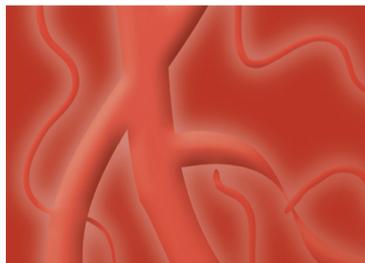


Практична ангіологія[©]



ЗМІСТ

ДІАЛОГ З ЕКСПЕРТОМ

Три міліметра, від яких залежить життя 5

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Рекомендації ESC/EACTS по реваскуляризації міокарда (2010) 10

ПОРТРЕТ ПРЕПАРАТУ

Пентоксифиллин (Трентал) в ліченні хронічної дисциркуляторної енцефалопатії
С.В. Моисеев 25

ОГЛЯД

Современные принципы диагностики, профилактики и лечения наследственных гиперлиппротеидемий
В.А. Визир, А.Е. Березин 30

Синдром Бланда — Уайта — Гарланда
Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, Т.Д. Бахтеева и др. 42

Легочная артериальная гипертензия: современный взгляд на проблему
Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, Г.С. Такташов и др. 46

Липопротеиды высокой плотности как цель терапии: систематический обзор исследований 64

НА ПІДСТАВІ ДОСВІДУ

Опыт проведения тромболитической терапии при остром инфаркте миокарда в условиях центральной районной больницы
В.П. Панченко, Н.Ф. Туник, В.С. Глухов и др. 38

ЛЕКЦІЯ

Вузликівий поліартеріїт: діагностика, диференційний діагноз, лікування
А.С. Свінцицький 54

Медицинские журналы для врача-практика

Рациональная
фармакотерапия
96488
<http://rpht.com.ua>



Нейро News:
психоневрология
и нейропсихиатрия
96489
<http://neuro.health-ua.com>



Практична
ангіологія
94976
<http://angio.health-ua.com>



Клінічна
імунологія,
Алергологія,
Інфектологія
94977
<http://kiai.com.ua>

Острые
и неотложные
состояния
в практике
врача
95403
<http://emergency.health-ua.com>



Дитячий лікар
37812
<http://d-l.com.ua>

Медицинские
аспекты
здоровья
женщины
95404
<http://mazg.com.ua>



Адреса:
вул. Світлицького, 35А,
м. Київ, 04123
Тел.: (044) 391-31-40

Засновник
Ігор Іванченко

Керівник проекту
Тетяна Артюніна

Видавець
ТОВ «ГІРА «Здоров'я України»

Генеральний директор
Тетяна Артюніна

Медичний консультант
Валерій Кідонь

Шеф-редактор
Олена Терещенко
Tereshchenko@id-zu.com

Медичний редактор
Костянтин Кремець

Літературний редактор/коректор
Наталія Сахно
Світлана Кабанова

Дизайн/верстка
Віра Длужевська

Директор з маркетингу і реклами
Галина Солом'яна
Solomyanaya@id-zu.com

Менеджер з реклами
Надія Павлова
Pavlova@id-zu.com

Відділ передплати та розповсюдження
(044) 391-31-40
Алла Парубець
parubec@id-zu.com

Реєстраційне свідоцтво
КВ № 10332 від 30.08.2005 р.

Підписано до друку 29.04.2011 р.
Друкарня — ТОВ «Видавничий дім
«Аванпост-Прим».
03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3
Передплатний індекс — 94976

Тираж 10 000 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Статті та макети з позначкою *** публікуються на правах реклами. Відповідальність за зміст рекламних публікацій несе рекламодавець. Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються. Захищено авторським правом.

Адреса редакції:
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35А,
2-й поверх
Тел./факс: (044) 391-31-40

www.angio.health-ua.com

Беловол Александр Николаевич

Член-корреспондент НАМН України, д.мед.н., професор, кафедра внутрішньої медицини №1 і клінічної фармакології Харківського національного медичного університету (г. Харків)

Денисюк Віталій Іванович

Д.мед.н., професор, завідує кафедрою внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету імені Н.І. Пирогова (г. Вінниця)

Дзяк Георгій Вікторович

Академик НАМН України, д.мед.н., професор, ректор Дніпропетровської державної медичної академії (г. Дніпропетровськ)

Долженко Марина Николаевна

Д.мед.н., професор кафедри кардіології і функціональної діагностики Національної медичної академії послідипломного освіти імені П.Л. Шупика (г. Київ)

Зербино Дмитрій Деонисович

Д.мед.н., академик НАМН України і Української екологічної академії наук, директор інституту клінічної патології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (г. Львів)

Кобалава Жанна Давидовна

Д.мед.н., професор кафедри внутрішніх захворювань і клінічної фармакології Російського університету дружби народів (г. Москва)

Кулик Любомир Владимирович

К.мед.н., керівник Львівського центру серцевої хірургії (г. Львів)

Маньковский Борис Никитович

Д.мед.н., професор, завідує кафедрою діабетології Національної медичної академії послідипломного освіти імені П.Л. Шупика (г. Київ)

Митченко Елена Ивановна

Д.мед.н., професор, керівник відділу дисліпидемій Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка Н.Д. Стражеско» (г. Київ)

Мищенко Тамара Сергеевна

Д.мед.н., професор, керівник відділу судинної патології головного мозку Інституту неврології, психіатрії і наркології НАМН України, головний невролог МЗ України (г. Харків)

Московко Сергей Петрович

Д.мед.н., завідує кафедрою нервових захворювань Вінницького національного медичного університету імені Н.І. Пирогова (г. Вінниця)

Никульников Павел Иванович

Д.мед.н., завідує відділом хірургії судин Інституту хірургії і трансплантології НАМН України (г. Київ)

Паньків Владимир Иванович

Д.мед.н., професор, завідує відділом профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії і трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України (г. Київ)

Пархоменко Александр Николаевич

Д.мед.н., професор, завідує відділенням реанімації і інтенсивної терапії Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка Н.Д. Стражеско» (г. Київ)

Сиренко Юрий Николаевич

Д.мед.н., професор, керівник відділу артеріальної гіпертензії Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка Н.Д. Стражеско» (г. Київ)

Тронько Николай Дмитриевич

Член-корреспондент НАН і НАМН України, д.мед.н., професор, директор Інституту ендокринології і обміну речовин імені В.П. Комиссаренко (г. Київ)

Фонякин Андрей Викторович

Д.мед.н., керівник лабораторії кардіоневрології Научно-исследовательского института неврологии РАМН (г. Москва)

Яворская Валентина Алексеевна

Д.мед.н., професор кафедри невропатології і нейрохірургії Харківської медичної академії послідипломного освіти (г. Харків)



Три миллиметра, от которых зависит жизнь

Вот уже более 20 лет член-корреспондент НАМН Украины, заслуженный врач Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Николаевич Соколов возглавляет отдел интервенционной кардиологии Национального научного центра «Институт кардиологии имени Н.Д. Стражеско» НАМН Украины. Все эти годы Юрий Николаевич не просто руководит отделом, решая, безусловно, очень важные организационные вопросы и проводя научные исследования, — он оперирует ежедневно. Вот и в день нашей встречи Юрий Николаевич начал отвечать на мои вопросы, периодически поглядывая на монитор компьютера в своем рабочем кабинете. Не прерывая беседы, он в режиме реального времени пристально наблюдал за тем, как в рентгеноперационной идет подготовка пациента к коронарному стентированию. И несмотря на то, что наша беседа была продолжена уже после успешного окончания этой операции — а выполнял ее непосредственно Юрий Николаевич — она получилась очень эмоциональной и содержательной.

— Уважаемый Юрий Николаевич, как обстоят дела с развитием интервенционной кардиологии в Украине сегодня? Почему так остро стоит вопрос о необходимости широкого внедрения этих методик в практическое здравоохранение?

— Древнегреческая легенда гласит, что для того чтобы очистить авгиевы конюшни, Гераклу нужно было перегородить реку и развернуть ее воды, а гордиев узел Александру Македонскому пришлось просто разрубить. С развитием в Украине интервенционной кардиологии все, казалось бы, гораздо проще — организаторам здравоохранения нужно просто разобраться, для чего необходимо внедрять эти методики и какой колоссальный результат в плане снижения сердечно-сосудистой смертности это может дать. Но в то же время, как показывает наш опыт, на практике это очень сложно — потому что разобраться, увы, никто почему-то не хочет... Да, интервенционная кардиология не продлевает жизнь и не делает ее вечной — но она спасает человека с инфарктом миокарда (ИМ) от преждевременной смерти и инвалидности, обеспечивая хорошее качество жизни впоследствии. Но в нашей стране, к сожалению, подавляющее большинство пациентов с ИМ продолжают вести неправильно, и мы упорно не хотим этого признавать. Медицинский

мир долго шел к тому, чтобы передовые методики в области лечения ИМ, эффективность которых доказана в самых авторитетных исследованиях и уже ни у кого не вызывает сомнений, стали реальностью в практическом здравоохранении, а не остались абстрактными «научными данными». То, что именно ИМ является основной причиной смерти людей в мире — это аксиома. Поэтому основные усилия систем здравоохранения в развитых странах в первую очередь направлены на лечение пациентов с ИМ. Так, в структуре смертности в Украине сердечно-сосудистые заболевания составляют 62%, в свою очередь среди них около 60% приходится на долю ИМ. Что же нужно сделать, чтобы радикально снизить смертность от ИМ, спасти большинство пациентов, сохранив им полноценную жизнь? Этот ответ найден давно и он прост, как и все гениальные вещи, — следует быстро «открыть» коронарную артерию. Ее диаметр составляет лишь около 3 мм, но именно от них в буквальном смысле зависит жизнь каждого человека. И тут возникает второй закономерный вопрос — каким образом можно это сделать? На сегодня убедительно

«Диаметр коронарной артерии составляет лишь около 3 мм, но именно от них в буквальном смысле зависит жизнь каждого человека».



доказано, что все ранее использовавшиеся методики, в том числе и тромболитики, — «работают» только

«Сегодня очевидно, что наиболее эффективным методом снижения смертности пациентов с острым ИМ является неотложное выполнение коронарного стентирования, позволяющего быстро восстановить кровоток в тромбированной коронарной артерии и предотвратить рецидив нарушения коронарного кровообращения».

в первые 2 ч от начала ИМ. По прошествии этого времени они становятся неэффективны и вводят тромболитические препараты на 6-м часу ИМ — недопустимая врачебная ошибка! Сегодня очевидно, что наиболее эффективным методом снижения смертности пациентов с острым ИМ является неотложное выполнение коронарного стентирования, позволяющего быстро восстановить кровоток в тромбированной коронарной артерии и предотвратить рецидив нарушения коронарного кровообращения. Такие реперфузионные центры, работающие в круглосуточном режиме, созданы в Европе, США, России. Построена организационная структура оказания медицинской помощи пациентам с ИМ, ключевым звеном в которой стало рутинное выполнение чрескожных коронарных вмешательств. В Институте кардиологии имени Н.Д. Стражеско мы уже два десятилетия занимаемся вопросами интервенционной кардиологии, и за это время прошли очень трудный путь. Сейчас это сложно представить, но еще 20 лет назад кардиологи не понимали, как можно выполнять оперативное вмешательство на коронарных артериях в острейший период ИМ у пациента, который должен лежать и не двигаться. А сегодня алгоритм оказания современной медицинской помощи при ИМ

«... всем пациентам, перенесшим ИМ, в обязательном порядке должна быть выполнена коронарография. Сегодня нельзя лечить пациента в постинфарктный период, опираясь лишь на, по сути, косвенные клинические, электро- и эхокардиографические признаки — нужно видеть, какой объем атеросклеротического поражения коронарных артерий отмечается у конкретного больного».

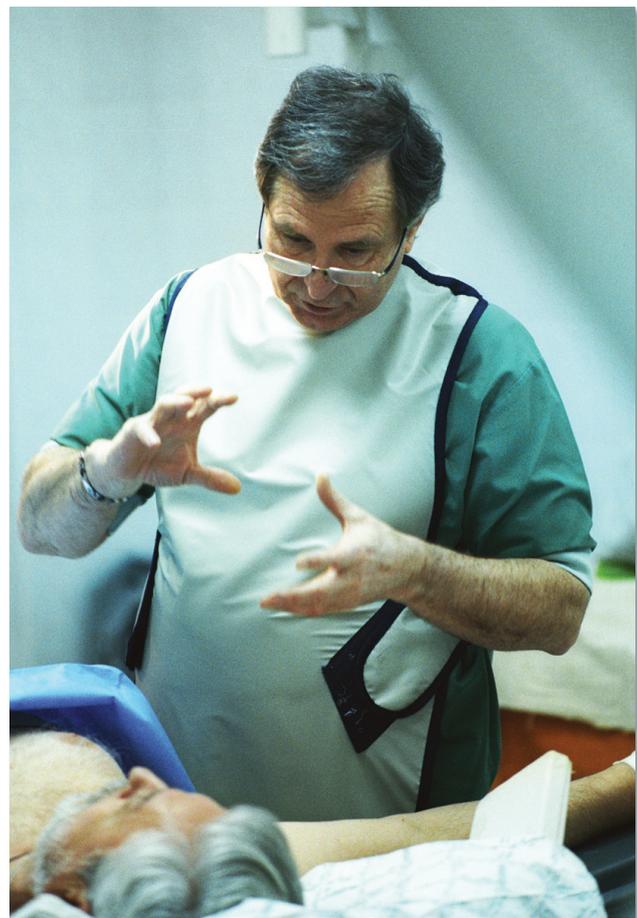
в клинике Института отработан настолько, что пациент, поступивший в приемный покой в первые часы от начала ИМ, уже через 20 мин — в рентген-операционной и ему выполняют коронарное стентирование. На мой взгляд, в этом и состоит наша самая главная заслуга — в изменении мышления врачей. Но только этого, конечно же, недостаточно... Необходимо на государственном уровне создать современную структуру оказания помощи пациентам с ИМ.

Важно усвоить, что всем пациентам, перенесшим ИМ, в обязательном порядке должна быть выполнена коронарография. Сегодня нельзя лечить пациента в постинфарктный период, опираясь лишь на, по сути, косвенные клинические, электро- и эхокардиографические признаки — нужно видеть, какой объем атеросклеротического поражения коронарных артерий отмечается у конкретного

больного. Нет корреляции между ЭКГ-проявлениями ИМ и размером/состоянием самой атеросклеротической бляшки; рано или поздно ее разрушение все равно приведет к коронарной катастрофе, и не надо успокаивать ни себя, ни больного обывательскими мифами о «микроинфарктах», которые якобы не так уж и опасны. Поэтому мы, интервенционные кардиологи, настаиваем на обязательном выполнении коронарографии при ИМ. Ее результаты покажут, что следует делать дальше. Методики консервативного лечения применяются практически «вслепую», а интервенционное вмешательство на коронарных артериях позволяет четко визуализировать тромбоз и атеросклеротические бляшки и восстановить нормальный кровоток в пораженных коронарных артериях, то есть оказать пациенту с ИМ действительно грамотную и высокоэффективную помощь.

— Если сопоставить две вещи — количество пациентов с ИМ, которым однозначно показано экстренное интервенционное вмешательство, и количество больных, которым оно реально проводится сегодня в Украине, — насколько велико будет несоответствие между этими показателями?

— Повторю — смертность от ИМ является глобальной проблемой для человечества. Если в развитых странах есть ощутимый прогресс в направлении ее снижения, то ситуация в Украине — катастрофична. В Польше, где численность населения составляет чуть больше 38 млн, 2 года назад стентирование выполняли





у 58 тыс. пациентов с острым ИМ ежегодно. В Украине, с ее 46-миллионным населением, ежегодно проводится лишь около 800 таких операций, хотя официально регистрируется около 50 тыс. случаев ИМ в год! Эти цифры, пожалуй, лучшая иллюстрация того, как на самом деле у нас обстоят дела с лечением пациентов с ИМ... Таким образом, с одной стороны, все понимают, какие меры необходимо срочно предпринять для снижения смертности населения от ИМ, а с другой — воз и поныне остается там... В одном только Киеве треть больных, у которых случился острый ИМ, умирает либо в острый период заболевания, либо в ранний постинфарктный период.

— То есть фактически коронарное стентирование в острый период ИМ выполняется ради долгосрочного жизненного прогноза?

— Абсолютно верно. Все случаи смерти от ИМ можно разделить на три основные группы: часть из них наступает еще на догоспитальном этапе, практически сразу после возникновения симптоматики, часть происходит в стационаре (если больному не выполняется реваскуляризация), и наконец, третья, наибольшая часть, — уже в постинфарктный период после выписки из стационара. Таким образом, огромное количество пациентов фактически умирает от одной болезни, просто в разные сроки (примерно в течение полугода). Причем в постинфарктный период основная причина смерти — повторный ИМ, развитие которого успешно предотвращает коронарное стентирование.

Именно в этом и состоит ключевое преимущество этого метода.

Внедрение коронарного стентирования в качестве рутинной методики реперфузии при остром ИМ даст возможность кардинально изменить

«Внедрение коронарного стентирования в качестве рутинной методики реперфузии при остром ИМ даст возможность кардинально изменить структуру смертности от этой патологии в Украине».

структуру смертности от этой патологии в Украине. Ярким свидетельством важности этого является начатый около 2 лет назад проект Европейской ассоциации чрескожных сердечно-сосудистых интервенций (EAPCI) — так называемая Инициатива «Stent for

Life». В рамках этого проекта были проанализированы возможности такой организации оказания медицинской помощи пациентам с острым ИМ, которая обеспечивала бы максимальную доступность чрескожных коронарных вмешательств. Такой алгоритм подразумевает, что как только пациенту установлен диагноз острого ИМ, бригада скорой медицинской помощи транспортирует его в реперфузионный центр (в Европе они создаются из расчета 1 центр на 500 тыс. населения), специалисты которого выполняют первичные чрескожные коронарные вмешательства в режиме «24/7» — то есть 24 ч в сутки 7 дней в неделю. В Киеве, да и во всей Украине, вполне возможно создать такую же систему — и она не только спасет десятки тысяч жизней, но и сохранит приемлемое качество жизни и трудоспособность большинству пациентов, перенесших ИМ.

— В развитых странах коронарное стентирование при остром ИМ проводят примерно в 70% случаев, и накоплен большой массив данных о его реальной эффективности в снижении смертности от этого осложнения. Учитывая очень небольшое количество таких вмешательств у нас, можно ли оценить их влияние на показатели смертности от ИМ? Насколько, по данным Вашей клиники, может быть снижена летальность от ИМ в случае ранней реваскуляризации?

— Поскольку количество случаев ИМ в Украине несопоставимо с количеством выполняемых операций коронарного стентирования, статистически оценить вклад, который они вносят в снижение смертности от острого ИМ, нереально — это капля в море, пока никак не влияющая на общие показатели. Поэтому для того, чтобы объективно оценить эффективность коронарного стентирования, выполняемого в условиях наших клиник, мы создали специальный реестр, в который мы и наши коллеги в регионах, заинтересованные в развитии интервенционной кардиологии, скрупулезно вносят все данные о каждом пациенте с острым ИМ, которому

было выполнено коронарное стентирование. Сегодня в нем содержатся данные о почти 5 тыс. больных. Это позволяет нам отслеживать судьбу всех прооперированных пациентов, получать данные о выживаемости и долгосрочном прогнозе, оперативно отслеживать потребности каждого региона в специалистах и оборудовании, а значит — и оперативно на них реагировать, управлять процессом организации оказания медицинской помощи пациентам с острым ИМ фактически в режиме реального времени.

Проведенный анализ данных, уже внесенных в этот реестр, показал, что реанимационная летальность среди пациентов, которым в Украине выполняется коронарное стентирование при остром ИМ, составляет 2,6%, что сопоставимо с показателями в США, Франции и

«...реанимационная летальность среди пациентов, которым в Украине выполняется коронарное стентирование при остром ИМ, составляет 2,6%, что сопоставимо с показателями в США, Франции и Германии».



Германии. Летальность от ИМ при консервативном ведении в Киеве — 36%. Так что же еще нужно доказывать? Все давно доказано и весь мир пришел к тому, что ключевым моментом оказания медицинской помощи при остром ИМ является коронарная реваскуляризация. Это дает возможность выжить большинству пациентов. У нас же больные с острым ИМ такой возможности по-прежнему лишены...

— В чем Вы видите главную причину того, что практическое внедрение технологий интервенционной кардиологии в Украине катастрофически отстает от доступности такой помощи в развитых странах мира? Как Вам, как основателю украинской школы интервенционной кардиологии, представляется «идеальный алгоритм» организационной структуры оказания такой помощи пациентам с ИМ? С чего, по Вашему мнению, стоило бы начать?

— Отвечая на этот вопрос, я не хочу «традиционно» свести все лишь к финансовой составляющей — это в значительной степени надуманные вещи, а главная проблема с внедрением методик интервенционной кардиологии в рутинную клиническую практику, по моему мнению, носит сугубо организационный, системный характер. Нельзя сказать, что кто-то намеренно препятствует созданию службы интервенционной кардиологии в Украине. Но в то же время, никто и не способствует нашим попыткам создать



такую структуру и наладить ее работу в соответствии с общепринятыми в мире стандартами, хотя мы имеем 20-летний опыт работы в этой области и готовы возглавить процесс становления службы интервенционной кардиологии в нашей стране. По-видимому, у организаторов здравоохранения не хватает воли начать сдвигать этот вопрос с мертвой точки, предпринимая реальные шаги в направлении кардинального повышения эффективности оказания помощи пациентам с острым ИМ. Приведу лишь один пример — первым логичным шагом на этом пути, который, кстати, не требует огромных финансовых затрат, является выделение интервенционной кардиологии в отдельную субспециальность. До тех пор пока это не сделано, нельзя ни начать создание структуры службы, ни проводить централизованные закупки необходимого оборудования, ни обучать необходимое количество специалистов.

Проводить коронарное стентирование у пациентов с ИМ не будут ни кардиохирурги, ни кардиологи: это должен делать интервенционный кардиолог, то есть врач, субспециальности которого официально в Украине все еще не существует. Кем же тогда укомплектовывать штат реперфузионных центров (если таковые будут созданы), кому выделять оборудование и расходные материалы, как проводить аттестацию врачей, де-факто выполняющих такие операции, куда транспортировать пациента с острым ИМ, которому показано коронарное стентирование, врачам скорой помощи, кто, в конце концов, будет нести ответственность за своевременное выполнение у пациента с острым ИМ жизненно необходимого вмешательства? Все эти вопросы останутся без ответов до тех пор, пока в кардиологии не будет официально утверждена субспециальность «интервенционный кардиолог». Следующим логичным шагом после этого должно стать создание реперфузионных центров, функционирующих при инфарктных отделениях стационаров — то есть там, куда непосредственно госпитализируются пациенты с острым ИМ. Нами уже создана программа, позволяющая рассчитать, сколько именно таких центров необходимо в каждом регионе страны, какое количество персонала следует подготовить и принять в штат для того, чтобы они функционировали круглосуточно, каким оборудованием их укомплектовать. В течение уже 10 лет мы фактически на общественных началах проводим курсы по интервенционной кардиологии, а благодаря поддержке и пониманию ректора Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, член-корреспондента НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Юрия Васильевича Вороненко на базе кафедры кардиологии уже 3 года проводится цикл тематического усовершенствования по интервенционной кардиологии. На базе отдела интервенционной кардиологии нашего Института уже подготовлено 70 специалистов из разных регионов Украины, которые досконально обучены технике выполнения коронарного стентирования, получили большой практический

опыт и могут выполнять такие операции самостоятельно, прекрасно ориентируясь даже в нестандартных клинических ситуациях. Нами издан учебник по интервенционной кардиологии, а буквально на днях увидела свет вторая фундаментальная монография — «Коронарная болезнь и интервенционная кардиология», на 800-х страницах которой собраны исчерпывающие данные и все последние достижения в этой области. То есть, де-факто в Украине вслед за всем миром сейчас происходит бурное развитие интервенционной кардиологии, но самого главного — такой специальности — у нас, как ни странно, по-прежнему нет...

— **А насколько сегодня доступны ангиографические исследования?**

— Фактически они доступны — государство обеспечивает клиники коронарографическими наборами, и лишь контрасты пациенты приобретают самостоятельно. Например, у нас в клинике выполняется около 1 тыс. коронарографий в год. Однако на практике коронарография выполняется далеко не всем пациентам, которым она однозначно показана. До сих пор в Украине нет утвержденного Министерством здравоохранения протокола, в котором бы четко указывалось, что если при остром ИМ пациенту не была проведена коронарография, ее следует выполнить в обязательном порядке при выписке и переводе на реабилитацию. Пока де-юре это не является обязательным условием. Конечно же, очень много делается на этапе последилового образования для того, чтобы ознакомить кардиологов с особенностями проведения коронарографии, убедить их, насколько важна эта процедура и последующая коронарная реваскуляризация для дальнейшей судьбы пациента. Сознание врачей уже изменилось, они направляют пациентов на коронарографию с целью решения вопроса о последующей реваскуляризации. А вот дальше уже необходимо действовать государству, именно оно должно взять на себя основную часть расходов, связанных с ведением пациента с острым ИМ, — как с главной на сегодня причиной смертности и инвалидности трудоспособного населения. Только в Киеве ежегодно регистрируется около 3 тыс. инфарктов, а в целом в стране от сердечно-сосудистых заболеваний умирает около полумиллиона человек в год — то есть ситуация без преувеличения носит характер крупнейшей неинфекционной эпидемии, масштаб которой не сопоставим ни с одним другим заболеванием!

Но обязательное выполнение коронарографии всем пациентам, перенесшим острый ИМ, не должно стать просто формальностью — оно имеет смысл только в том случае, если есть реальная возможность проведения коронарного стентирования у всех больных, имеющих показания к этому вмешательству. В нашей стране нет необходимости начинать все с нуля — уже есть подготовленные специалисты, создано 38 центров в разных регионах Украины, уже оснащенных рентгенохирургическим оборудованием,

где выполняют коронарное стентирование. Вопрос в том, чтобы принять эту программу на государственном уровне и поставить выполнение чрескожных коронарных вмешательств на поток — тогда это будет грамотно и экономически обосновано. Безусловно, осуществить это в масштабах страны «за один день» — нереально, поэтому, на мой взгляд, было бы целесообразно начать эту работу в формате пилотных проектов в городах, где уже достаточно хорошо развита интервенционная кардиология: Киеве, Донецке, Днепрпетровске, Львове, Виннице. Наладив

эту работу в рамках пилотного проекта, пройдя путь проб и ошибок в этом сравнительно небольшом масштабе, мы впоследствии, по мере стабилизации экономической ситуации в государстве, сможем уверенно распространить этот опыт на всю Украину. Но если не начать эту работу сегодня — завтра уже может быть поздно.

эту работу в рамках пилотного проекта, пройдя путь проб и ошибок в этом сравнительно небольшом масштабе, мы впоследствии, по мере стабилизации экономической ситуации в государстве, сможем уверенно распространить этот опыт на всю Украину. Но если не начать эту работу сегодня — завтра уже может быть поздно.

— **Расскажите, пожалуйста, практикующим врачам о том, какие современные технологии интервенционной кардиологии сегодня доступны в нашей стране, пусть пока для ограниченного круга пациентов? Какие новые методики таких вмешательств разрабатываются за рубежом?**

— На мой взгляд, сегодня одним из наиболее перспективных направлений в интервенционной кардиологии является применение рассасывающихся стентов. Есть все основания полагать, что до конца года они появятся и на украинском рынке. Согласно имеющимся данным, такие стенты, даже будучи установленными по всей протяженности коронарной артерии, самостоятельно рассасываются примерно через 3 мес, оставляя нормальный, проходимый сосуд. Постановка таких стентов будет в первую очередь показана пациентам с очень большой протяженностью атеросклеротического поражения коронарных сосудов, которым сегодня устанавливается в среднем около 4–5 металлических стентов. Дело в том, что если в последующем такому больному понадобится проведение аортокоронарного шунтирования, его будет крайне сложно выполнить технически — поскольку практически вся коронарная артерия состоит из металла и в нее невозможно вшить шунт. Внедрение в практику интервенционной кардиологии рассасывающихся стентов позволит полностью устранить эту проблему: у врача появится возможность для маневра, а у пациента — возможность выбора.

«Наладив эту работу в рамках пилотного проекта, пройдя путь проб и ошибок в этом сравнительно небольшом масштабе, мы впоследствии, по мере стабилизации экономической ситуации в государстве, сможем уверенно распространить этот опыт на всю Украину. Но если не начать эту работу сегодня — завтра уже может быть поздно».

Беседу вела Елена Терещенко.
Фото Игоря Костина.



Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда (2010)

Целевая группа по миокардиальной реваскуляризации
Европейского общества кардиологов (ESC)
и Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии (EACTS)

Введение

Реваскуляризация миокарда (РМ) является основным методом лечения ишемической болезни сердца (ИБС) вот уже более чем полвека. Операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ) применяют в клинической практике с 60-х годов XX ст. и, вероятно, она является одной из наиболее хорошо изученных хирургических процедур, которые когда-либо выполняли. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) применяют уже более 30 лет. Этот метод изучали в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) чаще любых других интервенционных подходов. Операция была предложена Andreas Gruentzig в 1977 г., а в середине 80-х годов ее предлагали применять в качестве альтернативы АКШ. И хотя обе операции претерпели значительные технические усовершенствования, их роль в лечении пациентов со стабильной ИБС также изменилась в связи с достижениями терапии (ОМЛ — оптимальное медикаментозное лечение, от англ. «optimal medical therapy»), которая включает интенсивную модификацию образа жизни и применение лекарственных средств. Стоит отметить отличия между этими двумя методами: при АКШ сосудистый анастомоз формируют за участком стенозирования, что защищает от возможного проксимального прогрессирования стенотического процесса, а при ЧКВ — восстанавливается естественный кровоток в пораженной артерии, и это не дает защиты от вероятного проксимального прогрессирования стеноза.

Несмотря на фундаментальные отличия в механизмах действия при применении обсуждаемых мето-

дов, РМ наиболее эффективна в облегчении ишемии. Потенциально опасная для жизни ишемия миокарда очевидна у пациентов с острыми коронарными синдромами (ОКС). В большинстве случаев стенозированные участки коронарных артерий, послужившие причиной развития ишемии, легко выявить при ангиографии. Напротив, при стабильной ИБС или при поражении нескольких сосудов для выявления причинных участков требуется сочетание ангиографии и функциональной диагностики.

Многие состояния, стабильные или острые, можно лечить различными способами, в частности с применением ЧКВ или хирургической реваскуляризации. Развитие технологий привело к тому, что сегодня большинство поражений доступны для проведения ЧКВ; однако техническая доступность — лишь один из элементов процесса принятия решения, включающего также клинические симптомы, тяжесть стенокардии, размеры зоны ишемии, ответ на медикаментозное лечение и распространенность патологических изменений артерий по данным ангиографии. Как АКШ, так и ЧКВ связано с определенными процедурными рисками, которые в некотором отношении отличаются по своей природе, частоте и времени возникновения. Поэтому пациентам и врачам следует «...взвешивать краткосрочные преимущества менее инвазивного метода ЧКВ с надежностью более инвазивного хирургического подхода». При выборе наилучшего метода РМ требуется учет социальных и культурных факторов и часто — взаимодействие кардиологов и кардиохирургов, лечащих врачей и других специалистов.

Шкалы, стратификация рисков и роль сопутствующей патологии

РМ является адекватным методом в тех случаях, когда ожидаемая польза выживаемости и исходов (симптомы, функциональный статус и/или качество жизни) превышает ожидаемые негативные последствия процедуры. Поэтому оценка рисков является важнейшим аспектом современной клинической практики и имеет значение как для врачей, так и для пациентов. На сегодня разработаны многочисленные шкалы стратификации рисков, основные из которых представлены в таблице 1.

Очень важно понимать, что ни одна шкала не позволяет точно спрогнозировать будущее каждого конкретного пациента. Кроме того, целый ряд факторов, таких как, например, разные определения, затрудняют их применение в разных популяциях.

Процесс принятия решений и данные о пациенте

Документ об информированном согласии пациента должен быть достаточно прозрачным, особенно в ситуациях, когда показания к проведению того или иного вида хирургического вмешательства противоречивы. Командный подход к ведению пациента требует атмосферы понимания и доверия, а также достаточного общения. Важно понимать, что сегодня принятие решений о лечении основывается не только на результатах исследований и врачебной оценке состояния пациента, но и сам пациент принимает в этом процессе активную роль. Это позволяет добиться лучших исходов. Однако большинство пациентов, которым планируется проведение АКШ или ЧКВ имеют весьма ограниченное понимание своего заболевания и порой необоснованные ожидания от предстоящей интервенции.

Пациент должен быть проинформирован о преимуществах и недостатках любого из подходов. Он может оценивать эти данные лишь исходя из собственных представлений, и у него должно быть достаточно времени, чтобы принять решение. Пациент должен в полной мере понимать риски, пользу и неясные мо-

менты, связанные с его состоянием и предлагаемым лечением. При беседе с пациентом следует избегать медицинского жаргона и применять только те термины, которые ему понятны.

Все больший общественный интерес вызывает вопрос о прозрачности данных, о клинике и оперирующем хирурге. Пациент имеет право знать, кто будет проводить вмешательство, и получать информацию об уровне подготовки хирурга и количестве пациентов, которым проводится лечение в данном центре. Плановые ЧКВ, связанные с высоким риском, в частности при сложных стенозах в области бифуркации, при наличии единственной коронарной артерии и т. д., должны выполнять операторы, имеющие достаточный опыт в центрах, где есть возможность обеспечения циркуляторной поддержки и имеются отделения интенсивной терапии и кардиохирургии.

Пациент должен также четко осознавать, что после проведения операции он (она) все равно будет постоянно принимать лекарственные препараты, такие как антиагреганты, статины, β -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и придерживаться мер вторичной профилактики.

Мультидисциплинарный подход (кардиологическая команда)

Процесс принятия медицинских решений и информирования пациента основывается на четырех принципах этики здравоохранения: автономность, добродетель, отсутствие вреда и справедливость. Поэтому процесс получения информированного согласия не должен быть просто формальностью — его следует использовать как возможность оптимизации процесса объективного принятия решения. Осведомленность о том, что другие факторы, такие как пол, расовая принадлежность, оснащенность, технические навыки, местные результаты, предпочтения пациента и другие моменты, могут влиять на процесс принятия решения, имеет большое значение. Создание кардиологической команды (англ. «heart team») нацелено на оптимизацию процесса принятия решения.

Таблица 1. Рекомендации по стратификации риска у пациентов, которым планируется проведение ЧКВ или АКШ

Шкала	Количество оцениваемых переменных		Оцениваемые исходы	Доказательность	
	клинические	ангиографические		ЧКВ	АКШ
EuroSCORE	17	0	Кратко- и долгосрочная летальность	2b, B	1 B
SYNTAX	0	11 (на каждый патологический очаг)	Оценка тяжести поражения коронарных артерий	2a, B	3 B
Mayo Clinic Risk Score	7	0	MACE и перипроцедурная смерть	2b, C	3 C
NCDR CathPCI	8	0	Госпитальная летальность	2b, B	–
Parsonnet	16	0	30-дневная смертность	–	3 B
STS	40	2	Хирургическая летальность, инсульт, почечная недостаточность, пролонгированная вентиляция, глубокие стернальные инфекции, повторные операции, инвалидизация, длительность госпитализации — < 6 или > 14 дней	–	1 B
ACEF	2	0	Летальность при электрокардиографически контролируемых АКШ	–	2b, C

**Рекомендации относительно процесса принятия решений**

1. Рекомендуется адекватно информировать пациента о потенциальной пользе, кратко- и долгосрочных рисках интервенции, направленной на реваскуляризацию. Следует выделять достаточно времени для принятия информированного решения (1, С).
2. Адекватная стратегия реваскуляризации у пациентов с множественным поражением коронарных артерий должна быть предметом обсуждения кардиологической команды (1, С).

Чрескожное коронарное вмешательство ad hoc

ЧКВ ad hoc — это терапевтическая интервенция, выполняемая непосредственно после диагностической ангиографии, когда пациент еще находится на катетеризационном столе (в отличие от интервенции, выполняемой поэтапно). Такой подход удобен для пациента, связан с меньшей частотой развития осложнений в месте пункции и сопряжен с меньшими затратами. Однако в обзоре с участием > 38 тыс. пациентов, которым проводили ЧКВ ad hoc, 30% больных были потенциальными кандидатами для проведения АКШ. Таким образом, проведение ЧКВ ad hoc — важная опция для многих пациентов, но она не является желательной для всех, и поэтому этот вариант интервенции не следует применять «по умолчанию». В протоколах, разработанных кардиологическими командами, следует выделять специфические анатомические критерии и клинические характеристики пациентов, которые могут (или не могут) быть кандидатами для проведения ЧКВ ad hoc. В таблице 2 представлены потенциальные показания к проведению ЧКВ ad hoc.

Предоперационная диагностика и визуализация

Для диагностики ИБС применяют тесты с физической нагрузкой и визуализацию сердца; эти методы также позволяют выявить ишемию и стратифицировать риски у стабильных пациентов и пациентов с ОКС, выбрать метод лечения и оценить эффективность проведенной терапии. На практике диагностические и прогностические вмешательства чаще проводят параллельно, а не последовательно. По причине всеобщей доступности и дешевизны тесты с физической нагрузкой под контролем электрокардиограммы (ЭКГ) являются наиболее распространенными и часто применяемыми методами подтверждения ангинозной природы симптомов и получения объективных доказательств индуцируемой ишемии. Однако их точность ограничена, особенно у женщин (их часто относят к другой группе риска после проведения неинвазивной визуализации).

Целью реваскуляризации является устранение ишемии миокарда. Процедуры по реваскуляриза-

Таблица 2. Потенциальные показания к проведению ЧКВ ad hoc или отсроченной реваскуляризации

ЧКВ ad hoc	
1.	Пациенты с нестабильной гемодинамикой, включая кардиогенный шок
2.	Наличие причинного поражения при инфаркте миокарда (ИМ) с элевацией сегмента ST (STEMI) и при острых коронарных синдромах без ST-элевации (NSTEMI-ACS)
3.	Стабильные пациенты группы низкого риска с поражением одного или двух сосудов (за исключением проксимальных отделов левой передней нисходящей артерии) и удачной анатомией
Отсроченная ЧКВ	
1.	Поражения с непростой морфологией (высокий риск)
2.	Хроническая сердечная недостаточность
3.	Почечная недостаточность (клиренс креатинина < 60 мл/мин) при условии, если для интервенции необходимо > 4 мл/кг контрастного вещества
4.	Стабильные пациенты с множественными поражениями, включая заинтересованность левой передней нисходящей артерии
5.	Стабильные пациенты с поражением в области устья или при трудных поражениях проксимальных отделов левой передней нисходящей артерии
6.	Любые клинические или ангиографические признаки, свидетельствующие о более высоком перипроцедурном риске проведения ЧКВ ad hoc

ции, проводимые пациентам с диагностированной ишемией, позволяют снизить общую смертность. Несоответствие видимой выраженности анатомического поражения и его функционального влияния на кровоснабжение миокарда — частое явление. Поэтому для оценки стенозов средней выраженности следует обязательно проводить инвазивную или неинвазивную функциональную диагностику.

Другим показанием к проведению неинвазивной визуализации перед реваскуляризацией может быть необходимость оценки жизнеспособности миокарда у пациентов со сниженной функцией левого желудочка (ЛЖ). Реваскуляризация не приводит к улучшению прогноза у пациентов с нежизнеспособным миокардом.

Современные доказательные данные о применении диагностических тестов для выявления ИБС базируются на результатах мультицентровых исследований и метаанализов. Тем не менее, по многим причинам выбор конкретного теста основывается, прежде всего, на его доступности и опыте врача. Стоит отметить, что несмотря на доступность многих тестов, следует избегать ненужных диагностических шагов.

При планировании проведения диагностического теста следует помнить о рисках, которые с ним связаны. Риск, связанный с физической нагрузкой, фармакологическими стрессорами, контрастными веществами, инвазивными процедурами и накапливающейся дозой ионизирующего излучения, следует соотносить с рисками, связанными собственно с заболеванием и отсроченной его диагностикой.

В целом, кроме проведения элективных инвазивных процедур, настоятельно рекомендуется верификация ишемии при помощи функционального



тестирования; прежде чем выполнять ангиографию, предпочтительно применять неинвазивные методы.

