразно продолжать в течение 3-6 месяцев в связи с опасностью развития повторных тромбозов в этот период.

Постоянный контроль за свертывающей системой крови и своевременная коррекция дозы непрямого антикоагулянта обеспечивают максимальные эффективность и безопасность терапии.

Традиционным маркером, свидетельствующим о достижении эффективного и безопасного уровня гипокоагуляции, является индекс протромбина, который должен быть в пределах 45-65%. Для стандартизации показателя протромбинового времени с учетом разной активности тромбопластина, используемого в лабораториях, экспертами Всемирной организации здравоохранения был рекомендован показатель МНО (международное нормализованное отношение). Это – отношение протромбинового времени больного к протромбиновому времени нормальной плазмы. Во время приема непрямых антикоагулянтов величина МНО должна находиться в пределах 2,5-3,5.

Вместе с тем, оральные антикоагулянты и гепарин не способны растворить тромбы. Такое действие оказывают тромболитические и фибринолитические препараты [3].

*Антиагреганти.* У пациентов с нарушениями других звеньев системы гемостаза при лечении может возникнуть необходимость в использовании дезагрегантов.

Антиагрегантные свойства ацетилсалициловой кислоты обусловлены необратимым нарушением синтеза в тромбоцитах тромбосана А<sub>2</sub>. Аспирин блокирует также циклооксигеназу клеток сосудистого эндотелия, которые вырабатывают антиагрегант простагландин, однако циклооксигеназа менее чувствительна к ацетилсалициловой кислоте и нарушения ее функции имеют обратный характер.

С целью профилактики венозных тромбозов препараты назначают 1 раз в сутки: 100 или 300 мг.

Хирургическим больным нецелесообразно назначать препараты салициловой кислоты в дооперационный период (для обеспечения полного интраоперационного гемостаза).

Тиклопидин – антиагрегантное средство. Тормозит I и II фазы агрегации тромбоцитов, вызванные аденозиндифосфорной кислотой за счет действия неидентифицированного и нестабильного метаболита. Тормозит агрегацию тромбоцитов, вызванную коллагеном, эpineфрином, тромбином и фактором активации тромбоцитов. Кроме этого, снижает уровень фибриногена в плазме крови.

Взрослым обычно назначают по 1 таблетке 2 раза в сутки во время еды. Пациентам пожилого возраста назначают в обычной дозе для взрослых. При необходимости дозу повышают до 4 таблеток (1 г/сут); лечение тиклопидином в такой дозе проводят непродолжительно под контролем времени кровотечения. В случае умеренно выраженной почечной и/или печеночной недостаточности дозу препарата следует снизить.

Особые указания: перед началом лечения, а затем каждые 2 недели в течение первых трех месяцев необходимо проводить полный анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов, определением времени кровотечения.

При нейтропении (количество нейтрофильных лейкоцитов менее  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ) или тромбоцитопении (количество тромбоцитов менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ ) лечение необходимо прекратить.

С осторожностью препарат назначают пациентам, у которых отмечена предрасположенность к кровотечениям. Лечение таких больных проводят под медицинским контролем.

Применение тиклопидина следует прекратить за 10-14 суток до планового оперативного вмешательства. В случае urgentного оперативного вмешательства для снижения риска, обусловленного увеличением времени кровотечения, можно назначить метилпреднизолон внутривенно в дозе 0,5-1 мг/кг (при необходимости введение повторяют), вазопрессин в дозе 0,2-0,4 мкг/кг, ввести тромбоцитарную массу.

При применении у пациентов с нарушением функции печени требуется повышенная осторожность, а в отдельных случаях – снижение дозы. При развитии гепатита или желтухи препарат отменяют. Лечение должно быть прекращено также в случае появления тошноты или диареи.

При тяжелой почечной недостаточности клиренс тиклопидина уменьшается, концентрация препарата

в сыворотке крови повышается, что требует снижения дозы препарата или его отмены.

Пациенты должны быть предупреждены, что перед хирургическим или стоматологическим вмешательством им необходимо информировать врача о лечении тиклопидином.

В случае возникновения лихорадки, фарингита, десквамации слизистой оболочки полости рта необходимо незамедлительно провести лабораторное исследование крови и на основании его результатов принять решение о прекращении или продолжении лечения.

При индивидуальной реакции на препарат в виде головокружения, общей слабости, сонливости, шума в ушах пациенты должны воздерживаться от управления автотранспортом и работы с потенциально опасными механизмами.

Взаимодействия: противопоказано одновременное применение тиклопидина со следующими препаратами (повышенный риск развития геморрагических осложнений): нестероидные противовоспалительные препараты, антиагрегенты, непрямые антикоагулянты, гепарин, тромболитики. Следует избегать одновременного применения тиклопидина с теофиллином (повышается уровень теофиллина в плазме крови), дигоксином (уровень дигоксина в плазме крови снижается приблизительно на 15%) [3].

*Компрессионная терапия.* Одним из непреложных правил консервативной терапии тромбоза как глубоких, так и поверхностных вен (подкожный тромбофлебит) остается длительная эластическая компрессия пораженной конечности [3].

Терапевтический эффект компрессионной повязки в значительной мере определяется свойствами материала, из которого она формируется. Для ее технической характеристики введены следующие параметры:

- давление покоя – это сила, с которой повязка или компрессионный чулок давят на ногу при расслабленных мышцах;
- рабочее давление – это сила, с которой повязка давит на ногу при мышечном сокращении.

Очевидно, что для достижения терапевтического эффекта компрессионной повязки наиболее подходят бинты, обеспечивающие высокое рабочее давление при низком давлении в покое. Это бинты короткой и средней растяжимости. Бинты длинной растяжимости используют для фиксации многослойных компрессионных повязок (S. Ohgi, Y. Kanaoka, T. Morigi, 1994) или для профилактики кровотечения и гематом непосредственно после хирургического вмешательства на подкожных венах нижних конечностей (Е.И. Яблоков и соавт., 1999).

Разновидности эластичных бинтов:

1. Бинты короткой растяжимости – могут увеличивать свою длину не более чем на 70% (обычно в пределах 30-50%). Они обеспечивают очень высокий уровень рабочего давления, достигающего 70-100 мм рт. ст. Показанием к их применению являются тяжелые, осложненные формы венозной и лимфопаренхимной недостаточности нижних конечностей.

