

- left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2010; 3: 232—9.
16. Jenni R., Oechslin E., Schneider J., Attenhofer Jost C., Kaufmann P.A. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart.* 2001; 86(6): 666—71.
17. Stöllberger C., Finster J. Pitfalls in the diagnosis of left ventricular hypertrabeculation/non-compaction. *Postgrad. Med. J.* 2006; 82(972): 679—83.
18. Lilje C., Rázek V., Joyce J.J., Rau T., Finckh B.F., Weiss F. et al. Complications of non-compaction of the left ventricular myocardium in a paediatric population: a prospective study. *Eur. Heart J.* 2006; 27(15): 1855—60.
19. Monserrat L., Hermida-Prieto M., Fernandez X., Rodríguez I., Dumont C., Cazón L. et al. Mutation in the alpha-cardiac actin gene associated with apical hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, and septal defects. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1953—61.
20. Hermida M., Monserrat L., Castro-Beiras A., Laredo R., Soler R., Peteiro J. et al. Familial dilated cardiomyopathy and isolated left ventricular non-compaction associated with lamin A/C gene mutations. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 50—4.
21. Hoedemaekers Y.M., Caliskan K., Majoor-Krakauer D., Van de Laar I., Michels M., Witsenburg M. et al. Cardiac beta-myosin heavy chain defects in two families with non-compaction cardiomyopathy: linking non-compaction to hypertrophic, restrictive, and dilated cardiomyopathies. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2732—7.
22. Das K.J., Ingles J., Bagnall R.D., Semsarian C. Determining pathogenicity of genetic variants in hypertrophic cardiomyopathy: importance of periodic reassessment. *Genet. Med.* 2014; 16(4): 286—93.

Поступила 14.09.15
Принята в печать 29.09.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 615.357.03:616.131-008.331.1+616.141-008.331.1

Бакшеев В.И.¹, Коломоец Н.М.², Шкловский Б.Л.¹, Ойноткинова О.Ш.¹

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ ПРИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

¹ФГБУ «3-й центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Министерства обороны Российской Федерации, 143420, г. Москва; ²Консультативно-диагностическая поликлиника ФКУ «Медицинский учебно-научный клинический центр им. П.В. Мандрыка» Министерства обороны Российской Федерации, 119160, г. Москва, Россия

♦ В данном обзоре литературы рассматриваются перспективы применения статинов при легочной гипертензии. На сегодняшний день имеются весьма обнадеживающие экспериментальные данные о положительном многогранном воздействии статинов на малый круг кровообращения. Результаты изучения этого вопроса с участием пациентов единичны и пока остаются противоречивыми. Для клинического обоснования применения новых препаратов, воздействующих на молекулярные механизмы патогенеза легочной гипертензии (ремоделирование, эндотелиальную дисфункцию, функцию правого желудочка), необходимо проведение крупных плацебо-контролируемых по дизайну и статистической обработке исследований. Именно в этом контексте применение статинов представляет интерес как потенциально стратегическое направление в лечении легочной гипертензии.

Ключевые слова: легочная гипертензия; статины; клинические исследования; кардиореспираторная патология; заболевания сердца; заболевания легких; правый желудочек.

Для цитирования: Бакшеев В.И., Коломоец Н.М., Шкловский Б.Л., Ойноткинова О.Ш. Перспективы применения статинов при легочной гипертензии. *Российский медицинский журнал.* 2016; 22(1): 36—42. DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-1-36-42.

Для корреспонденции: Бакшеев Владимир Иванович, доктор мед. наук, начальник отделения. E-mail: baksheevld@mail.ru

Baksheev V.I.¹, Kolomoetz N.M.², Shklovskiy B.L.¹, Oynotkinova O.Sh.¹

THE PERSPECTIVES OF APPLICATION OF STATINS UNDER PULMONARY HYPERTENSION

¹The A.A. Vishnevskii third central military clinical hospital of the Ministry of defense of the Russian Federation, 143420, Moscow, Russia; ²The consultative diagnostic polyclinic "The P.V. Mandrik Medical training research clinical center" of the Ministry of defense of the Russian Federation, 119160, Moscow, Russia

♦ The present publications' review considers perspectives of application of statins under pulmonary hypertension. Nowadays, there are quite encouraging experimental data concerning positive versatile effect of statins on lesser blood circulation. The results of study of this issue with participation of patients are singular and continue to be controversial still. The clinical substantiation of application of new pharmaceuticals effecting molecular mechanisms of pathogenesis of pulmonary hypertension (re-modeling, endothelial dysfunction, function of right ventricle) requires carrying out of large investigations placebo-controlled by design and statistical processing. Precisely in this context the application of statins is of interest as potentially strategic direction in treatment of pulmonary hypertension.