Диагностика патологии коронарных артерий

На сегодня существует два неинвазивных ангиографических метода, позволяющих непосредственно визуализировать коронарные артерии: мультidetекторная компьютерная томография (МДКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

МДКТ-коронарная ангиография. Для МДКТ в диагностике патологии коронарных артерий характерна высокая прогностическая негативная значимость, что делает этот метод отличным инструментом для исключения выраженных изменений коронарных артерий при ИБС; однако позитивная прогностическая значимость для этого метода умеренная. Примерно половина стенозов, которые на основании данных МДКТ расцениваются как значительные, ассоциированы с ишемией; поэтому МДКТ-ангиография не позволяет точно предсказать гемодинамическую значимость стеноза коронарной артерии.

Таким образом, метод МДКТ-ангиографии является надежным инструментом для исключения выраженных изменений коронарных артерий у пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией и у пациентов с низкой и умеренной вероятностью ИБС. Однако метод часто «переоценивает» выраженность атеросклеротической обструкции, а обследуемым пациентам следует проводить дальнейшее функциональное обследование.

МРТ-коронарная ангиография. Данные проведенных исследований свидетельствуют о том, что метод МРТ-коронарная ангиография менее эффективен и менее информативен по сравнению с МДКТ в диагностике ИБС.

Выявление ишемии

Тесты основываются либо на снижении перфузии, либо на индукции патологической подвижности ишемизированной стенки, что достигается физическими упражнениями или фармакологическими стрессорами. Наиболее хорошо изученными техниками визуализации являются эхокардиография (эхоКГ) и перфузионная сцинтиграфия. Оба метода можно применять в сочетании либо с физическими нагрузками, либо с фармакологическими стрессорами. Более новые методы стрессовой визуализации включают МРТ, позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) и комбинированные подходы. Термином «гибридная визуализация» обозначают системы для визуализации, в которых разные методы сочетают в одном сканере (МДКТ + ПЭТ, МДКТ + однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)), что позволяет проводить сразу два обследования за одну сессию.

Стрессовые методы визуализации имеют некоторые преимущества перед обычным ЭКГ-тестированием с нагрузкой, в частности, они более информативны, позволяют количественно и анатомически выявлять

ишемию и дают ценную диагностическую информацию даже при наличии патологических изменений на ЭКГ в покое и в ситуациях, когда пациент не может выполнять физические упражнения. По этим причинам предпочтительно применять стрессовые методы визуализации у пациентов, перенесших ЧКВ или АКШ. У пациентов с подтвержденными ангиографией патологическими изменениями средней выраженности признаки ишемии являются предикторами будущих событий.

Стрессовая эхоКГ. Метод более чувствителен, чем ЭКГ с нагрузкой. В качестве физической нагрузки чаще всего выступает велотренажер, но можно применять и фармакологические стрессоры, такие как добутамин или дипиридамола. Известно, что чувствительность и специфичность эхоКГ с нагрузкой составляет 80–85% и 84–86% соответственно. Недавние усовершенствования методики включают проведение обследования с контрастом, что способствует выявлению зон патологической подвижности стенки миокарда и визуализации перфузии сердечной мышцы. Эти препараты позволяют легче интерпретировать изображения, однако эта методика на сегодня еще не устоялась.

Перфузионная сцинтиграфия. Более точный метод по сравнению с ЭКГ. Чувствительность и специфичность сцинтиграфии с нагрузкой по сравнению с инвазивной ангиографией составляет 85–90% и 70–75% соответственно.

ОФЭКТ с ЭКГ позволяет повысить диагностическую точность при исследовании некоторых пациентов, включая женщин, больных диабетом и лиц пожилого возраста. Одновременное применение МДКТ (кальциевый индекс) еще больше повышает диагностическую точность.

Кардиоваскулярная МРТ. Для диагностики патологической подвижности или нарушений перфузии можно применять стрессовое МРТ сердца с добутамином и аденозином соответственно. Метод лишь недавно начали применять в клинической практике, и поэтому данные литературы о его сравнении с другими методами неинвазивной визуализации ограничены.

По данным недавно проведенного метаанализа, чувствительность и специфичность МРТ сердца в диагностике патологической подвижности составляет 83 и 86%, а нарушений перфузии — 91 и 81% соответственно.

Перфузионная МДКТ. МДКТ можно использовать для перфузионной визуализации, но данных о применении этого метода в клинических условиях недостаточно.

ПЭТ. ПЭТ является эффективным методом диагностики ИБС. Кроме того, в сравнительных исследованиях показано, что метод ПЭТ предпочтительней ОФЭКТ. На основании данных метаанализа сообщается о 92% чувствительности и 85% специфичности ПЭТ в диагностике ИБС. Кровоснабжение миокарда определяется в абсолютных единицах (мл/г/мин) при помощи ПЭТ. Это позволяет еще больше повысить диагностическую точность, что особенно актуально у пациентов с множественным



поражением коронарных артерий, и может применяться для оценки эффективности разных методов лечения.

Гибридная и комбинированная визуализация

Сочетание анатомической и функциональной визуализации привлекает все больший интерес, так как позволяет сопоставлять структурные и функциональные данные посредством наложения изображений, что дает возможность более полным образом оценивать изменения коронарных артерий и их патофизиологическую значимость. Это достигается либо при одновременном получении изображений, либо с помощью устройств, в которых инкорпорировано несколько сканнеров (МДКТ + ОФЭКТ, МДКТ + ПЭТ).

Инвазивные методы

В обычной практике многим пациентам со средней или высокой вероятностью ИБС проводят катетерную ангиографию без предварительного функционального тестирования. В ситуациях, когда неинвазивные методы диагностики противопоказаны, малоинформативны или недоступны, полезным может быть определение парциального и коронарного резерва кровотока (от англ. «fractional and coronary flow reserve»). Даже опытные интервенционные кардиологи в большинстве случаев не могут точно определить значимость средневыраженных стенозов на основании визуальной оценки или данных ангиографии. Отсроченное ЧКВ или АКШ у пациентов с показателем парциального коронарного резерва $> 0,80$ является безопасным, а клинические исходы при этом отличные. Поэтому при ограниченных функциональных данных для оценки значимости умеренных стенозов коронарных артерий показано определение парциального коронарного резерва.

Прогностическая значимость

Нормальные результаты визуализации ассоциированы с благоприятным прогнозом, и напротив, признаки ишемии — с повышенным риском значимых сосудистых событий. Становятся доступны прогностические данные, получаемые при помощи МДКТ.

Определение жизнеспособности миокарда

Несмотря на достижения терапии, пациенты с хронической ишемической систолической дисфункцией ЛЖ имеют неблагоприятный прогноз. Неинвазивная оценка жизнеспособности миокарда помогает принять решение о дальнейшей тактике лечения пациента. В этом контексте, а также для прогнозирования исходов процедур по реваскуляризации изучали различные техники визуализации, в частности ОФЭКТ, ПЭТ и эхоКГ с применением добутамина. В целом радиологические методы с применением изотопов имеют высокую чувствительность, а методы оценки резерва сократимости — несколько меньшую чувствительность, но большую специфичность. МРТ позволяет с высокой точностью определить объем и

расположение рубцовой ткани в миокарде, но относительно оценки жизнеспособности и прогнозирования восстановления подвижности стенки метод не превосходит другие способы визуализации. Разница в информативности разных методов небольшая, и поэтому выбор его определяется обычно доступностью и опытом применения. Доказательные данные, о которых пойдет речь, основываются на обсервационных исследованиях и метаанализах, а также двух РКИ (оба касаются ПЭТ-визуализации). Пациенты с большим объемом дисфункционального, но жизнеспособного миокарда обычно хорошо отвечают на реваскуляризацию; у них может отмечаться улучшение глобальной и региональной сократимости, регресс клинической симптоматики, повышение толерантности к физическим нагрузкам и более благоприятный долгосрочный прогноз.

Реваскуляризация при стабильной ишемической болезни сердца

В зависимости от выраженности симптомов, функциональных и анатомических особенностей стабильные варианты ИБС можно лечить только консервативно (ОМЛ) или сочетать такое лечение с хирургическими вмешательствами — ЧКВ или АКШ. Основными показаниями к проведению реваскуляризации являются персистенция симптомов, несмотря на адекватное ОМЛ и/или прогноз. В связи со значительными достижениями последних двух десятилетий все три упомянутые подхода к лечению уменьшили значимость многих ранее проведенных исследований до исключительно исторической.

Доказательная база относительно реваскуляризации

Данные относительно ЧКВ и АКШ происходят из РКИ и крупных обсервационных регистров; и те, и другие обладают доказательной базой, но и имеют ограничения. Отдельные РКИ и их метанализы являются вершиной иерархии доказательной медицины. Однако применение этих данных в реальной клинической практике проблематично, так как выборки пациентов в РКИ часто нерепрезентативны. Другой проблемой является ограниченный период наблюдения после проведения вмешательства, что мешает показать преимущества АКШ, которые очевидны с течением времени (кроме ситуаций, когда развивается несостоятельность венозного шунта).

Напротив, регистрация данных о всех вмешательствах в обсервационных регистрах позволяет более точно отразить рутинную клиническую практику. По причине отсутствия рандомизации их фундаментальным ограничением является невозможность оценки всех имеющих значение факторов, которые могут оказывать влияние как на выбор, так и на исход обеих обсуждаемых хирургических интервенций.

Влияние тяжести ишемии на прогноз

О неблагоприятном влиянии явной ишемии на клинические исходы (смерть, ИМ, ОКС) сегодня



хорошо известно. В то время как реваскуляризация у симптомных пациентов с незначительными симптомами ишемии или их отсутствием не приводит к улучшению прогноза, у асимптомных пациентов со значительным объемом ишемизированного миокарда — приводит. Так, по результатам недавно проведенного исследования COURAGE (в котором сообщалось об отсутствии преимуществ в показателях общей выживаемости при сравнении ЧКВ и ОМЛ), у пациентов с более чем 10% ишемизированного миокарда после проведения реваскуляризации риск развития ИМ или смерти был ниже.

Сравнение оптимального медикаментозного лечения и чрескожного коронарного вмешательства

Сравнительная эффективность ЧКВ (с постановкой или без постановки стента) и ОМЛ являлась предметом изучения в нескольких метаанализах и одном крупном РКИ. По результатам большинства метаанализов не отмечали снижения смертности, наблюдали повышение частоты нефатального перипроцедурного ИМ и снижение необходимости в проведении повторной реваскуляризации после ЧКВ. В одном из метаанализов сообщалось о снижении летальности (по сравнению с ОМЛ) при проведении ЧКВ, даже после исключения пациентов с ИМ.

В исследовании COURAGE 2287 пациентов были случайным образом распределены на группы для получения ОМЛ или комбинации ОМЛ + ЧКВ. Через в среднем 4,6 года наблюдения не было отмечено существенных отличий в частоте достижения комбинированной конечной точки (смерть, ИМ, инсульт или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии).

Чрескожное коронарное вмешательство с применением покрытых и непокрытых стентов

В соответствии с результатами анализа 29 исследований (9918 пациентов), который провели Brophy и соавторы, не было выявлено различия между ЧКВ с использованием непокрытых металлических стентов (НМС) и ЧКВ без стентирования (баллонная ангиопластика) в показателях частоты летальных исходов, ИМ или необходимости в проведении АКШ, но было отмечено снижение частоты рестенозов при использовании стентов примерно на 5%. В последующих исследованиях было показано, что при постановке покрытых стентов необходимость в повторной реваскуляризации возникает значительно реже, чем при постановке НМС при одинаковых показателях смертности, частоты ИМ и т. д. Напротив, по данным Kirtane и соавторов (анализ 182 901 пациентов 34 observational исследований), применение покрытых стентов связано со значительным снижением смертности. После учета поправки на многочисленные факторы польза применения покрытых стентов оказалась не столь очевидной; нельзя исключить, что благоприятные клинические эффекты были связаны с двойной антиагрегантной терапией.

Шунтирование коронарных артерий и медикаментозная терапия

Превосходство АКШ перед ОМЛ у некоторых пациентов было четко показано в метаанализе семи РКИ, который до сих пор является основной доказательной базой для АКШ. У пациентов с поражением левой основной коронарной артерии или «трехсосудистым» вариантом ИБС, особенно при поражении проксимальных отделов левой передней нисходящей артерии, продемонстрировано преимущество АКШ в отношении выживаемости. Положительный эффект был больше у пациентов с выраженной симптоматикой, с позитивными в ранний период результатами тестирования с нагрузкой и нарушенной функцией ЛЖ. Релевантность этих данных в современной практике постоянно ставится под сомнение, так как медикаментозное лечение, применявшееся в то время, было значительно менее эффективным, чем современное ОМЛ. Однако в недавнем метаанализе сообщается о снижении относительного риска смерти при АКШ по сравнению с ОМЛ. Кроме того, эффективность АКШ может недооцениваться ввиду следующих факторов:

- в большинстве исследований пациенты страдали нетяжелой ИБС;
- анализ проводился на основании «намерения о лечении» (от англ. «intention-to-treat basis»), даже при том обстоятельстве, что 40% пациентов группы медикаментозного лечения перешли в группу АКШ;
- лишь у 10% пациентов проводили АКШ с применением внутренней грудной артерии (ВГА), несмотря на то, что применение одной или, желательно, двух ВГА считается наиболее важным прогностическим фактором при АКШ.

Сравнение чрескожного коронарного вмешательства и аортокоронарного шунтирования

Изолированное поражение проксимальных отделов левой передней нисходящей артерии. Было проведено два метаанализа (в целом > 3100 пациентов), в которых не выявлено значительных отличий в показателях смертности, частоте ИМ или цереброваскулярных событий, но отмечено 3-кратное повышение частоты рецидивирующей стенокардии и 5-кратное увеличение необходимости в повторной реваскуляризации при применении ЧКВ.

Множественные поражения. Было проведено > 15 РКИ, в которых сравнивали ЧКВ и АКШ, и лишь одно РКИ, в котором также изучали сравнительную эффективность ОМЛ (MASS II). У большинства пациентов выявляли ИБС с поражением левой основной или нескольких коронарных артерий и не отмечали поражений левой передней нисходящей ветви. В метаанализах этих исследований сообщается о 5-кратном снижении необходимости в проведении повторной реваскуляризации у пациентов, которым было проведено АКШ. По результатам 5-летнего последующего наблюдения 611 пациентов MASS II (недостаточная доказательная база), частота достижения комбинированных конечных точек составила 36%



для ОМЛ, 33% — для ЧКВ и 21% — для АКШ, при необходимости в повторной реваскуляризации в 9, 11 и 4% соответственно.

В 5-летнем исследовании SYNTAX набирали «всех подходящих» (англ. «all comers trial») пациентов в противоположность тщательному отбору пациентов в других исследованиях и таким образом были набраны пациенты с наиболее тяжелыми вариантами ИБС. В целом при анализе данных всех 1665 пациентов с поражением трех артерий (1095 в РКИ и 570 в регистре) оказалось, что АКШ ассоциировано с более благоприятными исходами на 1-й и 2-й год наблюдения у пациентов с оценкой по SYNTAX > 22 (79% пациентов с ИБС и поражением трех артерий). Эти результаты свидетельствующие о преимуществах АКШ перед ЧКВ в отношении выживаемости и меньшей необходимости в повторном проведении реваскуляризации у пациентов с тяжелой ИБС, сопоставимы с данными более ранних регистров.

Стеноз основного ствола левой коронарной артерии

АКШ все еще рутинно рассматривается как стандарт лечения выраженных стенозов левой коронарной артерии (ЛКА) у пациентов, которым возможно проведение хирургического лечения. В соответствии с данными регистра CASS (912 пациентов) продолжительность жизни после АКШ примерно на 7 лет больше, чем только при ОМЛ. Однако появляются данные о том, что ЧКВ — по крайней мере настолько же, а может даже и более эффективный по сравнению с АКШ метод у пациентов с не очень выраженными поражениями ЛКА по крайней мере через 2 года наблюдения после интервенции. Для верификации этих данных необходим больший период наблюдения.

Несмотря на то что стеноз ЛКА является потенциально привлекательной целью для проведения ЧКВ (большой диаметр и проксимальное расположение в коронарной циркуляции), существуют два важных патофизиологических момента, которые уменьшают эффективность ЧКВ в такой ситуации: во-первых, 80% стенозов ЛКА характеризуются вовлечением зоны бифуркации, в которой часто развивается повторный стеноз, и во-вторых, у тех же 80% пациентов с поражением ЛКА имеются множественные поражения сосудов, при которых, как уже было сказано, АКШ имеет преимущества в отношении выживаемости. Наиболее definitive данные о лечении стенозов ЛКА с помощью ЧКВ или АКШ получены в исследованиях SYNTAX.

Рекомендации

Два момента, которые будут обсуждаться, включают:

1. Адекватность реваскуляризации в данных условиях.
2. Относительную пользу АКШ и ЧКВ при различных паттернах ИБС.

Современные доказательные данные свидетельствуют о том, что показаниями к реваскуляризации могут быть:

1. Персистирующие, несмотря на ОМЛ, ограничивающие активность симптомы (стенокардия или ее эквиваленты).
2. Прогностические соображения при некоторых анатомических вариантах заболевания и при верифицированных обширных ишемизированных зонах (даже при отсутствии симптомов). Выраженный стеноз ЛКА и значительные поражения проксимального отдела левой передней нисходящей артерии, особенно при множественном поражении сосудов являются несомненными показаниями к реваскуляризации. При наиболее тяжелых вариантах ИБС АКШ позволяет достичь большего эффекта в отношении выживаемости при меньшей вероятности в необходимости проведения повторной реваскуляризации, несмотря на повышенный риск цереброваскулярных событий, что особенно касается поражений ЛКА.

Реваскуляризация при остром коронарном синдроме без элевации сегмента ST

ОКС без элевации сегмента ST является наиболее частым проявлением ОКС и представляет собой самую большую группу пациентов, которым проводят ЧКВ. Несмотря на достижения медикаментозной и интервенционной терапии, летальность и инвалидизация остается высокой и соответствует таковой для STEMI после первого месяца. Однако пациенты с ОКС без элевации сегмента ST составляют гетерогенную группу с очень вариабельными прогнозами. Поэтому стратификация риска является обязательной мерой, необходимой для выбора соответствующего метода лечения. Основные цели ангиографии и последующей реваскуляризации состоят в уменьшении выраженности симптомов и в улучшении кратко- и долгосрочного прогноза. В целом качество жизни, длительность пребывания в клинике и потенциальные риски, связанные с инвазивным и фармакологическим лечением, следует тщательно взвешивать в процессе принятия решения о предстоящей интервенции.

Инвазивный или консервативный подход?

В РКИ было показано, что раннее инвазивное лечение связано со снижением частоты ишемических конечных точек, в основном, за счет снижения частоты развития тяжелой рецидивирующей ишемии и необходимости в повторной госпитализации с целью проведения реваскуляризации. В этих исследованиях также было четко показано снижение смертности и частоты развития ИМ в умеренно отдаленный период, в то время как снижение смертности в долгосрочной перспективе было весьма умеренным, а частота ИМ во время пребывания в клинике повышалась. В большинстве современных метаанализов поддерживается идея о том, что ранняя инвазивная стратегия позволяет снизить кардиоваскулярный риск и частоту ИМ вплоть до 5 лет наблюдения.

Стратификация риска

Ввиду большого количества пациентов и гетерогенности ОКС без элевации сегмента ST ранняя



стратификация риска имеет большое значение в выявлении пациентов с повышенным долгосрочным риском смерти и развития кардиоваскулярных событий, у которых применение ранних инвазивных методов лечения в сочетании с консервативной терапией может снизить риск. Стоит подчеркнуть, что настолько же важно выявлять пациентов группы низкого риска, у которых проведение потенциально опасного и дорогостоящего инвазивного лечения обеспечивает небольшую пользу или может быть вредным.

Риск следует оценивать исходя из различных клинических особенностей, изменений ЭКГ и биохимических маркеров. Были разработаны различные оценочные шкалы (например шкала GRACE). Стоит отметить, что существенная польза ранних инвазивных стратегий была доказана лишь у пациентов группы высокого риска.

Видимо, повышение содержания тропонина и депрессия сегмента ST являются наиболее мощными индивидуальными предикторами эффективного инвазивного лечения. Значение высокочувствительных тестов на тропонин еще предстоит определить.

Выбор времени проведения ангиографии и интервенции

Время проведения инвазивного исследования является предметом дискуссии. Очень раннее инвазивное лечение и отсроченное вмешательство были предметом изучения в пяти проспективных РКИ.

Многочисленные данные поддерживают первичную инвазивную стратегию по сравнению с консервативным лечением. Нет доказательных данных о том, что какая-либо задержка в проведении интервенции на фоне проводимой фармакологической терапии, включая антитромботические препараты, более эффективна, чем назначение адекватной медикаментозной терапии и проведение ангиографии в как можно более ранние сроки. Такие показатели, как частота ишемических событий, геморрагических осложнений и длительность пребывания в клинике, можно сократить при проведении раннего, а не отсроченного инвазивного лечения. Пациентам с оценкой по шкале GRACE > 140 ангиографию следует проводить в течение 24 ч в неотложном порядке; то же касается пациентов с вероятной задней трансмуральной ишемией (табл. 3).

У пациентов с ОКС без элевации сегмента ST и меньшим риском развития ИМ проведение ангиографии и реваскуляризации может быть отсрочено

Таблица 3. Признаки высокого тромботического риска или высокого риска прогрессирования в ИМ, как показания к проведению коронарной ангиографии

Продолжающаяся или рецидивирующая ишемия
Динамические спонтанные изменения сегмента ST (> 0,1 мВ депрессии или переходящая элевация)
Глубокая депрессия ST в передних отведения V2–V4, указывающая на продолжающуюся заднюю трансмуральную ишемию
Гемодинамическая нестабильность
Значимая желудочковая аритмия

без особого риска, однако упомянутые процедуры должны быть проведены в рамках текущей госпитализации, желательно в течение 72 ч после поступления.

Коронарная ангиография, чрескожное коронарное вмешательство и аортокоронарное шунтирование

Инвазивное лечение всегда начинается с проведения ангиографии. После определения анатомии и факторов риска принимают решение о типе предполагаемой интервенции. Комбинация ангиографии и ЭКГ обычно позволяет выявить причинную патологию. При неоднозначности диагностических данных может быть полезным определение парциального коронарного резерва. Пациентам высокого риска и в ситуациях, в которых необходимо проведение дифференциальной диагностики, в неотложном порядке стоит выполнять ангиографию. Это в особенности касается ситуаций, когда отмечается выраженное повышение уровня тропонина в крови при отсутствии характерных изменений на ЭКГ, что может быть обусловлено окклюзией артерии, прежде всего огибающей ветви.

Если ЧКВ желательно, то посредством ЭКГ и ангиографии следует выявить причинную патологию, которая должна быть первичной целью вмешательства. При множественных поражениях, тяжесть которых трудно оценить, полезным может быть определение парциального коронарного резерва. Выбор оптимального времени проведения ЧКВ и АКШ отличается: польза ЧКВ тем больше, чем раньше проведено вмешательство, а эффективность АКШ выше, если пациентам проводят вмешательство после нескольких дней стабилизации их состояния.

Рекомендации относительно реваскуляризации у пациентов с ОКС без элевации сегмента ST приведены в таблице 4.

Таблица 4. Рекомендации по реваскуляризации у пациентов с ОКС без элевации сегмента ST

Ситуация	Класс данных
Инвазивная стратегия рекомендуется пациентам с: <ul style="list-style-type: none"> оценкой по шкале GRACE > 140 и наличием хотя бы одного критерия высокого риска рецидивирующими симптомами индуцируемой при стрессовом тесте ишемией 	1, A
Инвазивная стратегия (в течение < 24 ч) рекомендуется пациентам с оценкой по шкале GRACE > 140 или наличием множественных критериев высокого риска	1, A
Пациентам с оценкой по GRACE < 140, отсутствием критериев высокого риска, но с симптомами рецидивирующей ишемии или стресс-индуцируемой ишемией рекомендуется поздняя инвазивная стратегия	1, A
Пациентам с очень высоким ишемическим риском (рефрактерная стенокардия с ассоциированной сердечной недостаточностью, аритмиями, гемодинамической нестабильностью) необходимо проводить коронарную ангиографию (в течение менее чем 2 ч)	2a, C
Инвазивная стратегия не рекомендуется пациентам с: <ul style="list-style-type: none"> низким общим риском особенно высоким риском, связанным с инвазивной диагностикой и интервенцией 	3, A

**Ревакюляризація при інфаркті міокарда с підйомом сегмента ST (STEMI)**

Стратегії реперфузії. **Первичное ЧКВ** проводять пацієнту с ИМ с підйомом сегмента ST (STEMI) без предшествующего или супутствующего фибринолітичского лечения. По данным метаанализов и РКИ, первичное ЧКВ более ефективно, чем госпитальный фибринолиз, проводимый в течение 6–12 ч после появления симптомов в отношении состоятельности сосудов, частоты реоклюзии, улучшения остаточной функции ЛЖ и более благоприятных клинических исходов. В странах и отдельных городах, в которых стали практиковать первичное ЧКВ вместо фибринолиза, отмечали резкое снижение летальности при STEMI.

В соответствии с рекомендациями АНА/АSА, первичное ЧКВ должен проводить оператор, который выполняет > 75 элективных интервенций в год и хотя бы 11 операций по поводу STEMI в клинике, где проводится в год не менее 400 элективных и 36 первичных ЧКВ. Такая стратегия обусловлена сильной связью исходов с количеством оперируемых пациентов.

Очень важно стараться минимизировать любые задержки и изначально транспортировать пациента в центр, где ему может быть проведено ЧКВ.

Рекомендации относительно стратегий реперфузии у пациентов с ИМ и элевацией сегмента ST (STEMI) приведены в таблице 5.

Фибринолиз. Несмотря на частые противопоказания, ограниченную эффективность в индукции реперфузии и более высокую вероятность кровотечения, фибринолитическая терапия остается важной альтернативной механической ревакюляризации; метод предпочтительно применять на догоспитальном этапе. В Европе 5–85% пациентов со STEMI про-

водят первичное ЧКВ — вариабельность показателя, зависящая от распределения ресурсов и локальных возможностей. Даже при оптимальной организации сети задержки, связанные с транспортировкой, могут быть неприемлемо высокими (например жители горных районов).

Фармакомеханической реперфузией обозначают сочетание фибринолиза (фибринолитики в обычной или сниженной дозе) с назначением антиагрегантов, например ингибиторов 2b/3a. В исследовании САРТИМ было показано, что догоспитальный тромболитиз в максимальной дозе, проводимый службой неотложной медицинской помощи, не менее эффективен, чем первичное ЧКВ относительно исходов на 30-й день и через 5 лет.

Отсроченное чрескожное коронарное вмешательство. В случаях сохраняющейся элевации сегмента ST после проведенного фибринолиза (более половины от максимальной первичной элевации в «наихудшем» отведении и/или персистирующая ишемическая боль в груди) следует думать о неотложном проведении ангиопластики в соответствующем центре. Не удалось показать эффективность проведения повторного фибринолиза в таких случаях. Если фибринолиз оказался эффективным, то в течение 24 ч пациента переводят в клинику для проведения ангиографии и, при необходимости, ревакюляризации.

Аорткоронарное шунтирование. В случаях трудной для проведения ЧКВ анатомии или при неудавшемся ЧКВ, АКШ при прогрессирующем STEMI следует проводить в случаях, когда ревакюляризацию можно выполнить до того, как произойдет некроз очень большой ишемизированной зоны миокарда (то есть в течение первых 3–4 ч).

Современные данные свидетельствуют об обратной взаимосвязи показателя хирургической летальности и времени, прошедшего с момента развития STEMI. При отсутствии стойкого болевого синдрома и гемодинамических нарушений вмешательство можно отложить на 3–7 дней. Возраст, нарушенная функция ЛЖ и сопутствующие заболевания — факторы, связанные с повышенным хирургическим риском.

Кардиогенный шок и механические осложнения. Кардиогенный шок является основной причиной госпитальной летальности у пациентов с ИМ. Оптимальное лечение включает проведение ранней реперфузии и гемодинамической поддержки с целью предотвращения недостаточности внутренних органов и смерти. Тема кардиогенного шока подробно обсуждается в соответствующих рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC). Не стоит устанавливать лимит времени между развитием симптомов и проведением инвазивной диагностики и ревакюляризации у пациентов с кардиогенным шоком вне зависимости от того, проводился ли им фибринолиз. Таким пациентам рекомендуется проведение тотальной ревакюляризации всех стенозированных крупных эпикардальных коронарных артерий. Алгоритмы лечения острой сердечной недостаточности и кардиогенного шока приведены на рисунке 1.

Таблица 5. Рекомендации относительно стратегий реперфузии у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST (STEMI)

Рекомендация	Уровень доказательности
Рекомендуется имплементация хорошо функционирующей сети, в рамках которой возможна догоспитальная диагностика и быстрая транспортировка в центр, в котором возможно проведение первичного ЧКВ	1, А
Центры первичного ЧКВ должны работать 7 дней в неделю, 24 ч в сутки и обеспечить проведение первичного ЧКВ в течение 60 мин после инициального звонка	1, В
Фибринолиз рекомендуется проводить соответствующе оснащенной бригадой неотложной медицинской помощи, в полной дозе, на догоспитальном этапе	2а, А
За исключением случаев кардиогенного шока, ЧКВ должно ограничиваться воздействием на причинную патологическую зону	2а, В
В центрах, где возможно проведение ЧКВ, следует избегать ненужных госпитализаций в отделения неотложной помощи (ER) или интенсивной терапии	3, А
При отсутствии гемодинамической нестабильности применение баллонной катетеризации не рекомендуется	3, В



Механические осложнения. При острой сердечной недостаточности с целью оценки функции ЛЖ и исключения угрожающих жизни осложнений, требующих хирургического лечения (острая митральная регургитация, обусловленная разрывом папиллярной мышцы, дефект межжелудочковой перегородки, разрыв свободной стенки и тампонада сердца), всегда необходимо проводить эхоКГ. Естественное течение этих состояний характеризуется быстрым ухудшением и консервативное лечение дает практически 100% летальный результат.

При разрыве свободной стенки в неотложном порядке требуется проведение перикардального дренирования прямо у постели пациента. При дефектах межжелудочковой перегородки, которые развиваются у 0,2% пациентов, перенесших ИМ, необходима ургентная операция. Аналогично происходит и с острой митральной регургитацией, при которой развивается отек легких и требуется срочное хирургическое лечение. По возможности, желательно проводить дооперационную коронарную ангиографию.

Циркуляторная поддержка. Применение интраортальных баллонных помп (ИАБП) рекомендуется только при наличии гемодинамических нарушений. ИАБП вводят до ангиографии пациентам с гемодинамической нестабильностью (в частности пациентам с кардиогенным шоком и механическими осложнениями). Пользу ИАБП необходимо взвешивать с вероят-

ными рисками применения этого устройства, которые часто отмечаются у пациентов с небольшой массой тела и/или женщин, лиц с патологией периферических артерий и диабетиков. ИАБП не стоит применять у пациентов с аортальной недостаточностью или расслоением аорты.

Механическую циркуляторную поддержку, отличающуюся от ИАБП, можно применять в центрах третьего уровня в ситуациях, когда состояние пациента продолжает ухудшаться, а сердце не способно поддержать циркуляцию, необходимую для предотвращения недостаточности конечных органов. Она включает имплантацию экстракорпорального мембранного оксигенатора и вентрикулярных вспомогательных устройств (моно- или бивентрикулярных).

Изучали применение для вспомогательной циркуляторной поддержки некоторых устройств (Tandem Heart, Impella), которые имплантируются транскатанно, однако они оказались неэффективными.

Антитромботическая фармакотерапия

При лечении пациентов с ИБС часто требуется назначение комбинации антиагрегантов и антикоагулянтов с тем, чтобы предупредить тромбоз, обусловленный активацией тромбоцитов и системы коагуляции. Выбор, сроки инициации и длительность терапии зависят от клинических обстоятельств (отсроченное или неотложное вмешательство). Для достижения максимальной эффективности при наименьшем риске кровотечения, следует индивидуальным образом подходить к оценке рисков, связанных с ишемией и вероятным кровотечением.

Избирательное (элективное) чрескожное коронарное вмешательство

Двойная антиагрегантная терапия включает ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 150–300 мг/сут перорально или 250–500 мг внутривенно болюсно с последующим переходом на 75–100 мг/сут перорально всем пациентам + клопидогрел в нагрузочной дозе 300–600 мг с переходом на 75 мг/сут.

(а) **Антиагреганты.** Всем пациентам, которым планируется проведение ЧКВ, до операции назначают клопидогрел, вне зависимости от того, планируется ли постановка стента или нет. Для того чтобы удостовериться в достижении максимальной антиагрегантной активности, следует назначать препарат как минимум за 6 ч до проведения интервенции, а в идеале — за сутки до операции в нагрузочной дозе 300 мг. Если это невозможно, то нагрузочную дозу 600 мг применяют хотя бы за 2 ч до операции. Предпочтительным может быть клопидогрел в дозе 600 мг, так как назначение препарата в этой дозе позволяет достичь более выраженного ингибирования тромбоцитов, чем в дозе 300 мг даже при назначении за более чем 6 ч до проведения ЧКВ. Если при диагностической ангиографии не выявлено патологических изменений или операция не проводилась, то терапию можно прекратить. Если был назначен клопидогрел в дозе 300 мг и проведено ЧКВ ad hoc, то можно

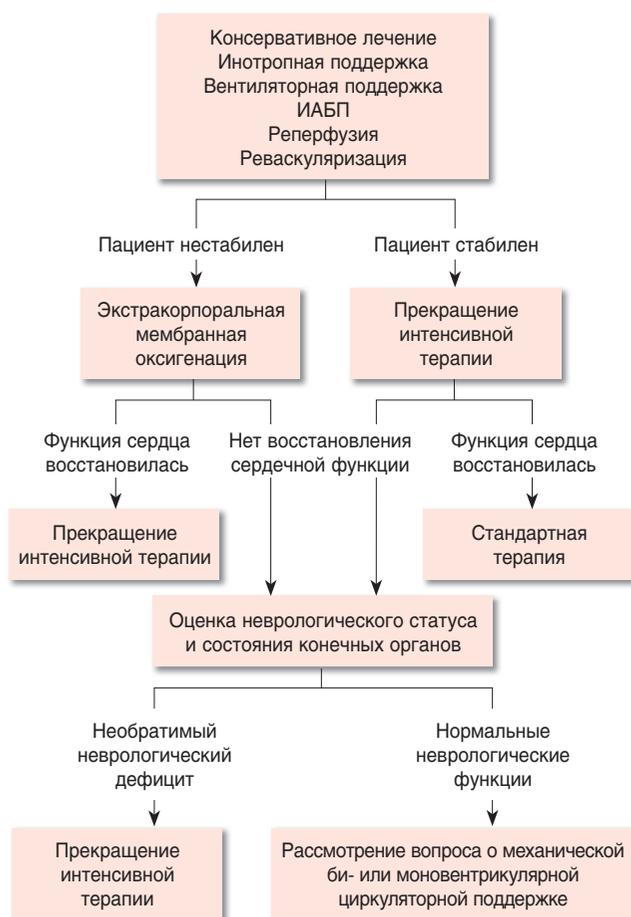


Рис. 1. Алгоритмы лечения острой сердечной недостаточности и кардиогенного шока

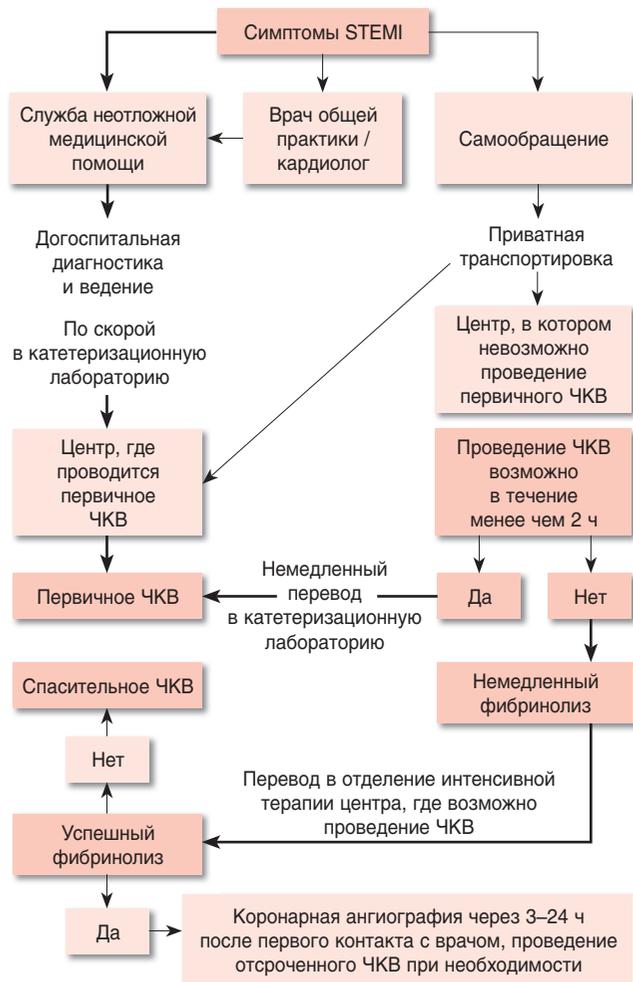


Рис. 2. Схема ведения пациента со STEMI

добавить еще 300 мг. Предлагалось применять повышенные поддерживающие дозы (150 мг) у лиц с высоким риском развития тромбоза (диабет, повторный ИМ, тромбоз стента, комплексные поражения и др.). Ингибиторы GP2b/3a следует назначать лишь в исключительных ситуациях (тромбоз, медленный кровоток, окклюзия сосуда, очень сложные поражения). В недавних исследованиях дополнительную пользу ингибиторов GP2b/3a после применения клопидогрела в дозе 300 мг доказать не удалось.

(б) **Антикоагулянты.** Нефракционированный гепарин (НФГ) в настоящее время является стандартным антитромботическим препаратом; его назначают в дозе 70–100 ЕД/кг внутривенно болюсно (при монотерапии) и 50–70 ЕД/кг — при сочетании с ингибиторами GP2b/3a. Схема ведения пациентов со STEMI представлена на рисунке 2.

Острые коронарные синдромы без элевации сегмента ST

Изменения сегмента ST, повышение содержания тропонина в крови, диабет и балл по GRACE > 140 связывают с высоким ишемическим риском. Высокая вероятность кровотечения отмечается у лиц женского пола, при возрасте старше 75 лет, при кровотечении в анамнезе, скорости клубочковой фильтрации < 30 мл/мин и при использовании феморального доступа.

(а) **Антиагреганты.** Двойная антиагрегантная терапия включает АСК 150–300 мг перорально или 250–500 мг внутривенно болюсно с последующим переходом на 75–100 мг/сут и в зависимости от доступности клопидогрел в нагрузочной дозе 600 мг (затем по 75 мг/сут) или прасугрель в нагрузочной дозе 60 мг (затем по 10 мг/сут) или тикагрелор в нагрузочной дозе 180 мг (затем 90 мг 2 раза в сутки). Было показано, что применение клопидогрела в более высоких поддерживающих дозах в течении 1–2 нед после постановки стента ассоциировано с некоторым снижением оценки по MACE без значительного повышения частоты кровотечений.

Прасугрель сравнивали с клопидогрелом 300 мг в исследовании TRITON-TIMI 38 и была показана эффективность первого, что выразилось в снижении частоты сочетанных тромбо-ишемических конечных точек. Частота повторных кардиоваскулярных событий была ниже среди пациентов, принимавших прасугрель, но частота тяжелых геморрагических осложнений — напротив, выше, в особенности у пациентов с инсультом или транзиторными ишемическими атаками в анамнезе, у лиц в возрасте старше 75 лет и с недостаточной массой тела (< 60 кг). При применении у пациентов с диабетом прасугрель оказался значительно более эффективным средством, чем клопидогрел, без повышения частоты кровотечений. Прасугрель наряду с клопидогрелем следует назначать пациентам, поступающим с тромбозом стента.

Тикагрелор — нетиенопиридиновый блокатор рецепторов аденозиндифосфата (АДФ), вызывающий обратимое ингибирование функции тромбоцитов. В исследовании PLATO сравнивали его эффективность с клопидогрелом. Результаты оказались в пользу тикагрелора (значительное снижение частоты достижения конечных точек, включая летальный исход). Показатель частоты тяжелого, не связанного с проведением АКШ, кровотечения соответствовал таковому для прасугреля в TRITON-TIMI 38, а частота кровотечений, связанных с АКШ, была ниже, чем при терапии клопидогрелом, что вероятно связано с более быстрой инактивацией препарата после прекращения приема.

