

Клинико-патогенетические аспекты формирования артериальной ригидности и ремоделирования левых отделов сердца при сочетании хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца

М.Г.Мамаева^{1,2}, Е.А.Собко^{1,2}, А.Ю.Крапошина¹, И.А.Соловьева¹, Н.С.Логачева², Н.С.Эйдемиллер², Т.Н.Кузьмина², А.Б.Салмина¹, И.В.Демко¹

1 – ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

2 – КГБУЗ "Краевая клиническая больница № 1": 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3

Резюме

Целью исследования явилось изучение взаимосвязи клинико-функциональных показателей, артериальной ригидности (АР) и ремоделирования левых отделов сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и при сочетании ХОБЛ и ишемической болезни сердца (ИБС). По результатам исследования показано, что пациенты с ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения, независимо от наличия ИБС, подвержены влиянию общих патогенетических факторов (курение, гипоксемия, системное воспаление), вызывающих ремоделирование сосудистой стенки. Избыточная АР существенно влияет на гемодинамику, ухудшая расслабление сердечной мышцы, что приводит к нарушению диастолической функции и снижению сократительной способности левого желудочка (ЛЖ). У больных ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения, независимо от наличия ИБС, выявлены положительные корреляционные взаимосвязи между уровнем маркеров системного воспаления, АР и нарушением систолической и диастолической функции ЛЖ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, артериальная ригидность, индекс аугментации, скорость распространения пульсовой волны, системное воспаление, цитокины, диастолическая дисфункция, систолическая функция левого желудочка.

Clinical and pathogenic aspects of arterial stiffness and the left heart remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease

M.G.Mamaeva^{1,2}, E.A.Sobko^{1,2}, A.Yu.Kraposhina¹, I.A.Solov'eva¹, N.S.Logacheva², N.S.Eydemiller², T.N.Kuz'minova², A.B.Salmina¹, I.V.Demko¹

1 – State Institution "V.F. Voyno-Yasenevskiy Krasnoyarsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; Krasnoyarsk, Russia;

2 – State Institution "Territorial Clinical Hospital N 1"; Krasnoyarsk, Russia

Summary

Aim. The aim of this study was to evaluate a relationship between clinical and functional parameters, arterial stiffness and the left heart remodeling in patients with COPD and co-morbid coronary artery disease (CAD). **Methods.** Fifty COPD patients with or without co-morbid CAD were included. This was a prospective observational 52-week study. Lung function was testing, non-invasive arteriography, echocardiography were used. Oxygen saturation and cytokine (IL-6, IL-8, TNF- α) were measured. **Results.** Severe and very severe COPD and CAD have common risk factors, such as smoking, hypoxemia, systemic inflammation, which can cause vascular wall remodeling. Increased arterial stiffness affects hemodynamics and impedes myocardial relaxation that in turn leads to diastolic dysfunction and reduced left heart contractility. Direct relationships between systemic inflammation biomarkers, arterial stiffness, systolic and diastolic dysfunction were found in patients with severe and very severe COPD independently on co-morbid CAD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery disease, arterial stiffness, augmentation index, pulse wave velocity, systemic inflammation, cytokines, diastolic dysfunction, left heart systolic function.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире, что влечет за собой значительный экономический и социальный ущерб [1].

В крупных эпидемиологических исследованиях продемонстрировано, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ является сердечно-сосудистая патология [2]. Согласно данным многочисленных исследований, у больных ХОБЛ риск сердечно-сосудистой смерти повышен в 2–3 раза и составляет $\approx 50\%$

общего количества смертельных случаев [3–5]. В настоящее время отмечается увеличение числа пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с ХОБЛ. Причиной сочетания ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний могут быть общие факторы риска – курение, персистирующее системное воспаление, хронические инфекции, прием некоторых лекарственных средств, повышающих симпатическую активность нервной системы (β_2 -адреномиметики) и др. [6, 7].

Несмотря на многочисленные работы о различии патогенетических аспектов воспаления при ХОБЛ, в литературе редко встречается упоминание о влиянии маркеров системного воспаления на формирование структурных изменений левых отделов сердца и артериальной ригидности (АР) при ХОБЛ, а также сочетании ХОБЛ и ИБС.