Адгезивный бинт шириной 8-10 см может растягиваться как в одном, так и в двух направлениях. Он состоит из текстильной основы, на которую нанесено клеевое

покрытие из окиси цинка или полиакрилата. Используются однократно.

Когезивные бинты (самоклеющиеся). Вместо клеящегося покрытия в этом бинте используют вплетения из латекса, натурального или синтетического каучука. Используются многократно.

2. Бинты средней растяжимости – при их наложении удлиняются в пределах 70-140% (в среднем 90-110%). Биндажи из этих бинтов используют в комплексной терапии пациентов с неосложненными формами хронической венозной недостаточности (ХВН), а также при проведении флебосклерозирующего лечения.

3. Бинты длинной растяжимости – увеличение длины более чем на 140% оптимально для профилактики острых венозных тромбозов у малоподвижных пациентов, а также для гемостаза в ближайшие 4-6 часов после операций на подкожных венах.

*Лечебный компрессионный трикотаж.* Лечебный компрессионный трикотаж по сравнению с традиционным эластическим бинтованием имеет весьма существенные преимущества:

- физиологическое распределение давления не зависит от навыков пациента или врача, а программируется при машинной вязке изделия;
- не требуется врачебного участия (за исключением выбора класса компрессии);
- нет необходимости моделировать цилиндрический профиль конечности, так как ее анатомические особенности учитываются при изготовлении компрессионного изделия;
- соответствует эстетическим требованиям;
- создает благоприятные условия для водного и температурного баланса кожи конечности;
- возможен выбор оптимального давления в соответствии с компрессионным классом изделия.

Компрессионный трикотаж более удобен в применении, а механизм действия такой же, как и у правильно наложенных эластических бинтов. В настоящее время изделия из эластического трикотажа делятся на четыре класса в зависимости от степени компрессии:

- первый – 18,4-21,2 мм рт. ст.;
- второй – 25,1-32,1 мм рт. ст.;
- третий – 36,4-46,5 мм рт. ст.;
- четвертый – выше 59 мм рт. ст.

Подбор необходимых изделий компрессионного трикотажа производится под руководством врача, исходя из конкретной патологии пациента и его анатомических особенностей [3].

Правила формирования компрессионного биндажа из бинтов:

1. Повязку накладывают при тыльном сгибании стопы. Это предупреждает образование складок в области лодыжек, так как складки могут повредить кожу при движении.
2. Повязка должна достигать проксимальных суставов пальцев стопы и захватывать пятку.
3. Давление бинта должно плавно ослабевать от лодыжки в проксимальном направлении.
4. При наложении биндажа рулон бинта раскручивают наружу, при этом он находится в непосредственной близости от кожных покровов.

5. Необходимо моделировать цилиндрический профиль конечности путем наложения на плоские ее части (тыл стопы, окологдыжечные ямки) поролоновых или латексных подушечек. Для предотвращения пролежней кожи на участках ноги с малым радиусом (лодыжки, большеберцовая кость) накладывают поролоновые или латексные прокладки.

6. Наложение компрессионного бинта должно соответствовать форме ноги, то есть при конической форме туры бинта должны идти в восходящем и нисходящем направлениях.

При правильно наложенном компрессионном биндаже в покое кончики пальцев слегка синеют, а в начале ходьбы восстанавливают свой обычный цвет. Компрессионные повязки меняют ежедневно или накладывают на длительный срок (до 2 месяцев).

Ежедневно сменяемая повязка показана в тех случаях, когда использование компрессионного трикотажа невозможно (при ХВН, осложненной трофическими язвами или сопровождающейся выраженным отеком синдромом). Идеальным вариантом является формирование биндажа специально подготовленной медсестрой в условиях амбулатории, однако осуществить это трудно, поэтому необходимо обучать больных навыкам эластического бинтования.

Повязку следует накладывать утром в постели перед подъемом, а снимать вечером перед сном. Биндаж формируют, как правило, только на голени, для чего используют текстильные хлопчатобумажные бинты средней или короткой растяжимости. Одними из наиболее простых с технической точки зрения и вместе с тем надежных и эффективных являются методы наложения компрессионного биндажа по Sigg и Fischer-Schneider.

Для компрессионного биндажа по Sigg используют два бинта шириной 8 и 10 см. Бинтование начинают 8-сантиметровым бинтом. Первый тур начинают непосредственно у основания пальцев стопы при тыльном ее сгибании на 90°. Бинт захватывает пятку и нижнюю треть голени до перехода ахиллова сухожилия в мышцы. Второй бинт (10-сантиметровый) накладывают, следуя конфигурации ноги, до головки малой берцовой кости. При обучении пациента технике бинтования акцентируют его внимание на обязательном закрытии пятки в виде «гамачка».

При использовании техники двухслойной повязки Fischer-Schneider последовательно накладывают два 10-сантиметровых бинта – первый от основания пальцев стопы до подколенной ямки, второй – поверх первого в противоположном направлении.

На бедре из-за конической его формы сложно наложить стабильную, несоскальзывающую и неограничивающую движения в коленном суставе повязку. Для достижения этих целей используют биндаж «восьмеркой».

Повязки, накладываемые на длительный срок, используют для лечения обширных открытых трофических язв голени. Перед наложением длительной эластической повязки на зоны, подвергающиеся повышенному давлению, помещают специальные латексные прокладки, моделирующие цилиндрический профиль конечности. При чувствительной коже первым слоем накладывают хлопчатобумажный бинт,

а поверх него – бинт с липкой поверхностью для надежной фиксации повязки. Методика наложения долговременных повязок аналогична вышеописанной.

#### **Особенности лечения первичных тромбофилий**

Лечение должно быть патогенетически обоснованным, поскольку использование только общепринятых способов терапии тромбозов часто оказывается недостаточно эффективным. При формах, связанных с изменениями реологических свойств и клеточного состава крови наряду с антикоагулянтами и дезагрегантами (ацетилсалициловая кислота, курантил) применяются методы гемодилюции – эритроцито- и тромбоцитопорез, реополиглокин, специфическое лечение полицитемии и тромбоцитемии. При дефиците факторов свертывания и антикоагулянтов (антитромбина III и др.) эффективны струйные заменные переливания значительного количества свежзамороженной или свежей плазмы (по 300–600–900 мл/сут) в сочетании с гепаринизацией и применением дезагрегантов (без трансфузий плазмы или при капельном ее введении гепарин при дефиците антитромбина III неэффективен). Замещения криоплазмой используют при дефиците компонентов фибринолитической и калликреинкининовой системы, а также при некоторых гиперагрегационных тромбофилиях (при тромботической тромбоцитопенической пурпуре жизнь больных может быть спасена только быстрыми заменными переливаниями плазмы, то есть сочетанием массивного плазмафереза со струйно-капельными введениями свежзамороженной плазмы) [7].