Ингибиторы GP2b/3a стоит применять у пациентов с высоким риском развития ишемических событий, которым проводят ЧКВ. Наиболее высокая эффективность этих препаратов по сравнению с плацебо была показана в ранних клинических исследованиях, когда их еще рутинно не применяли. Было показано, что сочетанное применение абциксимаба и клопидогрела в нагрузочной дозе 600 мг непосредственно в катетеризационной лаборатории эффективно у пациентов с ОКС без элевации сегмента ST.

(б) **Антикоагулянты.** Существует золотое правило, направленное на предотвращение перекреста нефракционированного гепарина (НФГ) и низкомолекулярных гепариноидов, которое состоит в том, что после ЧКВ следует отменять антитромботические препараты, за исключением индивидуальных ситуаций.



Асоціація
кардіологів
України

Національна академія медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України
Асоціація кардіологів України
Асоціація аритмологів України
Національний науковий центр
«Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска»

АНОНС



Асоціація
аритмологів
України

Науково-практична конференція

ІНТЕРВЕНЦІЙНІ ТА МЕДИКАМЕНТОЗНІ ПІДХОДИ ДО ВЕДЕННЯ ХВОРИХ З ПОРУШЕННЯМИ РИТМУ СЕРЦЯ

26–27 травня 2011 року, м. Київ

Тематика конференції

- Фундаментальна аритмологія
- Популяційні дослідження поширеності аритмій
- Методи функціональної діагностики в аритмології
- Інвазивна та неінвазивна електрофізіологія
- Суправентрикулярні тахіаритмії
- Фібриляція та тріпотіння передсердь
- ТромбоеMBOLІЧНІ ускладнення та їх попередження
- Шлуночкові порушення серцевого ритму
- Порушення провідності імпульсу
- Вроджені синдроми та феномени
- Проаритмії
- Раптова серцева смерть
- Невідкладна допомога при аритміях
- Фармакологічні засоби для лікування аритмій
- Катетерна радіочастотна абляція
- Кардіостимуляція
- Ресинхронізаційна терапія
- Імплантація кардіовертерів-дефібриляторів
- Аритмії та поєднані з ними хвороби та стани
- Вікові та гендерні особливості аритмій
- Організаційні питання та медична статистика в аритмології

Усні доповіді: щодо включення усної доповіді в програму звертатися до Оргкомітету за електронною адресою: org-vavilova@yandex.ru (з приміткою — Асоціація аритмологів України — усна доповідь) до 20 квітня 2011 р. включно.

Стенові доповіді: назву, відомості про авторів та заклад надіслати на адресу org-vavilova@yandex.ru (з приміткою — Асоціація аритмологів України — стенова доповідь) до 20 квітня 2011 р. включно. Обов'язкова структура: назва публікації, прізвище та ініціали автора, заклад, в якому проводилося дослідження, місто, мета дослідження, методи дослідження, отримані результати, висновки.

Конкурс молодих вчених відбудеться під час окремої сесії.

Умови надання робіт на конкурс: вік до 35 років на 01.01.2011 р., моноавторство, структура роботи — назва публікації, прізвище та ініціали автора, заклад, в якому проводилося дослідження, місто, мета дослідження, методи дослідження, отримані результати, висновки. Від одного автора приймається тільки одна робота. Заявки на участь приймаються до 20 квітня 2011 р. включно за електронною адресою: org-vavilova@yandex.ru (з приміткою — Асоціація аритмологів України — конкурс молодих вчених). Переможці конкурсу будуть оголошені під час Асамблеї Асоціації аритмологів України.

Робочі мови конференції: українська, російська, англійська.

Початок конференції — 26 травня 2011 р. о 9:30 у конференц-залі Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України за адресою: м. Київ, вул. Народного ополчення, 5. Реєстрація учасників — з 8:30 у фойє.

Адреса Оргкомітету: 03680, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5, ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска».
Тел. для довідок: (044) 249-70-03, факс: (044) 249-70-03, 275-42-09.



Ведение до катетеризации. Стратификация риска у пациентов с ОКС без элевации сегмента *ST* определяет применение специфических препаратов и их дозы.

Пациентов с очень высоким ишемическим риском (персистирующая стенокардия, нестабильная гемодинамика, рефрактерные аритмии) следует незамедлительно переводить в катетеризационную лабораторию и вводить им НФГ в дозе 60 ЕД/кг внутривенно болюсно до проведения ЧКВ в сочетании с двойной антитромбоцитарной терапией. Пациентам с высоким риском кровотечения можно вводить бивалирудин в виде монотерапии в дозе 0,75 мг/кг с последующим переходом на 1,75 мг/кг.

Для пациентов с умеренным/высоким ишемическим риском (положительный тропониновый тест, рецидивирующая стенокардия, динамические изменения сегмента *ST*), которым планируется проведение инвазивного лечения в последующие 24–48 ч, варианты антикоагуляции следующие:

1. Для лиц в возрасте моложе 75 лет: НФГ — 60 ЕД/кг внутривенно болюсно с последующей инфузией до проведения ЧКВ на фоне контроля активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) или эноксапарин — 1 мг/кг подкожно 2 раза в сутки до проведения ЧКВ или фондапаринукс — 2,5 мг/сут подкожно, до ЧКВ или бивалирудин — 0,1 мг/кг внутривенно болюсно с последующей инфузией в дозе 0,25 мг/кг до ЧКВ.

2. Для лиц в возрасте старше 75 лет: НФГ — 60 ЕД/кг внутривенно болюсно с последующей инфузией до проведения ЧКВ на фоне контроля АЧТВ или эноксапарин — 0,75 мг/кг подкожно 2 раза в сутки до проведения ЧКВ или фондапаринукс — 2,5 мг/сут подкожно или бивалирудин — 0,1 мг/кг внутривенно болюсно с последующей инфузией в дозе 0,25 мг/кг до ЧКВ.

Для пациентов с низким ишемическим риском (отрицательный тропониновый тест, отсутствие изменений сегмента *ST*): антикоагуляцию проводят до ЧКВ, применяя фондапаринукс в дозе 2,5 мг/сут подкожно, эноксапарин — 1 мг/кг подкожно 2 раза в сутки (0,75 мг/кг для лиц в возрасте старше 75 лет) или НФГ — 60 ЕД/кг внутривенно болюсно с последующей инфузией до проведения ЧКВ на фоне контроля АЧТВ.

Ведение во время катетеризации. Золотое правило — продолжать инициальную терапию и избегать «переключения» между антитромботическими препаратами (за исключением добавления НФГ к фондапаринуксу).

НФГ. Продолжать инфузию; можно применять мониторинг активированного времени свертывания (целевое значение — 200–250 с при использовании с ингибиторами GР2b/3a и 250–350 с при терапии без них).

Эноксапарин. Если прошло < 8 ч с момента последнего введения, то дополнительно не вводят; если 8–12 ч — добавляют 0,30 мг/кг внутривенно болюсно; если > 12 ч — 0,75 мг/кг внутривенно болюсно.

Бивалирудин. Дополнительно внутривенно болюсно вводят 0,5 мг/кг, повышая скорость инфузии до 1,75 мг/кг/ч перед проведением ЧКВ.

Фондапаринукс. Во время проведения ЧКВ добавить НФГ в дозе 50–100 ЕД/кг.

Фондапаринукс — не прямой ингибитор фактора 10a, сравнивали с эноксапарином в клиническом исследовании OASIS-5. Хотя частота ишемических событий была одинаковой, на фоне терапии фондапаринуксом тяжелые кровотечения развивались значительно реже. В долгосрочной перспективе чистая польза находила свое выражение в снижении частоты инсультов и смертности. По причине более высокой частоты тромбозов при монотерапии фондапаринуксом пациентам, которым планируется проведение ангиографии или ЧКВ, препарат следует вводить в сочетании с НФГ.

Прямой ингибитор тромбина бивалирудин в виде монотерапии и в комбинации с ингибитором GР2b/3a сравнивали с комбинацией НФГ/эноксапарин + ингибитор GР2b/3a; терапия бивалирудином оказалась эффективней всех остальных режимов терапии (не было отмечено повышения частоты ишемических событий на фоне снижения частоты кровотечений).

Инфаркт миокарда с элевацией сегмента *ST*

(а) *Антиагреганты.* Двойная антиагрегантная терапия включает АСК в дозе 150–300 мг перорально или 250–500 мг внутривенно болюсно с последующим переходом на 75–100 мг/сут и в зависимости от доступности прасугрель в нагрузочной дозе 60 мг (затем по 10 мг/сут) или тикагрелор в нагрузочной дозе 180 мг (затем 90 мг 2 раза в сутки). Если указанные препараты недоступны или противопоказаны, то первично назначают клопидогрел в нагрузочной дозе 600 мг и затем по 75 мг/сут.

Повышение поддерживающей дозы клопидогрела в течение 1–2 нед может быть эффективным у пациентов со STEMI, что было показано в исследовании NSTEMI-ACS. Прасугрель более эффективен, чем клопидогрел (300 мг — нагрузочная доза и 75 мг — поддерживающая доза) в снижении частоты комбинированных ишемических конечных точек и частоты тромбирования стента у пациентов со STEMI; при этом не отмечалось повышения частоты тяжелых кровотечений.

Сообщалось о значительно более высокой эффективности тикагрелора по сравнению с клопидогрелом у пациентов со STEMI или ОКС без элевации сегмента *ST*, которым планировалось проведение ЧКВ.

В большинстве исследований ингибиторов GР2b/3a изучали абциксимаб (0,25 мг/кг внутривенно болюсно с последующим переходом на инфузию в дозе 0,125 мкг/кг/мин до максимальной — 10 мкг/мин в течение 12 ч). Результаты этих исследований противоречивы (положительные данные регистров, мета-анализов, но отрицательные — единственного РКИ). Ввиду сказанного, а также наличия более быстрого действия эффективных блокаторов рецепторов АДФ, применение ингибиторов GР2b/3a в катетеризационный и прегоспитальный периоды не рекомендуется.

(б) *Антикоагулянты.* Варианты антикоагулянтной терапии включают НФГ в дозе 60 ЕД/кг внутривенно болюсно в сочетании с ингибитором GР2b/3a или НФГ — 100 ЕД/кг внутривенно болюсно без

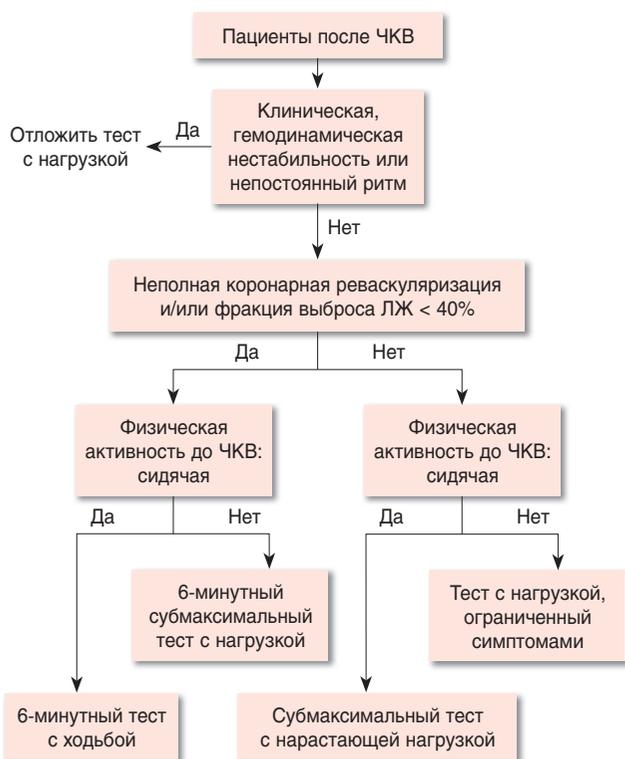


Рис. 3. Алгоритм функциональной оценки в фазе реабилитации

ингибитора GP2b/3a, или бивалирудин — 0,75 мг/кг болюсно и затем в дозе 1,75 мг/кг/ч. Можно отменить антитромботические препараты после ЧКВ по поводу STEMI, за исключением следующих ситуаций: аневризма и/или тромб ЛЖ, фибрилляция

предсердий, пролонгированный постельный режим и отсроченное удаление проводника.

В недавнем исследовании монотерапия бивалирудином предлагалась в качестве альтернативы НФГ + ингибитор GP2b/3a. Значительно меньшая частота кровотечений была ассоциирована с большим количеством благоприятных клинических исходов, что свидетельствует о том, что бивалирудин может быть предпочтительным средством у пациентов со STEMI и высоким риском развития кровотечения. Через год наблюдения, по данным HORIZONS PКИ, было отмечено благоприятное влияние монотерапии бивалирудином по сравнению с комбинацией НФГ + ингибитор GP2b/3a. Неясной остается ранняя фаза после ЧКВ, когда тромботические осложнения развиваются чаще на фоне терапии бивалирудином. Однако этот факт не оказывал влияния на долгосрочные исходы, видимо потому, что тромбоз, возникший на госпитальном этапе, может быть быстро разрешен, чего нельзя сказать о тромбозах стента, развившихся вне клиники.

Фондапаринукс при первичном ЧКВ у пациентов со STEMI оказался менее эффективным по сравнению с НФГ (исследование OASIS-6).

Алгоритм функциональной оценки в фазе реабилитации представлен на рисунке 3.

Вопросы вторичной профилактики и последующего наблюдения более подробно обсуждаются в полной версии рекомендаций и в других публикациях.

Статья печатается в сокращении. Впервые опубликована в журнале *European Heart Journal*, 2010, 31: 2501–2555.

Перевод подготовил К. Кремец.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології
імені В.Я. Данилевського» НАМН України

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України
Харківський національний медичний університет МОЗ України

55-та науково-практична конференція з міжнародною участю Українська школа ендокринології

1–3 червня 2011 року, м. Харків

(згідно з Реєстром проведення з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій і наукових семінарів на 2011 р.)

Пріоритетні програмні питання

- Сучасні уявлення щодо механізмів розвитку ендокринопатій та їх ускладнень
- Новітні методи їх діагностики та терапевтичні технології
- Ендокринопатії та асоційована патологія

Будуть проведені клінічні розгляди хворих з ендокринною патологією. Передбачено видання збірника лекцій, що увійшли до програми конференції.

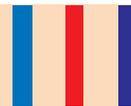
Місце проведення конференції: Харківський національний медичний університет МОЗ України (просп. Леніна, 4, корпус «Б»)

Проїзд: ст. метро «Університет», «Держпром», «Наукова»

Оргкомітет:

61002, м. Харків, вул. Артема, 10, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського» НАМН України.

Тел.: (057) 700-45-39, тел./факс: (057) 700-45-38; e-mail: org@ipep.com.ua



Трентал®

ПЕРЕВІРЕНИЙ ЧАСОМ КОРЕКТОР РЕОЛОГІЇ КРОВІ*

- **Клінічне покращення у 9 з 10 пацієнтів з гострим цереброваскулярним порушенням**

М. М. Танащян, М. А. Домашенко. Трентал® при ишемических цереброваскулярных заболеваниях. // Атмосфера. Нервные болезни. № 4, 2005.

- **86% — загальна клінічна ефективність у пацієнтів з порушенням мозкового кровообігу**

Т. С. Мищенко. Трентал® в лечении больных с острым ишемическим инсультом. // Здоров'я України. № 7/1, квітень 2008. Стор. 30–31.

**В. М. Кошкін, П. І. Богданець, О. Д. Наставшева, О. А. Алексеева. Місце препарату Трентал® (пентоксифіліну) в програмі лікування хронічних облітеруючих захворювань артерій нижніх кінцівок і різних судинних ускладнень. // РМЗ, № 5, том 17, 2009.*

Інструкція до медичного застосування препарату Трентал®.
Наказ МОЗ України № 751 від 17.12.08; реєстраційне посвідчення № UA/9232/01/01 (амп.).
Наказ МОЗ України № 844 від 07.10.10; реєстраційне посвідчення № UA/9232/02/01 (табл.).
UA.PEN.11.01.02



sanofi aventis

Здоров'я — це важливо



С.В. Моисеев,
Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова

Пентоксифиллин (Трентал) в лечении хронической дисциркуляторной энцефалопатии

Цереброваскулярные расстройства относятся к числу основных причин смертности и стойкой утраты трудоспособности. Наиболее тяжелый вариант сосудистого поражения головного мозга — инсульт, распространенность которого в России достигает 2–4 случаев на 100 тыс. населения [1]. Еще чаще отмечают хронические расстройства мозгового кровообращения. Так, в 2003 г. в Москве на учете в городских поликлиниках состояло более 450 тыс. пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, которые были причиной более 330 тыс. дней временной нетрудоспособности, а почти у 13 тыс. больных — основной причиной стойкой утраты трудоспособности. Учитывая старение населения и высокую распространенность сердечно-сосудистых факторов риска (артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии, курения, сахарного диабета (СД) и др.), можно ожидать дальнейшего увеличения количества больных с нарушениями мозгового кровообращения.

В России хронические расстройства мозгового кровообращения рассматриваются как дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) — прогрессирующее многоочаговое нарушение функций головного мозга, обусловленное недостаточностью его кровообращения [2]. В Международной классификации болезней X пересмотра термин «дисциркуляторная энцефалопатия» отсутствует. Близкими к нему по смыслу являются закупорка и стеноз церебральных или прецеребральных артерий, не приводящие к инфаркту мозга, другие уточненные поражения сосудов мозга, ишемия мозга (хроническая), транзиторные церебральные ишемические приступы (атаки) и родственные синдромы. Основные причины ДЭ включают в себя АГ, стеноз магистральных артерий головы, расстройства системы гемостаза. Характерно диффузное поражение головного мозга, обусловленное нарушениями кровотока, на фоне которого развиваются эпизоды острой церебральной ишемии в виде транзиторных ишемических атак и инсульта. На основании только клинической картины заболевания

сложно дифференцировать острые и хронические расстройства мозгового кровообращения, особенно при наличии бессимптомного инсульта, который не сопровождается характерными клиническими проявлениями.

Клиническая картина и диагноз ДЭ

Клиническая картина ДЭ характеризуется прогрессирующими неврологическими, эмоциональными, когнитивными нарушениями. У большинства пациентов наблюдаются периоды резкого ухудшения состояния, обусловленные эпизодами острой церебральной ишемии. На раннем этапе, как правило, появляются когнитивные нарушения в виде снижения памяти, замедления темпа умственной деятельности, затруднения процессов обобщения понятий, быстрой истощаемости. Наличие очагов поражения в соответствующих отделах коры больших полушарий мозга может сопровождаться нарушением высших мозговых функций (апраксией, агнозией, афазией), хотя функциональный дефицит далеко не всегда соответствует локализации патологических изменений. Эмоциональные нарушения заключаются в развитии апатии, элементов депрессии. У некоторых больных отмечаются диссомнические расстройства — повышенная сонливость, нарушения ритма сон — бодрствование. Именно сочетание эмоциональных и когнитивных нарушений является причиной социальной дезадаптации многих больных с ДЭ. Пирамидные нарушения у пациентов с ДЭ редко достигают выраженности парезов. При обследовании выявляют изменения в рефлекторной сфере — оживление сухожильных и периостальных рефлексов (нередко — асимметричное) с расширением рефлексогенных зон, угнетение поверхностных рефлексов, кистевые и стопные патологические рефлексы. Экстрапирамидные нарушения проявляются олигобрадикинезией, гипомимией, сложностью инициации двигательных актов, трудностью переключения с одного действия на другое. Мышечная ригидность обычно более выражена в



нижних конечностях. У некоторых больных наблюдается апраксия ходьбы с замедлением походки, укорочением и неравномерностью шага, неустойчивостью при поворотах. Гиперкинетические расстройства у пациентов с ДЭ наблюдаются реже. Псевдобульбарный синдром проявляется рефлексами орального автоматизма, в тяжелых случаях — дизартрией, эпизодами насильственного плача, смеха. В рамках вертебробазилярной недостаточности отмечают атаксию (мозжечковую, вестибулярную), интенционный тремор, спонтанный нистагм. Наиболее частыми сенсорными расстройствами являются снижение слуха, ощущения шума в ушах, зрительные расстройства в виде фотопсий или скотом.

Для первой стадии ДЭ характерно преобладание субъективных нарушений в виде эмоциональной неустойчивости, повышенной раздражительности. Отмечают дисмнестические и диссомнические расстройства, снижение умственной работоспособности, при этом очаговый неврологический дефицит отсутствует.

У пациентов со второй стадией ДЭ, помимо астенических расстройств, отмечаются значительные интеллектуальные и эмоциональные нарушения. Как правило, определяется мелкоочаговая неврологическая симптоматика, позволяющая установить ведущий клинический синдром.

На третьей стадии ДЭ интеллектуально-мнестические нарушения достигают степени деменции, отмечается четкая очаговая (или многоочаговая) неврологическая симптоматика. Больные утрачивают трудоспособность, становятся зависимыми от окружающих, зачастую нуждаются в постоянном постоянном уходе.

При сборе анамнеза необходимо обратить внимание на наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и острых нарушений мозгового кровообращения (транзиторных ишемических атак, инсультов). При наличии субъективных нарушений (головной боли, головокружения, астенических расстройств) и отсутствии объективных симптомов необходимо исключать эмоционально-психические расстройства. Нередко приходится проводить дифференциальную диагностику с токсическими или дисметаболическими (гипер- или гипогликемия, гипотиреоз, интоксикация психотропными препаратами, алкоголем и др.) и структурными (новообразования, хронические субдуральные гематомы) поражениями нервной системы, деменцией несосудистого происхождения, нейродегенеративными заболеваниями. Большую помощь в диагностике ДЭ оказывает магнитно-резонансная томография головного мозга, позволяющая подтвердить наличие постинфарктных очагов, оценить их количество и локализацию, выраженность изменений перивентрикулярного белого вещества (лейкоареоз), расширение желудочковой системы мозга. Экспериментально-психологическое обследование дает возможность получить объективную информацию о наличии когнитивных нарушений, их выраженности и характере.

Механизмы действия Трентала

Подходы к лечению и вторичной профилактике хронических расстройств мозгового кровообращения подразумевают максимально полное устранение сердечно-сосудистых факторов риска, включая строгий контроль артериального давления и гликемии крови, применение антиагрегантов и статинов. Кроме того, необходимо назначение препаратов, расширяющих церебральные сосуды, улучшающих состояние микроциркуляции, метаболизм нервной ткани и реологические свойства крови. Одним из таких средств является пентоксифиллин (Трентал) — производное метилксантина. Пентоксифиллин ингибирует фосфодиэстеразу 4-го типа и вызывает повышение содержания циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в тромбоцитах и эритроцитах и снижение внутриклеточной концентрации ионов кальция. Препарат улучшает микроциркуляцию за счет увеличения деформируемости эритроцитов, снижения агрегации тромбоцитов и вязкости цельной крови [3]. Благоприятное влияние пентоксифиллина на свойства эритроцитов отличает его от генериков. Кроме того, пентоксифиллин активизирует выделение простаглицина и уменьшает спазм сосудов. А.В. Муравьев и соавторы [4] инкубировали эритроциты здоровых доноров с пентоксифиллином в течение 15 мин и регистрировали индекс агрегации, размер агрегатов и скорость агрегатообразования с помощью метода оптической микроскопии. На автоматическом реометре измеряли текучесть суспензий эритроцитов (величину, обратную вязкости) при шести скоростях сдвига. Пентоксифиллин вызывал статистически достоверное снижение всех трех показателей агрегации эритроцитов и вязкости суспензии. Следует отметить, что в этом исследовании были сопоставлены оригинальный препарат Трентал и три его копии. По влиянию на агрегацию тромбоцитов Трентал достоверно превосходил генерики (снижение показателя на 46 и 20–35% соответственно). Сходные данные были получены и при изучении вязкости суспензии (снижение на 16 и 6–10% соответственно).

В нескольких исследованиях 2–4-недельная терапия пентоксифиллином способствовала улучшению церебрального кровотока [5–7]. В острой пробе внутривенное введение пентоксифиллина в виде болюса также вызывало значительное увеличение церебрального кровотока на 17% [8]. При применении вазодилататоров существует угроза внутримозгового обкрадывания, то есть ухудшения кровоснабжения пораженных участков головного мозга на фоне увеличения кровотока в других областях. D. Bowton и соавторы [9] изучали влияние пентоксифиллина в дозах 400 и 800 мг на региональный церебральный кровоток (оценивали на основании клиренса ^{133}Xe с помощью 16 датчиков) у 10 пациентов с цереброваскулярной болезнью. В обеих дозах препарат вызывал достоверное увеличение регионального церебрального кровотока. При этом цереброваскулярный ответ на метаболические изменения (P_{CO_2}) существенно не изменился.



Полученные данные показали, что пентоксифиллин увеличивает церебральный кровоток, но не вызывает синдром внутримозгового обкрадывания. В одном исследовании на здоровых добровольцах внутривенное введение пентоксифиллина в дозе 300 мг не оказывало влияние на скорость кровотока по средней мозговой артерии и регионарный мозговой кровоток [10]. Возможно, результаты этого исследования объяснялись тем, что в него включали здоровых добровольцев, в то время как в указанных выше исследованиях принимали участие пациенты с цереброваскулярной болезнью.

В экспериментальных исследованиях, проводившихся в последнее десятилетие, были выявлены новые свойства пентоксифиллина, значительно расширяющие возможности его клинического применения. Так, было установлено, что пентоксифиллин оказывает ингибирующее действие на активность циркулирующих мононуклеаров, нейтрофилов и Т-лимфоцитов, а также снижает синтез провоспалительных цитокинов [11, 12]. В опыте *in vitro* пентоксифиллин подавлял секрецию фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), а также образование интерферона- γ и неоптерина, но не влиял на выделение интерферона- α и интерлейкина-1b [13]. ФНО- α в настоящее время считают одним из основных провоспалительных цитокинов, а блокаторы этого медиатора (инфликсимаб, этанерцепт и др.) нашли широкое применение в лечении различных иммуновоспалительных заболеваний, в том числе ревматоидного артрита, болезни Крона, псориаза, анкилозирующего спондилита. Можно предположить, что противовоспалительные свойства пентоксифиллина определяют его защитное действие на различные ткани, в том числе на головной и спинной мозг в условиях острой ишемии [14, 15].

Результаты экспериментальных исследований показывают, что применение пентоксифиллина вызывает целый ряд сложных реакций в мозге. Так, внутривенное введение крысам препарата в дозе от 50 до 200 мг/кг в течение 6 сут приводило к достоверному уменьшению выраженности действия глутамата, введенного в токсических дозах [16]. Положительный эффект пентоксифиллина характеризовался улучшением результатов пробы с водным лабиринтом, а также повышением содержания в нейронах гиппокампа цАМФ, концентрация которого резко снижалась при введении глутамата. В опытах на крысах введение пентоксифиллина (40–150 мг/кг) сопровождалось достоверным уменьшением зоны инфаркта мозга [17]. По мнению авторов, указанные эффекты могут быть обусловлены угнетением выработки ФНО- α и тромбоцит-активирующего фактора, которые активно участвуют в развитии воспалительного повреждения тканей при церебральной ишемии. Интересно, что уменьшение экспрессии ФНО- α при введении пентоксифиллина наблюдается не только в условиях экспериментальной ишемии, но и при тяжелой черепно-мозговой травме у крыс [18]. Авторы отметили достоверное снижение концентрации ФНО- α , которое сопровождалось существенным уменьшением степени отека головного мозга. Послед-

ний является одной из основных причин смерти больных как с острой церебральной ишемией, так и с травматическим поражением мозга, поэтому способность пентоксифиллина уменьшать выраженность отека имеет важное значение и нуждается в изучении в клинических условиях.

Интересные данные были получены у 39 больных, которым проводилось аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения ($n = 39$) [19]. Однократное предоперационное введение пентоксифиллина по 5 мг/кг сопровождалось значительным угнетением экспрессии ФНО- α и С-реактивного белка. У пациентов основной группы отмечено более раннее восстановление спонтанного дыхания и достоверное снижение сроков пребывания в реанимационном блоке.

По данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, у 64 пациентов применение пентоксифиллина в дозе 400 мг/сут в течение 6 мес привело не только к уменьшению выраженности воспалительного ответа в виде снижения концентрации ФНО- α и С-реактивного белка, но и к повышению содержания противовоспалительных медиаторов (в частности интерлейкина-10) [20]. Эти данные представляют большой интерес с точки зрения современных представлений о взаимосвязи между стенозирующим атеросклерозом и процессами воспаления, эндотелиальной дисфункцией и перспективные для дальнейшего изучения.

Клиническое применение

Пентоксифиллин на протяжении многих лет широко применяется для лечения различных заболеваний сосудистой системы, в частности перемежающейся хромоты у пациентов с поражением сосудов нижних конечностей. Установлена эффективность препарата в лечении венозных язв на нижних конечностях, которые иногда заживают очень медленно. Для лечения венозной недостаточности широко применяют компрессию, однако она возможна не во всех случаях. По данным метаанализа одиннадцати контролируемых исследований, в которых пентоксифиллин сравнивали с плацебо или отсутствием лечения (\pm компрессия), применение активного препарата способствовало более быстрому заживлению язв или значительному улучшению (отношение шансов — 1,70; 95% доверительный интервал — 1,30–2,24) [21]. Более высокая эффективность пентоксифиллина не зависела от проведения компрессии. По мнению авторов метаанализа, выполненного экспертами Cochrane Collaboration, пентоксифиллин может служить дополнением к компрессии нижних конечностей при лечении венозных язв и эффективен при отсутствии компрессии.

В последние годы представляют интерес новые сферы применения пентоксифиллина. Например, отмечается положительный опыт применения этого препарата при остром алкогольном гепатите [22]. Обсуждается возможность назначения пентоксифиллина при лечении диабетической нефропатии [23].



В непродолжительных исследованиях лечение пентоксифиллином приводило к уменьшению протеинурии и микроальбуминурии у больных СД. В сравнительном исследовании пентоксифиллин не уступал каптоприлу по влиянию на микроальбуминурию у больных СД 2-го типа, не страдающих АГ. Полученные данные обосновывают проведение более длительных исследований для изучения эффективности пентоксифиллина в лечении диабетической нефропатии и профилактике развития хронической почечной недостаточности.

Широкое применение пентоксифиллин получил в лечении пациентов с различными формами хронических расстройств мозгового кровообращения (ДЭ). М. Sha и соавторы провели метаанализ двадцати рандомизированных контролируемых двойных слепых исследований у больных с сосудистыми когнитивными расстройствами [24]. Проведенные исследования позволили установить положительный эффект препарата, причем выраженность и достоверность отличий возрасли при использовании более жестких критериев диагностики сосудистой деменции.

С целью уточнения эффективности применения пентоксифиллина у больных с хроническими расстройствами мозгового кровообращения в амбулаторно-поликлинической сети Москвы было проведено исследование 55 больных с последствиями неинвалидирующего инсульта, получавших пентоксифиллин-ретард по 1200 мг/сут [25]. До и после лечения выполняли стандартное комплексное обследование с использованием неврологических и нейропсихологических оценочных шкал и определяли реологические свойства крови. Неврологический статус оценивали с помощью шкал Бартель и Маттью, краткого опросника оценки психических функций (MMSE), шкалы депрессии Бека и теста Векслера. Лечение пентоксифиллином привело к улучшению ряда неврологических показателей, в частности было отмечено достоверное повышение показателей MMSE. Улучшение памяти, внимания, других когнитивных функций, особенно у лиц пожилого возраста, при лечении пентоксифиллином наблюдали и другие авторы [26]. Наиболее выраженный эффект пентоксифиллина при хронических расстройствах мозгового кровообращения, заключающийся в замедлении прогрессирования когнитивных нарушений, наблюдался у пациентов с мультиинфарктной деменцией, но не с другими ее типами [27].

В европейском двойном слепом плацебо-контролируемом параллельном многоцентровом исследовании эффективность пентоксифиллина изучалась у 289 пациентов с мультиинфарктной деменцией [28]. Лечение пентоксифиллином по 400 мг 3 раза в сутки или плацебо продолжали в течение 9 мес. Для оценки эффективности терапии применяли различные оценочные шкалы (GBS, SCAG, MMSE и др.). По сравнению с плацебо лечение пентоксифиллином привело к статистически значимому улучшению индекса по шкале GBS ($p = 0,028$). Положительные результаты были получены и по другим шкалам, отражающим интеллектуальную и когнитивную функции.

Заключение

Пентоксифиллин (Трентал) обладает различными механизмами действия, в частности вызывает расширение сосудов, улучшает реологические свойства крови, обладает иммуномодулирующим эффектом, подавляет экспрессию ФНО- α и других противовоспалительных медиаторов.

Механизмы действия пентоксифиллина при цереброваскулярных заболеваниях Увеличение церебрального кровотока (при отсутствии синдрома обкрадывания)

- Улучшение микроциркуляции
- Увеличение деформируемости и снижение агрегации эритроцитов
- Снижение агрегации тромбоцитов
- Снижение вязкости цельной крови

Противовоспалительное и иммуномодулирующее действие

- Подавление активности циркулирующих мононуклеаров, нейтрофилов и Т-лимфоцитов
- Снижение синтеза провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α

Благодаря этому пентоксифиллин нашел широкое применение для лечения нарушений периферического кровообращения атеросклеротического генеза (например перемежающейся хромоты), нарушений кровообращения в сетчатке и сосудистой оболочке глаза, дегенеративных изменений на фоне патологии сосудов внутреннего уха и снижения слуха. В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях подтверждена высокая эффективность препарата для лечения острых и хронических цереброваскулярных расстройств. При этих состояниях пентоксифиллин оказывал благоприятное влияние на нарушения концентрации внимания, когнитивную функцию и память, уменьшал головокружения. Пентоксифиллин характеризуется хорошей переносимостью. Нежелательные явления (сердцебиение, приливы, слабость) обычно не резко выражены и не требуют прекращения лечения.

Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. и др. Эпидемиология инсульта в России // Консилиум медикум. — 2003; специальный выпуск: 5–7.
2. Камчатнов П.Р., Радыш Б.Б., Глушков К.С., Чуగుнов А.В. Хронические цереброваскулярные расстройства — современные подходы к лечению // Рус. мед. журн. — 2008; 16 (5): 358–361.
3. Ward A., Clissold S. Pentoxifylline: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy // Drugs. — 1987; 34: 50–97.
4. Муравьев А.В., Чучканов Ф.А., Тихомирова И.А. и др. Сравнительная гемореологическая эффективность Трентала и его генерических копий // Клин. фармакол. тер. — 2005; 14 (5): 32–34.
5. Hartmann A., Tsuda Y. A controlled study on the effect of pentoxifylline and an ergot alkaloid derivative on regional cerebral blood flow in patients with chronic cerebrovascular disease // Angiology. — 1988; 39: 449–457.
6. Hartmann A. Cerebral blood flow in patients with cerebrovascular disorders: Study with pentoxifylline // Ric. Clin. Lab. — 1981; 2: 243–246.



7. Hartmann A. Effect of pentoxifylline on regional cerebral blood flow in patients with cerebral vascular disorders // Eur. Neurol. — 1983; 22 (Suppl.): 108–115.
8. Passero S., Nardini M., Battistini N. Effect of pentoxifylline on cerebral blood flow in patients with chronic cerebrovascular disease // Intern. Med. Res. — 1981; 9: 211–214.
9. Bowton D., Stump D., Prough D. et al. Pentoxifylline increases cerebral blood flow in patients with cerebrovascular disease // Stroke. — 1989; 20 (12): 1662–1666.
10. Kruuse C., Jacobsen T., Thomsen L. et al. Effects of the non-selective phosphodiesterase inhibitor pentoxifylline on regional cerebral blood flow and large arteries in healthy subjects // Eur. J. Neurol. — 2000; 7 (6): 629–638.
11. Samardzic T., Jankovic V., Stosic-Grujicic S. et al. Pentoxifylline inhibits the synthesis and IFN-gamma-inducing activity of IL-18 // Clin. Exp. Immunol. — 2001; 124: 274–281.
12. Laurat E., Poirier B., Tupin E. et al. In vivo downregulation of T helper cell 1 immune responses reduces atherogenesis in apolipoprotein E-knockout mice // Circulation. — 2001; 104: 197–202.
13. Tilg H., Eibl B., Pichl M. et al. Immune response modulation by pentoxifylline in vitro // Transplantation. — 1993; 56 (1): 196–201.
14. Lindsberg P., Grau A. Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke // Stroke. — 2003; 34: 2518–2532.
15. Savas S., Delibas N., Savas C. et al. Pentoxifylline reduces biochemical markers of ischemia–reperfusion induced spinal cord injury in rabbits // Spinal Cord. — 2002; 40: 224–229.
16. Cunha G., Bezerra P., Saldanha M. et al. Pentoxifylline improves learning and memory in glutamate-lesioned rats // Pharmacol. Biochem. Behav. — 2000; 66 (4): 687–694.
17. Eun B., Liu X., Barks J. Pentoxifylline attenuates hypoxic-ischemic brain injury in immature rats // Pediatr. Res. — 2000; 47 (1): 73–78.
18. Shohami E., Bass R., Wallach D. Inhibition of tumor necrosis factor alpha (TNFalpha) activity in rat brain is associated with cerebroprotection after closed head injury // J. Cereb. Blood Flow Metab. — 1996; 16 (3): 378–384.
19. Heinze H., Rosemann C., Weber C. et al. A single prophylactic dose of pentoxifylline reduces high dependency unit time in cardiac surgery — a prospective randomized and controlled study // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2007; 32 (1): 83–89.
20. Fernandes J., de Oliveira R., Mamoni R. et al. Pentoxifylline reduces pro-inflammatory and increases anti-inflammatory activity in patients with coronary artery disease — a randomized placebo-controlled study // Atherosclerosis. — 2008; 196 (1): 434–442.
21. Jull A., Arroll B., Parag V. et al. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers // Cochrane Database Syst. Rev. — 2007; 18 (3): CD001733.
22. Barve A., Khan R., Marsano L. et al. Treatment of alcoholic liver disease // Ann. Hepatol. — 2008; 7 (1): 5–15.
23. Rodriguez-Morin M., Guerrero-Romero F. Efficacy of pentoxifylline in the management of microalbuminuria in patients with diabetes // Curr. Diabetes Rev. — 2008; 4 (1): 55–62.
24. Sha M., Callahan C. The efficacy of pentoxifylline in the treatment of vascular dementia: a systematic review // Alzheimer Dis. Assoc. Disord. — 2003; 17: 46–54.
25. Бойко А.Н., Камчатнов П.Р., Чугунов А.В. и др. Коррекция реологических свойств крови — патогенетический подход к лечению больных с вертебрально-базиллярной недостаточностью // Врач. — 2005; 6: 45–49.
26. Parnetti L., Ciuffetti G., Senin U. Chronic cerebrovascular disorders: hemorheological and psychobehavioral aspects // Gerontology. — 1986; 32: 228–234.
27. Roman G. Perspectives in the treatment of vascular dementia // Drugs Today. — 2000; 36: 641–653.
28. European Pentoxifylline Multi-Infarct Dementia Study // Eur. Neurol. — 1996; 36 (5): 315–321.

*Статья печатается в сокращении.
Впервые опубликована в журнале «Русский
медицинский журнал», 2010 г., том 18, № 2.*

**ДУ «Науково-практичний медичний центр
дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України»
запрошує вас взяти участь у роботі**

АНОНС

**5-го УКРАЇНСЬКОГО ФОРУМУ ВРОДЖЕНИХ ВАД СЕРЦЯ
з міжнародною участю**

«GUCH — дорослі з вродженими вадами серця»,

який відбудеться у м. Києві 22–23 вересня 2011 року,
згідно з Реєстром проведення з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій
і наукових семінарів на 2011 рік

Пріоритетні програмні питання

- Організація допомоги дорослим з вродженими вадами серця
 - Підготовка спеціалістів — хірургів та кардіологів
 - Віддалені результати хірургічної корекції вроджених вад серця
 - Соціальна та фізична адаптація у дорослих зі складними вродженими вадами серця
 - Вагітність у оперованих та неоперованих жінок із вродженими вадами серця
- Будуть проведені клінічні розбори хворих за участю запрошених спеціалістів та відеотрансляції з операційних.