Целью данного исследования явилась оценка взаимосвязи клинико-функциональных показателей, АР, маркеров системного воспаления и ремоделирования левых отделов сердца у больных ХОБЛ и при сочетании ХОБЛ и ИБС.

Материалы и методы

Больные ($n = 50$), участвующие в проспективном наблюдательном исследовании с периодом наблюдения 52 нед., были разделены на 2 группы: 1-я ($n = 30$: 27 (90 %) мужчин, 3 (10 %) женщины; медиана (Me) возраста – 59 (55; 65) лет) – с ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения; 2-я ($n = 20$: 17 (85 %) мужчин, 3 (15 %) женщины; Me – 63,5 (62; 69) года) – с ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения в сочетании с ИБС. Пациентам обеих групп назначалась базисная и симптоматическая терапия (M_3 -холинолитики, β_2 -агонисты длительного действия, ингаляционные глюкокортикостероиды), большим 2-й группы – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, дезагреганты, статины. Пациенты 1-й и 2-й групп были сопоставимы по полу, возрасту, стажу курения, длительности заболевания ХОБЛ (табл. 1). Группу контроля составили некурящие практически здоровые добровольцы ($n = 20$; 6 (30 %) мужчин, 14 (70 %) женщин; Me – 48 (43,5; 52)).

Критерии включения в исследование: возраст старше 40 и моложе 75 лет; ранее установленный диагноз ХОБЛ (GOLD, 2011) и ИБС, подтвержденной данными анамнеза, электрокардиографии, эхокардиографии (ЭхоКГ), коронароангиографии.

Критериями исключения явились сахарный диабет, злокачественные, аутоиммунные заболевания, болезни крови, рак легкого, активный туберкулез, интерстициальные заболевания легких, острые и хронические нагноительные заболевания легких, тяжелые заболевания печени и почек.

Исследования проводились на базе легочно-аллергологического центра КГБУЗ "Краевая клиническая больница" (Красноярск).

Исследование показателей функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось методом спирометрии с бронходилатационным тестом (400 мкг сальбутамола) на установке фирмы *MasterScreen* (*Erich Jaeger*, Германия) в соответствии с рекомендациями Американского торакального и Европейского респираторного сообществ [8].

Неинвазивная артериография выполнялась на артериографе *TensioClinic* (Венгрия). Рассчитывались основные характеристики АР: скорость пульсовой волны в аорте (СПВА) и индекс аугментации (ИА).

ЭхоКГ проводилось из доступов, рекомендованных Американским обществом эхокардиографии, на аппарате цифровой компьютерной сонографии *Sequoia-512* (*Acuson*, США) с использованием мультисекторных датчиков секторального типа с частотой сканирования 2,5–3,5 МГц.

Сатурация кислородом (SaO_2) определялась с помощью пульсоксиметра *9500 ONYX* (*Nonin Medical*, США).

Содержание цитокинов (интерлейкины – IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли – TNF- α) в сыворотке крови определялись методом иммуноферментного анализа с помощью реактивов "Вектор-бест" (Россия). Исследование С-реактивного белка (СРБ) (фазового угла (ФУ) – угла между амплитудными значениями деформации) в плазме крови проводилось иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе *Beckman Coulter* (США) серии AU.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica 6,0*. Для анализа признаков, распределение которых было отличным от нормального, использовались непараметрические критерии. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3) – интерквартильный размах (значения 25-го и 75-го процентилей соответственно). Для оценки статистической значимости различий при сравнении 2 не связанных между собой групп применялся непараметрический критерий Манна–Уитни, при оценке статистической значимости различий при сравнении зависимых групп использовался критерий Уилкоксона. Корреляционная зависимость рассчитывалась по методу Спирмена. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При оценке показателей ФВД у больных как 1-й, так и 2-й группы отмечалась выраженная бронхиальная