Key words: pulmonary hypertension; statins; clinical investigation; cardiorespiratory pathology; heart diseases; lungs diseases; right ventricle.

Citation: Baksheev V.I., Kolomoetz N.M., Shklovskiy B.L., Oynotkinova O.Sh. The perspectives of application of statins under pulmonary hypertension. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal.* 2016; 22(1): 36—42. (In Russ.) DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-1-36-42.

For correspondence: Vladimir Baksheev, MD, PhD, DSc. E-mail: baksheev@mail.ru

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 21.09.15
Accepted 29.09.15

Легочная гипертензия (ЛГ) — это синдром мультифакторной этиологии, характеризующийся про-

грессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, которое приводит к развитию правож-

Таблица 1

Группы легочной гипертензии(ЛГ) и частота их распространения

Группы ЛГ	Частота	Источник литературы
1-я — легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) (идиопатическая, наследственная, ВМРР2, индуцируемая приемом медикаментов и токсинов, связанная с заболеваниями соединительной ткани, ВИЧ-инфекцией, портальной гипертензией, врожденным заболеваниями сердца и др.)	15—60 на 1 млн	[4] [5]
2-я — ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца:	25—100%	[6]
— систолическая дисфункция ЛЖ	> 60%	[7]
— диастолическая дисфункция ЛЖ	> 70%	[7]
— ХСН с сохраненной ФВ	50— > 80%	[8]
— клапанные пороки (также в группу включены обструктивная и врожденная кардиомиопатия и другие заболевания сердца)	30— > 70%	[8]
3-я — ЛГ вследствие патологии легких и/или гипоксемии:		
— ХОБЛ	30—70%	[9, 10]
— интерстициальные заболевания легких	32—39%	[11]
— нарушения дыхания во время сна	20—40%	[12]
— синдром альвеолярной гиповентиляции (в эту группу также включены: высокогорная ЛГ, пороки развития легких и др.)	≈58%	[13]
4-я — хроническая тромбоэмболическая ЛГ	0,1—9,1%	[14]
5-я — ЛГ неясного и/или мультифакторного генеза — гематологические нарушения, спленэктомия, системные нарушения (саркоидоз, гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз, васкулиты), метаболические нарушения (болезнь накопления гликогена, нарушения функции щитовидной железы), другие (фиброзирующий медиастит, гемодиализ по поводу хронической почечной недостаточности)	Распространенность неизвестна	[15]

Примечание. Аббревиатура ЛАГ применяется только для обозначения 1-й группы); ЛЖ — левый желудочек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФВ — фракция выброса; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

лудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов [1].

В лечении ЛГ используются антагонисты рецепторов эндотелина, простаноиды, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5) и др. Поиск новых возможностей терапии ЛГ постоянно продолжается [2]. В настоящем обзоре литературы рассматриваются перспективы применения статинов при ЛГ.

Эпидемиология

ЛГ диагностируется при среднем давлении в легочной артерии (ЛА) ≥ 25 мм рт. ст., измеренном в покое при зондировании сердца. Определение ЛГ при физической нагрузке (> 30 мм рт. ст., измеренное при зондировании сердца) в настоящее время не используется (не поддержано многими публикациями; более того, у здоровых людей во время физической нагрузки давление в ЛА в норме может повышаться и до более высоких цифр).

В современной клинической классификации ЛГ, которая была пересмотрена и дополнена на 5-м Всемирном симпозиуме по ЛГ (г. Ницца, Франция, 2013) [3], сохранилось деление ЛГ на 5 групп заболеваний (их название и частота распространенности приведены в табл. 1).

Пациенты с ЛГ 2—3-й групп наиболее часто встречаются в клинической практике [15, 16]. Специфического лечения больных ЛГ 2—5-й групп не существует. Использование препаратов, эффективность которых была доказана для пациентов группы (ЛАГ), иногда может быть оправданно, но может оказаться бесполезным или

даже вредным (табл. 2). Тем не менее дальнейшие исследования в этом направлении целесообразны. Использование статинов при этом может играть важную роль в медикаментозной терапии ЛГ [17].