Місце проведення конференції:

ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України»
м. Київ, вул. Чорновола, 28/1

Оргкомітет:

01135, м. Київ, вул. Чорновола, 28/1, ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії
МОЗ України»

Тел.: (044) 284-03-11, тел./факс: (044) 284-03-11; e-mail: staff@cardiaccenter.org.ua



Современные принципы диагностики, профилактики и лечения наследственных гиперлипопротеидемий

К настоящему времени установлено, что кардиоваскулярные заболевания имеют полиэтиологическую природу, которая связана с многочисленными факторами риска [8]. Среди последних гиперлипопротеидемии занимают одно из важнейших мест [48]. Появление доказательств, касающихся наличия прямой взаимосвязи уровней общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови с показателем общей и кардиоваскулярной смертности в популяции, привело к появлению программ профилактики, направленных на предупреждение неблагоприятных клинических исходов [2, 14]. При этом наибольшее внимание уделялось вопросам диеты [12, 22, 37], повышения физической активности [35] и медикаментозным методам лечения гипердислипидемий [27, 41, 51]. Затем оказалось, что среди больных можно выявить пациентов с неадекватным, слишком выраженным или слабовыраженным, ответом на проводимое лечение (hyper- and hypo-responders) [5, 29]. Более того, по данным обсервационных исследований, содержание ХС в сыворотке крови более чем в половине случаев непосредственно связано именно с генетическими причинами [17], а не с особенностями питания или сопутствующими заболеваниями [26, 41]. Все эти факторы поддерживали представления о существовании генетической предрасположенности к развитию гиперлипопротеидемии. Действительно, развитие последней может быть обусловлено не только сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет, ожирение, нефропатия, гипотиреоз (вторичные гиперлипопротеидемии), но и генетическими причинами (первичные гиперлипопротеидемии) [9] (табл. 1). Причем фенотипические проявления подобных нарушений тесно связаны с внешними воздействиями окружающей среды [10].

Таблица 1. Этиология основных форм гиперлипопротеидемий

Тип	Первичные причины	Вторичные причины
I	Дефицит липопротеидлипазы Дефицит апо-С-II	Системная красная волчанка
IIa	Семейная гиперхолестеринемия (СГХС)	Гипотиреоз
IIb	Семейная комбинированная гиперлипидемия (СКГЛ)	Нефротический синдром, сахарный диабет, нервная анорексия
III	Семейная гиперлипопротеидемия	Гипотиреоз, сахарный диабет, абдоминальное ожирение
IV	СКГЛ Семейная гипертриглицеридемия (СГТГ)	Хроническая болезнь почек, сахарный диабет, употребление алкоголя
V	СГТГ Дефицит апо-С-II	Диуретики, β-адреноблокаторы, оральные контрацептивы

К настоящему времени описано достаточно большое количество наследственных форм нарушений липидного обмена — гиперлипопротеидемий, среди которых наиболее распространенными являются семейная дисбеталипопротеидемия (СДБЛП), семейная гиперхиломикронемия (СГХМ), гиперхолестеринемия (СГХС), полигенная гиперхолестеринемия (ПГХС), СКГЛ и СГТГ [7, 10]. В то же время биохимический дефект, лежащий в основе их проявлений, идентифицирован только для первых двух состояний [10, 19]. Более того, до сих пор не существует однозначного мнения о критериях диагностики большинства наследственных форм гиперлипопротеидемий [8, 10, 11]. В то же время в классификации гиперлипопротеидемий Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), основанной только на особенностях липидных проявлений, не учитываются другие фенотипические,

Таблица 2. Классификация гипопопротеидемий в соответствии с критериями ВОЗ

Тип	ХС плазмы крови	ХС ЛПНП	ТГ плазмы крови	Нарушения липопротеидов в сыворотке крови
I	Повышен	Снижен или нормальный	Повышен	Избыточное содержание ХМ
IIa	Повышен или нормальный	Повышен	Нормальный	Избыточное содержание ЛПНП
IIb	Повышен	Повышен	Повышен	Избыточное содержание ЛПНП и ЛПОНП
III	Повышен	Снижен или нормальный	Повышен	Избыточное содержание ремнантов ХМ и ЛППП
IV	Повышен или нормальный	Нормальный	Повышен	Избыточное содержание ЛПОНП
V	Повышен	Нормальный	Повышен	Избыточное содержание ХМ и ЛПОНП

Примечание: ТГ — триглицериды; ХМ — хиломикроны; ЛППП — липопротеиды промежуточной плотности; ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности.

генетические и биохимические различия наследственных гиперлипопротеидемий, которые важны при проведении диагностических мероприятий (табл. 2).

В этом обзоре обсуждаются современные принципы диагностики, профилактики и лечения наиболее часто отмечающихся форм наследственных гиперлипопротеидемий.

Семейная гиперхолестеринемия

СГХС связана с кодоминантно наследуемым дефектом синтеза рецепторов к ЛПНП, что приводит к угнетению деградации мелких и плотных гранул ЛПНП и существенному повышению уровня ХС в плазме крови [59]. В популяции преобладают гетерозиготные формы СГХС в соотношении 1 : 500, но в некоторых отдельных популяциях (христиане Ливана) может составлять 1 : 50, а иногда и больше. К настоящему времени уже известно о более чем 1 тыс. мутаций рецепторов ЛПНП. Пациенты с СГХС отличаются склонностью к раннему развитию атеросклероза и клинически манифестных форм сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ишемической болезни сердца (ИБС) [39]. При отсутствии лечения СГХС связывают со 100-кратным повышением риска развития ИБС у мужчин молодого возраста. В женской популяции СГХС также рассматривается как независимый фактор повышенного сердечно-сосудистого риска, однако он считается менее значимым по сравнению с таковым в мужской популяции. Так, по данным D. Marks и соавторов (2003), ИБС у женщин с СГХС развивается в среднем на 10 лет позже, чем у мужчин [39]. В настоящее время во всем мире насчитывается примерно 10 млн лиц с СГХС, из которых ежегодно 200 тыс. умирает преждевременно, преимущественно вследствие коронарных причин [59].

Молекулярный дефект, определяющий формирование СГХС, впервые описан J.L. Goldstein и соавторами (1973) [20]. Основной причиной СГХС принято считать мутацию рецептора ЛПНП, что приводит к избыточному накоплению мелких и плотных гранул последних и повышению концентрации ХС в плазме крови. Установлено, что степень редукции экспрессии рецепторов к ЛПНП устойчиво коррелирует с уровнем ХС ЛПНП, тогда как относительно фенотипических проявлений заболевания такой взаимосвя-

зи не отмечено [19]. К настоящему времени описано более 100 вариантов мутаций гена рецептора ЛПНП, которые ассоциированы с полным отсутствием рецептора на поверхности клеточной мембраны либо нарушением транспорта специфического протеина-переносчика к поверхности клетки, либо нарушением связывания ЛПНП на поверхности клеточных мембран, либо ограничением интернализации рецептора после фиксации на нем молекулы ЛПНП [19] (табл. 3).

Большую роль в нарушении связывания молекулы ЛПНП с рецептором могут играть функциональные и наследственные изменения его лиганда — апо-протеида В-100 (апо-В-100). Частота распространенности наследственного дефекта апо-В-100 в популяции сопоставима с таковой для СГХС [42].

Клинические признаки СГХС очень вариабельны, особенно это касается гетерозиготных форм заболевания (табл. 4). Вместе с тем при гомо- и гетерозиготных формах СГХС общего ХС в плазме крови может существенным образом отличаться и составлять 18,4–20,3 ммоль/л и 8,9–10,8 ммоль/л соответственно.

Не получено доказательств наличия прямой взаимосвязи между генетическими и фенотипическими проявлениями у пациентов с различными формами СГХС. Во всех случаях чаще всего выявляют высокий уровень общего ХС, ХС ЛПНП, наличие ксантом кожи и сухожилий, склонность к раннему возникновению атеросклероза любой локализации и ИБС. При этом у родственников пробанда выявляется такая же форма гиперлипопротеидемии (IIa или IIb) [57]. Вместе с тем необходимо отметить, что у пациентов с гетерозиготной формой СГХС ксантомы сухожилий хотя и являются патогномичным признаком, однако верифицируются не всегда, а частота

Таблица 3. Основные классы мутаций гена рецептора ЛПНП

Класс мутации	Синтез	Транспорт из СГР в комплекс Гольджи	Связывание с ЛПНП	Кластеризация в экзосомы
1	×	–	–	–
2	–	×	–	–
3	–	–	×	–
4	–	–	–	×

Примечание: СГР — саркоплазматический ретикулум.



Таблица 4. Диагностические критерии основных форм наследственных гиперлипопротеидемий

Диагностические признаки	Популяция	Формы гиперлипопротеидемии					
		СГХМ	СДБЛ	СГХС	ПГГХС	СКГЛ	СГТГ
Тип гиперлипопротеидемии по классификации Фредриксона	Пробанд	I	III	IIA, IIB	IIA	IIA, IIB, IV	IV, V
	Родственники	I	III	IIA, IIB	IIA	IIA, IIB, IV	IV, V
Наличие кожных ксантом	Пробанд	Нет	Нет	Присутствуют хотя бы у одного родственника	Могут быть	Могут быть	Могут быть
	Родственники	Нет	Нет	Присутствуют хотя бы у одного родственника	Нет	Нет	Нет
Наличие сухожильных ксантом	Пробанд	Нет	Нет	Присутствуют	Могут быть	Могут быть	Нет
	Родственники	Нет	Нет	Присутствуют	Нет	Нет	Нет
IV, V типы гиперлипидемии в семье	Пробанд	Нет	Нет	Нет	Нет	Могут быть	Присутствуют
	Родственники	Нет	Нет	Нет	Нет	Могут быть	Присутствуют
Тип наследования	–	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-доминантный	Полигенный	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-доминантный
Характерная популяция пациентов и их возраст	Пробанд	Дети и взрослые	Дети и взрослые	Обычно в возрасте старше 20 лет	Дети и взрослые	В возрасте старше 20 лет, иногда в детском возрасте	В возрасте старше 30 лет
Генетический дефект	Пробанд	Не известен	Не известен	Дефект ЛПНП-рецептора	Не известен	Не известен	Не известен
Биохимический маркер	Пробанд	Повышение концентрации общего ХС в плазме крови преимущественно за счет ХМ приблизительно до 10 ммоль/л	Повышение концентрации апо-В, содержащих ЛПНП > 120 мг/дл при нормальном уровне ХС ЛПНП (< 5,0 ммоль/л)	Высокий уровень общего ХС (> 220 мг/дл) и ЛПНП (155 мг/дл)	Не известен	Не установлен	Повышение соотношения ТГ/апо-В
Критерии дифференциальной диагностики	Пробанд	Клинические признаки, липидный профиль, семейный анамнез	Клинические признаки, липидный профиль, семейный анамнез	Уровень ХС ЛПНП > 95% интервала в соответствии с половой принадлежностью и возрастом; наличие ксантом сухожилий у пробанда или его родственников	Клинические признаки, семейный анамнез	Клинические признаки, семейный анамнез, сохранение соотношения ТГ/апо-В в ЛПОНП и ХС/апо-В в ЛПНП	Клинические признаки, семейный анамнез, повышение уровня ТГ в плазме крови (преимущественно в составе ХМ и ЛПОНП) при нормальной концентрации ХС ЛПНП

их выявления может зависеть от целого ряда причин. Среди последних наибольшее значение имеет возраст пациентов (табл. 5).

К настоящему времени предложены различные критерии (WHO, Dutch Lipid Clinic Network Criteria) для скрининга и последующей детальной диагностики СГХС [59]. Практически все они основаны на оценке уровня ХС ЛПНП, наличии кожных и сухожильных ксантом у пациента и его родственников, а также идентификации типа гиперлипопротеидемии в семье [11]. При этом не только пробанд, но и его родственники первой степени родства должны быть

Таблица 5. Факторы, ассоциированные с возникновением ксантом сухожилий и ИБС у пациентов с гетерозиготной формой СГХС

Характеристика	Ксантомы сухожилий	ИБС
Возраст	++	++
Мужской пол	–	++
Повышение уровня ХС ЛПНП	+	+
Снижение ХС ЛПВП	–	+
Повышение уровня ТГ	–	±

детально обследованы не лишь с целью верификации заболевания, но и для оценки кардиоваскулярного риска [16, 47]. Установлено, что именно подобный, так называемый каскадный скрининг («cascade screening») обладает наивысшим соотношением эффективности/стоимость в популяциях с повышенным риском [40]. При этом идентификация наибольшего количества случаев заболеваний в семье является основой успешной верификации диагноза, поскольку специфических биохимических маркеров СГХС до сих пор не предложено [16, 47]. Анализ частоты выявляемости мутаций гена рецептора для ЛПНП в популяции показал, что более чем в 30% случаев диагноз СГХС, основанный на фенотипических проявлениях, совсем не верифицируется [36]. С другой стороны, специфические мутации гена рецептора для ЛПНП обычно выявляются не более чем у 70% пациентов с фенотипическими признаками СГХС и у 20% лиц, у которых этот диагноз является вероятным или предположительным. С этими обстоятельствами связан отказ от проведения исследований ДНК с целью выявления изменений, специфичных для СГХС [55].

Таким образом, не этично исключать из группы лиц, у которых проведен скрининг, тех пациентов с гиперлипидемией и отягощенным семейным анамнезом, у которых не было выявлено мутации гена рецептора ЛПНП [36, 39].

Необходимо отметить, что генетический скрининг может быть менее эффективным в гетерогенной популяции, поскольку достаточно большое количество мутаций гена рецептора ЛПНП может определять широкое разнообразие клинических проявлений СГХС [36]. В связи с этим генетический скрининг может не проводиться, если диагноз СГХС установлен на основании клинических проявлений и данных семейного анамнеза [36, 39]. Вместе с тем эксперты указывают на тот факт, что во многих случаях сбор семейного анамнеза может быть затруднен вследствие не только медицинских причин, но и в связи с культурными, религиозными, традиционными и иными причинами [39, 40], что создает серьезные трудности для проведения эффективной дифференциальной диагностики СГХС [1, 58]. Наиболее сложной задачей является скрининг СГХС у детей и подростков [30, 50]. В этой возрастной популяции СГХС сохраняет свою связь с высоким кардиоваскулярным риском и преждевременным развитием ИБС, что диктует необходимость проведения скрининговых мероприятий, несмотря на все затруднения [50]. Кроме того, установлено, что модификация образа жизни в когорте детей и подростков с установленной СГХС позволяет достичь редукции уровня ХС в плазме крови более чем на 12% [30, 50]. Это достаточно важный факт, поскольку безопасность длительного применения статинов в этой возрастной группе пациентов с СГХС, несмотря на существование доказательств ее высокой гиполипидемической эффективности, до сих пор четко не установлена [3, 50]. На сегодня принято считать, что при сопоставлении

соотношения риск/польза статины при СГХС можно назначать мальчикам в возрасте старше 10 лет и девочкам после установившегося менструального цикла [30, 32]. Кроме того, у детей и подростков с СГХС необходимо принять решение о профилактике и возможном лечении артериальной гипертензии, ожирения, сахарного диабета, метаболического синдрома [39, 47, 56]. Мероприятия по проведению скрининга на предмет СГХС в детской популяции следует проводить не ранее чем в возрасте 2 лет, исключение составлять только пациенты с гомозиготной формой СГХС [11, 31, 50].

В целом профилактические и лечебные мероприятия при СГХС являются высокочастотными, но эффективными [39]. Считают, что система лечения СГХС является образцом для создания других моделей лечения наследственных заболеваний [52]. Так, модификация образа жизни, включая ограничения диеты, гиполипидемическая терапия, особенно применение статинов, позволяют существенным образом снизить кардиоваскулярный риск у пациентов с СГХС независимо от их возраста и пола [21, 23, 39, 52]. Однако несмотря на то что современное понимание патофизиологии СГХС достаточно четко определено, в более чем 80% случаев СГХС не диагностируется и, соответственно, программы профилактики не реализуются [11].

Семейная дисаполипидемия

Среди молекулярных дефектов, ассоциированных с дефицитом апо-липопротеидов, выделяют гомо- и гетерозиготные формы (табл. 6). В большинстве случаев наибольшее влияние на состав и концентрацию всех главных классов липопротеидов оказывают дефекты апо-АI [18]. Установлено, что гены, кодирующие апо-АI, апо-СIII, апо-АIV, находятся на одной хромосоме, что обуславливает частое вовлечение целого генного комплекса в процесс делеции. Большинство исследователей считают, что именно последнее обстоятельство лежит в основе манифестации такого тяжелого дефекта, как отсутствие в плазме крови ХС ЛПВП, апо-АI, апо-СIII, апо-АIV, ассоциированного с ранним развитием атеросклероза и высоким кардиоваскулярным риском [18, 25].

Необходимо отметить, что не все апо-протеиды оказывают самостоятельное влияние на уровень кардиоваскулярного риска, особенно ассоциированного с преждевременным развитием атеросклероза в семье (табл. 7). Большинство дисаполипидемий, имеющих реальное клиническое значение, связаны с нарушениями синтеза и дефектами апо-В-, апо-А- и апо-Е-протеидов. Достаточно часто трудно установить, какой именно дефект играет определяющую роль в повышении атерогенности: дисаполипидемия или гиперхолестеринемия. Так, апо-В-содержащие липопротеиды широко представлены в различных классах липопротеидов — даже в тех из них, которые традиционно не рассматриваются как атерогенные и не ассоциируются с повышением кардиоваскулярного риска (ХМ, ЛПОНП) (табл. 8). Тем не менее, гипер-апо-В-протеидемия,



Таблица 6. Молекулярные дефекты, ассоциированные с апо-протеидами

Характер дефекта	Форма	Генетический маркер	Значение		
<i>Дефицит апо-AI</i>					
Апо-AI Milano	Гетерозиготная	Замена цистеина аргинином в позиции 173	Оказывает влияние на состав и концентрацию всех классов апо-B-содержащих липопротеидов		
Апо-AI Iowa		Замена глицина аргинином в позиции 26			
Апо-AI Seattle		Делеция в позиции 146–160 в гене апо-протеида			
Дефект апо-AI	Гетерозиготная	Замена пролина аргинином в позиции 165			
Дефект апо-AI, апо-CIII, апо-AIV	Гомозиготная	Делеция генного комплекса апо-AI, апо-CIII, апо-AIV	Отсутствие в плазме крови ХС ЛПВП, апо-AI, апо-CIII, апо-AIV Низкий или субнормальный уровень ХС ЛПВП; апо-AI, апо-CIII и апо-AIV не определяются или уровень низкий		
	Гетерозиготная				
Дефект апо-AII	Гетерозиготная	Точечная мутация гена апо-AII	Не оказывает существенного влияния на уровень ЛПВП, самостоятельное значение не установлено		
Дефицит апо-AII	Гетерозиготная				
Дефект апо-B-100	Гомозиготная Гетерозиготная	Замена глутамина аргинином в позиции 3500	Идентифицирован у лиц с СГХС и ассоциирован с высоким риском развития ИБС		
Дефект апо-B-100-Hopkins	Гомозиготная	Точечная мутация, влияющая на сродство апо-B-100 к рецептору, а также модифицирующая размеры и состав апо-протеида	Ассоциирован с гиперлипопротеидемией		
	Гетерозиготная			Точечная мутация кодирующей части гена, ведущая к появлению апо-B-37	Ассоциирован с гипопопротеидемией
				Точечная мутация кодирующей части гена, ведущая к появлению апо-B-90	
Дефект апо-B	Гомозиготная	Точечная мутация кодирующей части гена, ведущая к появлению апо-B-40	Ассоциирован со снижением апо-B и ХС ЛПНП		
	Гетерозиготная				
Избыток апо-CI	Гомозиготная Гетерозиготная	Мутация гена апо-CI	Ассоциирован с повышением распространенности ИБС в популяции		
Дефект апо-CII	Гомозиготная Гетерозиготная	Мутация гена апо-CII	Самостоятельное значение не установлено		
Дефект апо-CIII	Гомозиготная Гетерозиготная	Мутация гена апо-CIII			

характеризующаяся повышением концентрации апо-B-содержащих ЛПНП > 120 мг/дл при нормальном уровне ХС ЛПНП (< 5,0 ммоль/л), ассоциируется с повышенным сердечно-сосудистым риском и преждевременным развитием атеросклероза любой локализации [25]. Интересно, что в семьях пациентов с гипер-апо-B-протеидемией отмечаются ксантомы сухожилий без значительного повышения уровня общего ХС и ХС ЛПНП в плазме крови.

В лечении семейных дисапопротеидемий наибольшее значение имеют модификация образа жизни (диета, физическая нагрузка, отказ от употребления алкоголя и курения) и медикаментозная терапия (статины, ω -3-ненасыщенные жирные кислоты) [21, 24].

Семейная комбинированная гиперлипидемия

Термин «семейная комбинированная гиперлипидемия» (familial combined hyperlipidemia) был предложен J.L. Goldstein и соавторами (1973) [20] для обозначения наследственного заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования, отличительной особенностью которого является наличие различных типов гиперлипидемий (в основном ПА, ПВ и IV) у пробанда и его родственников первой степени родства (см. табл. 4). Считается, что примерно у 15% пациентов с диагностированной ИБС в возрасте до 60 лет отмечают СКГЛ.

Попытки выявления генетического дефекта, приводящего к манифестации заболевания, оказались не вполне успешными. Так, не удалось доказать, что основной причиной возникновения СКГЛ могут быть нарушения синтеза апо-B, дефицит липопротеид-липазы, мутации комплекса генов апо-AI/апо-CIII/апо-AIV [60, 61]. Также не увенчались успехом исследования, направленные на идентификацию биохимического дефекта, позволяющего проводить дифференциальную диагностику этой формы нарушений липидного обмена с другими наследственными и приобретенными гиперлипопротеидемиями [61].

Обычно первые признаки заболевания появляются в возрасте старше 20 лет, хотя в некоторых случаях они могут проявляться и в более раннем возрасте [13]. Частота выявляемости СКГЛ в популяции составляет от 0,5 до 5%, а среди пациентов с диагностированной ИБС в пожилом и старческом возрасте — даже до 20% [32].

При СКГЛ наблюдается существенное повышение содержания апо-B-100 в плазме крови, а также в ЛПНП и ЛНОНП, что связано с селективным повышением синтеза этого апо-протеида [61]. Необходимо отметить, что при этой форме наследственной гиперлипидемии наблюдается повышение содержания в плазме крови обогащенных ТГ ЛПОНП, но в несколько меньшей степени, чем это обычно выражено при СГТГ. Кроме того, при СКГЛ пропорция ЛПОНП,

Таблица 7. Влияние основных апо-протеидов на липидный профиль*

Тип апо-протеида	Полиморфизм	Предполагаемая функция	Клиническое значение
Апо-АI	Имеется: А1, А2, А3, А4, наследуется кодоминантно	Активация ЛХАТ, акцепция ХС из клеток, структурный компонент ЛПВП	Дефицит связан с ранним развитием атеросклероза, высокой частотой манифестации ИБС
Апо-АII	Нет	Модификация состава ЛПНП, структурный компонент ЛПВП	Самостоятельное значение не установлено
Апо-АIII	Нет		
Апо-АIV	Имеется	Активация ЛХАТ, акцепция ХС из клеток, модификация состава ЛПНП, ЛПВП, ЛПОНП, модуляция уровня ТГ	Полиморфизм может быть связан с кардиоваскулярным риском, развитием атеросклероза
Апо-В-100	Имеется: апо-Вс, апо-Вg	Модификация состава ЛПНП, транспорт ХС, структурный компонент ЛПНП, ЛПОНП, ЛППП	Ассоциирован с ранним развитием атеросклероза, высокой частотой манифестации ИБС
Апо-В-48	Нет	Структурный компонент ХМ	Самостоятельное значение не установлено, описаны антиатерогенные качества
Апо-СI	Нет	Активирует ЛХАТ, структурный компонент ЛПВП и обогащенных ТГ липопротеидов	Высокая концентрация ассоциируется с ранним развитием ИБС в семье
Апо-СII	Нет	Активирует ЛХАТ, структурный компонент ЛПВП и обогащенных ТГ липопротеидов	Самостоятельное значение не установлено
Апо-СIII	Нет	Ингибирование ЛХАТ, структурный компонент ЛПВП и обогащенных ТГ липопротеидов	Дефицит или отсутствие приводит к гипотриглицеридемии, самостоятельное значение не установлено
Апо-Е	Имеется: Е1, Е2, Е3, Е4; наследуется кодоминантно	Модулирует катаболизм ТГ, ЛПОНП, лишенных ремнантов ХМ, активирует ЛХАТ, является лигандом для ЛПНП и рецептором для ремнантов ХМ, структурный компонент ЛПВП и обогащенных ТГ липопротеидов	Наследуемая детерминанта содержания общего ХС, ХС ЛПНП, маркер риска ИБС. Полиморфизм апо-Е (от Е1 к Е4) является независимым маркером кардиоваскулярного риска
Апо-Д	Нет	Представитель семейства липокалинов, содержит сайт связывания с короткими гидрофобными лигандами	Возможно участвует в обратном транспорте ХС
Апо-Ф	Нет	Ингибирует транспорт липидов	Участвует в регуляции активности протеида, транспортирующего эстерифицированный ХС
Апо-Н	Нет	Четко не установлена	?
Апо-Л	Нет	Структурный компонент преимущественно ЛПВП	Участвует в регуляции уровня ТГ и ХС
Апо-М	Нет	Структурный компонент преимущественно ЛПВП	Интегральный протеид, модулирующий уровень ХС ЛПНП и ХС ЛПВП, обладает антиатерогенным потенциалом

Примечания: *по данным М.К. О'Бryan, L.M. Foulds, J.F. Cannon et al., 2004; В. Dahlback, 2006; А.М. Shiflett, J.R. Bishop, А. Pahwa, S.L. Hajduk, 2005; J.P. Segrest, М.К. Jones, Н. De Loof et al., 2001; S.E. Nissen, Т. Tsunoda, Е.М. Tuzcu et al., 2003; J. Boren, U. Ekstrom, В. Agren et al., 2001; P.J. Barter, K.A. Rye, 2006; ЛХАТ — лецитин-холестерин-ацилтрансфераза.

метаболизирующихся в ЛПНП, обычно нормальная, тогда как для СГТГ присущий субнормальный уровень этого соотношения. При этом молекулы ЛПНП и ЛПОНП, в которых преобладают мелкие, тяжелые гранулы липопротеидов, у пациентов с СКГЛ содержат достоверно меньшее количество ХС и фосфоли-

пидов, чем у здоровых лиц. В связи с этим у больных с диагностированной СКГЛ часто можно наблюдать сохранение соотношения ТГ/апо-В в ЛПОНП и ХС/апо-В в ЛПНП.

Традиционно используемые ограничения диеты и модификация образа жизни при СКГЛ обычно имеют ограниченный гиполипидемический потенциал. Применение монотерапии фибратами и производными никотиновой кислоты дополнительно к программам модификации образа жизни оказывают достаточно мощное влияние на уровни ТГ в плазме крови, не влияя на концентрацию ХС ЛПНП и апо-В-100. В связи с этим в настоящее время наиболее предпочтительной терапевтической стратегией принято считать назначение комбинации статина и фибрата при постоянном мониторинге соотношения риск/польза.

Полигенная гиперхолестеринемия

ПГГХС является одним из наиболее часто отмечающихся наследственных нарушений липидного обмена, биохимический маркер которого до сих пор

Таблица 8. Концентрация и атерогенность апо-В-содержащих-липопротеидов в плазме крови (модифицирована из работы S. Marcovina, С. J. Packard (2006))

Липопротеид	Концентрация апо-В (мг/дл)	Атерогенность
ХМ	< 0,5	?
Ремнанты ХМ	1–2	++
ЛПОНП	5,0	+
Ремнанты ЛПОНП	2,0–5,0	+++
ЛППП	15,0	+++
ЛПНП	60,0	+++
Липопротеид (а)	5,0	+



не определен. Для этого заболевания характерны полигенный тип наследования, отсутствие специфических клинических симптомов, связь с характером питания, уровнем физической активности и наличием сопутствующих заболеваний (см. табл. 4).

Распространенность ПГГХС в популяции и среди пациентов с документированной ИБС может достигать 14% и более. Возможно, что распространенность ПГГХС среди пациентов с семейной гиперлипидемией существенно выше, чем считалось ранее. Диагностика этого состояния достаточно трудна и, как правило, основывается на клинических симптомах и исключении других форм семейных гиперлипидемий, особенно связанных с бимодальным распределением содержания ХС у пробанда и его ближайших родственников (см. табл. 4). Необходимо отметить, что ПГГХС также рассматривается как одна из составляющих высокого кардиоваскулярного риска и ассоциируется с ранним развитием атеросклероза.

Наиболее эффективными гиполипидемическими вмешательствами у этих пациентов, кроме традиционных немедикаментозных способов лечения, является применение статинов. Последние зарекомендовали себя как достаточно эффективные и безопасные средства для адекватного контроля кардиоваскулярного риска и улучшения ближайшего и отдаленного прогноза [43].

Семейная гипертриглицеридемия

СГТГ представляет собой нарушение липидного обмена с аутосомно-доминантным типом наследования, при котором у пробанда и его ближайших родственников выявляется значительное повышение уровня ТГ в плазме крови (преимущественно в составе ХМ и ЛПОНП) при нормальной концентрации ХС ЛПВП (см. табл. 4). Причем снижение уровня ХС ЛПВП выявляют не всегда. Таким образом, с формальной точки зрения, у таких пациентов чаще всего отмечают гиперлипидемии I, IV и V типов по классификации Фредриксона (см. табл. 4). Наиболее часто заболевание манифестирует в возрасте 30 лет и старше [25]. Распространенность в общей популяции широко варьирует от 1% (в когорте мужчин молодого возраста) до 8% (у пациентов с ИБС пожилого и старческого возраста). В последнее время отмечается возрождение интереса исследователей к различным формам гипертриглицеридемий [34], поскольку ранее их самостоятельное значение относительно влияния на уровень кардиоваскулярного риска ставилось под серьезное сомнение [28, 46]. К настоящему времени установлено, что манифестация СГТГ может быть связана с рядом биохимических нарушений, таких как дефицит липопротеидлипазы или печеночной липазы, а также с наличием ингибитора липопротеидлипазы. Однако генетический дефект, лежащий в основе манифестации СГТГ пока выявить не удалось. Наиболее приемлемым, с клинической точки зрения, биохимическим маркером, позволяющим проводить скрининг,

является повышение соотношения ТГ/апо-В. Тем не менее, диагноз СГТГ, даже после детального обследования родственников пробанда первой степени родства, часто остается предположительным [46].

В качестве основы для проведения гиполипидемических мероприятий рассматриваются ограничения диеты, физическая нагрузка, модификация образа жизни и медикаментозная терапия (фибраты, препараты никотиновой кислоты, ω -3-ненасыщенные жирные кислоты) [24, 43, 49].

Семейная гиперхиломикронемия

СГХМ ассоциирована с аккумуляцией в плазме крови ХМ и ремнантов ЛПОНП (см. табл. 4). При этом молекулы ЛПНП содержат преимущественно апо-Е3 или апо-Е4 в различных соотношениях. Генетическим дефектом, опосредующим появление подобного фенотипа, является замена аргинина на цистеин в аминокислотной позиции 112 гена, кодирующего синтез апо-Е3. У большинства пациентов отмечают гомозиготную форму, определяющую преимущественный синтез апо-Е3, или гетерозиготные формы, ассоциированные с фенотипом апо-Е2/апо-Е3 или апо-Е3/апо-Е4. При этой форме наследственной гиперлипидемии отмечается также сниженный клиренс ремнантов ЛПОНП и ХМ. Биохимическим маркером для дифференциальной диагностики является повышение концентрации общего ХС в плазме крови преимущественно за счет ХМ приблизительно до 10 ммоль/л. Иногда у пробанда и родственников, преимущественно при гомозиготных формах, выявляют кожные ксантомы и *arcus senilis*. Несмотря на то что СГХМ ассоциируется с повышением концентрации в плазме крови потенциально не- или малоатерогенных фракций липопротеидов, в этой когорте пациентов кардиоваскулярный риск обычно несколько выше, чем в общей популяции. Вместе с тем риск развития ИБС ниже, чем при СГХС, СКГЛ, ПГГХС, и выше, чем при СГТГ. Лечение состоит в модификации образа жизни и назначении секвестрантов желчных кислот [43].

Таким образом, необходимо отметить, что в современной клинической практике наследственные нарушения липидного обмена не являются редкостью и требуют настойчивой верификации. Вместе с тем ограниченные возможности скрининга преимущественно обусловлены отсутствием высокоспецифичных биохимических маркеров, что справедливо для большинства наследственных форм гиперлипидемий. С другой стороны, большинство последних могут быть хотя бы заподозрены, а иногда и четко верифицированы при адекватном анализе семейного анамнеза и клинической картины. Возможно, в будущем у практикующего врача будет больше возможностей для качественной диагностики наследственных гиперлипидемий.

Список литературы находится в редакции.



АНОНС

Національна академія медичних наук України
 Міністерство охорони здоров'я України
 Асоціація кардіологів України
 Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України
 Робоча група з невідкладної кардіології Асоціації кардіологів України
 Науково-практична конференція

Невідкладні стани в кардіології: гостра серцева недостатність

2–3 червня 2011 року, м. Київ

Основні науково-практичні напрямки конференції

- Епідеміологія, діагностика і лікування гострої серцевої недостатності
 - Патофізіологічні механізми на тлі різних клінічних і гемодинамічних станів
 - Стратегія і тактика ведення хворого, що впливає на поліпшення прогнозу захворювання
 - Упровадження міжнародних стандартів і рекомендацій у практику охорони здоров'я України
 - Ведення хворих після стабілізації гострого стану, включаючи фармакотерапію, хірургічне лікування, електрокардіостимуляцію (ресинхронізацію) та імплантацію кардіовертерів-дефібриляторів
- Програмою конференції передбачені лекції, наукові доповіді, круглі столи, дискусії.

Місце проведення: «Президент Готель» (конгрес-хол), вул. Госпітальна, 12. **Проїзд:** метро «Палац Спорту», «Кловська».

Відкриття конференції відбудеться 2 червня о 9 год. **Реєстрація учасників** у конгрес-холі «Президент Готель» з 8 год 30 хв.

Оргкомітет: ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України.
 Тел./факс: (044) 249-70-03, 275-66-22; e-mail: stragh@bigmir.net

АНОНС

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас принять участие в работе
 реестровой научно-практической конференции с международным участием

«Сахарный диабет как междисциплинарная проблема: стандарты диагностики и лечения с позиции доказательности»,

которая состоится 16 сентября 2011 года в городе Харькове.

Конференция предполагает рассмотреть актуальные вопросы и инновационные технологии в диагностике и лечении сахарного диабета, а также сочетанной патологии органов и систем.

Особое внимание будет уделено вопросам метаболических нарушений при сочетанной патологии, осложнениям сахарного диабета, рациональной диетотерапии и профилактики сахарного диабета.

В работе конференции примут участие ведущие специалисты-эндокринологи, гастроэнтерологи, кардиологи, нефрологи, пульмонологи.

В конференции планируется участие 180 делегатов из города Харькова и Харьковской области, 52 делегата из городов Украины, России, Белоруссии, Польши, Чехии. В рамках конференции будет проведен сателитный симпозиум, всем участникам будут выданы сертификаты.

Место проведения конференции: г. Харьков, просп. Ленина, 4, Харьковский национальный медицинский университет.

Оргкомитет конференции:

Журавлёва Лариса Владимировна, профессор, зав. кафедрой внутренней медицины № 3,
 тел./факс: (057) 705-66-59 (раб.), e-mail: l.zhuravlyova@mail.ru;

Бобронникова Леся Романовна, профессор кафедры внутренней медицины № 3,
 тел.: (050) 633-34-33, e-mail: L.bobronnikova@mail.ru

Кафедра внутренней медицины № 3 Харьковского национального медицинского университета





В.П. Панченко, Н.Ф. Туник, В.С. Глухов, А.И. Руденко, Ю.В. Розуменко, Л.И. Помазанская,
Никопольская центральная районная больница

Опыт проведения тромболитической терапии при остром инфаркте миокарда в условиях центральной районной больницы

Согласно действующему «Протоколу надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом з елевацією ST (інфарктом міокарда з зубцем Q)», утвердженому Приказом Міністерства здравоохоронення України № 436 від 03.07.2006 г., проведення тромболізу є обов'язковим при відсутності протипоказань, в частині, якщо проведення лікування можливо в період «терапевтичного вікна». К сожалению, этот пункт Протокола выполняется лишь в небольшом количестве случаев инфаркта миокарда (ИМ). По данным статистики этот показатель составляет около 3%.

Такой низкий процент можно объяснить недостаточной осведомленностью участковых врачей и персонала медицинской скорой помощи о современных методиках лечения ИМ, что приводит к отсроченной госпитализации больных в стационар, страхом врачей в плане развития осложнений при проведении тромболізу, высокой стоимостью современных тромболітических препаратов, низкой информированностью населения.

Данная проблема когда-то была актуальна и для нас, но энтузиазм и желание начинать новое дело помогли нам преодолеть эти трудности. Вначале были проведены образовательные семинары с участковыми терапевтами, фельдшерами фельдшерско-акушерских пунктов и скорой помощи, где подчеркивалась необходимость как можно более ранней госпитализации в стационар пациентов с острым коронарным синдромом, стенокардией, подозрением на острый ИМ. Разъяснен патогенез ИМ и механизм действия тромболітических препаратов, их эффективность и от-

носительная безопасность. Кроме того, обсуждались отдаленные последствия ИМ: постинфарктная стенокардия, необходимость последующего стентирования, вероятность формирования аневризмы сердца и развития сердечной недостаточности. Подчеркивалась экономическая целесообразность проведения тромболітической терапии: более раннее возобновление трудоспособности и снижение инвалидизации. Кажущаяся на первый взгляд высокая стоимость тромболітических препаратов в результате приводила к меньшим общим затратам на лечение.

Параллельно в местных средствах массовой информации проводилась санитарно-просветительская работа с населением. Жителей района нацеливали на как можно раннее обращение за медицинской помощью при болях за грудиной, информировали о наличии у медицинских работников препаратов, которые способны радикально влиять на течение ИМ, а также уменьшать тяжесть заболевания.

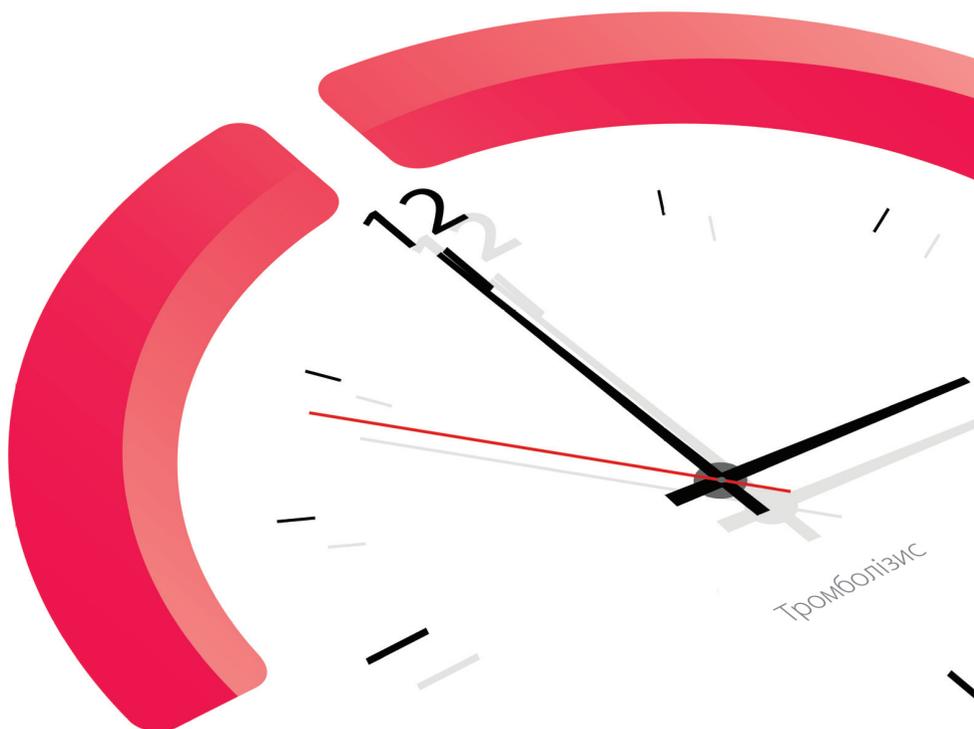
Проанализировав методики введения препаратов для тромболітической терапии, их эффективность, длительность терапевтического окна и стоимость, был выбран препарат **национального фармацевтического производителя — Фармакиназа® (стрептокиназа, Фармак)**.