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

Показатель	Группа		
	ХОБЛ, $n = 30$	ХОБЛ + ИБС, $n = 20$	Контроль, $n = 20$
Возраст, годы, Me (Q1; Q3)	57,5 (55; 61)	63,5 (62; 69)	48 (43,5; 52)
Давность заболевания, годы, Me (Q1; Q3)	3 (2; 6)	3,5 (2; 5)	–
Мужчины, n (%)	27 (90)	17 (85)	6 (30)
Женщины, n (%)	3 (10)	3 (15)	14 (70)
Стаж курения, годы, Me (Q1; Q3)	38,5 (30; 43)	37,5 (25; 42,5)	0 (0; 0)
Индекс курения, пачко-лет, Me (Q1; Q3)	39 (30; 50)	37,5 (13,5; 45)	0 (0; 0)

Некоторые показатели АР у больных ХОБЛ и при сочетании ХОБЛ и ИБС в динамике заболевания

Показатель	Период наблюдения	Группа			Значимость различий с использованием критерия Манна-Уитни, p_{1-2}
		ХОБЛ, $n = 30$	ХОБЛ + ИБС, $n = 20$	Контроль, $n = 20$	
		Me (Q1; Q3)			
ИА, %	Обострение	4,67 (-24,34; 22,34)*	-45,07 (-68,4; -17,26)	-39,56 (-52,88; -36,02)	< 0,001
	12 мес.	-0,32 (-32,89; 27,22)*	-48,40 (-59,9; -33,14)		< 0,001
СПВА, м / с	Обострение	9,87 (8,17; 11,29)*	8,61 (6,73; 10,39)*	7,28 (6,62; 7,77)	0,045
	12 мес.	10,75 (9,12; 12,25)*	9,25 (7,49; 11,10)*		0,036

Примечание: * – достоверность различий между группами и контролем при $p < 0,05$.

обструкция, что сопровождалось снижением показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), форсированной жизненной емкости легких ($ФЖЕЛ$) и их соотношения ($ОФВ_1 / ФЖЕЛ$), вне зависимости от периода наблюдения ($p < 0,05$). В обеих группах выявлено снижение SaO_2 , определяемой методом пульсоксиметрии, независимо от фазы заболевания ($p < 0,05$). Вместе с тем в группе больных с сочетанной патологией в период обострения заболевания показатель SaO_2 (91,0 (85,5; 93,0)) был статистически значимо ниже по сравнению с показателями у больных 1-й группы (93,0 (91,0; 95,0)).

При изучении основных показателей АР установлено повышение ИА как в период обострения, так и в динамике через 12 мес. наблюдения у больных 1-й группы в сравнении с данным показателем у пациентов в группе практически здоровых лиц ($p < 0,001$) и 2-й группы (табл. 2). Отсутствие изменений показателя ИА в группе больных с сочетанной патологией в сравнении с практически здоровыми, по-видимому, может быть обусловлено приемом лекарственных средств, используемых для лечения ИБС, а также снижением сократительной способности миокарда, уменьшением сердечного выброса, развитием гиподинамии миокарда, что отмечено и в других исследованиях [9].

Как в период обострения, так и в динамике через 12 мес. наблюдения в обеих группах регистрировалось повышение показателя СПВА в сравнении с контролем (см. табл. 2). Патологическое повышение СПВА (> 10 м / с) наблюдалось у 15 (50 %) больных 1-й группы и у 6 (30 %) – 2-й. В период обострения заболевания уровень СПВА > 10 м / с встречался с одинаковой частотой как в 1-й, так и во 2-й группе ($\chi^2 = 1,97$; $p = 0,16$), та же тенденция сохранялась и через 12 мес. ($\chi^2 = 2,31$; $p = 0,128$).

По результатам корреляционного анализа выявлена взаимосвязь между возрастом и показателем ИА ($r = 0,43$; $p = 0,018$) у больных 1-й группы. Во 2-й группе установлена положительная корреляционная взаимосвязь между показателями $ОФВ_1$ и SaO_2 ($r = 0,52$; $p = 0,018$), а также между показателем ИА и возрастом больных ($r = 0,48$; $p = 0,031$).