Патогенетические направления применения статинов

Причины развития ЛАГ многообразны. Во многих исследованиях показана возможность статинов влиять на внутриклеточные патофизиологические процессы и молекулярные механизмы развития ЛАГ за счет «плеотропных» эффектов [18].

На моделях животных показано, что статины обладают потенциальными антипролиферативными свойствами, подавляя ответ неоинтимы сосудистых гладкомышечных клеток на сосудистое повреждение [19]. Среди механизмов действия статинов отмечают ингибирование изопренилирования семейства Rho и Ras — GTPases, которые связывают мембранные рецепторы фактора

Таблица 2

Эффективность терапии легочной гипертензии различных групп рекомендованными препаратами [16]

Класс препаратов	Классификация ЛГ по ВОЗ (степень доказательства)				
	группа 1	группа 2	группа 3	группа 4	группа 5
АЭР	Полезный (строгая)	Опасный (слабая)	Нейтральный (слабая)	Нейтральный (умеренная)	Неизвестная
иФДЭ-5	Полезный (строгая)	Полезный (слабая)	Вредный (слабая)	Полезный (слабая)	Неизвестная
Аналоги простациклина	Полезный (строгая)	Опасный (умеренная)	Нейтральный (слабая)	Полезный (слабая)	Неизвестная

Примечание. Степень доказательства: строгая — соглашение на основе результатов многочисленных рандомизированных клинических исследований; умеренная — одно законченное клиническое испытание или многократный конфликт испытаний; слабая — только малые или нерандомизированные исследования; неизвестная — недостаточно доказательств, чтобы определить пользу вмешательства. АЭР: антагонист эндотелиновых рецепторов.

роста внутриклеточного MAP/ERK киназного сигнального пути, воздействуя на процессы пролиферации [20]. Ранее проведенные исследования показали, что нарушения в Rho-киназного пути могут играть определенную роль в патогенезе ЛГ, влияя на различные клеточные функции (адгезию, экспрессию генов, состояние цитоскелета, сокращение гладкомышечных клеток сосудов и др.) [21]. Статины усиливают эндотелинзависимую продукцию оксида азота (NO) и вазодилатацию через стабилизацию эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [22]. Более того, статины индуцируют дифференциацию эндотелиальных стволовых клеток посредством активации PI3K/AKT киназного пути. При этом происходит стимуляция выработки эндотелиальной NO-синтазы и неоангиогенеза [23].

На монокроталиновой (МКТ) и гипоксической моделях ЛГ у крыс было показано, что симвастатин приводил к обратному развитию сосудистой окклюзии через уменьшение пролиферации интимы и увеличение апоптоза гладкомышечных клеток в ЛА [24] и, более того, обеспечивал 100% выживаемость лабораторных животных [25].

Результаты экспериментальных исследований

В течение предшествующих нескольких лет было получено достаточно экспериментальных доказательств того, что статины могут благоприятно влиять на различные звенья патогенеза ЛГ. Так, гипоксическая активация Rho-киназы-1 и 2, (экспериментальная ЛГ у крыс) подвергается обратному развитию в течение 2 нед терапии симвастатином [26]. Таким же образом вызванная гипоксией активация p38 MAP-киназы и быстрое увеличение числа фибробластов в легких могут быть ингибированы статинами, при этом низкие дозы флувастатина приводят к изменению гипоксического фенотипа (увеличение пролиферации и митогенной активности под влиянием гипоксии) фибробластов ЛА при экспериментальной ЛГ [27].

Китайскими учеными Z. Liu и соавт. [28] в экспериментальном исследовании было показано, что симвастатин приводит к ингибированию экспрессии транскрипционного нуклеарного фактора «каппа би» [NF-κB], который играет важную роль в развитии ЛАГ [28]. Такой же эффект был постулирован и для аторвастатина, который подавляет индуцированный С-реактивным протеином воспалительный ответ в культуре гладкомышечных клеток ЛА человека [29].

Вопрос о том, какой статин и в каких дозах более эффективен, остается открытым, но исследования в этом направлении проводятся [18].

Так, изучение антипролиферативного эффекта липофильных статинов (симвастатина, аторвастатина, мевастатина) и гидрофильного правастатина в гладкомышечных клетках ЛА человека показало, что только липофильные статины ослабляют синтез ДНК и клеточную пролиферацию, индуцируют апоптоз, ингибируют продукцию эндотелина-1 (ЭТ-1) и металлопротеиназ 9 [30]. При этом статины различаются по их антимитогенной эффективности (от большего к меньшему): симвастатин > аторвастатин >> правастатин. Более того, липофильные статины (например, симвастатин) улучшают антипролиферативный эффект илопроста и силденафила, способствуют апоптозу, ингибируют высвобождение митогена и фактора выживания ЭТ-1 (за счет ингибирования Rho ГТФ-азной сигнальной системы) [31].