Почему мы выбрали именно этот препарат?

Анализ данных литературы, инструкций по применению тромболітических препаратов, имеющихся на украинском рынке показал, что терапевтическое окно (время после развития ИМ, в течение которого препарат эффективен) колеблется от 90 мин у тенекеплазы до 3 ч у альтеплазы. При протяженности района более 70 км госпитализировать больного в стационар в эти

Час швидких рішень!

Фармак®



Фармакіназа® – препарат вибору для тромболітичної терапії!

Увага! До відома лікарів

Державний фармакологічний центр МОЗ України повідомляє, що Наказом МОЗ України від 21.09.2009 р. №680 затверджено зміни до Інструкції для медичного застосування на лікарський засіб

Фармакіназа®

**Препарат застосовується в умовах стаціонару,
а також на догоспітальному етапі
лікарем спеціалізованої бригади швидкої медичної
допомоги з обов'язковою наступною
госпіталізацією хворого у спеціалізоване відділення
стаціонару**

Реєстраційний номер: UA/5935/01/02.

Виробник: ВАТ "Фармак", м. Київ, вул. Фрунзе, 63
0 (44) 239 19 44

www.farmak.ua



сроки нереально. Кроме того, стоимость препаратов превышала финансовые возможности центральной районной больницы. Терапевтическое окно препарата **Фармакиназа®** (Фармак), согласно Инструкции по медицинскому применению, данным литературы и собственным наблюдениям, составляет > 10 ч.

Методика проведения тромболитической терапии унифицирована, что отражено в соответствующих протоколах, где также содержатся данные о пациенте, отсутствии абсолютных противопоказаний к проведению этого вида терапии и информированное согласие на проведение вмешательства.

Всего за 1,5 года нами проведено 17 вмешательств, что составляет 35% больных с ИМ, которые были госпитализированы в отделение анестезиологии и интенсивной терапии (ОАИТ). Тромболитическая терапия проводилась как больным с неосложненным, так и с осложненным ИМ. Среднее время от момента появления симптомов до госпитализации в стационар колебалось от 3,5 до 10 ч. Тромболитическую терапию проводили через 20–50 мин с момента поступления в приемное отделение. Оценка эффективности тромболитической терапии проводилась по таким признакам: уменьшение или прекращение боли, появление реперфузионных аритмий, уменьшение элевации сегмента *ST* > 50% от исходного, уменьшение или исчезновение зубца *Q*.

Эффективной реканализации (уменьшения элевации сегмента *ST* > 50% от исходного, уменьшения или исчезновения зубца *Q*) удалось достичь у 14 пациентов (82%). У всех больных изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) произошли в первые сутки, а у 3 больных (18%) — прямо на фоне введения препарата **Фармакиназа®.**

Во время проведения тромболитизиса у 12 больных (70%) отмечали прогнозируемые нефатальные нарушения ритма: желудочковую экстрасистолию — у 8 пациентов, предсердную экстрасистолию — у 2, трепетание предсердий — у 1, преходящую полную атриовентрикулярную блокаду — также у 1 пациента. **Нарушения ритма либо проходили самостоятельно, либо купировались стандартными методами лечения.**

У 2 пациентов (12%) отмечали снижение артериального давления (АД) (< 90/60 мм рт. ст.). Гемодинамика стабилизировалась после введения добутамина.

Осложнений, требующих прекращения проведения тромболитизиса, не отмечено.

У 3 больных изменений на ЭКГ, свидетельствующих о реперфузии, не регистрировали, но болевой синдром был купирован, аритмий не наблюдали.

Наш первый опыт свидетельствует о том, что препарат **Фармакиназа®** наиболее приемлем в условиях, когда госпитализация пациента в стационар не может быть выполнена быстро (большая отдаленность населенных пунктов от лечебного учреждения), оптимален в условиях центральной районной больницы, более доступен в финансовом отношении. При этом эффективность его очень высокая. Введение препа-

рата **Фармакиназа®** значительно улучшает исходы ИМ, повышает выживаемость больных, снижает инвалидизацию.

Наш опыт ведения больного от установления диагноза «острый инфаркт миокарда» на участке до проведения тромболитической терапии препаратом **Фармакиназа®** — согласно «Протоколу надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом з елевацією *ST* (інфарктом міокарда із зубцем *Q*)» подразумевает реализацию приведенного ниже алгоритма действий.

Предлагаемый алгоритм действий при установлении диагноза «острый инфаркт миокарда»:

- Выполнение ЭКГ-диагностики, установление диагноза
- Аспирин 325 мг разжевать
- Нитроглицерин 1 таблетка под язык каждые 20 мин до прекращения боли
- При сильных некупирующихся нитроглицерином болях — наркотические анальгетики
- Клопидогрел (**Тромбонет®**) 300 мг (4 таблетки по 75 мг)
- **Фленокс™** 4000 анти Ха МО (0,4) подкожно
- Госпитализация больного в стационар как можно быстрее
- Поступление больного в ОАИТ, пропуская приемное отделение, подтверждение диагноза, мониторинг витальных функций
- 1,5 млн МЕ препарата **Фармакиназа®** растворяется в 100,0 мл 0,9% раствора NaCl и вводится в виде внутривенной инфузии в течение 1 ч. При хорошей переносимости можно 250 тыс. МЕ ввести болюсно, а остальной раствор вводить внутривенно капельно в течение часа
- В случае остановки сердца не следует проводить наружный массаж (из-за угрозы перелома ребер и фатального кровотечения), а только дефибрилляцию
- Одновременное мониторирование ЭКГ, АД, дыхания, сатурации
- Коррекция нарушений ритма, АД, частоты сердечных сокращений
- После проведения тромболитической терапии назначение: препарата эноксапарина (**Фленокс™**) из расчета 0,1 мл на 10 кг массы тела — 2 раза в сутки, клопидогрела (**Тромбонет®**) — 75 мг 2 раза в сутки, аспирина — 325 мг/сут
- Назначение β-блокаторов, статинов
- Мониторирование функций, при необходимости их коррекция

Если наш опыт послужит примером хотя бы для одной больницы — это даст возможность спасти не одну жизнь и улучшить качество жизни пациентов после перенесенного ИМ.



НАША СПРАВКА

Рекомендации относительно тромболитического лечения, приведенные в Руководстве Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (2008)*

В Руководстве приводятся следующие **возможные режимы тромболитической терапии**:

- 1) стрептокиназа — 1,5 млн ЕД внутривенно в течение 30–60 мин (препарат противопоказан, если когда-либо ранее этот больной получал стрептокиназу или анистреплазу);
- 2) альтеплаза (tPA) — 15 мг внутривенно болюсно → 0,75 мг/кг массы тела в течение 30 мин → 0,5 мг/кг массы тела в течение следующих 60 мин; общая доза не должна превышать 100 мг;
- 3) ретеплаза (rPA) — 10 ЕД + 10 ЕД внутривенно болюсно с интервалом в 30 мин;
- 4) тенектеплаза (TNK-tPA) — однократный внутривенный болюс:
 - 30 мг, если масса тела пациента < 60 кг;
 - 35 мг, если масса тела пациента 60–69 кг;
 - 40 мг, если масса тела пациента 70–79 кг;
 - 45 мг, если масса тела пациента 80–89 кг;
 - 50 мг, если масса тела пациента ≥ 90 кг.

Противопоказания к проведению тромболитического лечения:

- 1) **абсолютные**:
 - в анамнезе геморрагический инсульт или инсульт неизвестной этиологии любой давности;
 - ишемический инсульт, перенесенный в ближайшие 6 мес;
 - травма или опухоль центральной нервной системы;
 - серьезная травма, перенесенная в ближайшие 3 мес, или хирургическое вмешательство;
 - желудочно-кишечное кровотечение, перенесенное в ближайший месяц;
 - проблемы геморрагического характера;
 - расслоение аорты;
 - пункции, выполненные без компрессии сосудов (например биопсия печени, люмбальная пункция);
- 2) **относительные**:
 - транзиторная ишемическая атака, перенесенная в ближайшие 6 мес;
 - прием пероральных антикоагулянтов;
 - беременность или первая неделя послеродового периода;
 - рефрактерная артериальная гипертензия (систолическое АД > 180 мм рт. ст. и/или диастолическое АД > 110 мм рт. ст.);
 - активная патология печени;
 - инфекционный эндокардит;
 - пептическая язва;
 - травматическая/длительная реанимация.

Вспомогательная фармакологическая терапия при STEMI у пациента, которому показано ЧКВ, можно применять:

- 1) **антитромбоцитарные препараты**:
 - ацетилсалициловая кислота (АСК) — I, B;

- клопидогрел (с применением нагрузочной дозы) — I, C;
- ингибиторы IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов:
 - абсиксимаб — IIa, A;
 - тирофибан — IIb, B;
 - эптифибатид — IIb, C;

2) **антикоагулянты**:

- нефракционированный гепарин (НФГ) — I, C;
- бивалирудин — IIa, B.

Не рекомендуется применение нестероидных противовоспалительных препаратов, в том числе селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (коксибов) (III, B) и фондапаринукса (III, B).

Пациенту, которому проводится тромболитическое лечение, могут быть назначены:

1) **антитромбоцитарные препараты**:

- ацетилсалициловая кислота — I, B;
- клопидогрел:
 - начиная с нагрузочной дозы, если пациент в возрасте не старше 75 лет, — I, B;
 - сразу в обычной поддерживающей дозе, если больному в возрасте старше 75 лет, — IIa, B;

2) **антикоагулянты**:

- если в качестве тромболитического препарата применяют альтеплазу, ретеплазу или тенектеплазу:
 - эноксапарин (болюс внутривенно, следующее введение подкожно через 15 мин; в возрасте старше 75 лет не применять болюс внутривенно, начинать со сниженной дозы подкожно) — I, A;
 - если эноксапарин недоступен, применяют НФГ в обычной дозе в зависимости от массы тела (болюс внутривенно, далее внутривенные инфузии; первый контроль активированного частичного тромбопластинового времени через 3 ч, далее через 6, 12 и 24 ч) — I, A;
- если в качестве тромболитического препарата применяют стрептокиназу:
 - фондапаринукс (болюс внутривенно, через 24 ч начинать обычные подкожные введения) — IIa, B;
 - или эноксапарин (болюс внутривенно, следующее введение подкожно через 15 мин; в возрасте старше 75 лет не применять болюс внутривенно, начинать со сниженной дозы подкожно) — IIa, B;
 - или НФГ в индивидуальной дозе в зависимости от массы тела (болюс внутривенно, далее внутривенные инфузии) — IIa, C.

Пациенту, которому реперфузия не может быть своевременно выполнена ни механическими, ни фармакологическими методами, следует как можно раньше назначить ацетилсалициловую кислоту (I, A), клопидогрел (I, B) и один из антикоагулянтов (НФГ, эноксапарин или фондапаринукс) (I, B).

*Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. — 2008; 29: 2909–2945.



Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, Т.Д. Бахтеева, И.А. Перуева, Л.С. Страшко, О.И. Лагуненкова, А.В. Басацкий,
Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького,
Институт неотложной и восстановительной хирургии НАМН Украины имени В.К. Гусака, г. Донецк

Синдром Бланда — Уайта — Гарланда

Синдром Бланда — Уайта — Гарланда — это врожденная патология сердца, при которой ствол левой коронарной артерии (КА) берет начало от легочной артерии, а не от аортального синуса Вальсальвы.

История

Первое наблюдение аномального отхождения левой КА от легочной артерии принадлежит Н. Brooks и датируется 1886 г. [6]. Спустя четверть века (1911 г.) особенности анатомии коронарных сосудов при данной патологии были детально исследованы А.И. Абрикосовым [8]. Позднее, в 1933 г. [4], американские кардиологи Е. Bland, Р. White и J. Garland подробно описали клинические и электрокардиографические признаки данной аномалии, в связи с чем этот синдром и был назван их именами (BWG syndrome).

Эпидемиология

Аномальное отхождение левой венечной артерии от легочного ствола является относительно редкой врожденной патологией. Порок выявляют примерно у 1 из 300 тыс. живых новорожденных; составляет 0,24–0,46% всех врожденных аномалий сердца [12]. Однако некоторые авторы [16] полагают, что эта коронарная аномалия наблюдается значительно (на порядок!) чаще, чем диагностируется и является одной из самых частых причин развития инфаркта миокарда (ИМ), сердечной недостаточности (СН) и внезапной смерти у детей первого года жизни. Она может сочетаться с другими пороками развития сердечно-сосудистой системы, такими как дефект межпредсердной или межжелудочковой перегородки, коарктация аорты, тетрада Фалло, транспозиция магистральных сосудов, открытый Боталлов проток, но чаще бывает изолированной [24].

Этиология

Эмбриогенез аномального отхождения левой КА от легочного ствола до настоящего времени неясен и остается предметом дискуссии. Не выявлено никаких факторов риска, предрасполагающих к развитию

данной патологии, нет четкой связи и с какими-либо генетическими нарушениями [15]. Существует несколько эмбриологических гипотез [3] развития этой аномалии, однако ни одна из них не объясняет, от чего зависит нормальное формирование КА в коронарных синусах аорты и каковы механизмы аномального появления устья левой КА в синусах легочной артерии.

Анатомия и гемодинамика

Левая КА, в норме отходящая от левого синуса Вальсальвы аорты, при данном пороке берет свое начало от корня легочного ствола. При этом ее дальнейший ход и ветвление, как правило, остаются нормальными [2]. Особенности коронарного кровообращения при данной патологии, прежде всего, зависят от соотношения давлений в аорте и легочной артерии.

Во внутриутробный период давление крови в легочном стволе и ее «качество» (насыщение кислородом), сравнимые с аортой, обеспечивают адекватный кровоток в аномальной левой венечной артерии и нормальное кровоснабжение миокарда [7]. После рождения ребенка давление в легочной артерии снижается и через 7–10 дней достигает обычных цифр для взрослого. В результате этого миокард, питаемый аномальной КА, начинает получать кровь под очень низким давлением, в недостаточном объеме, а ее «качество», так как она становится венозной, резко снижается [8]. Все это приводит к тяжелой ишемии миокарда, быстрому и прогрессирующему повреждению и дисфункции всей зоны сердечной мышцы, снабжаемой левой КА.

Вместе с тем, когда давление в аномальной венечной артерии снижается ниже уровня давления в правой КА, начинают формироваться дистальные межкоронарные анастомозы, и в последующем кровь в аномальную артерию начинает поступать не только из легочной артерии, но и из нормальной правой КА, отходящей от аорты [2].

Со временем, по мере нарастания числа и размера межкоронарных анастомозов, поток крови в аномальной артерии вообще меняет свое направление, возникает его сброс из коронарного русла в легочную

артерию. С одной стороны, это несколько улучшает питание миокарда в зоне аномальной левой КА, но с другой — существенно ухудшает кровоснабжение миокарда в бассейне нормальной правой венечной артерии (за счет «феномена обкрадывания»). Все это приводит к дальнейшему ишемическому повреждению миокарда и усугублению его дисфункции [10].

В настоящее время в зависимости от выраженности межкоронарных коллатералей выделяют [2] два типа данного порока: детский (инфантильный) и взрослый (хотя правильнее считать их не вариантами, а гемодинамическими фазами данного порока).

При инфантильном типе межкоронарные анастомозы развиты плохо, а симптомы коронарной патологии, миокардиальной дисфункции и СН развиваются уже на 1–2-м месяце жизни ребенка [21]. Взрослый тип аномалии характеризуется наличием гипердоминантного правого типа коронарного кровоснабжения, сильно развитой и дилатированной правой КА, коронарных и, нередко, межсистемных анастомозов (с бронхиальными и внутренними грудными артериями). Этот тип отмечается реже и наблюдается примерно в 15 % всех случаев данной патологии [10].

Естественно, коронарная гемодинамика существенно изменяется при наличии сопутствующих врожденных пороков сердца, сопровождающихся выраженной легочной гипертензией, например дефекта межжелудочковой или межпредсердной перегородки [19]. В этих случаях высокое давление в легочной артерии может поддерживать антеградный кровоток в аномальной венечной артерии, а примесь артериальной крови, поступающей через коронарные анастомозы, — достаточно высокую ее оксигенацию. В связи с этим ишемическая симптоматика стирается, возникают определенные диагностические трудности, и коронарная патология часто выявляется случайно при обследовании по поводу сопутствующего врожденного порока сердца или, к сожалению, посмертно [24].

Патологоанатомические данные

При патологоанатомическом исследовании лиц, страдавших синдромом Бланда — Гарланда — Уайта, обычно отмечают [23] увеличенное, шарообразное сердце с резко дилатированным левым желудочком и выраженным фиброэластозом его миокарда. Папиллярные мышцы сердца обычно гипертрофированы и деформированы в результате склероза. Более чем в половине случаев выявляются аневризмы переднебоковой стенки или верхушки левого желудочка (зоны, кровоснабжающиеся левой КА).

У внезапно умерших нередко выявляют свежие субэндокардиальные или трансмуральные ИМ левого желудочка [11]. Левая КА, чаще отходящая от левого синуса Вальсальвы легочной артерии, обычно гипертрофирована. Устье правой КА, находящееся в правом коронарном синусе Вальсальвы аорты, как правило, расширено. Общий ствол самой артерии и ее ветви также расширены и извиты, а на передней поверхности сердца часто видна широкая сеть межкоронарных анастомозов [3].

Клиническая картина

Клинические проявления данной коронарной аномалии зависят от многих факторов и прежде всего — от ее варианта.

При инфантильном типе синдрома первые признаки нездоровья — вялость, быстрая утомляемость, бледность кожных покровов, потливость, медленное увеличение массы тела отмечаются с первых недель или месяцев жизни ребенка. Наблюдаются частые приступы резкого беспокойства с одышкой, криком, усилением бледности и потливости [17].

Эти состояния могут провоцироваться кормлением, дефекацией, другими физическими усилиями, интеркуррентной инфекцией. Тяжелая застойная СН как следствие раннего ишемического повреждения миокарда, жизнеопасные нарушения ритма и проводимости сердца приводят к смерти большинства (90% и более) детей в течение первого года жизни [22]. Есть данные [15], что этот порок является самой частой причиной развития ИМ у детей.

Адекватные межартериальные коллатеральные пути при взрослом типе порока обеспечивают достаточное коронарное снабжение миокарда и относительно благоприятное течение заболевания [20]. Состояние таких больных длительное время может оставаться стабильным, несмотря на наличие хронической ишемии миокарда и его дисфункции. Однако с течением времени в различном возрасте (от 3 до 25 лет и позже) у больных все же появляются типичная ишемическая загрудинная боль при нагрузке или в покое и признаки СН различной степени выраженности [27].

Ишемия миокарда у таких пациентов также часто осложняется тяжелыми желудочковыми и наджелудочковыми аритмиями и блокадами [14]. Нередко первым проявлением заболевания является внезапная сердечная смерть. В редких случаях этот порок протекает настолько малосимптомно, что впервые выявляется у лиц зрелого возраста при проведении случайной электрокардиографии, плановой коронарографии или в связи с ИМ [9].

При физикальном исследовании больных с синдромом Бланда — Уайта — Гарланда часто выявляют расширение границ сердца со смещением верхушечного толчка книзу и латерально [22]. Возможно появление систолического шума митральной недостаточности, связанного с дилатацией левого желудочка или с ишемической дисфункцией папиллярных мышц [18].

Кроме того, при тщательной аускультации во втором межреберье слева у грудины можно определить продолжительный нежный систолический шум, отражающий сброс крови из левой коронарной в легочную артерию. При развитии левожелудочковой недостаточности и связанной с ней легочной гипертензии возможно появление акцента второго тона при аускультации над легочной артерией [27].

Дополнительные методы исследования

Каких-либо лабораторных тестов, подтверждающих наличие данной аномалии, нет [11]. Острое ишемическое повреждение миокарда может сопровождаться



повышением уровня специфических маркеров (миоглобина, тропонинов, МВ-фракции креатинфосфокиназы), а СН — натрийуретических пептидов [20].

При рентгенографии органов грудной клетки больные с синдромом Бланда — Уайта — Гарланда часто выявляют кардиомегалию (преимущественно за счет увеличения левых отделов сердца) и признаки застоя крови в малом круге кровообращения [23].

На электрокардиограмме (ЭКГ) характерными признаками, свидетельствующими об этой коронарной аномалии, являются наличие глубокого, расширенного зубца Q в отведениях I, aVL, V5, V6 при его отсутствии в отведениях III и aVF, блокада левой ножки пучка Гиса, «провал» амплитуды зубца R в V2–V4 с морфологией желудочкового комплекса в виде rS, QS или Qr [25]. Отмечаются также признаки гипертрофии миокарда левого желудочка и его ишемии — депрессия сегмента ST и инверсия зубца T в отведениях I, aVL, V5 и V6 (рис. 1).

При эхокардиографическом исследовании обычно выявляют снижение систолической функции левого желудочка, зоны гипо- и акинезии его миокарда. В синусах легочной артерии иногда удается визуализировать устье левой КА [11]. Часто можно выявить митральную

регургитацию, обусловленную дисфункцией папиллярных мышц или дилатацией клапанного кольца. Допплерэхокардиографически нередко регистрируется турбулентный систолодиастолический поток крови в легочный ствол через аномальную венечную артерию [20].

Наиболее точным методом диагностики синдрома является ангиография. При аортографии и селективной коронарографии определяют [25] единственную расширенную и изветвленную правую КА и ретроградное контрастирование системы левой КА со сбросом контраста в легочный ствол (рис. 2).

При левой вентрикулографии отмечают резко расширенное предсердие и желудочек, признаки митральной недостаточности различной степени выраженности [12].

Информативными методами диагностики аномального отхождения венечных артерий являются компьютерная и магнитно-резонансная томография [1]. Данные методы позволяют определить местоположение устьев венечных артерий, а также выявить сопутствующую патологию сердца и сосудов [13].

Лечение

Наличие аномального отхождения левой КА от легочного ствола является абсолютным показанием к

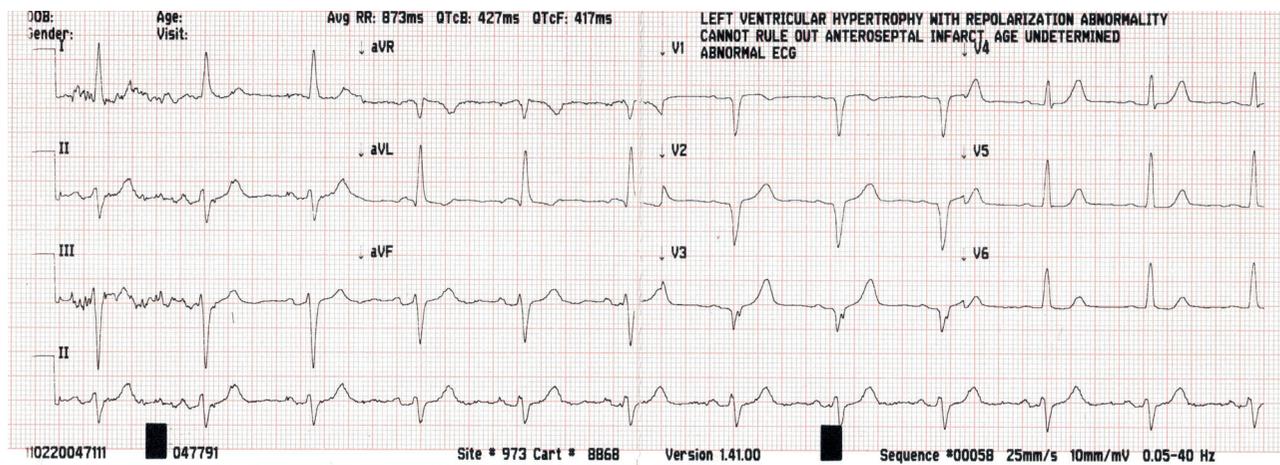


Рис. 1. ЭКГ больного П., 27 лет с синдромом Бланда — Уайта — Гарланда (собственное наблюдение)

Примечание: признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, крупноочаговые рубцовые поля в переднесепальной зоне миокарда левого желудочка.

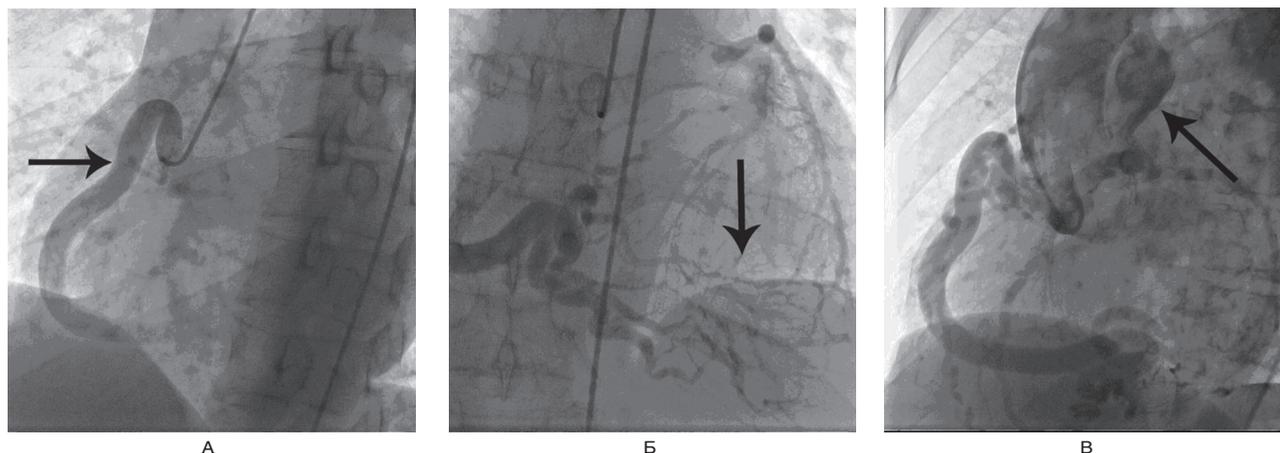


Рис. 2. Коронарограмма больного П., 27 лет с синдромом Бланда — Уайта — Гарланда (собственное наблюдение): А — расширенная и изветвленная правая КА, отходящая от аорты; Б — ретроградное контрастирование системы левой КА через анастомозы; В — сброс контраста в легочный ствол

хирургическому лечению, как при инфантильном, так и при взрослом типе порока [10]. Существует несколько способов коррекции данной аномалии, предусматривающих создание адекватной перфузии миокарда в бассейне левой КА.

Операцией выбора является прямая реимплантация левой венечной артерии в аорту, в результате чего восстанавливается нормальная система двух коронарных артерий [5]. Несколько менее эффективны шунтирование артерии с помощью внутригрудных артерий или соединение аорты и левой венечной артерии с помощью туннеля внутри легочного ствола (операция S. Takeuchi) [26].

Менее эффективной считается операция по перевязке устья левой КА, направленная на ликвидацию феномена «обкрадывания» коронарного бассейна и повышения в нем перфузионного давления. Ее проводят только в случае хорошо развитых межкоронарных коллатералей [21], так как в этой ситуации вся нагрузка по адекватному кровоснабжению миокарда ложится на нормальную правую венечную артерию.

Прогноз

Наличие данной аномалии ассоциировано со смертностью в раннем детском (при инфантильном варианте синдрома) или молодом возрасте (при взрослом его типе). При этой аномалии определенное прогностическое значение имеет тип кровоснабжения миокарда. При правом его типе течение синдрома бывает более благоприятным, чем при левом [3]. Естественно, прогноз существенно улучшается при своевременной диагностике и адекватной хирургической коррекции этого порока.

Литература

1. Бахтеева Т.Д. Возможности 64-срезовой компьютерной томографии в диагностике поражения коронарных сосудов / Т.Д. Бахтеева, Н.В. Момот, Е.М. Соловьева и др. Променева диагностика, променева терапия. — 2009; 1: 21–29.
2. Детская кардиология / Ю.М. Белозеров — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 600 с.
3. Хирургическая анатомия венечных артерий / Л.А. Бокерия, И.И. Беришвили. — М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2003. — 297 с.
4. Bland E.F. Congenital anomaly of coronary arteries: Report of unusual case associated with cardiac hypertrophy / E.F. Bland, P.D. White, J. Garland / *Am. Heart J.* — 1933; 8:787–801.
5. Brijesh P. Anomalous Origin of Left Coronary Artery From Pulmonary Artery in Older Children and Adults: Direct Aortic Implantation / P. Brijesh, M. Kottayil, J. Karunakaran et al. / *Ann. Thorac. Surg.* — 2011; 91: 549–553.
6. Brooks H. Two cases of an abnormal coronary of the heart, arising from the pulmonary artery: With some remarks upon effect of this anomaly in producing crissoid dilatation of the vessels // *J. Anat. Physiol.* — 1886; 20: 26–29.
7. Cheitlin. Congenital anomalies of coronary arteries: role in the pathogenesis of sudden cardiac death // *J. MacGregor / Herz.* — 2009; 34: 268–279.
8. Cowles R.A. Bland-White-Garland syndrome of anomalous left coronary artery arising from the pulmonary artery (ALCAPA) A historical review / R.A. Cowles, W.E. Berdon / *Pediatr. Radiol.* — 2007; 37: 890–895.
9. Danov V. Anomalous origin of left circumflex coronary artery from the right pulmonary artery in adult / V. Danov, V. Kornovski,

D. Hazarbasanov et al. / *Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2009; 57: 114–115.

10. Drighil A. Adult type anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: When should we be aware? / A. Drighil, S. Chraibi, A. Bennis / *Int. J. Cardiol.* — 2006; 113: 119–121.

11. Facciorusso A. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery in an elderly patient, football player in youth / A. Facciorusso, P. Lanna, C. Vigna et al. / *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* — 2008; 9: 1066–1069.

12. Hiraishi T. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery (ALCAPA) (Bland-White-Garland syndrome) / T. Hiraishi / *Nippon Rinsho.* — 2007; 5: 284–287.

13. Khanna A. Anomalous Origin of the Left Coronary Artery from the Pulmonary Artery in Adulthood on CT and MRI / A. Khanna, D.A. Torigian, V.A. Ferrari / *AJR.* — 2005; 185: 326–329.

14. Kristensen T. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery (ALCAPA) presenting with ventricular fibrillation in an adult: a case report / T. Kristensen, K.F. Kofoed, S. Helqvist et al. / *J. Cardiothorac. Surg.* — 2008; 26: 33.

15. Lardhi A.A. Anomalous origin of left coronary artery from pulmonary artery: A rare cause of myocardial infarction in children / A.A. Lardhi / *J. Fam. Community Med.* — 2010; 17: 113–116.

16. Lee A.C. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: a case series and brief review / A.C. Lee, E. Foster, Y. Yeghiazarians / *Congenit. Heart Dis.* — 2006; 1: 111–115.

17. Mirkhani S.H. Anomalous Connection of Left Circumflex Artery to Pulmonary Artery / S.H. Mirkhani, M. Delavarkhan, H. Bayat et al. / *Ann. Asian. Cardiovasc. Thorac.* — 2002; 10: 334–335.

18. Modi H. Anomalous origin of right coronary artery from pulmonary artery and severe mitral regurgitation due to myxomatous mitral valve disease: a case report and literature review / H. Modi, A. Ariyachaipanich, M. Dia / *J. Invasive Cardiol.* — 2010; 22: 49–55.

19. Murala J.S. Anomalous left coronary artery arising from the left pulmonary artery, aortic coarctation, and a large ventricular septal defect / J.S. Murala, S. Cooper, B. Duffy et al. / *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2006; 131: 911–912.

20. Oshima Y. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery (ALCAPA) in adults / Y. Oshima, S. Kasahara, S. Sano / *Nippon Rinsho.* — 2007; 5: 297–299.

21. Pena E. ALCAPA syndrome: Not just a pediatric disease / E. Pena, E.T. Nguyen, N. Merchant et al. / *Radiographics.* — 2009; 29: 553–565.

22. Ramana R.K. Late presentation of an anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: Case report and review / R.K. Ramana, P. Varga, F. Leya / *J. Invasive Cardiol.* — 2008; 20: 564–566.

23. Rodes-Cabau F. Characterized by Subendocardial Fibrosis Adult Bland-White-Garland Syndrome Presenting as Cardiomyopathy / F. Rodes-Cabau, O. Bertrand, L. Eric / *Ann. Thorac. Surg.* — 2003; 76: 267–269.

24. Schneider T. Bland-White-Garland syndrome and atrial septal defect — rare association and diagnostic challenge / T. Schneider, H. Rickli, V. Gliedh et al. / *Clin. Res. Cardiol.* — 2006; 95: 295–300.

25. So Yeon Kim. Coronary Artery Anomalies: Classification and ECG-gated Multi-Detector Row CT Findings with Angiographic Correlation / So Yeon Kim / *RadioGraphics.* — 2006; 26: 317–333.

26. Takeuchi S. New surgical method for repair of left coronary artery from pulmonary artery / S. Takeuchi, H. Imamura, K. Katsumoto et al. / *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1979; 78: 7–11.

27. Yau J.M. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery in adults: a comprehensive review of 151 adult cases and a new diagnosis in a 53-year-old woman / J.M. Yau, R. Singh, E.J. Halpern et al. / *Clin. Cardiol.* — 2011; 34: 204–210.



Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, Г.С. Такташов, Р.Ш. Житкова, М.К. Пола, А.А. Фаерман, М.В. Грушина, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького

Легочная артериальная гипертензия: современный взгляд на проблему

Патоморфологическую картину легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) неустановленного генеза впервые описал немецкий врач E. von Romberg в 1891 г. Спустя 10 лет аргентинский врач Abel Ayerza сообщил о случае склероза легочных артерий, сопровождавшегося цианозом, одышкой, полицитемией. Два его ученика — F. Arrillanga и P. Escudero — впоследствии назвали этот синдром болезнью Аэрза (Ayerza) [1].

Критерием диагностики ЛАГ является повышение давления в легочной артерии (ЛА) > 25 мм рт. ст. в покое и 30 мм рт. ст. при нагрузке. У здоровых лиц этот показатель варьирует в пределах от 9 до 16 мм рт. ст. [12].

Для установления диагноза «легочная гипертензия» (ЛГ) ключевыми являются только те методы обследования, которые позволяют определить давление в ЛА. Предварительно диагностировать ЛГ можно с помощью такого неинвазивного метода, как доплерэхокардиография, но наиболее точным методом и золотым стандартом диагностики ЛГ является инвазивное измерение давления в правых отделах сердца посредством их катетеризации [8, 9]. Так, в соответствии с консенсусом экспертов Американского общества кардиологов и Американской ассоциации сердца (2009) диагноз ЛГ правомерен, если при инвазивном измерении среднее давление в ЛА выше 25 мм рт. ст. в покое при давлении заклинивания в легочных капиллярах ≤ 15 мм рт. ст., и легочном сосудистом сопротивлении (ЛСС) > 3 ед. Вуда (> 240 дин \times с \times см⁻⁵).

ЛГ подразделяют на *первичную* и *вторичную*, развивающуюся как осложнение основного заболевания (врожденные пороки сердца, коллагенозы, наличие тромба в ЛА, длительное повышение давления в левом предсердии, гипоксемия, хронические obstructивные заболевания легких и др.) [10, 15].

Первичная (идиопатическая) ЛГ (ПЛГ) — редкое заболевание лиц преимущественно молодого возраста, сопровождающееся повреждением эндотелия легочных сосудов и высокой летальностью [2].

Этиология ПЛГ остается невыясненной. В настоящее время обсуждается роль генетической предрасположенности, вирусной инфекции, аутоиммунных процессов, гормонального дисбаланса, нарушений

коагуляции, приема некоторых анорексигенных препаратов (например фенфлюрамина). О роли генетических факторов в развитии ПЛГ свидетельствуют случаи развития заболевания среди прямых родственников. Развитие семейных форм ЛГ связывают с мутациями рецепторов к протеинам семейства факторов роста TGF- β . Более половины семейных форм ЛГ и до 20% спорадических случаев развиваются вследствие редкой мутации гена, кодирующего рецепторы морфогенетического протеина костного мозга — BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor 2), для которой характерно аутосомно-доминантное наследование с неполной пенетрантностью. Это биологически активное вещество является мощным регулятором и индуктором роста гладкомышечных клеток сосудистой стенки и апоптоза. Известна мутация гена *ALK1*, которая связана с наследственной геморрагической телеангиэктазией, которая представляет собой более редкий врожденный вариант ЛГ [2, 10].

Распространенность ЛАГ, по данным аутопсий, колеблется от 1 до 300 случаев на 1 млн вскрытий [9]. Частота прижизненной диагностики в США и странах Западной Европы составляет 1–2 случая на 1 млн взрослого населения в год [7, 8]. Частота вторичной ЛАГ согласно данным французского регистра составила: ЛАГ, ассоциированная с приемом анорексигенов — 9,5%, коллагенозами — 15,3%, врожденными пороками сердца — 11,3%, портальной гипертензией — 10,4% и ВИЧ-инфекцией — 6,2% [4]. Подчеркивается, что среди больных с ВИЧ-инфекцией распространенность ЛАГ в 6–12 раз выше, чем в общей популяции. По разным оценкам, ЛАГ выявляется у 20–27% пациентов с синдромом ночного апноэ, у 10–15% больных, страдающих системной склеродермией, у 5–10% лиц с врожденными пороками сердца и у 2–8% пациентов с циррозом печени [5]. В 6–8% случаев первичная ЛАГ носит генетический или семейный характер [6].

Классификация, патогенез, морфология

Степень тяжести ЛАГ определяется уровнем давления в ЛА, в зависимости от которого ее классифицируют на: умеренную (25–45 мм рт. ст.); среднюю (46–65 мм рт. ст.) и тяжелую (> 65 мм рт. ст.) [1].

Другим способом классификации тяжести ЛАГ является оценка ЛСС, определяемого в единицах Вуда (1 ед. Вуда = 80 дин × с × см⁻⁵) по формуле:

$$ЛСС = (ДЛА\ сред. - ДЗЛА) / СВ,$$

где ДЛА сред. — среднее давление в ЛА, ДЗЛА — давление заклинивания в ЛА, СВ — сердечный выброс. В соответствии с этой номенклатурой выделяют три степени тяжести ЛАГ: легкую (ЛСС = 2–5 ед.), умеренную (ЛСС = 5–10 ед.) и тяжелую (ЛСС > 10 ед.) [2].

В основе патогенеза заболевания лежат три основных процесса:

- тромбоз *in situ*, развивающийся в результате нарушения функции эндотелия. В эндотелии сосудов легких нарушается соотношение метаболитов простаглицлина и тромбосана в сторону усиления активности тромбосана. Снижается синтез эндотелием вазодилатора — оксида азота (NO), при этом значительно увеличивается продукция эндотелиальными клетками вазоконстриктора — эндотелина;
- гипертрофия гладкомышечных клеток с вторичной хронической вазоконстрикцией;
- пролиферативная реакция интимы и адвентиции сосудов.

Основные патогенетические механизмы формирования ЛГ представлены на рисунке 1. В процессе формирования ЛГ в различной степени на разных стадиях болезни принимают участие системы регуляции кровообращения, вазоактивные субстанции, факторы роста, медиаторы воспаления, тромбоцитарные факторы, компоненты свертывающей системы крови.

Выделяют несколько форм ПЛГ [7, 14]: *сетчатая (плексогенная) легочная артериопатия (plexogenic pulmonary arteriopathy), рецидивирующая тромбоэмболия легочных сосудов, легочная веноокклюзионная болезнь*. Для плексогенной артериопатии характерны гипертрофия меди, концентрический пластинчатый фиброз интимы и плексиформные структуры (выросты эндотелия в просвет сосуда). К тромбоэмболическому типу ПЛГ относят случаи, при которых в легочных артериолах при микроскопии выявляют артериальные тромбы различной давности. При этом тромбы могут иметь эмболическую природу или образовываться *in situ*. Веноокклюзионная легочная болезнь характеризуется обструктивным повреждением легочных вен и венул. Клиническая картина трех типов ПЛГ настолько схожа, что разграничить их можно только при гистологическом исследовании легочной ткани, полученной при биопсии или аутопсии [16].