При оценке функциональных показателей левого желудочка (ЛЖ) установлено снижение его сократительной функции у больных как 1-й, так и 2-й группы в сравнении с показателями контроля, независимо от фазы заболевания (табл. 3). В обеих группах наблюдалось снижение максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ (V_e) вне зависимости от периода наблюдения. Как в 1-й, так и во 2-й группе показатель отношения V_e и максимальной скорости

Таблица 3

Показатели систолической и диастолической функции ЛЖ у больных ХОБЛ и при сочетании ХОБЛ и ИБС в динамике заболевания

Показатель	Группа			Значимость различий с использованием критерия Манна-Уитни, p_{1-2}	
	ХОБЛ, $n = 30$	ХОБЛ + ИБС, $n = 20$	Контроль, $n = 20$		
		Me (Q1; Q3)			
ФВ ЛЖ при обострении, %	63 (60; 65)*	61 (59; 65)*	65 (64; 69)	0,104	
ФВ ЛЖ через 12 мес., %	64 (60; 66)*	60 (58; 63)*		0,003	
ФУ при обострении, %	34 (30; 35)*	32 (30; 34)*	35 (35; 37,5)	0,522	
ФУ через 12 мес., %	34 (32; 35)*	33 (31; 34)*		0,419	
V_e ЛЖ при обострении, м / с	0,44 (0,37; 0,53)*	0,38 (0,34; 0,45)*	0,62 (0,53; 0,67)	0,536	
V_e ЛЖ через 12 мес., м / с	0,46 (0,39; 0,55)*	0,48 (0,40; 0,50)*		0,233	
V_a ЛЖ при обострении, м / с	0,6 (0,46; 0,58)*	0,52 (0,46; 0,56)	0,51 (0,40; 0,56)	0,204	
V_a ЛЖ через 12 мес., м / с	0,56 (0,48; 0,53)	0,73 (0,52; 0,81)		0,436	
V_e / V_a при обострении, у. е.	0,8 (0,66; 0,84)*	0,78 (0,66; 0,83)*	1,27 (1,13; 1,53)	0,407	
V_e / V_a через 12 мес., у. е.	0,73 (0,65; 0,99)*	0,77 (0,56; 0,87)*		0,540	
IVRT ЛЖ при обострении, мс	96 (85; 107)	100 (85; 107)	91 (84; 92)	0,817	
IVRT ЛЖ через 12 мес., мс	89 (85; 100)	91 (80; 100)		0,981	

Примечание: * – достоверность различий между группами и контролем в период обострения заболевания при $p < 0,05$; ФВ – фракция выброса ЛЖ; IVRT – время изоволюмического расслабления ЛЖ.

Таблица 4
Уровень цитокинов и СРБ в периферической крови у больных ХОБЛ и при сочетании ХОБЛ и ИБС в динамике заболевания

Показатель, пг / мл	Период наблюдения	Группа			Значимость различий с использованием критерия Манна–Уитни, p_{1-2}
		ХОБЛ, $n = 30$	ХОБЛ + ИБС, $n = 20$	Контроль, $n = 20$	
		Me (Q1; Q3)			
IL-6	Обострение	1,43 (0,37; 2,93)	1,03 (0,18; 2,13)	1,04 (0,70; 2,23)	0,113
	12 мес.	0,39 (0,08; 0,77)*, **	1,09 (0,5; 5,16)		0,002
IL-8	Обострение	25,04 (11,9; 43,5)*	14,75 (11,7; 21,7)*	8,52 (4,43; 14,46)	0,290
	12 мес.	13,49 (8,6; 16,79)*	16,1 (11,6; 17,8)*		0,119
TNF- β	Обострение	17,95 (10,7; 25,8)*	26,6 (5,18; 34,0)*	11,4 (9,74; 18,51)	0,585
	12 мес.	9,05 (3,0; 11,94)**	5,9 (2,36; 9,96)**		0,214
СРБ	Обострение	4,8 (2,3; 15,0)*	4,15 (3,25; 6,95)*	0,89 (0,6; 1,35)	0,596
	12 мес.	4,8 (2,5; 5,9)*	3,05 (1,81; 5,45)*		0,528

Примечание: * – достоверность различий между исследуемыми группами и контролем в период обострения заболевания при $p < 0,05$; ** – достоверность различий внутри группы при $p < 0,05$.