#### **Амбулаторное лечение ТГВ**

С развитием флебологической науки, появлением новых методов обследования и новых лекарственных препаратов появилась возможность лечить многих больных амбулаторно. Не является исключением и лечение ТГВ нижних конечностей.

После первичного приема флеболога и при подозрении на глубокий венозный тромбоз дуплексное сканирование проводится в этот же день. Беглый осмотр неприемлем, так как цена ошибки слишком высока, и при неуверенности в достоверности заключения не стоит отправлять больного домой. Тщательность осмотра тазовых вен также не вызывает сомнения, и опять же недостаточный осмотр подвздошных вен, слияния внутренней и наружной подвздошных вен при наличии клиники илеофemorального тромбоза не позволяют флебологу быть уверенным в правильности амбулаторной тактики лечения. У женщин с сопутствующей гинекологической патологией осмотр внутренней подвздошной вены необходим для исключения столь опасного и коварного «интерна тромбоза», иногда бывающего причиной ТЭЛА даже при отсутствии клинических признаков венозного тромбоза на ноге. На основании исследования делается заключение о возможности лечить тромбоз амбулаторно. Если согласие пациента получено, назначаются НМГ в лечебной дозировке на основании веса и в день посещения. При постановке диагноза следует начать лечение. Укол в подкожную клетчатку

живота довольно прост, но всегда стоит лишний раз объяснить это наглядно, а еще лучше сделать его самому доктору. Объяснив регламенты лечения, эластической компрессии назначается следующее посещение через 5–7 суток. При этом больной должен соблюдать домашний режим, а физическую активность необходимо ограничить. Назначение непрямых антикоагулянтов может происходить на третьи сутки после начала приема НМГ. Как правило, отмена НМГ осуществляется при достижении МНО от 2 до 3 единиц или протромбинового индекса от 40 до 60. Последний показатель менее корректный, поскольку ниже 30 единиц он может вообще не определяться, каждая единица после 35 очень сильно изменяет уровень свертываемости крови при табличном переводе протромбинового индекса в МНО. При назначении непрямых антикоагулянтов пациент сдает кровь через трое суток после начала их приема и далее по назначению лечащего врача в первую неделю до 3 раз, во вторую неделю до 2 раз и далее 1 раз в неделю в первый месяц приема. В дальнейшем принимать непрямые антикоагулянты нужно не менее трех месяцев, кратность сдачи крови – 1 раз в 2 недели при отработанной дозе препарата [6].

Кратность дуплексного сканирования вен следующая: при отсутствии ухудшения следующее УЗИ делается через 1 неделю после первого, затем еще через неделю и в дальнейшем по назначению флеболога. Как правило, уже на втором сканировании видна динамика тромбоза, чаще она положительная для пациента. При отсутствии динамики или ухудшении стоит рассмотреть вопрос о госпитализации или дообследовании на предмет исключения онкопатологии [6].

#### **Хирургическое лечение**

Лечение тромбозов напрямую зависит от их эмбологичности. Оперативно лечат эмбологичные тромбозы (флотирующая головка тромба). Вид операции зависит от локализации тромбоза. Могут применяться операции удаления тромба, перевязки вены, прошивания (пликации) вены, наложения артериовенозного шунта, установка кава-фильтра. Часть операций помимо профилактики распространения тромбоза вверх преследует целью и удаление тромботических масс [4].

#### **Литература**

1. Савельев В.С. Флебология. – М.: Мед., 2001. – 657 с.
2. Овчаренко С.И., Сон Е.А., Окишева Е.А., Королева И.М. Тромбофилия как причина тромбоза легочных артерий // Трудный пациент. – 2008. – № 2-3.
3. <http://www.veny.kiev.ua/trombPoverh.htm> // Лечение венозного тромбоза глубоких вен.
4. <http://www.astromeridian.ru/medicina/1/1254.html> // Острые тромбозы глубоких вен нижних конечностей – диагностика, хирургическое лечение, терапия.
5. <http://neuroserver.ru/?sectid=articles&artcl=3> // Протокол: профилактика тромбоза глубоких вен и тромбозов легочной артерии у нейрохирургических больных.
6. <http://phlebolog.narod.ru/my/stat/profilakt.html> // Амбулаторное лечение тромбозов глубоких вен.
7. <http://diag-s.ru/trombofilii-gematogennye> // Справочник диагностики и лечения заболеваний / Тромбофилии гематогенные. – 2007.
8. Dutta T.K., Venugopal V. / Venous thromboembolism: The intricacies // J Postgrad Med January. – 2009. – Vol. 55. – Issue 1.

М.Ю. Максимова, В.В. Брюхов, С.Л. Тимербаева, Б.А. Кистенев, О.Ю. Реброва, З.А. Сулина, «Научный центр неврологии РАМН», г. Москва

## Эффективность церебролизина в лечении больных с малыми гипертензивными супратенториальными внутримозговыми кровоизлияниями: по результатам рандомизированного тройного слепого плацебо-контролируемого исследования\*

**В** последние годы в связи с большой распространенностью в популяции нарушений мозгового кровообращения (НМК), развивающихся на фоне артериальной гипертензии, внимание исследователей привлекают различные аспекты внутримозговых кровоизлияний (ВК) и особенно вопросы их лечения.

Малые гипертензивные ВК являются одной из форм острых НМК геморрагического характера. Согласно проведенным исследованиям, установлено, что тяжесть заболевания при ВК небольших размеров определяется их локализацией, объемом гематомы и зоны перифокальных изменений [29, 12, 17].