Описаны дозозависимые эффекты статинов: например, церивастатин был в 9 раз эффективнее, чем флувастатин, в снижении активности нуклеарного фактора NF-κB в моноцитах крови человека [32].

Имеются доказательства того, что экспрессия белка транспортера серотонина повышается при МКТ-индуцированной ЛГ. При этом ингибиторы обратного захвата серотонина (например, флюоксетин) приводят к ее обратному развитию [33]. Применение аторвастатина в течение 4 нед приводило к уменьшению развития экспериментальной МКТ-индуцированной ЛГ (у крыс), уровень белка транспортера серотонина в легочной сосудистой сети, гипертрофии правого желудочка (ПЖ) и ремоделирования легочных сосудов. При этом механизм действия аторвастатина может быть связан с ингибированием RhoA/ROCK киназного пути [34].

В исследовании американских авторов X. Sun и соавт. (2008) показано, что применение розувастатина при МКТ-индуцированной ЛАГ подавляло развитие гипертрофии ПЖ, способствовало улучшению эндотелиальной функции коронарных артерий и может рассматриваться как одно из важнейших направлений профилактики ремоделирования сердца [35].

Позднее С. Carlin и соавт. (2012) исследовали статины в острых и хронических гипоксических моделях ЛГ у животных и показали, что и флувастатин уменьшает легочную сосудистую пролиферацию клеток [27].

Таким образом, различные представители класса статинов при ЛГ могут давать положительный разной степени выраженности эффект.

Статины хорошо сочетаются с препаратами, которые применяются для лечения ЛАГ. Так, экспериментальное исследование (на крысах) показало, что комбинированное применение берапроста и симвастатина уменьшает среднее давление ЛА, ремоделирование легочных сосудов и предупреждает развитие гипертрофии ПЖ. При этом эффект комбинированной терапии был лучше, чем монотерапия каждым препаратом в отдельности [36].

В других исследованиях показано, что комбинация силденафила и симвастатина приводила к снижению ЛГ (индуцированной как гипоксией [37], так и МКТ [38]), уменьшению гипертрофии ПЖ и пролиферации мышечных клеток ЛА. При этом комбинированное лечение было более эффективным (чем каждым препаратом в отдельности) и оказало более значимое влияние на уровень экспрессии эндотелиальной NO-синтазы, цГМФ в легких и ПЖ, а также ингибирование активности клеточного RhoA белка [37].

Вместе с тем отмечается, что сочетанное применение босентана и симвастатина/ аторвастатина может уменьшать уровень статинов в крови на 50% (воздействие на цитохром CYP2C9, «отвечающий» за метаболизм лекарств и стероидов), что требует тщательного мониторинга липидного профиля [15]. Силденафил, напротив, может повышать в плазме крови уровень симвастатина вследствие конкурентного метаболизма (влияние на цитохром CYP3A4) и увеличивать риск развития рабдомиолиза [39].

В экспериментальном исследовании (на крысах) показано, что аторвастатин или лозартан могут уменьшать ремоделирование ЛА и правых отделов сердца посредством различной регуляции экспрессии вольтажзависимых кальциевых каналов L-типа (в частности, подтипа Ca(v)α1c) [40].

Несмотря на то что в литературе встречаются исследования с отрицательными результатами [41], в целом анализ экспериментальных данных показал, что статины положительно влияют на различные звенья патогенеза ЛГ.

Клинические исследования

Возможности применения статинов при ЛГ у людей только начинают изучаться. Результаты исследований на сегодняшний день остаются противоречивыми, но обнадеживающими.

Так, применение симвастина (исследование культур гладкомышечных и эндотелиальных клеток ЛА человека) вызывает повышение экспрессии гена рецептора 2-го типа костного морфогенетического белка (BMPR2) и улучшает передачу сигналов внутри клетки (взаимодействие одноименного белка с рецептором [BMP-BMPR2]), увеличивая дифференцирование и функцию эндотелиальных клеток [42].