позднего наполнения ЛЖ (Va) был снижен и составил < 1 , что может свидетельствовать о релаксационном типе нарушения диастолической функции ЛЖ.

Основными факторами, влияющими на снижение сократительной способности ЛЖ, является бронхиальная обструкция, гипоксемия и курение, что подтверждается наличием во 2-й группе положительной корреляционной взаимосвязи между показателями ОФВ₁ и ФВ ($r = 0,90$; $p = 0,037$) и отрицательной взаимосвязи – между длительностью курения и ФУ ($r = -0,97$; $p = 0,005$). В обеих группах в период обострения наблюдалось повышение содержания в плазме крови IL-8 и TNF- α , тогда как уровень IL-6 не отличался от таковых в группе практически здоровых лиц (табл. 4).

Через 12 мес. наблюдения вне обострения заболевания регистрировалось снижение содержания TNF- α в плазме крови в обеих группах, статистически значимых различий с показателем контроля не выявлено. Вместе с тем как в 1-й, так и во 2-й группе сохранялся повышенный уровень IL-8 в периферической крови, что может быть связано с воздействием сигаретного дыма. Независимо от периода обследования в обеих группах отмечалось повышение содержания СРБ в плазме крови в сравнении с таковым у лиц в группе контроля.

При проведении корреляционного анализа у больных 1-й группы установлена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем TNF- α и стажем курения ($r = 0,58$; $p = 0,019$), подтверждающая значимую роль курения в персистенции системной воспалительной реакции у больных ХОБЛ, и отрицательная корреляционная взаимосвязь – между уровнем TNF- α и показателем ФВ ($r = -0,62$; $p = 0,018$), свидетельствующая о влиянии системного воспаления на сократительную способность ЛЖ. Во 2-й группе в период обострения заболевания регистрировались положительные корреляционные взаимосвязи между уровнем СРБ в плазме крови и показателем СПВА ($r = 0,46$; $p = 0,044$); между содержанием IL-8 в плазме крови и IVRT ЛЖ ($r = 0,71$; $p = 0,014$).

Таким образом, по результатам исследования установлено, что больные ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения, независимо от наличия ИБС, подвержены влиянию общих патогенетических факторов (курение, гипоксемия, системное воспаление), вызывающих ремоделирование сосудистой стенки. Избыточная АР существенно влияет на гемодинамику, ухудшая расслабление сердечной мышцы, что приводит к нарушению диастолической функции и снижению сократительной способности ЛЖ [10].

Заключение

Увеличение показателя СПВА свидетельствует о повышении АР у больных ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения, а также при сочетании ХОБЛ и ИБС.

При оценке функциональных параметров ЛЖ выявлено снижение его систолической функции у больных ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения, независимо от наличия ИБС и периода наблюдения. Одним из ведущих факторов, вызывающих снижение систолической функции ЛЖ, является гипоксемия.

У больных ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения и при сочетании ХОБЛ с ИБС выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов (IL-8) и СРБ в плазме периферической крови независимо от периода наблюдения, что свидетельствует о персистирующем системном воспалении. Информативным маркером, отражающим фазу заболевания, является TNF- α .

Курение у пациентов с ХОБЛ – один из ведущих патогенетических факторов в персистенции системного воспаления.

Независимо от наличия ИБС, у больных ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения выявлены корреляционные взаимосвязи между уровнем маркеров системного воспаления, АР и нарушением систолической и диастолической функции ЛЖ.