Первая официальная классификация ЛГ предложена экспертами Всемирной организации здравоохранения на Международной конференции по проблеме легочной артериальной гипертензии в 1998 г. в г. Эвиан, Франция. Согласно данной диагностической классификации выделяют пять типов ЛГ:

- ЛАГ;
- ЛГ венозная;
- ЛГ в сочетании с заболеваниями респираторной системы и/или гипоксемией;
- ЛГ вследствие хронического тромбоза и/или тромбоэмболии ЛА;
- ЛГ вследствие непосредственного нарушения легочного кровотока.

Особое внимание на конференции было уделено двум формам — спорадической и семейной, объединенными в тот период в ПЛГ.

В 2003 г. на III Всемирном симпозиуме по легочной артериальной гипертензии в Венеции (Италия) была принята пересмотренная версия этой классификации. Важным моментом явилась замена термина «первичная легочная гипертензия» на «идиопатическая» ЛАГ и выделение семейной ЛАГ в отдельную категорию. Несмотря на некоторые противоречия, венецианская

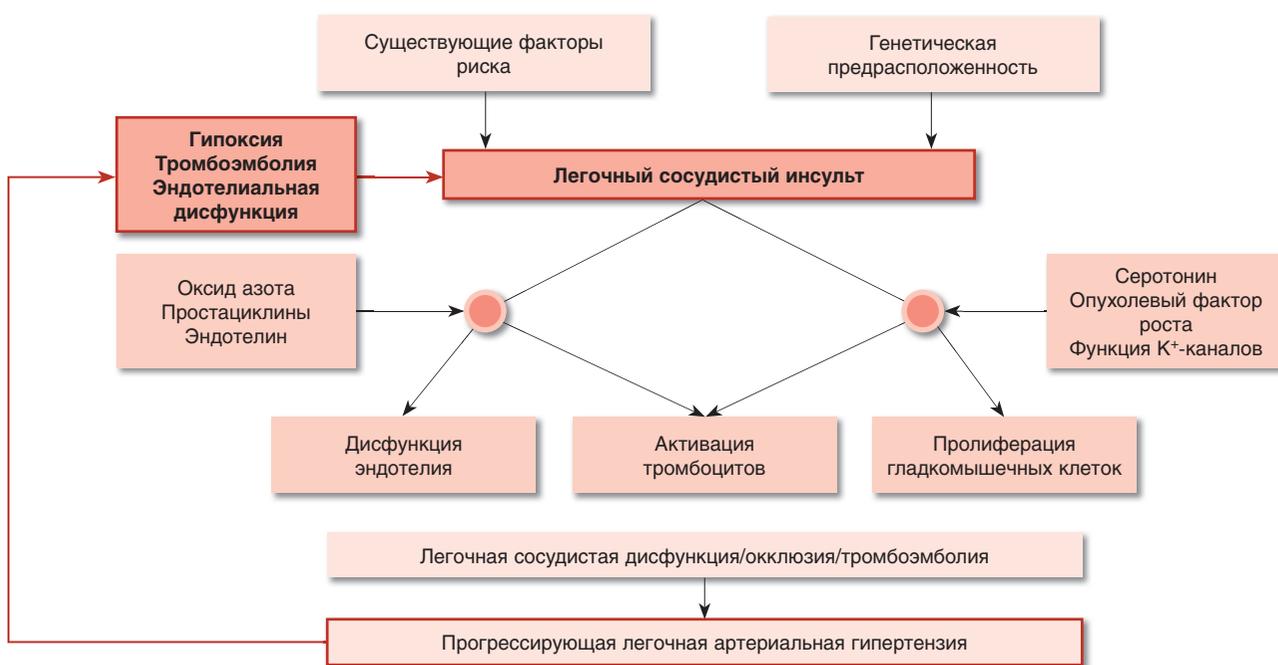


Рис. 1. Патогенетические механизмы ЛГ (Simon Stewart, 2005)



клиническая классификация ЛГ в 2004 г. получила признание экспертов Европейского общества кардиологов. В 2008 г. на IV Всемирном симпозиуме по легочной артериальной гипертензии (Дана Поинт, Калифорния, США) принята обновленная клиническая классификация ЛГ, согласно которой клинические состояния с наличием ЛГ разделяют на шесть групп с различными патологическими, патофизиологическими, прогностическими и терапевтическими особенностями.

Обновленная клиническая классификация легочной гипертензии (Dana point, 2008)

1. Легочная артериальная гипертензия

1.1. Идиопатическая

1.2. Наследственная:

- связанная с мутацией гена, кодирующего BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor 2);
- связанная с мутацией гена, кодирующего *ALK1*, *endoglin* (activin receptor-like kinase 1-gene; с врожденной геморрагической телеангиэктазией или без нее);
- неизвестной этиологии.

1.3. Связанная с применением лекарственных препаратов или отравлением токсинами

1.4. Ассоциированная с:

- заболеваниями соединительной ткани;
- ВИЧ-инфекцией;
- портальной гипертензией;
- врожденными пороками сердца;
- шистосомозом;
- хронической гемолитической анемией.

1.5. Персистирующая легочная гипертензия новорожденных

1.6. Легочная веноокклюзионная и/или гемангиоматоз легочных капилляров

2. Легочная гипертензия, обусловленная патологией левых отделов сердца

2.1. Систолическая дисфункция

2.2. Диастолическая дисфункция

2.3. Заболевания клапанов

3. Легочная гипертензия, обусловленная заболеваниями легких и/или гипоксией

3.1. Хронические обструктивные заболевания легких

3.2. Интерстициальные заболевания легких

3.3. Другие заболевания легких со смешанными обструктивно-рестриктивными нарушениями

3.4. Нарушения дыхания во время сна

3.5. Нарушение альвеолярной вентиляции

3.6. Постоянное пребывание в высокогорье

3.7. Пороки развития легких

4. Хроническая посттромбоэмболическая легочная гипертензия

5. Легочная гипертензия с неизвестными и/или многофакторными механизмами

5.1. Гематологические заболевания: миелопролиферативные заболевания, состояние после спленэктомии

5.2. Системные заболевания, саркоидоз, гистиоцитоз Х, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз, васкулиты

5.3. Метаболические нарушения: гликогенозы, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы

5.4. Другие причины: опухолевая обструкция, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа

6. Врожденные пороки сердца с шунтированием (слева направо), ассоциированные с легочной гипертензией

6.1. Синдром Эйзенменгера. Включает все шунты, связанные с большими дефектами, приводящие к повышению легочного сосудистого сопротивления до выраженной степени и является результатом обратного (справа налево) или двунаправленного сброса крови

6.2. Легочная артериальная гипертензия, связанная с шунтами слева направо. У пациентов с умеренным и выраженными дефектами степень повышения сопротивления легочных сосудов незначительная или умеренная, шунтирование слева направо остается значительным, цианоз отсутствует

6.3. Легочная артериальная гипертензия с небольшими (по сравнению со взрослыми пациентами) дефектами. В случае малых дефектов (обычно желудочковые септальные дефекты < 1 см и предсердные септальные дефекты < 2 см при эхокардиографии) клиническая картина очень похожа на таковую при идиопатической легочной артериальной гипертензии

6.4. Легочная артериальная гипертензия после корригирующих кардиохирургических вмешательств. В этих случаях врожденные пороки сердца были скорригированы, но легочная артериальная гипертензия возникает сразу же после вмешательства либо через несколько месяцев или лет после операции при отсутствии значительных послеоперационных остаточных врожденных пороков или дефектов, являющихся причиной персистенции симптомов после проведенной операции.

Функциональная классификация легочной артериальной гипертензии по NYHA у пациентов с заболеваниями сердца была предложена на Всемирном конгрессе по первичной легочной гипертензии в 1998 г. (Эвиан, Франция) [3, 12]. Согласно этой классификации различают:

I класс — легочная артериальная гипертензия без ограничения физической активности и одышки.

II класс — легочная артериальная гипертензия с наличием некоторого ограничения физической активности. Больные ощущают себя комфортно в состоянии покоя, но обычная физическая нагрузка вызывает неадекватную одышку или утомляемость, боль в грудной клетке либо предсинкопальное состояние.

III класс — легочная артериальная гипертензия с наличием выраженного ограничения физической активности. Больные ощущают себя комфортно в состоянии покоя. Обычная физическая нагрузка вызывает неадекватную одышку или утомляемость, боль в грудной клетке либо предсинкопальное состояние.

IV класс — легочная артериальная гипертензия с невозможностью выполнять любую физическую нагрузку без возникновения жалоб. У больных отмечают симптомы правожелудочковой недостаточности. Одышка, утомляемость или их сочетание присутствуют даже в покое. Усиление дискомфорта наблюдается при любой физической нагрузке.

Клинические проявления и методы диагностики ЛАГ

Наиболее частым симптомом ЛАГ является прогрессирующая экспираторная одышка. В зависимости от стадии заболевания и степени компенсации правого желудочка могут быть такие симптомы, как предобморочные состояния, боль в грудной клетке, утомляемость, сердцебиение, кашель, кровохарканье [5]. При развитии правожелудочковой сердечной недостаточности появляются шум трикуспидальной регургитации, повышенное давление в яремных венах, гепатомегалия, периферические отеки и асцит [8].

При подозрении на ЛАГ пациентам выполняют электрокардиографию в покое (выявление признаков гипертрофии и перегрузки правых отделов сердца), обзорную рентгенографию органов грудной полости (выявление дилатации ствола ЛА и оценка размеров правых отделов сердца), трансторакальную эхокардиографию (оценивают размеры полостей, по градиенту транстрикуспидальной регургитации рассчитывают давление в ЛА, выявляют дилатацию нижней полой вены, а также степень выраженности трикуспидальной и пульмональной регургитации, наличие перикардального выпота, исключают наличие врожденных и приобретенных пороков сердца как причины ЛАГ), тест с 6-минутной ходьбой, изучают вентиляционную перфузию легких, при необходимости выполняют компьютерную томографию, изучают газовый состав крови, определяют показатели функции внешнего дыхания, выполняют катетеризацию правых отделов сердца для измерения давления в правом предсердии, а также селективную ангиографию сосудов легких [3, 13]. Исследование крови включает определение количества тромбоцитов, клинический и биохимический анализы крови, обследование на ВИЧ-инфекцию [4].

Простым, весьма важным и чувствительным тестом объективизации функциональных способностей и ежедневной активности пациентов, является тест с 6-минутной ходьбой, цель которого — определение функционального класса ЛАГ, а его повторение в динамике позволяет оценивать эффективность лечения [7]. Объективизация функционального класса по данным теста с 6-минутной ходьбой и максимального потребления кислорода приведена в таблице.

В последние годы для оценки потери эффективно функционирующего сосудистого компонента при ЛАГ изучают диффузионную способность легких. Благодаря использованию методики одиночного вдоха на аппаратах Elite (Medical Graphics Corporation, США) и Master Lab Pro (Jaeger, Германия) это стало возможным в условиях УНЛК «Университетская

Таблица. Объективизация функционального класса по данным нагрузочных тестов

Функциональный класс	Расстояние, которое пациент способен пройти за 6 мин, м	Максимальное потребление кислорода, мл/м ² /мин
I	426–550	18,1–22,0
II	300–425	14,1–18,0
III	150–300	10,1–14,0
IV	< 150	< 10,0

клиника» при Донецком национальном медицинском университете имени М. Горького.

Лечение направлено на три патогенетических механизма: **тромбоз, вазоконстрикцию и пролиферацию**. Алгоритм лечения ЛАГ представлен на рисунках 2 и 3.

Немедикаментозные мероприятия включают снижение физической активности, профилактику легочных инфекционных осложнений, контрацепцию для женщин репродуктивного возраста, поскольку беременность и роды сопровождаются 30–50% смертностью [13].

Медикаментозная терапия включает следующие группы лекарственных средств:

- вазодилататоры: антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (убедительных данных об эффективности не получено), нитраты;
- простагландины: простаглицлин (внутривенно); эпопростенол (внутривенно); илопрост (аэрозоль); илопрост (внутривенно); берапрост (перорально);
- ингаляции оксида азота (эффективность значительно ниже, чем у илопроста);
- индукция алкалоза путем гипервентиляции или введения бикарбоната;
- антикоагулянты (варфарин);
- плазмозаменители (на основе сорбитола и натрия лактата: сорбилакт, реосорбилакт);
- антагонисты рецепторов эндотелина;



Рис. 2. Алгоритм лечения ЛАГ (Рекомендации Европейского общества кардиологов, 2006)



Рис. 3. Алгоритм лечения ЛАГ (в соответствии с Updated ACCP Clinical Practice Guidelines, 2007)

- босентан (блокатор рецепторов эндотелина-1 типа А и В);
- ситаксентан;
- амбрисентан;
- вазоактивный интестинальный пептид;
- селективный ингибитор обратного захвата серотонина — флуоксетин;
- диуретики;
- сердечные гликозиды;
- кислород;
- липосомальные формы фосфолипидов (липофлавоноиды, липин);
- системная энзимотерапия.

Ввиду крайней сложности лечения ЛАГ важно остановиться подробнее на основных лечебных направлениях.

Изначально всем больным рекомендуется провести пробу на обратимость ЛГ с вазодилататорами короткого действия — аденозином, простацклином, NO

(рис. 4). Рекомендованные препараты и дозы для тестирования вазореактивности:

- вдыхание оксида азота — 10–20 порций в минуту в течение 10 мин;
- внутривенное введение эпопростенола с повышением дозы от 2 до 6–10 нг/кг/мин и добавлением по 2 нг/кг/мин каждые 10 мин (следует учитывать, что препарат может вызывать головную боль, беспокойство, тошноту);
- внутривенное введение аденозина 20 нг/кг/мин, с добавлением по 20 нг/кг/мин каждые 2 мин до максимума в 200 нг/кг/мин.

Блокаторы кальциевых каналов показаны для лечения пациентов с ЛАГ с положительным вазореактивным тестом, но с осторожным и постепенным подбором оптимальной переносимой дозы (до 120–240 мг/сут для пролонгированного нифедипина и 240–720 мг/сут для дилтиазема) [9]. При наличии стабильного I–II функционального класса антагонисты кальция применяют

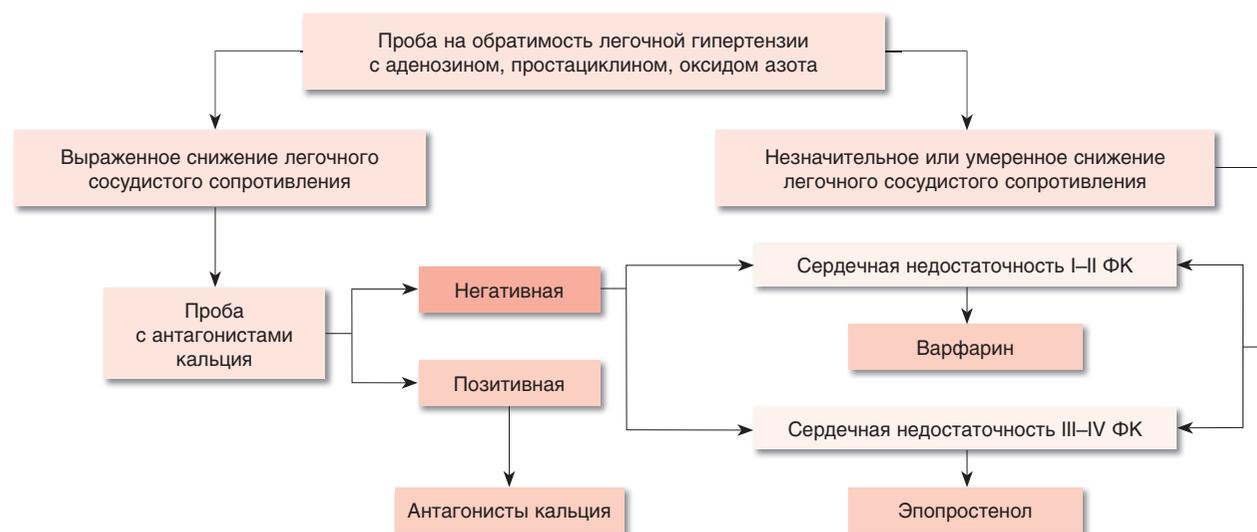


Рис. 4. Обследование и медикаментозное лечение при ПЛГ (по Harrison)

в виде монотерапии. Применение этих препаратов позволяет снизить давление в ЛА на 6–10 мм рт. ст. [2]. Другие недигидропиридиновые производные (например верапамил) для лечения ЛАГ не применяются, поскольку оказывают выраженное отрицательное инотропное действие [10]. Терапию следует подбирать тщательно, в зависимости от артериального давления, насыщения крови кислородом и переносимости препаратов в высоких дозах. При значении кардиального индекса $\leq 2,1$ л/мин/м² и/или давления в правом предсердии > 10 мм рт. ст., и сатурации кислорода в венозной крови $< 63\%$ назначение антагонистов кальция нецелесообразно [8]. Эти препараты не следует назначать также при отрицательном вазореактивном тесте [2].

Варфарин применяют для профилактики тромбоза в системе ЛА. Доза варфарина у пациентов с идиопатической ЛАГ должна быть подобрана таким образом, чтобы достичь значения показателя МНО (Международное нормализованное отношение) от 2,0 до 3,0. Прием варфарина ассоциирован с удвоением 3-летней выживаемости при идиопатической ЛАГ [14].

Диуретики уменьшают преднагрузку на правый желудочек. Непосредственного влияния на ЛАГ не оказывают. Применяются при декомпенсированной правожелудочковой недостаточности, отеках и асците. У 49–70% пациентов адекватная терапия диуретиками позволяет уменьшить симптомы сердечной недостаточности [10].

Кислородотерапия служит незаменимым средством лечения вторичной (пульмогенной) ЛАГ и легочного сердца [2]. Это обусловлено тем, что гипоксия вызывает легочную вазоконстрикцию, которая является основным патогенетическим механизмом повышения давления в ЛА. Оксигенотерапия уменьшает гипоксическую легочную вазоконстрикцию и постнагрузку на правый желудочек [3].

Сердечные гликозиды. Эффективность гликозидов при лечении ЛАГ не доказана. Из-за риска аритмогенного действия дигоксин применяют только в случае декомпенсированной правожелудочковой недостаточности. Более того, гипоксемия и гипокалиемия на фоне терапии диуретиками повышают риск гликозидной интоксикации. Дигоксин можно применять у пациентов с хроническим легочным сердцем и фибрилляцией или трепетанием предсердий для замедления желудочкового ритма. Частота применения дигоксина при ЛАГ колеблется от 18 до 53% [6].

Аналоги простаглицина. Препараты этой группы тормозят процессы ремоделирования легочных сосудов и уменьшают проявления эндотелиальной дисфункции. Их можно применять при любом варианте ЛАГ [2]. Период полувыведения *эпопростенола* составляет 3–5 мин. Вводят эти препараты в виде непрерывной инфузии через венозный катетер при начальной скорости 2–4 нг/кг/мин [4]. В течение первых 2–4 нед скорость инфузии постепенно увеличивают до появления ощущения прилива крови, головной боли, болей в ногах, что указывает на до-

статочный вазотропный эффект. Начальной дозой инфузии является 10–15 нг/кг/мин, а оптимальной — 20–40 нг/кг/мин [2]. Побочными эффектами препарата являются боль в челюсти, головная боль, приливы/эритема, тошнота, диарея, анорексия, головокружение, гипотония, алопеция, лейкоцитокластический васкулит, анемия, тромбоцитопения [18]. В начале лечения частота ощущений приливов достигает 50%, головной боли — 49%, тошноты или рвоты — 32% [1]. Внезапное прекращение его инфузии может спровоцировать резкое рикошетное повышение давления в ЛА [1]. При инфузии *простаглицина* среднее давление в ЛА достоверно снижалось [11]. Продемонстрировано улучшение качества жизни, повышение физической выносливости и продолжительности жизни у пациентов с III–IV функциональным классом идиопатической ЛАГ [1]. Простаглицин сегодня рассматривается в качестве препарата, повышающего выживаемость при идиопатической ЛАГ [8].

Другим представителем простаноидов является *трепростинил*, который вводят подкожно микроинфузиями через подкожный катетер [9]. Наиболее частыми побочными эффектами являются головная боль, диарея, тошнота, сыпь и боль в нижней челюсти. В месте инфузии у 85% больных появляется боль, у 83% — наблюдается эритема и индукция кожи [3]. Столь частые нежелательные эффекты у 8% больных становятся причинами отмены лечения.

Илопрост — ингаляционный препарат с периодом полувыведения 20–25 мин. Кратность ингаляций илопроста обычно колеблется от 6 до 10 в сутки [7]. Его применение способствует снижению ЛСС, а также увеличению прохождения больными дистанции за 6 мин в среднем на 183,5 м.

Берапрост — первый препарат для орального применения. Концентрация достигает максимума через 30 мин; период его полувыведения после однократного приема внутрь составляет около 35–40 мин [7]. При длительном применении и приеме во время еды максимальная концентрация берапроста снижается, однако период полувыведения увеличивается до 3–3,5 ч.

Антагонисты эндотелиновых рецепторов представлены босentanом, ситаксентаном и амбрисентаном. Босentan является потенциальным неселективным легочным вазодилататором даже у пациентов, резистентных к терапии ингаляционным оксидом азота. Амбрисентан и ситаксентан являются селективными антагонистами рецепторов эндотелина типа А. В настоящее время проводится интенсивное изучение гемодинамических и побочных системных эффектов упомянутых препаратов.

Ингибиторы циклической ГМФ — фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил) обладают быстро развивающимся легочным вазодилатирующим эффектом. Циклическая ГМФ — фосфодиэстераза 5-го типа селективно циркулирует в легочном кровотоке. Экспрессия и активность гена фосфодиэстеразы снижается у пациентов с ЛАГ. Угнетение фосфодиэстеразы 5-го типа



повышает внутриклеточную концентрацию циклической ГМФ, что в итоге оказывает расслабляющее и антипролиферативное действие на клетки гладких мышц сосудов [4, 5].

Силденафил — пероральная форма ингибитора циклической ГМФ — фосфодиэстеразы 5-го типа. Эффективность была продемонстрирована у 278 пациентов с ЛАГ, которые принимали силденафил в дозе 20, 40 или 80 мг 3 раза в сутки [11]. В настоящее время изучается ингибитор цГМФ — фосфодиэстеразы 5-го типа тадалафил.

Статины. Благодаря разнообразным механизмам действия, включая противовоспалительный, антипролиферативный, проапоптотический, и медиации восстановления эндотелием вазоактивных свойств, статины являются потенциальными средствами лечения ЛАГ. Обнадёживают данные о том, что статины могут быть синергистами VMPP-2 в процессе дифференцировки эндотелия. Обусловленное статинами восстановление эндотелиальной функции сопровождается потенцированием влияния вазодилататоров и ингибированием влияния вазоконстрикторов на сосудистую стенку.

Липосомальные формы фосфолипидов. В течение последних 2 лет в условиях кардиологического отделения УНЛК «Университетская клиника» в комплексе лечебных мероприятий для лечения пациентов с ПЛГ впервые в Украине применялись две липосомальные формы фосфолипидов — липин (липосомальная форма фосфатидилхолина) и липофлаван (липосомальная форма фосфатидилхолина и кверцетина) (ЗАО «Биолек»). Они обладают антигипоксическим эффектом и повышают скорость диффузии кислорода в легких и тканях, оптимизируя процессы тканевого дыхания [10]. Липосомальные формы фосфолипидов восстанавливают функциональную активность эндотелиальных клеток, образование и метаболизм эндотелиального фактора расслабления (оксид азота), оказывают мембранопротекторное действие [11].

Под нашим наблюдением находилось 15 больных (12 женщин и 3 мужчин) с идиопатической ЛАГ (средний возраст — $38,4 \pm 1,2$ года). Медикаментозное лечение включало: антагонисты кальция, ингибиторы анги-

отензинпревращающего фермента, нитраты, сердечные гликозиды, диуретики, реосорбилакт, флюоксетин, варфарин, силденафил, внутривенную и ингаляционную форму илоprostа. В 1-ю группу включили 8 пациентов с идиопатической ЛАГ, которые в комплексе лечебных мероприятий получали липосомальные формы фосфолипидов. Вторую группу составили 7 пациентов, не получавших последние (группы были однотипными по тяжести и клиническому течению ЛГ). Программа лечения липосомальными препаратами включала сочетанное внутривенное и ингаляционное введение препаратов. Так, в утреннее время вводили липофлаван (27,5 мг липосомального лецитина-стандарта и 0,75 мг кверцетина), вечером — липин (0,5 г препарата на 50 мл физиологического раствора хлорида натрия), а днем — липин ингаляционно (10–15 мг/кг массы тела на 1 ингаляцию) с помощью ультразвукового небулайзера Little Doctor-LD-250 U) в течение 2 нед. Для оценки диффузионной способности легких (DLCO) использовали аппараты Elite (Medical Graphics Corporation, США) и Master Lab Pro (Jaeger, Германия). Уровень DLCO изучали до и после лечения и сравнивали между собой и с аналогичным показателем здоровых лиц. У пациентов с идиопатической ЛАГ DLCO была статистически меньше, чем у здоровых. Оценку эффективности лечения проводили с учетом клинических проявлений заболевания, уровня давления в ЛА и DLCO.

Оказалось, что по мере увеличения функционального класса ЛАГ уровень DLCO снижался, что указывало на ухудшение диффузионной способности легких и косвенно отражало активность процессов легочного артериолофиброза. Также уменьшался прирост (разница уровня DLCO до и после лечения) диффузионной способности легких при увеличении функционального класса ЛАГ (рис. 5). Применение в качестве компонента лечебной программы липосомальных форм препаратов позволило существенно повысить эффективность лечения пациентов с идиопатической ЛАГ (рис. 6).

Хирургические методы лечения

Баллонная предсердная септостомия проводится у пациентов в тяжелом состоянии как паллиативная

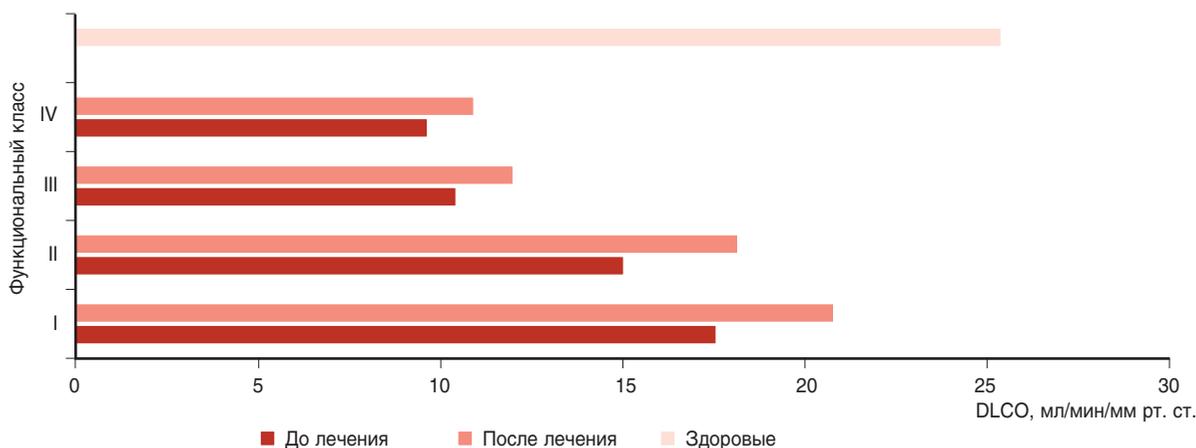


Рис. 5. Динамика DLCO у пациентов с идиопатической ЛАГ до и после применения липосомальных препаратов (мл/мин/мм рт. ст.)

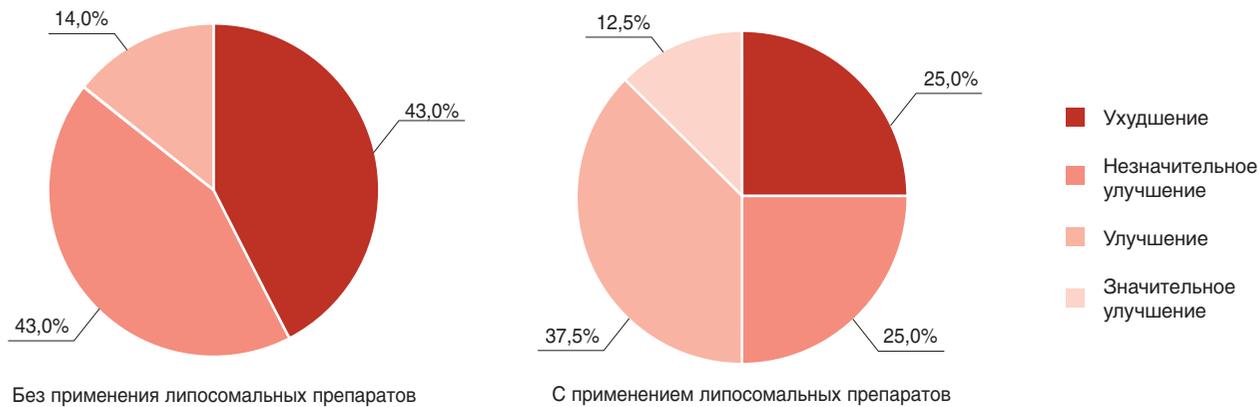


Рис. 6. Эффективность лечения идиопатической ЛАГ с применением и без применения липосомальных форм фосфатидилхолина и кверцетина (%)

мера и обычно она предшествует трансплантации легких. Операция показана при тяжелой ЛАГ (III–IV функциональный класс), рефрактерной к комбинированному лечению, но не применяется у пациентов с тяжелой правожелудочковой или тотальной недостаточностью [4, 5, 8]. При результате 6-минутного теста < 400 м следует рассматривать вопрос о трансплантации легких. Вместе с тем, к сожалению, 3- и 5-летняя выживаемость после такой операции составляет 55 и 45% соответственно [10].

Прогноз. Продолжительность жизни определяется степенью гемодинамических нарушений. Средняя продолжительность жизни при идиопатической ЛАГ составляет 2,8 года с момента установления диагноза [6]. Некоторые авторы считают, что наиболее значимым показателем для прогноза жизни больных ПЛГ является время появления клинических признаков правожелудочковой недостаточности [13].

Основными причинами смерти больных идиопатической ЛАГ являются прогрессирующая правожелудочковая недостаточность (47%) и внезапная сердечная смерть — 26% (главным образом у больных с IV функциональным классом) [3, 7]. К другим причинам смерти (26%) относятся пневмония, инсульты, тромбоэмболии.

Появление новых препаратов, прежде всего оральных (босентан), новых форм существовавших ранее (аналоги простациклина для приема *per os* или ингаляционно) и потенциально новых возможностей терапии (например силденафил), а также применение липосомальных препаратов (липофлавоноид-кардио, липин) позволяет клиницистам отойти от терапевтического нигилизма последних лет и предложить пациентам более эффективное лечение.

Литература

- Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первичная легочная гипертензия. — М.: Нолидж-Б, 1999. — 141 с.
- Батыралиев Т.А., Махмутходжаев С.А., Эсинси Э. и др. Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. Эпидемиология, факторы риска и патогенез первичной (идиопатической) легочной артериальной гипертензии // Кардиология. — 2007; 2: 44–54.
- Батыралиев Т.А., Махмутходжаев С.А., Эсинси Э. и др. Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность.

Диагностика, течение и прогноз первичной легочной гипертензии // Кардиология. — 2007; 3: 69–77.

- Батыралиев Т.А., Махмутходжаев С.А., Эсинси Э. и др. Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. Простаноиды в лечении первичной легочной гипертензии // Кардиология. — 2007; 6: 70–76.

- Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Пола М.К. Влияние интервальной нормобарической гипокситерапии на показатели DLCO у больных со стабильной стенокардией и хроническим обструктивным бронхитом // Сб. статей «Питання експериментальної та клінічної медицини». — 2007; вип. 13 (Т. 2): 89–93.

- Игнатенко Г.А., Такташов Г.С., Мухин И.В. Влияние липосомальных форм фосфатидилхолина на состояние диффузионной способности легких у больных с ревматическими пороками сердца // Мат. 8 Национального конгресса кардиологов Украины. — 2007; 221–221.

- Клинические рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии // Доказательная кардиология. — 2005; 2: 31–46.

- Легочная гипертензия. Консенсус ACC/AHA (2009) // Medicine review. — 2009; 4 (9): 1–11.

- Рекомендації Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування легеневої гіпертензії (2009 рік) // Внутрішня медицина. — 2009; 5–6 (17–18): 5–15.

- Badesch D.B., McLaughlin V.V., Delcroix M. et al. Prostanoid therapy for pulmonary artery hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. — 2004; 43(12), Suppl S: 56S–61S.

- Barst R.J., McGoon M., McLaughlin V. et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2003; 41: 2119–2125.

- Burst R.J., McGoon M., Torbicki A. et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. — 2004; 12: 40S–47S.

- Badesch D.B., Ahman S.H., Ahearn G.S. et al. Medical therapy for pulmonary artery hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines // Chest. — 2004; 126: 35S–62S.

- Fink B.A., Frishman W.H., Ahmad A. Uses of prostaglandins and prostacyclin in cardiovascular disease. In: Cardiovascular pharmacotherapeutics. Eds. W.H. Frishman, E.H. Sonnenblick. New York: McGraw-Hill. — 1997; 557–570.

- Murali S. Pulmonary hypertension. In: Textbook of cardiovascular medicine. Ed. by E.J. Topol. 3-rd ed. Philadelphia. — 2007; 460–481.

- Rich S. (ed.). Primary pulmonary hypertension. Executive summary from World symposium — Primary pulmonary hypertension 1998. Evian (France) WHO 1998.



Вузликівий поліартеріїт: діагностика, диференційний діагноз, лікування

Вузликівий поліартеріїт (периартеріїт) (ВП) належить до групи системних васкулітів — імунізапальних уражень судинних стінок, що можуть бути первинними, а також розвинутися як реакція на дію певних чинників (інфекції, інтоксикації, лікарські засоби тощо), коли уражуються всі судини (артерії, вени та капіляри) або процес обмежується переважно судинами однієї системи. Системним васкулітам притаманний рецидивний перебіг зі схильністю до загострень, причому клінічна симптоматика залежить від калібру та локалізації уражених судин [5, 20, 25, 28].

ВП — це системний некротизуючий васкуліт артерій середнього і дрібного калібру з частим залученням судин шкіри, нирок, периферичних нервових структур, м'язів і шлунково-кишкового тракту (ШКТ) з утворенням аневризм судин і вторинним ураженням різних органів і систем.

Перший макроскопічний опис ВП у 1942 р. представив К. Rokitansky; проте, не провівши мікроскопічного дослідження аневризматичних розширень, він не розпізнав запальної природи захворювання. Тільки в 1866 р. А. Kussmaul та В. Maier на основі помертвого гістологічного дослідження описали морфологію некротизуючих васкулітів і відмежували її від сифілітичних уражень судин. У 1926 р. Є.М. Тарєєв прижиттєво діагностував ВП за даними біопсії шкірно-м'язового лоскуту. У 1943 р. А. Rich та J. Gregoгу відтворили захворювання в експерименті, а в 1965 р. Є.М. Тарєєв і О.М. Виноградова детально описали клінічну картину, методи діагностики та лікування ВП [6, 14, 16, 25, 40].

Епідеміологія

ВП спостерігають нечасто: поширеність становить 0,5–8 випадків на 100 тис. населення, а захворюваність — 5–10 випадків на 1 млн населення на рік. Чоловіки хворіють у 2 рази частіше, ніж жінки. Середній вік хворих становить 40–45 років. Вважають, що істинна захворюваність на ВП невідома, оскільки

у багатьох випадках досить складною є диференційна діагностика між мікроскопічним поліангіїтом (МПА) і класичним ВП. При цьому значно частіше (у 10 разів) спостерігають МПА [1, 3, 18, 36, 46, 47].

Проте, незважаючи на рідкість захворювання, поліморфність клінічної картини та недостатня обізнаність широкого лікарського загалу щодо ВП ускладнює ранню діагностику та призначення своєчасного й адекватного лікування, що і визначає несприятливий прогноз захворювання та актуальність пов'язаних з ним питань [2, 4, 12, 19, 52].

Етіологія

Причинні фактори ВП невідомі. Провокуючими чинниками можуть бути інсоляція, вакцинація, пологи, прийом лікарських засобів, що погано переносяться і викликають алергічні реакції (сульфаніламід, пеніциліни, йодиди, тіоурацил, препарати вісмута, тіазидні діуретики, гуанітидин). Велике значення надається HBV-інфекції, значно менше — HCV, цитомегаловірусній інфекції, парвовірусній (B19). Вторинний ВП розвивається дуже рідко, як правило, на фоні рецидивуючого артриту або синдрому Шегрена [1, 2, 16, 23, 32].

Вважається, що багато інфекційних агентів здатні спричинити запальний процес у стінці судин будь-якого калібру. В крові хворих на ВП майже у 75% виявляють вірус гепатиту В. Певну роль у виникненні захворювання відіграють антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла, що взаємодіють з нейтрофілами і клітинами ендотелію, що активовані протизапальними цитокінами [9]. Імунне ураження судинної стінки може бути пов'язане з синтезом антиендотеліальних антитіл [1, 9, 34, 38, 42, 51].

Патогенез

Патогенез ВП теж до кінця не вивчений. Очевидно антиендотеліальні антитіла можуть уражувати клітини ендотелію шляхом комплементзалежного цитолізу або антитілозалежної клітинної цитотоксичності.

У процесі запалення судинний ендотелій, з одного боку, є основною мішенню для дії цитотоксинів, з іншого — ендотеліальні клітини беруть активну участь у синтезі ряду протизапальних цитокінів і таким чином підтримують запальні реакції [5, 16, 20, 28, 52].

Вважають, що під дією цитокінів можуть розвиватися три основні форми ендотеліального ураження, які визначаються як дисфункція ендотелію, його оголення (денудування) і фокальний клітинний некроз [26, 35].

Ендотелій може виступати в ролі антигенпрезентуючих клітин, ініціюючи таким чином імунну відповідь проти структур судинної стінки. Про роль цитокінів у розвитку системного васкуліту свідчить підвищення концентрації в сироватці крові хворих інтерферону- γ або $-\alpha$, фактора некрозу пухлин- α , інтерлейкіну-2, а також розчинних рецепторів для цих цитокінів.

За даними багатьох експериментальних і клінічних досліджень, патогенез ВП полягає у гіперергічній відповіді організму на дію етіологічних факторів, унаслідок чого розвиваються аутоімунні реакції з утворенням імунних комплексів, які відкладаються у судинній стінці і призводять до збільшення синтезу цитокінів і виникнення запалення з подальшим розвитком некротизуючого панваскуліту внаслідок ушкоджуючої дії протеолітичних ферментів із можливим формуванням аневризми. Роль клітинних імунних реакцій доведена тим, що в інфільтратах у стінках судин переважають макрофаги та CD4⁺-лімфоцити, що несуть HLA-GR, IL-2P і трансферинові рецептори [1, 16, 20, 28, 31].

Унаслідок васкуліту виникають інфаркти, крововиливи, рубці. Підвищення згортання крові та розвиток тромботичних процесів зумовлюють фактори, які виділяються ендотелієм судин. Виражені гемореологічні порушення погіршують перебіг ВП і спричиняють розвиток синдрому дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові з пролонгованою фазою гіперкоагуляції і розповсюдженням ушкодженням мікроциркуляторного русла [3, 6, 7, 14, 16, 20, 52].

Відкладення у стінці судин імунних комплексів активує систему комплементу та хемотаксис нейтрофілів.

Патоморфологія

Ушкоджуються артерії м'язового типу із залученням ендотелію (відкладення імунних комплексів), внутрішньої мембрани (інфільтрація лімфоїдними клітинами, макрофагами, епітеліоїдними клітинами, нейтрофілами, фібробластами) і периваскулярної тканини (клітинна інфільтрація, рубцювання) з розвитком облітерації судин та інфарктів нирок, серця, центральної нервової системи (ЦНС), органів черевної порожнини та ін. У хворих на ВП у складі імунних комплексів (циркулюючих і тих, що відклалися) визначають HbsAg [3, 16, 28, 42].

Зміни артерій при ВП часто мають сегментарний характер і виникають у місцях розгалуження. Ураження судинної стінки при ВП проходить певні стадії: фіброїдного некрозу, поліморфно-клітинної інфільтрації з характерним сегментарним некрозом медіи,

набряком усієї судинної стінки і периваскулярною клітинною інфільтрацією. У нирках відзначають розвиток ангіїту без гломерулонефриту, а також спостерігають ішемічне ушкодження клубочків. При видужанні настає проліферація з рубцюванням і нерідко облітерацією ураженої судини [3, 16, 19].