В веществе мозга, окружающем гематому, развиваются отек и выраженные перифокальные изменения. В развитии отека мозга после ВК участвуют следующие факторы: нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера; механическое давление гематомы на ткань мозга; образование свертков крови в очаге геморрагии и проникновение большого количества плазмы в ткань мозга; активация гемостаза; лизис эритроцитов и токсическое влияние продуктов распада гемоглобина; перифокальные изменения ткани мозга, окружающей гематому. Объем зоны перифокальных изменений может в несколько раз превышать объем гематомы, поэтому зона перифокальных изменений может даже в большей степени влиять на неврологическую симптоматику и состояние больных, чем сама гематома. По мнению ряда авторов, в этой зоне функции нейронов могут быть нарушены как в результате масс-эффекта, так и метаболических нарушений, обусловленных лизисом эритроцитов, влиянием продуктов распада гемоглобина и др. [6, 8, 13].

Современные методы нейровизуализации, в первую очередь рентгеновская компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) с использованием различных режимов исследования, позволяют диагностировать ВК и дифференцировать эти кровоизлияния с инфарктами мозга, нередко протекающими со сходной неврологической симптоматикой. Наиболее чувствительным режимом МРТ для диагностики ВК в острейшую и острую стадии их развития является режим T2\*. Объем ВК, рассчитанный по МРТ в режиме T2\*, сопоставим с объемом ВК по данным КТ. Наиболее чувствительными режимами для качественной и количественной оценки зоны перифокальных изменений, окружающей внутримозговую гематому, являются T2-VI и T2d-f (FLAIR).

Увеличение отека происходит не только в первые 24 часа после ВК, но и в течение острого периода. Установлено, что объем отека при ВК не зависит от объема гематомы и сроков визуализации. Фактором, определяющим размер гематомы, является гADC (относительный измеряемый коэффициент диффузии, ИКД). Точнее говоря, объем отека является прямо пропорциональным скорости диффузии. Выявленная сопряженность гADC с объемом гематомы свидетельствует о плазменном происхождении отека, возникающего вследствие онкотического давления плазмы, содержащей большое количество белка. Показано, что высокие показатели объема отека, как и высокие показатели гADC, являются предикторами благоприятного клинического исхода ВК. Раннее снижение гADC или удлинение гМТТ является предиктором тяжелого клинического исхода [10]. С помощью позитронно-эмиссионной томографии у 19 больных с ВК в зоне, окружающей гематому, было обнаружено снижение мозгового кровотока и скорости метаболизма кислорода, результатом чего явилось снижение фракции экстрагируемого кислорода [18]. Возможно, уменьшение мозгового кровотока возникает вследствие снижения метаболических потребностей в зоне, окружающей кровяной сгусток [7].

Теоретические представления о значимости прогрессирования перифокальных изменений, определяющих вторичное повреждение вещества мозга при ВК, объясняют то пристальное внимание, которое уделяется вопросам лечения, направленного на защиту ткани мозга от структурных повреждений и замедление темпов прогрессирования патологического процесса. Между тем объективная оценка эффективности широко применяемых для этих целей различных по своей фармакологической направленности препаратов крайне сложна. В связи с этим единственными, заслуживающими признания, становятся результаты двойных слепых контролируемых плацебо исследований. Исходя из этого и учитывая собственный многолетний опыт применения церебролизина при сосудистых заболеваниях головного мозга, было признано целесообразным проведение клинического испытания препарата церебролизин при малых гипертензивных супратенториальных ВК.

Церебролизин – пептидергический препарат, оказывающий мультимодальное действие на центральную нервную систему. В многочисленных экспериментальных

\* Труды I Национального конгресса «Кардионеврология», Москва, 2008.

исследованиях показано его позитивное влияние на регуляцию энергетического метаболизма нейронов, снижение уровня лактат-ацидоза и активности свободно-радикального окисления в мозге, модуляцию синаптической пластичности, интенсивность роста нейронов *in vitro* и *in vivo* [1, 4, 11, 16]. Клинические исследования эффективности и безопасности церебролизина при НМК показали его хорошую переносимость даже в весьма высоких дозах, достигающих 50 мл в сутки [3]. Между тем до настоящего времени в мировой литературе нет сообщений об использовании церебролизина у больных с малыми гипертензивными ВК, хотя концепция нейропротекции может оказаться весьма перспективной именно у пациентов этой группы.

Целью исследования была оценка эффективности церебролизина у больных с малыми гипертензивными супратенториальными ВК. Соответственно поставленной цели предполагалось оценить:

- клиническую эффективность препарата в отношении неврологических нарушений;
- безопасность и переносимость препарата;
- влияние церебролизина на область гематомы и зону перифокальных изменений в различных режимах МРТ в динамике ВК (первые 48 часов, 3, 7, 14, 21-е сутки заболевания);
- влияние церебролизина на состояние зоны перифокальных изменений (по данным диффузионно-взвешенной МРТ [ДВ-МРТ] и МРТ перфузии).

Формирование групп проводилось с использованием рандомизации. Для этого генерировалась случайная последовательность 19-ти цифр «1» и 19-ти цифр «2». Включенные в исследование больные распределялись в ту или иную группу строго в соответствии со своим порядковым номером, которому был сопоставлен пронумерованный член последовательности.

Исследование было тройным слепым: о назначении препарата либо плацебо не знал ни больной, ни лечащий врач, ни специалист, проводивший статистический анализ данных. Активный препарат и плацебо по органолептическим свойствам не различались. Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом.

В исследование были включены 38 больных с малыми гипертензивными ВК в возрасте от 39 до 77 лет (возраст — 58 [51; 62] лет), из них 23 мужчины и 15 женщин, поступивших в ГУ «Научный центр неврологии РАМН» в первые 48 часов от начала заболевания. Согласно протоколу завершили исследование 38 пациентов, из них в основную группу (получавших церебролизин) включены 19 пациентов, в группу сравнения — 19, получавших плацебо.

Каждый пациент получил полную информацию о препарате и его свойствах, о цели и принципах исследования и дал письменное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: включались больные обоим пола 18-80 лет с гипертензивными супратенториальными ВК длительностью менее 48 часов и объемом менее 40 см<sup>3</sup> по данным КТ, не требующими хирургического лечения. Локализация и объем ВК уточнялись с помощью рентгеновской КТ и МРТ головного мозга.

Критерии исключения: выраженные нарушения сознания, тяжелые соматические заболевания.

Курс лечения включал в себя ежедневные в/в капельные введения в течение 14 дней 30 мл препарата или 30 мл плацебо (в 200,0 мл физиологического раствора)

производства фирмы Ebewe (Австрия), закодированного как серии 1 (церебролизин) и 2 (плацебо).