Работа выполнена при поддержке гранта Фонда Бортника / Краевого государственного автономного учреждения "КРИТБИ" УМНИК.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy For Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *NHLBI / WHO workshop report. Last updated 2011.* www.goldcopd.org
2. Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., Rabe K.F. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 204–212.
3. Lange P., Mogelvang R., Marott J.L. et al. Cardiovascular morbidity in COPD: a study of the general population. *COPD* 2010; 7 (1): 5–10.
4. Selli B.R., Locantore N., Yates J. et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (10): 1065–1072.
5. Almagro P., Lopez Garcia F., Cabrera F.J. et al. Study of the comorbidities in hospitalized patients due to decompensated chronic obstructive pulmonary disease attended in the Internal Medicine Services. *ECCO Study. Rev. Clin. Esp.* 2010; 210 (3): 101–108.
6. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации. *Пульмонология.* 2008; 1: 5–13.
7. Samy N., El-Maksoud A., Khayyal A. El, Imam A. Clinical utility of biomarkers as predictors of lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Y. Sci. J.* 2010; 3 (3): 25–32.
8. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 511–522.
9. Гельцер Б.И., Бродская Т.А., Невзорова В.А. Оценка артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология.* 2008; 1: 45–50.
10. Fernandes V.R.F., Polak J.F., Cheng S. et al. Arterial stiffness is associated with regional ventricular systolic and diastolic dysfunction: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28: 194–201.
4. Selli B.R., Locantore N., Yates J. et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (10): 1065–1072.
5. Almagro P., Lopez Garcia F., Cabrera F.J. et al. Study of the comorbidities in hospitalized patients due to decompensated chronic obstructive pulmonary disease attended in the Internal Medicine Services. *ECCO Study. Rev. Clin. Esp.* 2010; 210 (3): 101–108.
6. Avdeev S.N., Baymakanova G.E. COPD and cardiovascular disease: mechanisms of association. *Pul'monologiya.* 2008; 1: 5–13 (in Russian)
7. Samy N., El-Maksoud A., Khayyal A. El, Imam A. Clinical utility of biomarkers as predictors of lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Y. Sci. J.* 2010; 3 (3): 25–32.
8. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 511–522.
9. Gel'tser B.I., Brodskaya T.A., Nevzorova V.A. Arterial stiffness assessment in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya.* 2008; 1: 45–50 (in Russian).
10. Fernandes V.R.F., Polak J.F., Cheng S. et al. Arterial stiffness is associated with regional ventricular systolic and diastolic dysfunction: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28: 194–201.

Received May 22, 2014

UDC [616.24-036.12-06: 616.127-005.4]-092

Информация об авторах

Мамаева Марина Геннадьевна – аспирант кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО "КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России, врач-пульмонолог отделения пульмонологии Краевой клинической больницы; тел.: (391) 228-34-69; e-mail: marinamamaeva101@rambler.ru

Собко Елена Альбертовна – д. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО "КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России, зав. отделением аллергологии КГБУЗ "Краевая клиническая больница № 1"; тел.: (391) 228-34-69; e-mail: sobko29@mail.ru

Крапошина Ангелина Юрьевна – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО "КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России; тел.: (391) 228-34-69; e-mail: Angelina-maria@inbox.ru

Соловьева Ирина Анатольевна – ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО "КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России; тел.: (391) 228-34-69; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

Логачева Нина Сергеевна – врач-лаборант гормонально-иммунологической лаборатории КГБУЗ "Краевая клиническая больница № 1"; тел.: (913) 171-95-67; e-mail: logachik@bk.ru

Эйдемиллер Нина Сергеевна – врач-лаборант гормонально-иммунологической лаборатории КГБУЗ "Краевая клиническая больница № 1"; тел.: (913) 583-58-54; e-mail: aidemiller@mail.ru

Кузьминова Татьяна Николаевна – врач-лаборант гормонально-иммунологической лаборатории КГБУЗ "Краевая клиническая больница № 1"; тел.: (902) 920-83-31; e-mail: Kuzminova.tanya@mail.ru

Салмина Алла Борисовна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО "КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России; тел.: (391) 228-34-69; e-mail: allasalmina@mail.ru

Демко Ирина Владимировна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО "КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России; тел.: (391) 228-34-69; e-mail: demko64@mail.ru

Поступила 22.05.14

УДК [616.24-036.12-06: 616.127-005.4]-092

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *NHLBI / WHO workshop report. Last updated 2011.* www.goldcopd.org
2. Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., Rabe K.F. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 204–212.
3. Lange P., Mogelvang R., Marott J.L. et al. Cardiovascular morbidity in COPD: a study of the general population. *COPD* 2010; 7 (1): 5–10.