Клінічна класифікація ВП, рекомендована Асоціацією ревматологів України (2004) [10]

I. За перебігом

1. Гострий
2. Підгострий
3. Хронічний

II. За активністю

1. Активна фаза (мінімальна, помірна, висока)
2. Неактивна фаза

III. За стадіями

1. Початкова
2. Розгорнута
3. Термінальна

IV. За клініко-морфологічними проявами

1. Ураження шкіри
 - Судинна папульозно-петехіальна пурпура
 - Бульозні, везикулярні висипання
 - Сітчасте ліведо
 - Некротичні зміни шкіри
 - Некроз фаланг пальців
 - Рідко — підшкірні вузлики
2. Ураження кістково-м'язової системи
 - Артрит
 - Артралгії
 - Міастенічний синдром із міалгіями
3. Ураження периферичної нервової системи
 - Асиметрична полінейропатія
 - Ураження периферичних нервів, у тому числі краніальних нервів
4. Ураження ЦНС
 - Інфаркт мозку
 - Геморагічний інсульт
 - Психоз
5. Ураження нирок
 - Судинний тип ниркових уражень, інколи з численними інфарктами нирок
 - Формування хронічної ниркової недостатності
 - Рідко — гостра ниркова недостатність
6. Ураження легень
 - Легеневий васкуліт
 - Інтерстиціальна пневмонія з прогресивним фіброзом
 - Інфаркт легені
 - Плеврит
7. Ураження серцево-судинної системи
 - Коронарит з ознаками стенокардії
 - Інфаркт міокарда
 - Артеріальна гіпертензія (АГ)
8. Ураження ШКТ
 - Абдомінальний синдром
 - Панкреатит або кіста підшлункової залози



- Холецистит
 - Апендицит
 - Кровотеча
9. Ураження ендокринної системи й очей
- Орхіт
 - Епідидиміт
 - Кон'юнктивіт
 - Ірит
 - Увеїт
 - Рідко — оклюзія центральної артерії сітківки

Клінічна картина

Хвороба розвивається поступово — з лихоманки, міалгій, артралгій, шкірного висипання та вираженого зменшення маси тіла [3, 7, 11, 16, 17, 22].

Унаслідок поширеного системного ураження у клінічній картині ВП можуть відзначатися ознаки різноманітних змін будь-яких внутрішніх органів. За гостротою перебігу ВП можна поділити на гострий (тривалістю 3–6 міс), підгострий (до 1 року) і хронічний.

Поліпшення діагностики ВП дає змогу виявляти легкі форми, а також впроваджувати нові методи лікування (кортикостероїди, імуносупресанти), що сприятливо впливає на перебіг і дозволяє краще визначати прогноз захворювання, яке тривалий час вважалося безнадійним. За деякими повідомленнями стійку ремісію спостерігають майже у $\frac{4}{5}$ усіх хворих. Але навіть перехід хвороби в неактивну стадію не гарантує відсутність клінічних проявів, що розвиваються в результаті формування аневризми судин, облітерації їх просвіту, ішемічного ушкодження внутрішніх органів унаслідок недостатнього кровопостачання.

У клінічній картині перебіг ВП поділяють на активну та неактивну стадії. Активну за вираженістю — на I, II та III ступені активності. Неактивну — на стійку неактивну, коли хворий не потребує підтримувального лікування, і умовно неактивну, коли проявів захворювання немає за умови проведення підтримувальної протизапальної терапії.

Лихоманка відзначається у 70–88% хворих на ВП, переважно при генералізованій формі, і не зменшується на фоні терапії антибіотиками. Тривалість лихоманки становить від кількох тижнів до 3–4 міс.

Характерною ознакою ВП є *міалгії*, що спостерігаються у 30–60% пацієнтів. Найтипівішим є сильний біль у литках, навіть до повної нерухомості, але можливе ураження й інших м'язових груп. Виражені міалгії часто передують розвитку невритів.

Суглобовий синдром спостерігається більше ніж у половини хворих на ВП і нерідко поєднується з міалгіями. Як правило, уражуються великі суглоби нижніх кінцівок, рідше — суглоби верхніх кінцівок і дрібні суглоби стоп. Вираженість суглобового синдрому змінюється від короткочасних артралгій до артриту. У 3–4% випадків ВП починається типовими проявами рецидивуючого артриту з деформацією суглобів і атрофією м'язів.

Зменшення маси тіла спостерігається у більшості хворих на ВП (50–90%), особливо в період генералізації захворювання, і може досягти 20–30 кг протягом кількох місяців, що свідчить про активність процесу.

Ураження шкіри — це судинна папуло-петехіальна пурпура та сітчасте ліведо, рідше з'являються були, везикули та підшкірні вузлики, які відзначають у 40–45% хворих. Шкірні або підшкірні вузлики розташовуються переважно за ходом судинних пучків на кінцівках. Розміри вузликів мають величину від горошини до множинних щільних утворень, що зливаються в конгломерати. Через 4–6 тиж вузлики зникають, але уражені ділянки шкіри залишаються пігментованими тривалий час. Можливі часті рецидиви вузликів висипань.

Інший характерний шкірний прояв ВП — ліведо у вигляді стійких червоно-фіолетових плям, сітчастості і гіллястої синюшності зазвичай локалізується симетрично на гомілках, стопах і частково на стегнах, рідше — на сідницях, верхніх кінцівках і тулубі. Ці зміни, як правило, поєднуються з іншими шкірними проявами — еритематозними, папульозними, геморагічними, уртикарними, везикулярними і некротичними. Іноді відзначається поєднання ліведо з вузликами, що призводить до розвитку некрозів і виразок.

Крім вузликів і ліведо, при ВП спостерігається геморагічна пурпура у вигляді дрібнокрапкових або зливних геморагій на шкірі нижніх кінцівок [3, 11, 16, 24].

Ураження нервової системи. Периферичні полінейропатії — найчастіші ранні ознаки ВП (спостерігаються у 50–75% випадків). Проявляються асиметричними моторними та сенсорними розладами в нижніх кінцівках — ураження гомілкових нервів, рідше ліктьових, променевих, черепно-мозкових.

Симптомами невропатії є біль, чутливі (як симптоми випадіння, так і подразнення у вигляді парестезій тощо) і рухові порушення. Часто спостерігається розвиток множинних мононевритів із залученням у процес велико- і малогомілкових, променевих, ліктьових, серединних і краніальних нервів. При ВП відзначають гостру полірадикулонейропатію, або синдром Гієна — Барре. У клінічній картині невритів рухові розлади (слабкість, пригнічення рефлексів, дистальні парези і паралічі за периферичним типом), як правило, переважають над сенсорними (біль, парестезії, зниження чутливості). Структури ЦНС уражуються рідше, що проявляється судомою, порушеннями мозкового кровообігу, включаючи формування інфарктів мозку або крововиливів, психічними розладами і загальнономозковими симптомами (головний біль тощо).

Нирки уражуються у 70–80% випадків. Ниркова патологія є прогностично несприятливою, вона з'являється через 3–6 міс після початку хвороби. У хворих виявляється помірна протеїнурія, можлива мікрогематурія та не пов'язана з сечовою інфекцією лейкоцитурія. У 30% хворих спостерігають АГ, яка зумовлена спочатку васкулітом, а на пізніх стадіях — вторинним ураженням клубочків. Часто відзначають

розходження між ступенем морфологічних змін у судинах і вираженістю клінічної симптоматики. Можливий розвиток зляканої АГ із розвитком крововиливів у мозок, ретинопатії, втрати зору, нефротичного синдрому зі швидкопрогресуючою нирковою недостатністю. Ураження нирок при ВП — фактор, від якого залежить прогноз захворювання [1, 5, 24].

Ураження *легень* може проявлятися бронхоспастичним синдромом, що нерідко є початком захворювання, або інфільтративними змінами у легенях, однак ці прояви більш характерні для синдрому Черджа — Стросса [5, 16, 20, 28, 39]. У бронхіальних артеріях дрібного і середнього калібру розвиваються явища ендартеріїту, рідше — в легеневій артерії [21, 28, 43]. У результаті виникають судинні пневмоніти, інтерстиціальна пневмонія з прогресуючим фіброзом [7, 16, 27, 45]. Перебіг легеневого процесу може ускладнюватися спонтанним пневмотораксом. Знижуються функціональні можливості легень, розвивається недостатність функції правого шлуночка. Крім того, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), що застосовуються при лікуванні легких форм ВП, також можуть спричинити легеневі побічні реакції, зокрема посилення бронхоспазму, гострі легеневі реакції гіперчутливості з появою двобічних легеневих інфільтратів [8].

За частотою ураження при ВП *органи травлення* посідають третє місце після нирок і легень. Унаслідок ішемії тонкої кишки виникають диспепсичні явища (нудота, блювання) чи абдомінальний біль. Біль у животі має частіше тупий характер. Можливий розвиток перфорації стінок внутрішніх органів, виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, тонкої кишки, шлунково-кишкової кровотечі. Значні діагностичні труднощі виникають при ураженні підшлункової залози. Іноді початок хвороби може проявитися клінічною картиною «гострого живота» з симптомами, що подібні до таких при гострому апендициті, холециститі чи перитоніті. На фоні мезентеріальних тромбозів виникає дифузний біль у животі, мелена. «Черевна жаба» характеризується нападами гострого болю, який регулярно виникає через 30–60 хв після їжі і триває 15–30 хв. Можливі тромбози мезентеріальних артерій, кишкові кровотечі, перфорація кишечника, інфаркти підшлункової залози і селезінки.

Частими ознаками ВП є ураження *печінки*, що проявляються гепатомегалією, зміною функціональних печінкових тестів, підвищенням концентрації лужної фосфатази. Описані розвиток інфаркту печінки, розрив внутрішньопечінкових судин, утворення кіст у підшлунковій залозі, що вимагають оперативного лікування.

Ураження *серця* відзначають у 40% хворих. Коронарит зумовлює розвиток стенокардії чи безбольового інфаркту міокарда. Виникає також гіпертрофія лівого шлуночка, аритмії. Досить часто розвиваються застійна серцева недостатність, порушення ритму і провідності. Може відзначитися перикардит. Інколи виявляються ознаки повільно перебігаючого дифузного ендокардиту, який може призвести до склерозу стулок мітрального клапану.

Ураження *яєчок* (орхіт, епідидиміт) входять у класифікаційні критерії ВП і, за даними біопсії, спостерігаються у 80% хворих (частіше на фоні інфікування вірусом гепатиту В).

У частини хворих при класичному ВП розвивається ураження периферичних артерій кінцівок, що призводить до ішемії пальців, навіть до їх гангрени. Описані випадки розривів аневризм артерій нижніх кінцівок, запалення поверхневих гілок скроневої артерії, що нагадують гігантоклітинний (скроневої) артеріїт.

Ретельно проаналізувавши клінічні прояви ВП, можна виділити такі характерні синдроми:

- підвищення температури тіла нез'ясованої етіології;
- суглобовий синдром;
- бронхоспастичний синдром;
- абдомінальний синдром;
- нейропатія або міопатія;
- гломерулонефрит, неуточнена гематурія або гіпертензія;
- шкірні зміни, особливо виразки, ліведо або вузлики;
- ішемія міокарда у хворих молодого віку, коронарит;
- нез'ясовані неврологічні прояви, особливо, якщо вони поєднані з високою швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ) і системними проявами.

Серед різноманіття клінічних форм ВП найчастіше виявляють такі:

- 1) *класична* — характеризується ураженням багатьох систем організму (полісиндромність);
- 2) *астматична* — на перший план виступають явища бронхіальної астми, а ураження інших органів проявляється менше;
- 3) *шкірно-тромботична* — характерні вузлики вздовж судин; можливі геморагічні прояви; порушення периферичного кровообігу; некротичні зміни у кінчиках пальців;
- 4) *моноорганна* (у клінічному перебігу домінує ураження будь-якого одного органа).

Залежно від клінічних особливостей виділяють такі варіанти перебігу ВП:

- 1) *доброякісний* (у всіх хворих зі шкірними проявами);
- 2) *повільнопрогресуючий* (відсутність виражених загострень);
- 3) *рецидивуючий* (при різних клінічних варіантах);
- 4) *швидкопрогресуючий* (більш складний, перебігає на фоні судинних ускладнень з розвитком ниркової недостатності);

5) *гостра блискавична форма* (виявляють дуже рідко, розвивається злякано АГ, катастрофічно швидко прогресування хвороби).

Причинами смерті у разі ВП бувають перфорація виразок тонкої кишки з подальшим розвитком перитоніту; ниркова недостатність; крововиливи у мозок та гостра лівошлункова недостатність у результаті вираженої АГ; серцева недостатність (лівошлункова та правошлункова).

Лабораторні ознаки при ВП неспецифічні — підвищується ШОЕ, помірна гіпохромна анемія, лейкоцитоз,



тромбоцитоз, інколи еозинофілія в периферичній крові, рідко — LE-клітини.

Характерним є збільшення печінкових ензимів, лужної фосфатази, циркулюючих імунних комплексів, зниження компонентів комплементу (C_3 , C_4). У крові виявляють австралійський антиген (HBsAg), інколи ревматоїдний фактор або антинуклеарні антитіла у невисоких титрах. На запалення вказують, як правило, підвищені показники ШОЕ і С-реактивного білка, рідше — фібриногену і α -глобулінів. Збільшення активності печінкових ферментів (аспартатамінотрансфераза і аланінамінотрансфераза) свідчить на користь зв'язку захворювання із вірусом гепатиту В. Підвищення концентрації креатиніну і зниження швидкості клубочкової фільтрації свідчить про прогресуюче ураження нирок.

Аналізи сечі навіть при ураженні нирок частіше залишаються в нормі, можлива помірна еритроцитурія. Протеїнурія, як правило, буває незначною.

Інструментальні методи діагностики

Для підтвердження діагнозу необхідно провести біопсію, а при неможливості проведення останньої — вісцеральну ангиографію.

Біопсія з морфологічним дослідженням препаратів. При обстеженні органів, залучених до патологічного процесу, існує висока вірогідність виявлення артеріїту. Найбільш доступними для гістологічного дослідження є шкіра, стегновий нерв, м'язи, печінка, пряма кишка і яєчки.

До гістологічних ознак ВП належать:

- вогнищевий сегментарний некротизуючий васкуліт артерій середнього і дрібного калібру;
- фібриноїдний некроз і поліморфно-клітинна інфільтрація судинної стінки з переважанням нейтрофілів;
- наявність в інфільтратах різної кількості лімфоцитів і еозинофілів;
- патологічні зміни структури судинної стінки з руйнуванням еластичних мембран;
- утворення тромбів з боку ураження і наявність аневризматичних розширень;
- розростання фіброзної тканини й ендотеліальних клітин.

У випадках, коли неможливо виконати біопсію тканин у хворих з підозрою на ВП, проводиться *ангіографія* судин черевної порожнини (нирок, печінки, селезінки, шлунка і тонкої кишки). Рідше виникає необхідність в ангиографії судин кистей і стоп. Ангіографічне дослідження дає змогу виявити аневризматичні розширення судин (мікроаневризми), оклюзії і стенози дрібних і середніх судин черевної порожнини, а також відсутність контрастування дистальних сегментів внутрішньоорганних артерій і артеріол (симптом «обгорілого дерева»).

Ангіографічне дослідження протипоказане при нирковій недостатності, оскільки при цій патології його цінність значно знижена.

Кольорове дуплексне картування судин іноді застосовують для оцінювання кровотоку, однак діагностична цінність методу (порівняно з ангиографією) поки що не встановлена.

Діагноз ВП базується на таких типових синдромах:

- 1) поліартритичному;
- 2) нирково-поліневритичному — поєднання нефропатії, яка проявляється стійкою або злюкисною АГ, з множинними мононевритами;
- 3) поліорганному (вісцеральному) — перебігає з ураженням багатьох органів і систем (нирок, периферичної нервової системи, ШКТ, серця, легень);
- 4) легенево-поліневритичному — у вигляді гіпереозинофільної бронхіальної астми з легневими інфільтратами і множинними мононевритами;
- 5) легенево-вісцеральному — класичний поліорганний ВП з попередньою гіпереозинофільною бронхіальною астмою;
- 6) шкірно-тромбангітичному — з ураженням шкіри у вигляді типових вузликів або ліведо, некрозами м'яких тканин, периферичною гангреною.

Для всіх синдромів ВП властиві супутня лихоманка, міалгії, зменшення маси тіла. При діагностиці ВП слід враховувати, що на класичний ВП переважно хворіють чоловіки, а жінки — на астматичний варіант; часто відзначають зв'язок з прийомом лікарських засобів, персистенням у сироватці крові HBsAg.

У клінічній практиці використовують *класифікаційні критерії ВП* (табл. 1).

Наявність трьох і більше критеріїв дає змогу встановити діагноз ВП з чутливістю 82,2% і специфічністю 86,6%.

При проведенні *диференційної діагностики* потрібно враховувати, що:

Таблиця 1. Класифікаційні критерії діагнозу ВП (ACR) [33, 41]

Критерії	Визначення
Зменшення маси тіла > 4 кг	Зменшення маси тіла на ≥ 4 кг з початку захворювання, не пов'язане з особливостями харчування
Сітчасте ліведо	Гіллясті зміни малюнка шкіри на кінцівках і тулубі
Болісність у яєчках	Відчуття болісності у яєчках, не пов'язані з інфекцією або травмою
Міалгії: слабкість або болісність у м'язах нижніх кінцівок	Дифузні міалгії (виключаючи плечовий пояс або поперекову ділянку) або слабкість і болісність у м'язах нижніх кінцівок
Мононеврит або полінейропатія	Розвиток відповідних неврологічних проявів
Діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) > 90 мм рт. ст.	Підвищення АТ
Підвищення рівня креатиніну або сечовини у крові	Вміст сечовини > 14,4 ммоль/л або креатиніну > 133 мкмоль/л, не пов'язаних з дегідратацією або обструкцією сечовидільних шляхів
Вірус гепатиту В	Наявність поверхневого антигену вірусу гепатиту В або антитіл до нього у сироватці крові
Артеріографічні зміни	Аневризми або оклюзії вісцеральних артерій при ангиографії, не пов'язані з атеросклерозом та іншими незапальними захворюваннями
Біопсія дрібних і середніх артерій	Гранулоцитарна і мононуклеарно-клітинна інфільтрація стінки судин при морфологічному дослідженні

- 1) у 30% пацієнтів з ВП відзначають хронічний вірусний гепатит В;
- 2) за частотою ураження артерії розташовуються таким чином: ниркові, коронарні, печінкові, мезентеріальні та ін.;
- 3) ураження судин носить сегментарний характер;
- 4) у запалених стінках артерій спостерігається фібриноїдний некроз;
- 5) наслідком периваскулярного запалення є поява вузликів;
- 6) за допомогою ангіографії у 50% хворих виявляють мікроаневризми судин;
- 7) у результаті формування тромбів, закупорення ними артерій виникають інфаркти;
- 8) ВП перебігає хвилеподібно: у різних судинах виявляються різні стадії запалення і регенерації;
- 9) ураження нирок призводить до появи АГ;
- 10) відзначають позитивну відповідь на лікування кортикостероидами і цитостатиками.

Диференціювання ВП слід проводити із *септичними станами*, для яких характерні значне підвищення температури, що супроводжуються лихоманкою, позитивні результати посівів крові, виявлення первинного вогнища інфекції, відсутність бронхоспастичного синдрому, незначна вираженість поліневралгій, нечасте втягнення у процес вінцевих судин серця, нормальний або знижений АТ, еозінопенія, відсутність антигену *гепатиту В*.

Крім того, ВП слід виключити у всіх хворих із прогресуючим зменшенням маси тіла і поліорганными проявами — судинною пурпурою, множинним мононевритом, сечовим синдромом.

Частіше, ніж ВП, у клінічній практиці спостерігається МПА — системний васкуліт, що за клінічною симптоматикою подібний до ВП. При цьому слід мати на увазі, що запалення капілярів, артеріол і венул відсутнє при ВП, але властиве МПА. У хворих на МПА порівняно часто уражуються верхні дихальні шляхи та очі, рідше виявляється АГ, вміст імунних комплексів низький, а імунологічним маркером є антинейтрофілі цитоплазматичні антитіла [44].

З іншими дифузними хворобами сполучної тканини. Диференційна діагностика ВП проводиться на основі таких ознак: у разі *системної склеродермії і ревматоїдного артриту* — наявність остеопорозу, частіше ураження серозних оболонок, деформація суглобів, помірне ураження нирок, відсутність бронхоспастичного синдрому, відсутність стійкого болю в животі та підвищення АТ; при захворюваннях крові (*гострі та хронічні лейкози, лімфогранульоматоз, плазмоцитоза*) та таких локальних захворюваннях, як *підгострий зловякисний гломерулонефрит, бронхіальна астма, позаликарняні пневмонії, туберкульоз легень* немає універсального ураження багатьох органів та систем.

Ревматизм у дорослих рідко супроводжується високою лихоманкою і вираженою диспротеїнемією. Для ВП характерне ураження серця у вигляді коронариту, зміни клапанів не спостерігаються.

Алергічні еозінофілії пневмонії та інфільтрати в легенях можуть розвиватися у пацієнтів із *медикамен-*

тозною хворобою. При цьому відміна препарату-алергену супроводжується зворотним розвитком ознак хвороби.

Амілоїдоз (особливо первинний) у зв'язку з багаточисельним ураженням органів, у тому числі периферичної нервової системи, нирок, серця, м'язів, нерідко трактується як системне судинне захворювання. На відміну від ВП ураження нирок при амілоїдозі перебігає з сечовим або нефротичним синдромом без підвищення АТ; властиві кардіомегалія зі швидкопрогресуючою серцевою недостатністю, рефрактерною до глікозидів; симетричні чутливі неврити.

У хворих на ВП у зв'язку з підвищеною лихоманкою, лейкоцитозом, глобуліновими зрушеннями часто припускають сепсис. Слід звернути увагу на гектичний характер лихоманки з ознобом, збільшення селезінки і ранню анемію при септичному стані, що не властиві більшості хворих на ВП.

Абдомінальний больовий синдром може бути причиною помилкової діагностики «гострого живота». Абдомінальний синдром при ВП розвивається у період генералізації хвороби, коли уже наявні інші системні ознаки захворювання.

Менше значення має диференційна діагностика з локальними ураженнями судин, бо такі хвороби у патогенезі та методах лікування деякі автори розглядають як варіанти ВП з вираженими локальними ураженнями.

Критерії й орієнтовні терміни тимчасової втрати працездатності

Хворі із ВП, що виявлені вперше чи у період загострення, підлягають стаціонарному лікуванню в спеціалізованих ревматологічних відділеннях обласних чи міських лікарень. Орієнтовна тривалість лікування в стаціонарних умовах — 10–14 діб за умови підбору адекватної ефективної фармакотерапії, поліпшення клінічних та лабораторних ознак захворювання. У більшості випадків тривалість тимчасової втрати працездатності не повинна перевищувати 4 міс з подальшим направленням на експертизу до медико-соціальної експертної комісії для визначення групи інвалідності.

Критерії груп інвалідності при ВП

III група інвалідності встановлюється хворим через 1–2 роки після виникнення захворювання при хронічному сприятливому перебігу з нечастими і нетяжкими загостреннями, при відсутності суттєвих уражень ШКТ, нирок і серцево-судинної системи.

II група інвалідності встановлюється хворим:

- у перші 1–2 роки після виникнення захворювання у зв'язку з необхідністю тривалого лікування із застосуванням глюкокортикоїдів у високих дозах або й цитостатиків та невизначеністю прогнозування;
- з тяжкими, тривалими загостреннями та відсутністю стійкого ефекту лікування.

I група інвалідності встановлюється хворим при тяжких і незворотних ураженнях ШКТ із зменшенням маси тіла III ступеня, ураженням серцево-судинної системи з розвитком серцевої недостатності II Б–III ст.



Лікування

Основні принципи лікування хворих на ВП включають [7, 17]:

- 1) раннє лікування;
- 2) комплексність лікування з урахуванням складних патогенетичних механізмів;
- 3) індивідуальний підбір препаратів, доз і тривалості лікування залежно від провідних синдромів, переносимості лікарських засобів і можливих ускладнень;
- 4) довготривале лікування з урахуванням прогресуючого характеру і можливостей рецидивів захворювання;
- 5) контроль ефективності лікування й профілактику можливих ускладнень.

Хворим на ВП рекомендують обмежений режим, повноцінне збалансоване харчування. Комплекс лікувально-оздоровчих заходів передбачає пригнічення імунного запалення, корекцію гомеостазу, поліпшення метаболізму та функціонального стану органів і систем, лікування ускладнень [7].

Фармакотерапія при ВП проводиться залежно від тяжкості й розповсюдженості уражень судин [29, 49, 50].

У разі обмеженого процесу й відсутності прогресування призначають глюкокортикоїди у середніх дозах [1, 7, 13]. Гормональні препарати зменшують гостроту процесу, але є малоефективними при ураженні судин нирок і ШКТ; можуть спричиняти стероїдний васкуліт, АГ. Лікування краще проводити короткими курсами, довготривалий прийом глюкокортикоїдів погіршує перебіг АГ і нефротичного синдрому, крім того, можуть розвиватися чисельні інфаркти. Застосування преднізолону у високих дозах при класичному ВП не дає належного ефекту. При абдомінальному синдромі преднізолон необхідно замінити на метилпреднізолон [30].

При швидкому прогресуванні й тяжкому ураженні судин застосовують комбіновану терапію глюкокортикоїдами та цитостатиками. Початкова доза преднізолону — 1–2 мг/кг до досягнення клінічного ефекту; підтримувальна доза — 5–15 мг/добу.

Хворим, резистентним до стандартної терапії, призначається пульс-терапія (1000 мг метилпреднізолону внутрішньовенно 3 дні підряд поєднано із введенням у перший день циклофосфану 10–15 мг/кг/добу).

Показаннями для призначення цитостатиків є:

- тяжке ураження нирок зі стійкою АГ;
- генералізований ВП з ураженням нирок, ШКТ, серця, периферичної нервової системи;
- швидкопрогресуючі форми тромбангіотичного варіанту ВП;
- неефективність лікування глюкокортикоїдами;
- при наявності протипоказань до призначення глюкокортикоїдів (виразкова хвороба, підвищена АГ, остеопороз).

При ВП переважно застосовують такі цитостатичні препарати [1, 48, 51]:

- азатиоприн у дозі 2–4 мг/кг/добу при всіх формах ВП (крім шкірного), підтримувальна доза — 50–100 мг/добу;

- циклофосфан — 1–2 мг/кг/добу *per os* 10–14 діб, з подальшим зниженням дози. При швидкому прогресуванні ВП призначають 4 мг/кг/добу протягом 3 днів, потім 2 мг/кг/добу 7 днів з подальшим поступовим зниженням протягом 2–3 міс — 25–30 мг/міс. Загальна тривалість лікування — не менше 12 міс.

Клінічний ефект настає через 3–4 тиж. Підтримувальна доза азатиоприну становить 50–100 мг.

У разі обмеженого шкірно-суглобового варіанту ВП застосовують глюкокортикоїди перорально в середніх дозах без цитостатиків. У таких випадках додатково призначають амінохінолінові препарати (делагіл — 0,25–0,5 г або плаквеніл — 0,2–0,4 г/добу перорально).

Сучасні схеми лікування ВП одночасно із застосуванням глюкокортикоїдів і цитостатиків передбачають застосування аналогів простагландинів (ілопросту, вазапростану). Вазапростан підвищує кровотік в органах за рахунок прямого розширення судин, стимулює фібриноліз, знижує активацію тромбоцитів, їх адгезію до ендотелію. Препарат призначають у дозі 60–80 мкг/добу внутрішньовенно протягом не менше 3 тиж.

З групи ангіопротекторів призначають також пармідин (ангінін, продектин) — 0,25 г 3 рази на добу з поступовим (у разі хорошої переносимості) підвищенням дози до 0,75 г 3 рази на добу, а також препарати нікотинової кислоти (ксантинола нікотинат — 0,15–0,3 г перорально 3 рази на добу після їди або 2 мл 15% розчину внутрішньом'язово; теонікол — 0,15 г перорально 3 рази на добу після їди).

При лікуванні хворих на ВП широко застосовують еферентну терапію (плазмаферез, лімфоцитозферез, імунсорбція), особливо в тих випадках, коли в плазмі крові визначається НВsAg. При цьому за допомогою плазмаферезу з переливанням донорської плазми крові поєднано з відарабіном можна досягти тривалої ремісії. До цієї схеми можна додати глюкокортикоїди. Інша можливість у подібних випадках — препарати інтерферону- α і плазмаферез з переливанням донорської плазми крові.

Для корекції і попередження порушень з боку системи зсідання крові призначають:

1) антикоагулянти:

- гепарин — 5000 ОД 4 рази на добу підшкірно;
- еноксапарин — 20 мг 1 раз на добу підшкірно;
- надропарин — 0,3 мл 1 раз на добу підшкірно;

2) антиагреганти:

- трентал (пентоксифілін) — 200–600 мг/добу внутрішньо;
- курантил (дипіридамо́л) — 150–200 мг/добу внутрішньо;
- клопідогрел — 75 мг 1 раз на добу;
- компламін (теонікол) — 0,15 г 3 рази на добу внутрішньо протягом 30–40 днів.

З метою зниження активності запального процесу застосовують НПЗП:

- диклофенак (вольтарен, ортофен, наклофен та ін.) — 150 мг/добу;
- мелоксикам (моваліс, ревмоксикам) — 7,5–15 мг/добу;

- цеlexоксид (целібрекс) — 200 мг/добу;
 - еторикоксид (аркоксиа) — 60–90 мг 1 раз на добу.
- При виявленні маркерів активної реплікації вірусу гепатиту В — противірусні препарати:

- пегільовані інтерферони: пегасіс — 180 мкг/тиж, пегінтрон — у дозі залежно від маси тіла 1 раз на тиждень, рекомбінантний інтерферон- α (інтрон-А, лаферон, альфаферон, реалдирон, реаферон, роферон-А, велферон) призначають у дозі 9 млн МО щодня внутрішньом'язово (або 10 млн МО через день) протягом 21–35 днів;
- нуклеозиди: ламівудин (зеффікс, комбівір) по 100 мг (1 таблетка) на добу протягом 21–35 днів.

Для корекції основних синдромів призначають відповідні симптоматичні засоби:

- при АГ — інгібітори АПФ, аденоблокатори, антагоністи кальцію, діуретики, що дають змогу знизити частоту і зменшити вираженість ураження нирок, серця, ЦНС і тяжкість пов'язаних з ним ранніх і віддалених ускладнень;
- для лікування поліневрити — вітаміни групи В.

Враховуючи імуномодулюючі властивості і здатність активувати фібриноліз, у комплексному лікуванні хворих на ВП застосовують препарати системної ензимотерапії (вобензим, флогензим, вобе-мугос).

У разі важкого перебігу ВП С. Savage та співавтори [47] рекомендують таку тактику лікування (табл. 2).

Критерії ефективності лікування:

- нормалізація температури тіла;
- нормалізація маси тіла;
- зникнення міалгій, артралгій, осалгій;
- нормалізація АТ;
- позитивна динаміка змін на очному дні;
- зменшення патології внутрішніх органів;
- нормалізація лабораторних показників;
- зменшення вираженості диспротеїнемії;
- зменшення показників активності запального процесу;
- позитивна динаміка морфологічних змін у судинах.

Таблиця 2. Рекомендована тактика лікування при тяжких формах ВП

Етап	Метод лікування	
Ескалаційна терапія	Активний тяжкий перебіг із підвищеним рівнем креатиніну > 500 мкмоль/л або з легеними геморагіями — 7–10 процедур плазмаферезу протягом 14 днів (видалення плазми крові об'ємом 60 мл/кг із заміщенням її відповідним об'ємом 4,5–5% розчину альбуміну) або пульс-терапія метилпреднізолоном (15 мг/кг/добу) протягом 3 днів	
Індукційна терапія 4–6 міс	Цитостатик	Глюкокортикоїд
	Циклофосфан — 2 мг/кг/добу впродовж 1 міс (максимальна доза — 150 мг/добу); знизити дозу на 25%, якщо вік хворих > 60 років. Кількість лейкоцитів повинна бути > 4–10 ⁹ /л	Преднізолон — 1 мг/кг/добу (максимальна доза — 80 мг/добу), знизити дозу кожний тиждень до 10 мг/добу; приймати впродовж 6 міс
Підтримувальна терапія	Азатиоприн — 2 мг/кг/добу	Преднізолон — 5–10 мг/добу

Профілактика загострень та прогресування васкулітів, яка проводиться в умовах диспансерного спостереження, включає санацію осередків хронічної інфекції, попередження охолоджень, фізичних навантажень, виробничих шкідливостей; виключення контакту з алергенами, сенсibiliзувальними агентами (у тому числі максимально можливе обмеження прийому лікарських засобів), заборону профілактичних щеплень та проб з бактеріальними антигенами (туберкуліновою, Бюрне та ін.), куріння та вживання алкоголю. Протирецидивне лікування проводять за індивідуальним планом.

Прогноз несприятливий і залежить від форми хвороби і темпів прогресування. Найвищі показники смертності та летальності відзначають протягом першого року захворювання на ВП, а причина смерті — ураження серцево-судинної системи. Причинами смерті у разі ВП можуть бути також перфорація виразок тонкої кишки з подальшим розвитком перитоніту; ниркова недостатність; крововиливи у мозок та гостра лівошлуночкова недостатність у результаті значної гіпертонії; серцева недостатність (лівошлуночкова та правошлуночкова).

Так, п'ятирічна виживаність нелікованих хворих становить 30–35%, тоді як на фоні комбінованої терапії глюкокортикостероїдами і цитостатиками — 60–80%.

Несприятливі прогностичні фактори:

- рівень креатиніну в сироватці крові > 140 мкмоль/л;
- протеїнурія > 1 г/л;
- залучення до патологічного процесу ШКТ;
- ураження серця;
- ураження ЦНС.

Таким чином, ВП як представник системних васкулітів артерій дрібного і середнього калібру є актуальною проблемою сучасної ревматології, яка полягає у необхідності розробки критеріїв його ранньої діагностики з метою призначення своєчасного й адекватного лікування, що буде сприяти поліпшенню прогнозу в цієї категорії хворих.

Література

1. Внутрішня медицина. Підручник: у 3 т. — Т. 2 / А.С. Свінцицький, Л.Ф. Конопльова, Ю.І. Фещенко та ін. / За ред. проф. К.М. Амосової. — К.: Медицина, 2009. — 1088 с.
2. Ждан В.М., Катеренчук І.П., Ткаченко Л.А. Ревматичні захворювання (діагностика, диференційний діагноз, лікування) // Полтава: полтавський літератор, 2004. — 140 с.
3. Казимирко В.К., Коваленко В.Н. Ревматологія. Учебное пособие для врачей в вопросах и ответах // Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. — 626 с.
4. Казимирко В.К., Силантьева Т.С., Скульская О.В. и др. Трудности в диагностике системных васкулитов // Тези наукових доповідей Пленуму правління асоціації ревматологів України «Ревматичні хвороби з системними проявами: проблемні напрямки клініки, діагностики та вибір раціональної фармакотерапії». — 2006: 37–38.
5. Катеренчук І.П., Ждан В.М. Артралгія і артрити (діагностика і лікування при ревматичних захворюваннях). — К., 2007. — 72 с.
6. Кузьміна Г.П. Ревматичні хвороби з аутоімунним та імунокомплексним механізмом розвитку: діагностика, лікування. — Дніпропетровськ: Пороги, 2000. — 310 с.
7. Мороз Г.З. Ревматичні хвороби. — К.: МВЦ «Медінформ», 2006. — 124 с.



8. Муравьев Ю.В., Удельнова И.А. Легочные побочные действия, вызываемые антиревматическими препаратами // Пульмонология. — 2003; 4: 108–114.
9. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Насонов Е.Л. и др. Клиническое значение и патогенетические аспекты поражения почек, связанного с антителами к цитоплазме нейтрофилов // Вестник РАМН. — 1995; 5: 34–39.
10. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб / Під ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. — Київ, 2004. — 156 с.
11. Окорков А.Н. Диагностика заболеваний внутренних органов: Практическое руководство в 3 т. — Витебск: Белмедкнига, 1998. — Т. 2. — 363 с.
12. Практикум з внутрішньої медицини. Ревматологія / В.Г. Передерій, Л.В. Дудар, А.С. Свінціцький та ін. — Вінниця: ПП Балюк І.Б., 2010. — 196 с.
13. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний / Насонова В.А., Насонов Е.Л., Алекперов Р.Т., Алексеева Л.И. и др.; Под общ. ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. — М.: Литтерра, 2007. — 448 с.
14. Ревматические болезни: Руководство для врачей / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. — М.: Медицина, 1997. — 527 с.
15. Романова Н.В. Клинико-иммунологическая характеристика кожного синдрома у больных различными формами красной волчанки, склеродермии и системных васкулитов // Автореф. дисс.... канд. мед. наук. — Ярославль. — 2001. — 15 с.
16. Свінціцький А.С., Яременко О.Б., Пузанова О.Г., Хомченкова Н.І. Ревматичні хвороби та синдроми. — К.: Книга плюс, 2006. — 680 с.
17. Семенкова Е.Н. Системные некротизирующие васкулиты. — М.: Русский врач, 2001. — 96 с.
18. Семенкова Е.Н., Бекетова Т.В., Коган Е.А. и др. Современные представления о микроскопическом полиартериите // Тер. арх. — 1995; 5: 39–43.
19. Старлинг Дж. Вест. Секреты ревматологии. — М: Бином, 1999. — 767 с.
20. Чоп'як В.В. Системні васкуліти: патогенез, клініка, лікування // Здоров'я України. — 2010 — Травень (темат. номер): 74–75.
21. Чучалин А.Г. Первичные системные и легочные васкулиты // Пульмонология. — 2001; 4: 6–13.
22. Яременко О.Б., Мудрук І.В. Характеристика клінічних проявів вузликів поліартеріїту на час встановлення діагнозу // Матеріали IV Національного конгресу ревматологів України. — Полтава, 2005. — С. 204–205.
23. Agnello V. Mixed cryoglobulinaemia after hepatitis C virus: more and less ambiguity // Ann. Rheum. Dis. — 1998; 57: 701–702.
24. Choroby wewnętrzne / Pod red. prof. Andrzeja Szczeklika: Podręcznik w 2-ch tomach. T. 2. Wydanie 1. — Kraków: Medycyna praktyczna, 2006. — 1199 s.
25. Colmegna Ines, Maldonado-Cocco Jose A. Polyarteritis nodosa revisited // Current Rheumatology Reports. — 2005; 7: 288–296.
26. De Groot K., Rasmussen N., Bacon P. et al. Randomised trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis // Arthr. Rheum. — 2005; 52: 2462–2468.
27. Eschun G.M., Mink S.N., Sharma S. Pulmonary interstitial fibrosis as a presenting manifestation in perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody microscopic polyangiitis // Chest. — 2003; 123: 297–301.
28. Flossmann O., Bacon P.A. de Groot K. et al. Development of comprehensive disease assessment in systemic vasculitis // Ann. Rheum Dis. — 2007; 66: 283–292.
29. Flossmann O., Jones R.B., Jane D.R.W., Lughmani R.A. Should rituximab be used to treat antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis? // Ann. Rheum Dis. — 2006; 65: 841–844.
30. Gaskin G., Jayne D. Adjunctive plasma exchange is superior to methylprednisolone in acute renal failure due to ANCA associated glomerulonephritis // J. Am. Soc. Nephrol. — 2002; 13: F–FC010.
31. Golbin J.M., Speks U. Synopsis of B-lymphocyte targeted therapy of ANCA-associated vasculitis // Clin. Exp. Rheumatol. — 2007; 25: 74–76.
32. Guillevin L., Lhote F., Cohen P. et al. Polyarteritis nodosa related hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients. — Medicine, 1995; 74: 238–53.
33. Hunder G.G., Bloch D.A., Michel B.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis // Arthritis Rheum. — 1990; 33: 1122–1128.
34. Jayne D.R., Rasmussen N., Andrassy K. et al. A Randomized Trial of Maintenance Therapy for Vasculitis Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies // N. Engl. J. Med. — 2003; 349: 36–44.
35. Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposed of an international consensus conference // Arthr. Rheum. — 1994; 37: 187–192.
36. Jennette J.C., Falk R. Nosology of primary vasculitis // Curr. Opin. Rheumatol. — 2007; 19: 10–16.
37. Kallenberg C.G. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis // Curr. Opin. Rheumatol. — 2007; 19: 17–24.
38. Kallenberg C.G., Heeringa P., Stegeman C.A. Mechanisms of disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides // Nat. Clin. Pract. — 2006; 2: 661–670.
39. Kaushik V.V., Reddy H.V., Bucknall R.C. Successful use of rituximab in a patient with recalcitrant Churg-Strauss syndrome // Ann. Rheum Dis. — 2006; 65: 1116–1117.
40. Klinger H. Grenzformen der Periarteritis nodosa // Frankf. Z. Pathol. — 1932; 42: 455–480.
41. Lightfoot R.W. Jr., Michel B.A., Bio D.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarthritis nodosa // Arthritis Rheum. — 1990; 33: 1088–1093.
42. Luqmani R.A., Mukhtyar C., Guillevin L. EULAR recommendations for vasculitis // Ann. Rheum. Dis. — 2007; 66. (Suppl II): 44.
43. Manganelli P., Fietta P., Carotti M. et al. Respiratory system involvement in systemic vasculitides // Clin. Exp. Rheumatol. — 2006; 24 (2 Suppl 41): 48–59.
44. Olopade C.O., Sekosan M., Schraufnagel D.E. Giant cell arteritis manifesting as chronic cough and fever of unknown origin // Mayo Clin. Proc. — 1997; 72: 1048–1053.
45. Pesci A., Manganelli P. Respiratory system involvement in antineutrophil cytoplasmic-associated systemic vasculitides. Clinical, pathological, radiological and therapeutic considerations // Drugs R D. — 2007; 8 (1): 25–42.
46. Thomas-Golbanov C., Sridharan S. Novel therapies in vasculitis // Expert. Opin. Investig. Drugs. — 2001; 10: 1279–1289.
47. Salvarani C., Crowson C.S., O'Fallon W.M. et al. Reappraisal of the epidemiology of giant cell arteritis in Olmsted county, Minnesota, over a fifty-year period // Arth. Rheum. — 2004; 51: 264–268.
48. Savage C.O.S., Winearls C.G., Evans D.J. et al. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis // Q.J. Med. — 1985; 56: 467.
49. Schaeferlberger C., Andersson R., Nordborg E. No additive effect of cyclosporin A compared with glucocorticoid treatment alone in giant cell arteritis: results of an open, controlled, randomized study // Br. J. Rheumatol. — 1998; 37: 464–465.
50. Segelmark M., Selga D. The challenge of managing patients with polyarteritis nodosa // Curr. Opin. Rheumatol. — 2007; 19: 33–38.
51. Slot M.C., Cohen Tervaert J.W., Boomsma M.M., Stegeman C.A. Positive classic antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) titer at switch to azathioprine therapy associated with relapse in proteinase 3-related vasculitis. // Arth. Rheum. — 2004; 51: 269–273.
52. Zimmermann-Górska Irena. Choroby reumatyczne. — Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2004. — 303 s.