Все больные получали базисную терапию. Схема лечения была стандартизована. В течение первых 14 дней назначались ежедневные в/в инфузии дицинона 25 мг (в 10,0 мл физиологического раствора). При необходимости больные получали антигипертензивные, кардиальные, антидиабетические и противовоспалительные препараты. Из лечения исключались иные ноотропные средства.

## Оценка эффективности лечения

### Клиническое исследование

Для оценки степени и значения неврологических симптомов при поступлении и на 14-е сутки от начала заболевания применялись Шкала инсульта Национального института здоровья США (NIHSS, норма — 0 баллов), модифицированная шкала Рэнкина (норма — 0 баллов), индекс Бартела (норма — 100 баллов).

### Томографические исследования

КТ головного мозга проведена однократно всем больным при поступлении в стационар на одном из томографов (Tomoscan SR 7000 либо Brilliance 16P, Philips, Голландия). Определялись локализация, объем внутримозговой гематомы, отношение ее к прилежащим структурам головного мозга и другие сопутствующие изменения.

МР-исследования выполнялись в динамике (при поступлении, на 3, 7, 14 и 21-е сутки от начала заболевания) в стандартных (T1, T2, T2 dark-fluid [FLAIR], T2\*) режимах на магнитно-резонансном томографе Magnetom Symphony (Siemens, Германия) с величиной магнитной индукции 1,5 Т.

При поступлении, на 3, 7, 14 и 21-е сутки ряду больных была выполнена ДВ-МРТ с автоматическим построением карт ИКД.

При поступлении и на 14-е сутки выполнялось исследование МРТ-перфузии с болюсным внутривенным введением контрастного вещества гадовист 0,1 мМ/л 7,5 мл (Schering, Германия) с помощью автоматического инъектора Medrad (Spectris, США) со скоростью введения контрастного вещества 5,0 мл/с.

Время от момента появления неврологических симптомов до первого МРТ-исследования составило 25 [13; 37] часов.

При МРТ определялись:

- объем ВК (V ВК) в режимах (T1, T2, FLAIR и T2\*) геометрическим (полуавтоматическим) способом, см<sup>3</sup>;
- отношение кровоизлияния к прилежащим структурам головного мозга и объемное воздействие (смещение структур головного мозга, мм, и суммарный объем желудочков, см<sup>3</sup>);
- объем зоны перифокальных изменений (V ЗПИ) в режимах T2 и FLAIR в см<sup>3</sup>; ЗПИ в режимах T2 и T2d-f визуализируется как область гиперинтенсивного МР-сигнала и наиболее четко отграничивается как от области гематомы, так и от неповрежденной ткани мозга;
- прорыв крови в желудочки мозга и/или подпаутинное пространство;
- ИКД в зоне перифокальных изменений (на расстоянии 1 см от внешней границы гематомы), а также в симметричной области противоположного, интактного полушария большого мозга, \*10<sup>-5</sup> мм<sup>2</sup>/с;

## КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

• относительный ИКД – отношение ИКД в пораженном полушарии большого мозга к ИКД в интактном полушарии большого мозга;

• среднее время прохождения контрастного вещества (mean transit time,  $\text{rMTT}$ ) и время достижения пика концентрации контрастного вещества (time to peak,  $\text{rTTP}$ ) при МРТ-перфузии с помощью прикладного полуавтоматического программного обеспечения в зоне перифокальных изменений, окружающей ВК (на расстоянии 1 см от внешней границы гематомы), а также в симметричной области противоположного, интактного полушария большого мозга, с.

Вычислялись также  $\Delta\text{MTT}$  – разность  $\text{MTT}$  в пораженном и интактном полушариях большого мозга,  $\Delta\text{TTP}$  – разность  $\text{TTP}$  в пораженном и здоровом полушариях большого мозга.

### Статистический анализ

Использовался пакет прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoft, США). Количественные признаки, имевшие нормальное распределение, описывались средними ( $M$ ) и средне-квадратическими отклонениями ( $s$ ), не имевшие нормального распределения – медианами ( $Me$ ) и квартилями [ $Q1$ ;  $Q3$ ]. Качественные признаки описывались абсолютными и относительными частотами их значений. Для количественных признаков сравнение несвязанных групп проводилось с использованием теста Манна-Уитни ( $U$ ). Анализ динамики признаков в группах проводился с использованием методов Вилкоксона ( $W$ ) и дисперсионного анализа Фрийдмена ( $ANOVA$ ). Для сравнения частот значений признаков в группах применялся критерий Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) и точный критерий Фишера (ТКФ). Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

### Анализ исходной сопоставимости групп до начала лечения

В исследование были включены 38 больных (23 мужчины и 15 женщин), соответствующих критериям включения в исследование, из них в группу церебролизина включено 19 пациентов, в группу плацебо – 19. Сформированные группы являлись исходно сопоставимыми по всем основным клиническим и томографическим признакам (табл. 1-4), способным повлиять на эффективность лечения.

По локализации кровоизлияний (табл. 2) группы церебролизина и плацебо также не различались ( $p = 0,582$ ,  $\chi^2$ ).

Исследуемые группы исходно были сопоставимы по тяжести неврологических нарушений, оцененной по шкале NIHSS, и функциональных возможностей, оцениваемых по индексу Бартела и модифицированной шкале Рэнкина (табл. 3).

Группы церебролизина и плацебо до начала лечения не различались по параметрам МРТ-исследований (табл. 4).