Превенар 13 – теперь и для взрослых старше 50 лет!



Профилактика:

- пневмонии
- бактериемии
- сепсиса
- менингита

Единственная в мире конъюгированная пневмококковая вакцина для взрослых

Превенар 13

Краткая информация по применению вакцины ПРЕВЕНАР 13

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:

суспензия для внутримышечного введения

Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13-ти серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM197 и адсорбированные на алюминий фосфате.

ПРЕВЕНАР® 13 производится в соответствии с рекомендациями ВОЗ по производству и контролю качества пневмококковых конъюгированных вакцин.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Введение вакцины Превенар® 13 вызывает выработку антител к капсульным полисахаридам *Streptococcus pneumoniae*, обеспечивая тем самым специфическую защиту от инфекции, вызываемых включенными в вакцину 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F серотипами пневмококка.

Вакцина Превенар® 13 включает до 90% всех серотипов, являющихся причиной инвазивных пневмококковых инфекций (ИПИ), в том числе устойчивых к лечению антибиотиками. Наблюдения, проведенные в США с момента внедрения 7-валентной конъюгированной вакцины Превенар®, позволяют предположить, что наиболее тяжелые случаи инвазивной пневмонии связаны с действием серотипов, включенных в Превенар® 13 (1, 3, 7F и 19A), в частности серотип 3 непосредственно связан с заболеванием некротизирующей пневмонией.

Иммунный ответ при использовании трех или двух доз в серии первичной вакцинации. Формирование иммунной памяти показано для обеих указанных схем вакцинации. Вторичный иммунный ответ на ревакцинирующую дозу у детей второго года жизни при использовании трех или двух доз в серии первичной вакцинации сравним для всех 13 серотипов.

НАЗНАЧЕНИЕ

Профилактика заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F (включая бактериемии, сепсис, менингит, пневмонию и острый средний отит) у детей в возрасте 2 мес. – 5 лет.

Профилактика пневмококковых заболеваний (в том числе пневмонии и инвазивных заболеваний), вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F у взрослых в возрасте 50 лет и старше.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции).

Повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам.

Острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения: Вакцину вводят внутримышечно – в переднебоковую поверхность бедра (детям до 2-х лет) или в дельтовидную мышцу плеча (лицам старше 2-х лет), в разовой дозе 0,5 мл.

Не вводить Превенар® 13 внутривенно, внутриочно и внутримышечно в ягодичную область.

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Доза	Количество доз	Схема
От 2 месяцев до 6 месяцев	0,5 мл	3 + 1 ревакцинация	3 дозы с интервалом не менее 1 месяца, первая доза обычно вводится в возрасте 2-х месяцев. 4-я доза (т.е. ревакцинация) рекомендуется на втором году жизни, оптимально в 12-15 месяцев
От 7 месяцев до 11 месяцев	0,5 мл	2 + 1 ревакцинация	2 дозы с интервалом не менее 1 месяца, 3-я ревакцинация) рекомендуется на втором году жизни
От 12 месяцев до 23 месяцев	0,5 мл	1+1	2 дозы с интервалом между введениями не менее 2 месяцев
От 2 до 5 лет	0,5 мл	1	1 доза однократно
Старше 50 лет	0,5 мл	1	1 доза однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица старше 50 лет. Взрослым, включая пациентов, ранее вакцинированных полисахаридной пневмококковой вакциной, Превенар® 13 вводят однократно. Необходимость ревакцинации не установлена.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Безопасность вакцины Превенар® 13 изучена на здоровых детях (4429 детей/14267 доз вакцины) в возрасте от 6 недель до 11-16 мес. Во всех исследованиях Превенар® 13 применялся одновременно с другими вакцинами, рекомендованными для данного возраста.

Кроме того, безопасность вакцины Превенар® 13 оценена у 354 детей в возрасте от 7 мес. до 5 лет, ранее не вакцинированных ни одной из пневмококковых конъюгированных вакцин.