Національна академія медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України
Асоціація кардіологів України
Національний науковий центр «Інститут кардіології
імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України

XII НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ

21–23 вересня 2011 р., м. Київ

Основні науково-практичні напрямки Конгресу

- Гострий інфаркт міокарда та питання реабілітації
- Атеросклероз та ішемічна хвороба серця
- Артеріальна гіпертензія
- Інтервенційна кардіологія
- Кардіохірургія
- Некоронарогенні захворювання міокарда
- Аритмії та раптова серцева смерть
- Гостра та хронічна серцева недостатність
- Метаболічний синдром
- Дитяча кардіологія
- Профілактична кардіологія
- Експериментальна кардіологія та фундаментальні дослідження
- Фармакотерапія
- Медико-соціальні аспекти кардіології

Повна наукова програма буде розміщена за 2 місяці до початку Конгресу на сайті www.strazhesko.org.ua

Умови участі для делегатів та гостей

Організаційний внесок (вноситься під час реєстрації) включає участь у наукових заходах Конгресу, отримання програмних матеріалів, відвідання виставки. Сума внеску буде повідомлена додатково.

Усі зареєстровані учасники Конгресу, які сплатили організаційний внесок отримають матеріали Конгресу (наукову програму, збірник тез робіт, сертифікат учасника Конгресу).

Місце проведення Конгресу

Палац мистецтв «Український дім», вул. Хрещатик, 2

Будинок Профсоюзів, Майдан Незалежності, 2

Проїзд – станції метро «Хрещатик», «Майдан Незалежності»

Урочисте відкриття Конгресу відбудеться у Національній Опері України 21 вересня 2011 року о 16 год.

Правила оформлення тез

1. Тези оформляються на 1 стор. (A4), шрифт Times New Roman, 12 пт, через 1 інтервал. Мова: українська, російська, англійська.

2. Структура тез: назва публікації (великими літерами, жирним шрифтом); прізвища та ініціали авторів; заклад, в якому проводилося наукове дослідження, місто.

3. Текст тез повинен містити: мету дослідження; методи дослідження; отримані результати; висновки (усі абrevіатури повинні мати розшифрування).

4. Тези приймаються в електронному вигляді в форматі Word на електронну адресу org-vavilova@yandex.ru. В одному файлі повинні міститися одні тези. Ім'я файлу, під яким буде збережена робота, оформляється так: прізвище, ініціали першого автора, назва населеного пункту, порядковий номер роботи.

Наприклад: **ЗавгороднійВІДніпропетровськ1** для першої роботи і **ЗавгороднійВІДніпропетровськ2** для другої роботи. Ім'я файлу задається українськими літерами без пропусків та розділових знаків.

Увага! Разом з тезами обов'язково надіслати в тому ж файлі інформацію про авторів (назва тез, автори, заклад, місто, країна, поштова адреса, контактний телефон). Необхідно вказати автора, уповноваженого контактувати з організаційним комітетом. **Обов'язково зазначити чи бажаєте ви зробити стендову доповідь.**

Прізвище одного і того ж автора не повинно повторюватися більше 3 разів.

Усі медичні препарати, подані в тексті, повинні мати не комерційну, а фармакопейну назву.

Тези, які не відповідають вищевказаним умовам, будуть відхилені організаційним комітетом без узгодження з авторами.

Останній термін приймання тез — 15 травня 2011 р.

Адреса Оргкомітету: 03151, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5,
ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска»,
Оргкомітет XII Національного Конгресу кардіологів України
Тел. для довідок: (044) 249-70-03; факс: (044) 249-70-03, 275-42-09;
e-mail: stragh@bigmir.net



Липопротеиды высокой плотности как цель терапии: систематический обзор исследований

Несмотря на успехи медицины, сердечно-сосудистая патология остается основной причиной смерти и инвалидности в развитых странах. Хотя статины существенно снижают риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), даже при очень агрессивном снижении концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) сохраняется остаточный кардиоваскулярный риск. В связи с этим большой интерес вызывают стратегии лечения, терапевтической целью которых являются липопротеиды высокой плотности (ЛПВП).

В этой статье рассматриваются клинические исследования, которые касаются вопроса о роли и влиянии ЛПВП на клинические исходы и данные визуализации при атеросклерозе. Кроме того, описываются эпидемиологические наблюдения, фундаментальные исследования и новые препараты. Обсуждаются существующие рекомендации и многообещающие стратегии терапии, основанные на влиянии на уровень ЛПВП, а также приводятся различные клинические соображения.

Получение данных

В базах данных MEDLINE и Cochrane был произведен поиск релевантной англоязычной литературы, опубликованной в период с 1965 по 2007 г. Было выявлено 754 исследования, из которых 357 представляли собой рандомизированные контролируемые клинические исследования. Изучались аннотации этих публикаций, а во многих случаях — полные их тексты. Двое авторов независимо оценивали приемлемость публикаций. Приоритет отдавали рандомизированным контролируемым клиническим исследованиям, а не метаанализам или механистическим испытаниям. В обзоре также рассматривались фундаментальные исследования, «доказательства концепций» (proof-of-concept) и исследования

ключевых препаратов; обзоры, метаанализы и отчеты АНА, ACC, NCTP, ECP, ADA и информация ClinicalTrials.gov.

Синтез данных

По данным исследований, низкий уровень ЛПВП — явление, относительно часто выявляемое в общей популяции. ЛПВП < 35 мг/дл отмечается у 16–18% лиц мужского пола и у 3–6% — женского. Кроме того, низкий уровень ЛПВП характерен для метаболического синдрома, распространенность которого в США среди лиц в возрасте старше 20 лет достигает 24%.

Во многих исследованиях низкий уровень ЛПВП рассматривается как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, лица с ЛПВП < 35 мг/дл в 8 раз чаще болеют ССЗ, чем лица с ЛПВП > 65 мг/дл. Связь уровня ЛПВП с заболеваемостью ССЗ более выражена у лиц пожилого возраста, и вероятно, в большей степени у лиц женского пола, чем мужского. Данные ангиографии и ультразвуковых исследований указывают на связь уровня ЛПВП, риска и степени выраженности ИБС, патологии сонных артерий и рестеноза после ангиопластики. Согласно данным наблюдательных исследований, снижение уровня ЛПВП на 1 мг/дл соответствует повышению риска ССЗ на 2–3%, а повышение показателя ЛПВП на каждый 1 мг/дл сопровождается 6% снижением риска коронарной смерти вне зависимости от уровня ЛПНП.

Механизмы защитного влияния ЛПВП

Хотя протективные эффекты ЛПВП известны, их механизмы все еще изучаются и включают как обратный транспорт ХС, так и механизмы, не связанные с ХС.

Обратный транспорт. Представляет собой перенос посредством ЛПВП избыточного ХС в печень из

¹Department of Cardiovascular Medicine, Krannert Institute of Cardiology, Indiana University Medical Center, Indianapolis, USA.

²Department of Cardiovascular Medicine, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA.

³Department of Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California, USA.

насыщенных жирами макрофагов (пенистые клетки), находящихся в периферических тканях. Впоследствии ХС катаболизируется или выводится с желчью. В сосудистой стенке он находится в виде эфира, который может конвертироваться в свободный ХС посредством фермента гидролазы, и напротив, ацил-холестерин-ацилтрансфераза этерифицирует ХС макрофагов, в результате чего образуются атерогенные пенистые клетки.

Клетки печени и кишечника синтезируют аро А-I, который может взаимодействовать с АВСА1, находящимся на макрофагах, перенося таким образом свободный ХС на внеклеточные, с недостатком жиров ЛПВП. Так образуются первичные («рождающиеся») ЛПВП. Затем лецитин-холестерин-ацилтрансфераза (ЛХАТ) этерифицирует свободный ХС ЛПВП, в результате чего образуются «зрелые» ЛПВП. Последние также способны подбирать свободный ХС макрофагов через ABCG1.

Зрелые ЛПВП метаболизируются прямым или непрямым способом. В первом варианте эфиры ХС, содержащиеся в ЛПВП, селективным образом захватываются гепатоцитами и клетками, синтезирующими стероидные гормоны, и затем выводятся с желчью. Во втором варианте эфиры ХС ЛПВП меняются на триглицериды частиц, богатых аро В (ЛПНП и липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП)), посредством белка СЕТР (протеин, переносящий эфиры ХС). Богатые триглицеридами ЛПВП могут затем гидролизироваться печеночными и эндотелиальными липазами, после чего образуют маленькие ЛПВП, принимающие участие в дальнейшем транспорте.

Роль почек в катаболизме ЛПВП пока до конца не ясна, хотя известно, что они контролируют скорость процессинга аро А-I с недостатком липидов.

Холестериннезависимые механизмы. Кроме своей ключевой роли в обеспечении обратного транспорта ХС, ЛПВП оказывают другие биологические эффекты, защищающие от атеросклероза. Они включают антиоксидантное, противовоспалительное, антитромботическое/профибринолитическое и вазопротективное действие (способствуют релаксации сосудов и ингибируют хемотаксис и адгезию лейкоцитов).

В целом ЛПВП и их компоненты (включая аро А-I, параоксоназу, ацетилгидролазу фактора активации тромбоцитов и другие антиоксидантные ферменты) оказывают ряд эффектов, которые могут предупреждать развитие атеросклероза, острых коронарных синдромов и рестенозов после ангиопластики.

Функциональная гетерогенность ЛПВП

Частицы ЛПВП значительно отличаются размерами, плотностью, составом и функциональными свойствами, что может иметь потенциальную связь с атеросклерозом. Более того, концентрация ЛПВП в плазме крови не позволяет «предсказать» их функциональность.

Острое или хроническое воспаление может изменять в норме протективное влияние ЛПВП. Например, изменение аро А-I лейкоцитарной миелопероксидазой

делает частицу дисфункциональной, наделяя ее провоспалительными и атерогенными свойствами. У пациентов с ССЗ или им подобными заболеваниями отмечают повышенное содержание провоспалительных ЛПВП по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы. Кроме этого, про- и противовоспалительные свойства ЛПВП — более эффективные предикторы ССЗ, чем один лишь ХС ЛПВП. В популяции пациентов исследования VA-HIT (Veterans Affairs High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial) наиболее значимым фактором риска (среди форм ЛПВП) повторных сердечно-сосудистых событий была крупная, богатая ХС α -1 частица ЛПВП. Было показано, что у 75% пациентов с ИБС или ее эквивалентами, несмотря на терапию статинами, имеются провоспалительные ЛПВП. Несмотря на существование ряда методов, позволяющих разделить ЛПВП по градиенту плотности (ультрацентрифугирование, протонный ядерный магнитный резонанс и двухмерный гелевый электрофорез), в исследованиях не проводили сравнение возможности вышеуказанных методов определять сосудистые события. Более того, после получения результатов ряда механистических исследований, ученые разошлись во мнении относительно того, является ли размер частицы важным предиктором функции ЛПВП: некоторые считают, что маленькие частицы — противовоспалительные, а другие — что эти частицы могут и не оказывать протективного действия в условиях повышенного оксидативного стресса.

Аполипопротеины ЛПВП значительно определяют их функции. Основной липопротеин ЛПВП — аро А-I — помогает стимулировать активность АВСА1 и ЛХАТ и является лигандом фагоцитарного рецептора В1. Напротив, на экспериментальных моделях у животных было показано, что другой компонент ЛПВП — аро А-II — является проатерогенным. По этой причине терапевтические меры, направленные на повышение исключительно аро А-I, могут быть в большей степени атеропротективны, чем те, которые направлены на оба этих липопротеина (аро А-I и аро А-II).

Нефармакологические вмешательства, способствующие повышению концентрации ЛПВП

Аэробные упражнения. Было показано, что у лиц, ведущих малоподвижный образ жизни и в остальном практически здоровых, примерно через 2 мес частых аэробных нагрузок содержание ЛПВП повышается примерно на 5%, и это обусловлено рядом механизмов (табл. 1). Чтобы добиться оптимального повышения уровня ЛПВП, следует проводить еженедельно 5 тренировок длительностью хотя бы 30 мин, выполняя при этом динамические аэробные упражнения. Общая длительность упражнений не должна быть менее 120 мин в неделю.

Отказ от курения. Потребление табака в любом виде (с дымом или без него) приводит к снижению уровня ЛПВП (см. табл. 1). В одном исследовании было показано, что после отказа от курения концентрация



Таблица 1. Влияние изменения образа жизни на уровень ЛПВП и их компонентов

Вмешательство	Повышение ЛПВП, %	Механизм действия
Аэробные нагрузки	5–10	Повышает содержание пре-β-ЛПВП, липопротеидлипазы и атеропротективных субпопуляций, потенцирует обратный транспорт ХС
Отказ от курения	5–10	Повышает содержание ЛХАТ, потенцирует обратный транспорт ХС, снижает содержание СЕТР (протеин, переносящий эфиры ХС)
Уменьшение массы тела	0,35 мг/дл на каждый сброшенный килограмм массы тела	Повышает содержание ЛХАТ, липопротеидлипазы и потенцирует обратный транспорт ХС
Потребление алкоголя	5–15	Повышает содержание АВСА1, апо А-I и параоксоназы, снижает содержание СЕТР (протеин, переносящий эфиры ХС)
Пищевые факторы (ω-3- и ω-6-полиненасыщенные жирные кислоты и мононенасыщенные жирные кислоты)	0–5	Улучшают показатель ЛПНП/ЛПВП, повышают уровни атеропротективных субпопуляций

ЛПВП повышалась примерно на 4 мг/дл без существенных изменений показателей ЛПНП, общего ХС или триглицеридов. Табачный дым — источник оксидативного стресса, который может приводить к дисфункции ЛПВП. Следует агрессивным образом пропагандировать отказ от курения и при необходимости назначать соответствующие препараты.

Уменьшение массы тела. В целом уменьшение массы тела у лиц с ожирением приводит к повышению уровня ЛПВП (см. табл. 1). При активном уменьшении массы тела содержание ЛПВП несколько снижается; однако по достижению стабильного уменьшения массы тела концентрация ЛПВП повышается на 0,35 мг/дл на каждый килограмм массы тела, который удалось сбросить. Уменьшение массы тела, реализуемое посредством модификации образа жизни с применением медикаментозных средств или без них, ассоциировано с улучшением показателей кардио-метаболических факторов риска. Лица с ожирением или избыточной массой тела должны стремиться достичь целевого показателя индекса массы тела 25 и менее (24 для азиатов) при условии, что темп уменьшения массы тела составляет 2 кг в месяц.

Потребление алкоголя. Потребление умеренного количества алкоголя (30–40 г, то есть 1–3 порции в день) повышает уровень ЛПВП и ассоциировано со снижением риска ССЗ независимо от других факторов. Связь умеренного потребления и сниженного кардиоваскулярного риска может отражать эпифеномен эффекта «больного бросившего» (дословно с англ. «sickquitter», то есть «больной» и «бросивший»,

«отказавшийся» — англ. «quit»), то есть ситуации, когда лица, употреблявшие алкоголь в прошлом и отказавшиеся от этого ввиду болезни или по причине совета врача, скорее всего классифицируются как непьющие. Прием алкоголя в дозе 30–40 г в день в течение 3 нед может привести к повышению уровня ЛПВП до 12% вне зависимости от типа потребляемого алкоголя (см. табл. 1). Однако современные рекомендации свидетельствуют о потреблении не более двух порций алкоголя в день для лиц мужского пола и одной — для женского. Лиц, не употребляющих алкоголь, не следует убеждать начать пить.

Особенности диеты. Диета с богатым содержанием насыщенных жирных кислот и транс-жиров может повышать содержание ЛПВП, но и в то же время повышать уровень ЛПНП и индуцированную ЛПВП экспрессию провоспалительных эндотелиальных молекул адгезии. Напротив, диета, богатая полиненасыщенными жирными кислотами, благоприятно влияет на противовоспалительные свойства ЛПВП. Замена содержащихся в пище насыщенных жирных кислот и транс-жиров на мононенасыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты уменьшает соотношение ЛПНП/ЛПВП.

Потребление ω-3-полиненасыщенных жирных кислот было ассоциировано с благоприятным влиянием на сердечно-сосудистую систему и повышением уровня ЛПВП. Данные о кардиоваскулярных эффектах ω-6-полиненасыщенных кислот ограничены.

Замена насыщенных жирных кислот и транс-жиров углеводами с низким гликемическим индексом может улучшать показатель ЛПВП, но сведения по этому вопросу ограничены. Недавно полученные данные свидетельствуют о том, что диета с низким содержанием жиров и богатая пищевыми волокнами, соблюдаемая в течение 2–3 нед, на фоне физических нагрузок приводит к преобразованию ЛПВП из провоспалительного в противовоспалительное состояние. Такое улучшение функциональных свойств ЛПВП произошло несмотря на некоторое снижение концентрации ЛПВП, которое, как предполагается, обусловлено ускоренным метаболизмом провоспалительных ЛПВП. Пациентам следует рекомендовать заменить пищевые насыщенные жирные кислоты и транс-жиры на моно- и полиненасыщенные жирные кислоты, содержащиеся в растительных маслах (оливы, канола, сои, горчицы, льна), орехах (миндаль, арахис, лесной орех, пекан) и морепродуктах (лосось, тунец, макрель, «морские» масла).

В целом исследования показали благоприятное влияние модификации образа жизни на сердечно-сосудистую систему; но, несмотря на это, такое полезное влияние нельзя приписывать какому-либо одному подходу или механизму.

Доступные препараты, повышающие уровень ЛПВП

Современные терапевтические подходы, основанные на влиянии на ЛПВП, можно разделить на 2 категории: препараты, повышающие содержание или

изменяющие компоненты ЛПВП (ХС ЛПВП, аро А-I, фосфолипиды), и препараты, повышающие обратный транспорт и отдачу ХС макрофагами («макрофагальный холестеринный эффлюкс»).

Средства, изменяющие состав ЛПВП

Никотиновая кислота. Будучи впервые примененной для лечения дислипидемии в 1955 г., никотиновая кислота может повышать уровень ЛПВП на 20–30% и снижать концентрации триглицеридов в плазме крови на 40–50% и ЛПНП — до 20% (табл. 2). Ниацин (если пациент переносит лечение) является на сегодня наиболее эффективным средством, повышающим уровень ЛПВП. Наиболее убедительные данные о применении ниацина были получены в исследовании *Sofony Drug Project*, в котором исследовали эффекты препарата у мужчин, перенесших инфаркт миокарда (n = 8341). В этом «достатиновом» исследовании была показана связь терапии ниацином с 27% снижением частоты нефатального повторного инфаркта через 6 лет и 11% снижением смертности от всех причин через 15 лет.

Другие исследования эффективности ниацина проводились с применением комбинированной терапии, и поэтому их результаты следует интерпретировать в этом контексте. В целом терапия ниацином (как моно-, так и комбинированная) оказывает благоприятное клиническое и антиатеросклеротическое действие. В значительной мере благоприятные эффекты никотиновой кислоты могут быть обусловлены его способностью повышать содержание ЛПВП (см. табл. 2). Терапевтические возможности ниацина ограничиваются его побочными эффектами, частоту которых можно снизить, применяя лекарственные формы с замедленным высвобождением. Американ-

ская ассоциация диабета рекомендует применять препарат с осторожностью, однако недавние исследования не выявили значительного повышения долгосрочных показателей гликемии у лиц с диабетом и частоты отказа от терапии.

Статины. Эти препараты умеренно повышают уровень ЛПВП на 5–15%, причем эффект наиболее выражен на фоне терапии розувастатином. Механизм ЛПВП-повышающего действия статинов до сих пор не определен, но статины повышают содержание аро А-I и ЛПВП с недостатком липидов и также потенцируют антиоксидантную активность фермента параоксоназы (см. табл. 2). Недавний *post hoc* анализ исследования с участием 1455 пациентов с низким содержанием ЛПВП показал, что статины уменьшали коронарные атеромы вне зависимости от содержания ЛПНП на фоне повышения концентрации ЛПВП хотя бы на 7,5%. Статины обеспечивают наибольшее снижение частоты ССЗ у лиц с низкими уровнями ЛПВП независимо от содержания ЛПНП. Однако ввиду их умеренного влияния на содержание ЛПВП статины в целом не являются адекватными средствами монотерапии, направленной на повышение уровня ЛПВП.

Препараты, влияющие на обратный транспорт холестерина и макрофагальный холестеринный эффлюкс

Производные фиброевой кислоты (фибраты), которые являются агонистами рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом, могут повышать уровень ЛПВП (на 10–20%), умеренно снижать уровень ЛПНП (на 10–15%) и значительно снижать уровень триглицеридов (на 40–50%) (см. табл. 2). В нескольких исследованиях изучалось влияние фибратов на обратный транспорт ХС (см. табл. 2).

Таблица 2. Влияние современных препаратов на ЛПВП и их компоненты

Класс препарата	Конкретные препараты	Степень повышения ЛПВП, %	Механизм действия
Никотиновая кислота (витамин В ₃)	Ниацин: 1–2 г 2–3 раза в сутки Ниацин (ER): 1–2 г на ночь Ниацин (SR): 250–750 мг/сут или 2 раза в сутки	20–30	Повышает содержание пре-β-ЛПВП, снижает DGAT2 (диацил-глицерол-ацилтрансфераза-2) и печеночный катаболизм аро А-I
Производные фиброевой кислоты	Фенофибрат (<i>micronase</i>): 43–200 мг/сут Фенофибрат: 48–145 мг/сут Гемфиброзил: 600 мг 2 раза в сутки	10–20	Повышают уровень PPAR-α, синтез аро А-I, аро С-III и липопротеидлипазы в печени, снижает DGAT
Статины	Аторвастатин: 10–80 мг/сут Флувастатин: 20–40 мг на ночь Флувастатин (ER): 80 мг на ночь Ловастатин: 10–60 мг на ночь Правастатин: 10–80 мг/сут Розувастатин: 5–40 мг/сут Симвастатин: 5–80 мг/сут	5–10	Повышают печеночный синтез аро А-I, содержание PPAR-α и синтез мРНК, снижает содержание СЕТР (протеин, переносящий эфиры ХС)
Блокаторы каннабиноидных рецепторов-1	Римонабант: 5–20 мг/сут	5–10	Повышает экспрессию и образование адипонектина и аро А-I
Тиазолидиндионы	Пиоглитазон: 2–8 мг/сут Розиглатазон: 15–45 мг/сут	5–10	Повышают уровень PPAR-γ, ABCG1 и потенцируют холестеринный эффлюкс
Комбинированные препараты	Ловастатин + ниацин: 20/500–20/1000 мг на ночь	20–25	Соответственно для каждого препарата



В исследовании Helsinki Heart Study и VA-HIT была показана связь терапии гемфиброзилом со снижением частоты сердечно-сосудистых событий. Снижение частоты коронарных событий на 22% в исследовании VA-HIT расценивали как результат умеренного повышения уровня ЛПВП (6%). Есть данные о том, что благоприятные эффекты, отмечавшиеся в исследовании VA-HIT, частично обусловлены дополнительным влиянием фибратов на синтез аполипопротеинов и метаболизм липопротеинов (см. табл. 2). Сочетание фибратов, в особенности гемфиброзила, со статинами требует применения с осторожностью и мониторинга уровня креатинкиназы вследствие высокого риска миотоксичности и развития рабдомиолиза. По причине соображений безопасности и вариабельности данных проведенных исследований роль фибратов остается не вполне понятной, однако вероятно включает пациентов с высоким риском развития ИБС, низким уровнем ЛПВП и повышенным уровнем триглицеридов.

Новые и развивающиеся методы

Несколько новых средств изучались или в настоящее время изучаются в 1–3 фазах клинических испытаний. Они включают новые формы никотиновой кислоты, ингибиторы СЕТР, антагонисты каннабиноидных рецепторов-1, агонисты PPAR и др. Как и существующие препараты, упомянутые средства могут быть отнесены к двум группам.

Средства, изменяющие состав ЛПВП. Недавно было показано, что МК-0524 селективный антагонист рецептора-1 Pgd2, уменьшает ниациноассоциированную вазодилатацию и приливы как у мышей, так и у людей. Влияние препарата в комбинации с ниацином пролонгированного высвобождения на сердечно-сосудистую систему изучается в первой фазе клинического исследования у пациентов с ИБС и низким уровнем ЛПВП, получающих статинотерапию.

Ингибиторы СЕТР. Ингибирование СЕТР приводит к повышению уровня ЛПВП и снижению уровня ЛПОНП, ЛПНП и триглицеридов; оно также сопровождается повышением содержания крупных, менее плотных ЛПВП, что может благоприятно влиять на процесс обратного транспорта ХС независимо от пре-ЛПВП и пути, опосредуемого ABCA1. Эпидемиологические данные относительно дефицита СЕТР и его последствий противоречивы. Однако значительное повышение уровня ЛПВП на фоне терапии некоторыми разрабатываемыми веществами с выраженной СЕТР-ингибирующей активностью стимулировало коммерческую разработку этих средств.

Было показано, что торцетрапиб, прямой ингибитор СЕТР, замедляет развитие аортального атеросклероза у животных и значительно повышает уровень ЛПВП у людей. Однако разработка препарата была прекращена в связи с результатами исследования ILLUMINATE (Investigation of Lipid Level Management to Understand Its Impact in Atherosclerotic

Events), в котором отмечалось повышение смертности от всех причин и других сердечно-сосудистых событий среди лиц с высоким риском развития ИБС на 61%, получавших торцетрапиб в комбинации с аторвастатином, по сравнению с аналогичным показателем для лиц, принимавших комбинацию плацебо + аторвастатин. Анализ исследований, у которых изучался торцетрапиб, выявил, что среднее АД у лиц, принимавших этот препарат, повышалось на 3–4 мм рт. ст. — специфический для этой молекулы феномен, не связанный с ингибированием СЕТР. Интересно, что в трех других исследованиях, в которых изучали влияние торцетрапиба на коронарные атеромы и толщину комплекса интима/медиа, не отмечался регресс атеросклеротического процесса, несмотря на заметное повышение уровня ЛПВП. Хотя однозначный механизм повышенной частоты нежелательных реакций в исследовании ILLUMINATE неизвестен, потенциальные объяснения могут быть такими:

- повышенное АД и другие «нецелевые» гемодинамические эффекты. В группе торцетрапиба отмечалось повышение АД в среднем на 4,6 мм рт. ст. по сравнению с группой плацебо. Этот эффект является следствием торцетрапиб-специфической токсичности, так как он не наблюдался при применении других ингибиторов СЕТР и у животных и людей с дефицитом СЕТР;
- образование дисфункциональных ЛПВП;
- продукция провоспалительных ЛПВП, вероятно, по причине окисления фосфолипидов в «застоявшихся» ЛПВП, возникших в результате ингибирования СЕТР;
- непредвиденные взаимодействия торцетрапиба и аторвастатина.

Будущие исследования других препаратов этого класса, не влияющих на АД, возможно, помогут понять механизм(ы), вследствие которого(ых) применение торцетрапиба оказалось неудачным.

Ингибитор СЕТР JTT-705 снижает активность СЕТР у кроликов на 95%, повышая уровень ЛПВП на 90% и снижая уровень ХС не-ЛПВП на 40%, а также замедляет развитие атеросклероза аорты на 80%. Однако данные экспериментальных исследований эффектов JTT-705 противоречивы. В исследовании на кроликах с гиперхолестеринемией было выявлено, что даже при одинаковых изменениях липидного профиля JTT-705 не влиял на течение атеросклероза аорты. Потенциальным ограничением этих исследований мог быть высокий уровень общего ХС и триглицеридов, препятствующих благоприятному влиянию более высокого уровня ЛПВП.

По данным двух недавно проведенных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований (фаза 2), JTT-705 как монотерапия или в комбинации с правастатином хорошо переносился без ассоциированного повышения АД. Однако на сегодня не было завершено ни одного исследования этого препарата, в котором изучались бы клинические исходы.

Стратегии, направленные на аро I-A. На сегодня последние включают инфузии рекомбинантных комплексов фосфолипиды/аро А-I (рФА), рекомбинантного проаполипопротеина А-I, аро А-I или пептидов аро А-I миметиков, повышая таким образом уровень циркулирующих с недостатком липидов рецепторов ХС. Еженедельные инфузии рФАЕТС-216, рекомбинантного аро А-I Milano мутантного фосфолипидного комплекса, как было показано, инициируют регресс коронарных атероматозных бляшек через 5 нед терапии у пациентов с острыми коронарными синдромами. Оценку проводили при помощи внутрисосудистой ультрасонографии. Кроме того, в исследовании EREASE (Effect of rHDL on Atherosclerosis — Safety and Efficacy) изучали влияние рФА у 183 пациентов с острыми коронарными синдромами; оценку проводили при помощи внутрисосудистой ультрасоно- и ангиографии. По сравнению с плацебо изменения объема атеромы на фоне терапии рФА не достигли достоверных показателей. Холестериновый эффлюкс из пенистых клеток, опосредуемый ABCA1 биохимическим путем, является одним из возможных антиатерогенных механизмов.

Миметики 243-аминокислоты аро А-I являются маленькими пептидами, напоминающими липидсвязывающий домен аро А-I, которые, как было показано на моделях у животных, оказывают атеропротективное действие. Один из таких миметиков, L-4F, усиливает вазодилатацию *in vivo* и предотвращает адгезию моноцитов; в то же время, D-4F пероральное производное, защищенное от ферментного расщепления, оказывает выраженное антиатеросклеротическое действие у животных. Механизмом такого действия является быстрое продуцирование β -мигрирующих частиц с повышенной параоксоназной активностью, противовоспалительными свойствами и способностью инициировать макрофагальный холестеринный эффлюкс. Пероральное применение D-4F способствует обратному транспорту ХС, ускоряя начальные этапы этого процесса как *in vivo*, так и *in vitro*.

По данным первой фазы клинических исследований D-4F у людей, применяемого перорально 1 раз в день, терапия препаратом была ассоциирована с улучшением противовоспалительных свойств ЛПВП. Следует отметить, что эти направленные на аро А-I методы терапии не повышают уровень ЛПВП, но скорее генерируют ЛПВП-подобные частицы, изменяют существующие ЛПВП или действуют посредством обеих этих механизмов.

Стратегии, направленные на фосфолипиды. Фосфолипиды являются интегральным компонентом ЛПВП, который стал целью терапии. На модели у мышей с отсутствием аро Е пероральный синтетический фосфолипид 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфохолин обуславливал повышение уровня ЛПВП и аро А-I наряду с улучшением функции ЛПВП и уменьшением размеров патологических изменений аорты. В небольшом исследовании у людей ($n = 16$) пероральный дериват лецитина сои, фосфатидилинозитол, который исследуемые принимали в течение 2 нед, обу-

словливал повышения уровня ЛПВП и аро А-I. Кроме того, предполагают, что инфузии фосфолипидных частиц (то есть фосфатидилхолина или крупных униламеллярных липосомальных везикул) улучшают обратный транспорт ХС и потенцируют регресс атеросклероза.

Блокаторы каннабиноидных рецепторов-1 (СВ-1). Римонабант — первый селективный блокатор СВ-1, обладающих свойствами анорексанта (подавляет аппетит). Было показано, что он повышает уровень ЛПВП до 10%; этот феномен является дозозависимым и не зависит от степени уменьшения массы тела (см. табл. 2). По сравнению с плацебо у пациентов, принимавших препарат в дозе 20 мг, отмечалось повышение уровня ЛПВП вдвое больше, чем ожидалось лишь от одного только уменьшения массы тела, что свидетельствует о прямом фармакологическом действии римонабанта на метаболизм липидов. Более того, показатель ЛПВП прогрессивно повышался в течение 2 лет исследования, даже на фоне стабилизации массы тела. В настоящее время проводится ряд исследований, которые нацелены на изучение действия препарата на клинические исходы; однако в США препарат запрещен по причине возможного токсичного влияния на нервную систему.

Другие препараты, влияющие на обратный транспорт ХС и макрофагальный холестеринный эффлюкс. Агонисты PPAR, которые в настоящее время изучаются как средства, повышающие уровень ЛПВП, относят к трем классам: PPAR- α , PPAR- γ и PPAR- δ (ранее обозначались как PPAR- β), и все они — члены семейства ядерных рецепторов факторов транскрипции, принимающие участие в метаболизме жирных кислот. В отличие от агонистов PPAR- α первого поколения (фибраты) новые агонисты PPAR- α , такие как NS-220, более селективные и мощные. Применение другого агониста PPAR- α — LY518674 — было связано с повышением уровня креатинина и ЛПНП. Активаторы PPAR- γ , такие как тиазолидиндионы (глитазоны), применяют при сахарном диабете 2-го типа; они повышают уровень ЛПВП на 5–15% (см. табл. 2). Однако их применение было ассоциировано с повышением частоты сердечно-сосудистых событий. На экспериментальной модели (приматы) было показано, что агонист PPAR- δ — GW501516 — повышает уровень ЛПВП на 80%. Ожидаются результаты второй фазы испытаний у людей.

Предполагали, что агонисты PPAR усиливают макрофагальный холестеринный эффлюкс и улучшают противовоспалительные свойства ЛПВП. Было показано, что двойные PPAR- α/γ агонисты, такие как мурлаглитазар, повышают уровень ЛПВП до 16%; однако анализ двух и трех фаз исследований этого препарата выявил значительное повышение частоты достижения конечных точек на фоне терапии (смертность от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, транзиторная ишемическая атака и застойная сердечная недостаточность), ввиду чего его разработка была приостановлена.



Комментарии

Данные как фундаментальных, так и клинических исследований поддерживают идею о связи ЛПВП и атеросклероза. ЛПВП способствуют обратному транспорту ХС и обладают антиоксидантными, противовоспалительными, антитромботическими и вазопротективными свойствами. Преимущественно имеются доказательные данные о связи ЛПНП и кардиоваскулярной инвалидизации и смертности, и напротив, не существует однозначных данных, которые указывали бы на то, что повышение уровня ЛПВП снижает частоту основных сердечно-сосудистых событий. Действительно, в большинстве клинических рекомендаций авторы избегают обозначения целевых показателей ЛПВП, несмотря на существующий консенсус о пользе повышения уровня ЛПВП.

В современных рекомендациях АТР III подчеркивается, что первичной целью терапии являются ЛПНП, вторичной — не-ЛПВП (триглицериды) и лишь затем — ЛПВП. Недавно научный отчет Американской ассоциации сердца и Национального института сердца, легких и крови (American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute) обозначили ЛПВП «третичной целью» терапии (после ЛПНП и триглицеридов), указав их целевой уровень (> 40 мг/дл для лиц мужского пола и > 50 мг/дл для женского). Американская ассоциация диабета предлагает рассматривать ЛПВП наряду с триглицеридами как «вторичную цель» терапии с целевым значением > 40 мг/дл. И те, и другие с целью повышения уровня ЛПВП рекомендуют назначать ниацин и фибраты в случаях, когда одна лишь модификация образа жизни оказывается недостаточной.

Развивающиеся подходы к терапии, основанные на ЛПВП, могут быть разделены на две категории — модулирующие состав ЛПВП и усиливающие обратный транспорт ХС. Третья категория — модуляция антиоксидантных и противовоспалительных функций ЛПВП, характерна для обеих вышеуказанных групп, но она может развиваться в отдельную самостоятельную стратегию. Неудача недавно разработанных препаратов, значительно повышающих уровень ЛПВП, свидетельствует о том, что функциональность ЛПВП является более удачной терапевтической целью, чем уровень ЛПВП сам по себе. Кроме того, взаимосвязь системного воспаления и функций ЛПВП может также иметь существенное значение.

Функциональные свойства различных субфракций ЛПВП значительно варьируют. Из известных на се-

годня форм ЛПВП (пре- β -ЛПВП, ЛПВП-2, ЛПВП-3) наибольшим антиатерогенным эффектом обладает пре- β -ЛПВП. Поэтому многообещающими являются методы лечения, направленные на повышение уровня наиболее атеропротективных форм. Кроме того, функциональное тестирование ЛПВП может определить терапевтический потенциал исследуемых молекул (препаратов).

Выводы

В то время как стратегии, направленные на снижение уровня ЛПНП, определенно снижают сердечно-сосудистый риск, подходы, основанные на ЛПВП, более сложные и порой разочаровывают. Так, в 2006 г. была прекращена разработка пактимеба (ингибитора ацетил-холестерин-ацилтрансферазы) и торцетрапиба. Подобное случилось ранее и с некоторыми препаратами класса агонистов PPAR.

Отрицательные результаты исследования этих веществ не означают несостоятельность концепции о пользе повышения уровня ЛПВП и изменения их функции в лечении атеросклероза. Однако простую идею о повышении уровня «хорошего» ХС нельзя больше применять ко всем формам ЛПВП без оценки терапевтического влияния на функцию ЛПВП и кардиоваскулярный риск в целом. Изучение влияния функциональных изменений ЛПВП на долгосрочные исходы создадут условия для проспективной валидации анализов, оценивающих функцию ЛПВП.

Между тем адекватные меры, направленные на повышение уровня ЛПВП, включают «агрессивную» модификацию образа жизни (упражнения, диета, уменьшение массы тела, отказ от курения). Ниацин и статины эффективны у пациентов с высоким риском развития ССЗ и низким уровнем ЛПВП, даже несмотря на то, что влияние статинов на уровень ЛПВП относительно умеренное. Ниацин и фибраты также заслуживают внимания как средства монотерапии, а при условии тщательного наблюдения могут назначаться пациентам с высоким риском развития ССЗ в комбинации со статинами.

*Статья печатается в сокращении.
Впервые опубликована в журнале Journal of the American Medical Association, 2007, 298 (7): 786–798.*

Перевод подготовил К. Кремец.