### Переносимость лечения

Побочные эффекты были зафиксированы у 3 больных, в том числе у 2 пациентов в группе плацебо и у 1 пациента в группе церебролизина. Во всех 3 наблюдениях побочные эффекты выражались в усилении колебаний артериального давления. Дополнительное назначение

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп больных по основным клиническим и КГ признакам

Признак	Церебролизин (n = 19)	Плацебо (n = 19)	P (метод*)
Пол, жен./муж.	6/13	9/10	0,508 (ТКФ)
Возраст (годы)	58 ± 10	57 ± 9	0,759 (U)
Пораженное полушарие большого мозга (правое/левое)	11/8	9/10	0,746 (ТКФ)
Прорыв крови (нет/да)	12/7	7/12	0,194 (ТКФ)
Постгеморрагические псевдокисты (нет/да)	10/9	12/7	0,743 (ТКФ)
Лейкоареоз (нет/да)	10/9	10/9	1,000 (ТКФ)
Смещение срединных структур (нет/да)	10/9	8/11	0,746 (ТКФ)
Смещение срединных структур (мм)	0 [0; 2,5]	2 [0; 5]	0,386 (U)

Таблица 2. Сравнительная характеристика групп больных по локализации кровоизлияний (абсолютные частоты)

Группа	Смешанное	Латеральное	Медиальное	Лобарное (теменная доля)	Лобарное (лобная доля)	Всего
Церебролизин	8	7	2	1	1	19
Плацебо	7	6	5	1	0	19
Всего	15	13	7	2	1	38

Таблица 3. Сравнительная характеристика групп по клиническим шкалам до начала лечения (при поступлении)

Признак	Группа церебролизина (n = 15)	Группа плацебо (n = 15)	P (U)
NIHSS	10 [8; 11]	11 [10; 16]	0,109
Индекс Бартела	45 [35; 55]	35 [30; 40]	0,105
Модифицир. шкала Рэнкина	4 [4; 4]	4 [4; 4]	0,637

Таблица 4. Сравнительная характеристика групп по параметрам МРТ до начала лечения (при поступлении)

Признак	Группа церебролизина	Группа плацебо	P (U)
V ВК ( $\text{cm}^3$ ), режим T1	14 [10; 21] (n = 12)	20 [9; 30] (n = 13)	0,913
V ВК ( $\text{cm}^3$ ), режим T2	21 [12; 27] (n = 17)	16 [8; 30] (n = 15)	0,925
V ВК ( $\text{cm}^3$ ), режим FLAIR	16 [8; 21] (n = 16)	17 [9; 35] (n = 16)	0,665
V ВК ( $\text{cm}^3$ ), режим T2*	18 [11; 25] (n = 17)	14 [13; 34] (n = 18)	0,552
V ЗПИ ( $\text{cm}^3$ ), режим T2	20 [13; 28] (n = 16)	24 [14; 37] (n = 15)	0,580
V ЗПИ ( $\text{cm}^3$ ), режим FLAIR	19 [13; 29] (n = 15)	23 [16; 39] (n = 15)	0,330
V желудочков, $\text{cm}^3$	37,5 [12,1; 43,2] (n = 10)	19,9 [13,6; 26,7] (n = 7)	0,380
ИКД в ЗПИ, $\cdot 10^{-5} \text{mm}^2/\text{c}$	154 [145; 165] (n = 15)	156 [135; 169] (n = 12)	0,770
ИКД в интактном полушарии большого мозга, $\cdot 10^{-5} \text{mm}^2/\text{c}$	82 [79; 87] (n = 15)	80 [76; 83] (n = 12)	0,494
Относительный ИКД	1,9 [1,8; 2,0] (n = 15)	1,9 [1,6; 2,2] (n = 12)	0,526
$\text{rMTT}$ в ЗПИ, с	20 [18; 20] (n = 15)	18 [17; 21] (n = 10)	0,653
$\text{rMTT}$ в интактном полушарии большого мозга, с	20 [18; 21] (n = 15)	20 [20; 21] (n = 10)	0,421
$\Delta\text{MTT}$ , с	0 [-2; 1] (n = 15)	-1 [-2; 1] (n = 10)	0,613
$\text{rTTP}$ в ЗПИ, с	18 [16; 20] (n = 15)	20 [18; 21] (n = 10)	0,205
$\text{rTTP}$ в интактном полушарии большого мозга, с	18 [16; 20] (n = 15)	19 [17; 20] (n = 10)	0,631
$\Delta\text{TTP}$ , с	0 [-1; 0] (n = 15)	0 [0; 1] (n = 10)	0,239

антигипертензивных препаратов позволило не прерывать лечения. Повторных НМК, ухудшения коронарного кровообращения отмечено не было.

**Эффективность лечения**

Исследуемые группы пациентов спустя 14 дней после начала инфузий оказались статистически значимо (по критерию Манна-Уитни) различными при суммарной балльной оценке по шкале NIHSS ( $p = 0,004$ ), по индексу Бартела ( $p = 0,001$ ) и модифицированной шкале Рэнкина ( $p = 0,002$ ) (табл. 5). Результаты свидетельствуют о меньшей степени неврологических нарушений и инвалидизации в группе церебролизина к концу курса его введения.

При анализе динамики в группах установлено статистически значимое (по критерию Вилкоксона) изменение суммы баллов NIHSS и индекса Бартела в обеих группах больных. Балл модифицированной шкалы Рэнкина статистически значимо уменьшился только в группе церебролизина.

При сравнении объемов гематом и зон перифокальных изменений на 21-е сутки заболевания в двух группах статистически значимых различий обнаружено не было (табл. 6). Нельзя исключить, что отсутствие различий между группами связано с малым количеством наблюдений, поскольку для объемов гематом в режимах T1, FLAIR, T2\* уровни значимости при сравнении групп были небольшими ( $p < 0,1$ ) и свидетельствующими о статистической тенденции к определению меньших объемов гематом в группе церебролизина по сравнению с контрольной группой.

В таблицах 7 и 8 приведены результаты исследования ДВ-МРТ и МРТ-перфузии после окончания курса лечения. Статистически значимых различий групп по параметрам ДВ-МРТ обнаружено не было. Среди изученных параметров МРТ-перфузии в группе церебролизина (по сравнению с плацебо) наблюдаются более низкие значения гМТТ и гТТР в интактном полушарии, что свидетельствует о более быстром прохождении контрастного вещества по сосудистому руслу, более быстром достижении пика контрастного вещества, и что можно интерпретировать как улучшение перфузии.

При анализе динамики показателей МРТ на протяжении периода наблюдений выявлена статистически значимая динамика уменьшения объемов гематом и зон перифокальных изменений в группе церебролизина, причем в группе плацебо такая динамика не наблюдалась (табл. 9).

В таблице 10 приведены параметры МРТ на 1-2-е и 14-е сутки, то есть после окончания курса лечения, а также результаты сопоставления этих параметров на 1-2-е и 14-е сутки заболевания в каждой из групп. В группе плацебо отмечается увеличение объемов гематом и зон перифокальных изменений, в то время как какие-либо изменения в группе церебролизина отсутствуют. Таким образом, курсовое лечение церебролизинном оказывает стабилизирующее действие на процесс кровоизлияния в целом.