У лиц в возрасте 65 лет и старше отмечалось меньшее количество побочных эффектов вне зависимости от предшествующей вакцинации. Однако частота развития реакции была такой же, как и в более молодой популяции.

Нежелательные реакции, перечисленные ниже, классифицированы по органам и системам, а также в соответствии с частотой их проявления во всех возрастных группах.

Частота нежелательных реакций определялась следующим образом: Очень частые (≥ 1/10), частые (≥ 1/100, но < 1/10), нечастые (≥ 1/1000, но < 1/100), редкие (≥ 1/10 000, но < 1/1000) и очень редкие (≤ 1/10 000).

Нежелательные реакции, выявленные в клинических исследованиях Превенар® 13 у взрослых

Желудочно-кишечный тракт: Очень частые: снижение аппетита, диарея. Частые: рвота. Нечастые: тошнота. Нервная система: Очень частые: головные боли. Иммунная система: Редкие: реакции гиперчувствительности, включая одышку, бронхоспазм, отек лица. Кожа и подкожная клетчатка: Очень частые: сыпь. Скелетно-мышечная и соединительная ткань: Очень частые: генерализованные новые или обострения имеющихся болей в суставах и мышечных болей.

Общие и местные реакции: Очень частые: озноб, утомляемость; эритема, отек, боль или уплотнение в месте инъекции, приводящие к кратковременному ограничению объема движений конечности. Частые: повышение температуры тела. Нечастые: лимфаденопатия в области места инъекции.

В целом не было отмечено значительных различий в частоте развития побочных эффектов у взрослых, ранее вакцинированных 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной и не вакцинированных этой вакциной. Частота развития местных побочных реакций была одинакова для лиц в возрасте 50-59 лет и лиц старше 65 лет при вакцинации Превенар® 13, также число местных побочных реакций не увеличивалось при вакцинации одновременно с инактивированной гриппозной вакциной. Частота обычных вакцинальных системных реакций была выше при одновременном введении Превенар® 13 и инактивированной гриппозной вакцины по сравнению с применением только инактивированной гриппозной вакцины (головная боль, озноб, сыпь, снижение аппетита, боли в суставах и мышцах) или только Превенар® 13 (головная боль, утомляемость, озноб, снижение аппетита и боль в суставах).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ПРОЧИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

При одновременной вакцинации Превенар® 13 и другими вакцинами инъекции делают в разные участки тела.

Дети в возрасте от 2 месяцев до 5 лет

Превенар® 13 сочетается с любыми другими вакцинами, входящими в календарь иммунизации детей первых лет жизни. Превенар® 13 можно вводить детям одновременно (в один день) с любыми следующими антигенами, входящими в состав как моновалентных, так и комбинированных вакцин: дифтерийными, столбнячными, бесклеточным или целноклеточным коклюшным, *Haemophilus influenzae* тип b, инактивированным полиомеиальным, гепатита B, коревым, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы – без изменения реактогенности и иммунологических показателей.

Лица в возрасте 50 лет и старше

Превенар® 13 можно вводить одновременно с тривалентной инактивированной гриппозной вакциной.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ

При принятии решения о вакцинации ребенка с тяжелой степенью недоноженности (беременность ≤ 28 недель), особенно имеющего в анамнезе незрелость дыхательной системы, необходимо учитывать, что польза иммунизации против пневмококковой инфекции у данной группы пациентов особенно высока и не следует ни отказываться от вакцинации, ни переносить ее сроки. Однако при этом в связи с потенциальным риском апноэ, имеющимся при применении любых вакцин, проведение первой вакцинации Превенар® 13 рекомендуется в условиях стационара под врачебным наблюдением (не менее 48 ч).

Иммунизацию против пневмококковой инфекции взрослых желательно начинать с Превенар® 13.

Информация о влиянии препарата на способность управлять автомобилем и пользоваться техникой, отсутствует.

Условия хранения При температуре от 2 до 8°С. Не замораживать.

Срок годности 3 года.



Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США)
Россия, 123317 Москва, Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

На правах рекламы

WRUPRVAD13001