Зона перифокальных изменений, окружающая внутримозговую гематому, характеризовалась высокими (более 1,1) значениями относительного ИКД как до начала лечения, так и при повторных исследованиях в обеих группах, что является признаком вазогенного отека [5, 8].

**Таблица 5. Сравнительная характеристика групп по клиническим шкалам до (1-2-е сутки) и после (14-е сутки) курса лечения**

Признак	Группа церебролизина (n = 19)			Группа плацебо (n = 19)		
	1-2-е сутки	14-е сутки	P (W)	1-2-е сутки	14-е сутки	P (W)
NIHSS	10 [8; 11]	4 [2; 6]	< 0,001	11 [10; 16]	10 [6; 14]	0,007
Индекс Бартела	45 [35; 55]	95 [75; 95]	< 0,001	35 [30; 40]	40 [35; 70]	0,005
Модифицир. шкала Рэнкина	4 [4; 4]	3 [3; 3]	< 0,001	4 [4; 4]	4 [3; 41]	0,109

**Таблица 6. Объемы внутримозговых кровоизлияний и зон перифокальных изменений в исследуемых группах по окончании наблюдения (21-е сутки)**

	Группа церебролизина	Группа плацебо	P (U)
V ВК (см <sup>3</sup> ), режим T1	13 [9; 21], n = 14	19 [11; 46], n = 14*	0,060
V ВК (см <sup>3</sup> ), режим T2	14 [9; 33], n = 15	18 [9; 38], n = 12	0,407
V ВК (см <sup>3</sup> ), режим FLAIR	15 [9; 24], n = 15	24 [12; 52], n = 13*	0,062
V ВК (см <sup>3</sup> ), режим T2*	14 [9; 33], n = 15	25 [13; 51], n = 13	0,062
V ЗПИ (см <sup>3</sup> ), режим T2	16 [9; 28], n = 14	21 [11; 51], n = 13	0,225
V ЗПИ (см <sup>3</sup> ), режим FLAIR	16 [9; 28], n = 14	16 [12; 53], n = 13	0,308
V желудочков, см <sup>3</sup>	35 [15; 45], n = 9	26 [17; 29], n = 6*	1,000

Примечание: \* – статистически значимые изменения в динамике (1 (2)-21-е сутки).

**Таблица 7. Параметры ДВ-МРТ на 21-е сутки заболевания в исследуемых группах**

Параметр	Группа церебролизина (n = 10)	Группа плацебо (n = 7)	P (U)
ИКД в ЗПИ, *10 <sup>-5</sup> мм <sup>2</sup> /с	134 [130; 149]	142 [135; 149]	0,328
ИКД в интактном полушарии большого мозга, *10 <sup>-5</sup> мм <sup>2</sup> /с	78 [77; 85]	82 [77; 87]	0,807
Относительный ИКД	1,6 [1,6; 1,9]	1,7 [1,6; 1,9]	0,591

**Таблица 8. Параметры МРТ-перфузии после курса лечения (14-е сутки) в исследуемых группах**

Параметр	Группа церебролизина (n = 14)	Группа плацебо (n = 8)	P (U)
гМТТ в ЗПИ, с	20 [18; 21]	19 [18; 24]	0,559
гМТТ в интактном полушарии большого мозга, с	20 [18; 22]	22 [20; 23]	0,046
ΔМТТ, с	0 [-2; 1]	-2 [-5; 0]	0,213
гТТР в ЗПИ, с	18 [16; 21]	20 [18; 22]	0,154
гТТР в интактном полушарии большого мозга, с	18 [16; 20]	21 [18; 21]	0,018
ΔТТР, с	0 [-1; 0]	0 [-5; 3]	0,914

**Таблица 9. Динамика показателей МРТ в группах за 1 (2), 3, 7, 14, 21-е сутки**

Признаки	Группа церебролизина		Группа плацебо	
	N	P (ANOVA)	N	P (ANOVA)
V ВК в режиме T1, см <sup>3</sup>	6	0,004	3	0,760
V ВК в режиме T2, см <sup>3</sup>	10	0,003	5	0,231
V ВК в режиме T2d-f, см <sup>3</sup>	10	< 0,001	6	0,294
V ВК в режиме T2*, см <sup>3</sup>	10	0,064	5	0,182
V ЗПИ в режиме T2, см <sup>3</sup>	9	0,046	5	0,663
V ЗПИ в режиме FLAIR, см <sup>3</sup>	9	0,077	6	0,424
ИКД в ЗПИ, *10 <sup>-5</sup> мм <sup>2</sup> /с	8	0,004	5	0,004
ИКД в интактном полушарии большого мозга, *10 <sup>-5</sup> мм <sup>2</sup> /с	8	0,336	5	0,606
Относительный ИКД	8	0,036	5	0,039

## КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 10. Сравнение параметров МРТ до (1-2-е сутки) и после (14-е сутки) курса лечения

Признаки	Группа церебролизина			Группа плацебо		
	1-2-е сутки	14-е сутки	P (W)	1-2-е сутки	14-е сутки	P (W)
V BK в режиме T1, см <sup>3</sup>	14 [10; 21]	18 [10; 36]	0,051 (n = 12)	14 [8; 30]	19 [12; 43]	0,004 (n = 12)
V BK в режиме T2, см <sup>3</sup>	17 [8; 25]	16 [10; 38]	0,363 (n = 15)	16 [8; 12]	18 [12; 40]	0,004 (n = 13)
V BK в режиме FLAIR, см <sup>3</sup>	16 [8; 21]	16 [11; 26]	0,211 (n = 15)	18 [9; 35]	22 [12; 56]	0,002 (n = 15)
V BK в режиме T2*, см <sup>3</sup>	18 [11; 25]	16 [10; 34]	0,865 (n = 15)	23 [13; 34]	22 [13; 48]	0,074 (n = 14)
V ЗПИ в режиме T2, см <sup>3</sup>	16 [13; 28]	22 [17; 30]	0,272 (n = 14)	24 [14; 37]	27 [17; 53]	0,020 (n = 15)
V ЗПИ в режиме FLAIR, см <sup>3</sup>	16 [13; 26]	24 [15; 31]	0,245 (n = 14)	23 [16; 39]	27 [17; 55]	0,047 (n=15)
ИКД в ЗПИ, *10 <sup>-5</sup> мм <sup>2</sup> /с	154 [153; 165]	137 [137; 156]	0,059 (n = 10)	164 [156; 178]	146 [140; 155]	0,012 (n = 8)
ИКД в интактном полушарии, 10 <sup>-5</sup> мм <sup>2</sup> /с	81 [79; 83]	79 [77; 83]	0,508 (n = 10)	80 [74; 83]	83 [79; 86]	0,123 (n = 8)
Относительный ИКД	1,9 [1,8; 2,1]	1,8 [1,7; 1,9]	0,169 (n = 10)	2,1 [1,8; 2,2]	1,7 [1,6; 2,0]	0,050 (n = 8)
rMTT в ЗПИ, с	20 [19; 20]	20 [18; 21]	0,398 (n=14)	21 [16; 21]	19 [18; 24]	0,151 (n = 8)
ΔMTT, с	0 [-2; 1]	0 [-2; 1]	0,388 (n = 14)	-1 [-4; 0]	-2 [-5; 0]	0,735 (n = 8)
rTTP в ЗПИ, с	18 [16; 20]	18 [16; 21]	0,422 (n = 14)	20 [16; 21]	20 [18; 22]	0,686 (n = 8)
ΔTTP, с	0 [-1; 0]	0 [0; 1]	0,314 (n = 14)	0 [0; 1]	0 [-5; 3]	0,893 (n = 8)

В группе плацебо к 14-м суткам ИКД в пораженном полушарии большого мозга снизился по сравнению с исходным значением, что указывало на снижение скорости диффузии воды. При этом снижения скорости биоэнергетических процессов выявлено не было. Величина относительного ИКД была более 1,1 у всех пациентов.

При анализе полученных данных перфузии статистически значимых различий в динамике заболевания отмечено не было. Значения ΔMTT были менее 2 с, что свидетельствует [13-15] об отсутствии признаков гипоперфузии в зоне, окружающей внутримозговую гематому.

Таким образом, зона перифокальных изменений, окружающая внутримозговую гематому, характеризовалась значениями относительного ИКД выше 1,1 и отсутствием признаков гипоперфузии. Отек мозга у больных с гипертензивными ВК небольших размеров является вазогенным по своему происхождению и не связан с церебральной ишемией. Лечение церебролизином оказывает стабилизирующее влияние на процесс кровоизлияния в целом, предупреждая его прогрессирование (увеличение объема гематомы и зоны перифокальных изменений).

Проведенное нами по международным стандартам рандомизированное тройное слепое контролируемое плацебо исследование показало, что курс внутривенных капельных инфузий 30 мл церебролизина ежедневно в течение 14 дней эффективен и безопасен при лечении больных с малыми гипертензивными супратенториальными ВК. Отмечено значительное улучшение неврологического статуса пациентов в группе лечения церебролизином. По итоговой балльной оценке тяжести неврологических нарушений различия между группами активного лечения и плацебо были статистически значимыми. Результаты также свидетельствуют о меньшей степени инвалидизации в группе церебролизина к концу курса его введения.

Эффективность действия церебролизина подтверждают позитивные изменения параметров МРТ у больных, получавших церебролизин.

Курсовое (14 дней) лечение церебролизином (30 мл/сут) больных с малыми гипертензивными супратенториальными ВК обеспечивает регресс неврологических нарушений, оказывает стабилизирующее действие на процесс кровоизлияния в целом, предупреждая его прогрессирование. Данный факт может послужить основой для формирования оптимальных терапевтических схем с использованием церебролизина при небольших гипертензивных супратенториальных ВК. В этом плане представляется целесообразным

дальнейшее изучение эффективности церебролизина, имея в виду данные о локализации и объеме кровоизлияний, а также темпах развития заболевания.

### Выводы

1. Церебролизин в дозе 30 мл в/в капельно в течение 14 дней оказывает статистически значимое влияние на тяжесть неврологических нарушений у больных с малыми гипертензивными ВК, уменьшая ее. По завершении курса лечения группы церебролизина и плацебо статистически значимо различались по сумме баллов шкалы NIHSS, индексу Бартела, баллу модифицированной шкалы Рэнкина.

2. При лечении церебролизином обнаруживается тенденция к уменьшению объема ВК (по данным МРТ в режимах T2-ВИ, T1-ВИ, FLAIR).

3. Для более точной оценки эффективности церебролизина у больных с малыми гипертензивными супратенториальными кровоизлияниями требуется дополнительный набор пациентов для определения ее зависимости от локализации, объема кровоизлияния и темпов развития заболевания.

### Литература

- Ахрас А. Церебролизин: общие сведения // III-й Международный симпозиум по церебролизину. – Тезисы. – М., 1991. – С. 5.
- Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. – М.: Медицина, 1997. – 288 с.
- Виленский Б.С. Исульт-профилактика, диагностика, лечение. – 1999. – С.-Пб. – С. 277-282.
- Виндиш М. Церебролизин – последние результаты в оценке мультимодального действия препарата // III-й Международный симпозиум по церебролизину. – Тезисы. – М., 1991. – С. 81-86.
- Butcher K., Baird T., MacGregor L. et al. Perihematomal edema primary intracerebral hemorrhage is plasma derived // Stroke. – 2004. – № 35. – P. 1879-1885.
- Carhuapoma J.R., Wang P.Y., Beauchamp N.J. et al. Diffusion-weighted MRI and proton MR spectroscopic imaging in the study of secondary neuronal injury after intracerebral hemorrhage // Stroke. – 2000. – № 31 (3). – P. 726-732.
- Diringer M.N., Edwards D.F., Zazulia A.R. Hydrocephalus: a previously unrecognized predictor of poor outcome from supratentorial intracerebral hemorrhage // Stroke. – 1998. – № 29 (7). – P. 1352-1357.
- Kidwell C.S., Saver J.L., Mattiello J. et al. Diffusion-perfusion MR evaluation of perihematomal injury in hyperacute intracerebral hemorrhage // Neurology. – 2001. – № 57. – P. 1611-1617.
- Mayer S.A., Sacco R.L., Shi T., Mohr J.P. Neurologic deterioration in noncomatose patients with supratentorial intracerebral hemorrhage // Neurology. – 1994. – № 44 (8). – P. 1379-1384.

Полный список литературы, включающий 18 пунктов, находится в редакции.