Американскими учеными P. Eshtehardi и соавт. (2014) в мультицентровом исследовании впервые показано, что статины повышают выживаемость, уменьшая одногодичную смертность у пациентов с ЛГ. Исследование проводилось с января 2002 по август 2012 г. В него были включены пациенты старше 18 лет с тяжелой ЛГ (≥ 60 мм рт. ст.) и сохраненной ФВ ($\geq 50\%$) ЛЖ. Одногодичная смертность оказалась ниже в группе пациентов, получавших статины, по сравнению с контрольной группой, которая его не получала (15,3% против 36,2%, ОШ = 0,38 [95% ДИ 0,25—0,60], $p < 0,001$). Многомерный анализ, показал, что терапия статинами является независимым предиктором снижения одногодичной смертности [43].

В исследовании A. Barreto и соавт. (2008) изучалось, каким образом применение розувастатина при ЛАГ может улучшить нарушенные уровни циркулирующих маркеров сосудистой дисфункции (P-селектин, тканевой активатор плазминогена и его ингибитор, антиген фактора Виллебранда). 60 пациентов в возрасте 13—60 лет с идиопатической ЛАГ ($n = 14$) или связанной с врожденными заболеваниями сердца ($n = 46$) рандомизированно получали розувастатин (10 мг в день) или плацебо в течение 6 мес. Результаты лечения показали, что уровень P-селектина был ниже в группе, получавшей розувастатин (в сравнении с плацебо, $p = 0,037$), как и уровень тканевого активатора плазминогена (16% уменьшение; $p = 0,094$), без значимых изменений других маркеров. Так как P-селектин играет важную роль в воспалении и тромбозе, уменьшение его уровня под влиянием розувастатина потенциально важно в патофизиологии ЛАГ [44].

У пациентов с ЛАГ 1-й группы в серии открытых клинических случаев было показано, что прием симвастина (20—80 мг/сут) уменьшает прогрессию болезни, снижает давление в ЛА и улучшает выживаемость [45].

Е. О. Крахмалова и соавт. (2014) показали, что регулярное длительное (не менее 6 мес) применение аторвастатина в комплексном лечении пациентов с ХОБЛ и сопутствующей ИБС, осложненных синдромом ЛГ, позволило замедлить прогрессирование гипертензии малого круга кровообращения. При этом более предпочтительным является использование аторвастатина в суточной дозе 20 мг [46].

Вместе с тем ранее в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании (Atorvastatin in Pulmonary Arterial Hypertension [АРАТН]), в котором

изучалась возможность применения аторвастатина при лечении пациентов с ЛГ (участвовало 220 пациентов с ЛАГ или хронической посттромбоэмболической ЛГ), через 6 мес авторами не было отмечено достоверных различий ($p > 0,05$) между группами по таким показателям, как давление в ЛА, легочное сосудистое сопротивление, сердечный индекс, функциональный класс (ФК) согласно классификации ВОЗ, тест с 6-минутной ходьбой [47].

Результаты другого двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного многоцентрового исследования (A study of Aspirin and Simvastatin for Pulmonary Arterial Hypertension), в котором 92 пациента с ЛАГ были рандомизированы на группы принимавших 81 мг аспирина или 40 мг симвастина либо плацебо, также не свидетельствовали о пользе применения аспирина в комбинации с симвастином у больных с ЛАГ (не было достоверных различий в дистанции по тесту с 6-минутной ходьбой через 6 мес после рандомизации в сравнении с таковой до исследования) [48].

Результаты английского исследования «Симвастин в лечении легочной гипертензии» [Simvastatin as a treatment for pulmonary hypertension], в котором участвовало 42 пациента с ЛАГ, также оказались неубедительными: добавление симвастина (80 мг) к стандартной терапии сопровождалось невыраженным и кратковременным (не более 12 мес) уменьшением массы ПЖ и уровней мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) у пациентов с ЛАГ [49].

Тем не менее несмотря на то что результаты оказались негативными, они свидетельствуют о сложности проведения клинических исследований, посвященных ЛГ, которые нужно учитывать в будущем [50].

Влияние статинов на ЛГ у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (2-я группа по классификации ЛГ) изучается достаточно редко, но уже начинают появляться такие исследования. Российские ученые A. Rylova и соавт. (2006) изучали влияние симвастина на уровень проколлагена I и III и давление в ЛА у 59 больных с ХСН ишемического генеза III—IV ФК и ФВ ЛЖ $24,2 \pm 1,1\%$. Симвастин добавлялся во второй группе к стандартной терапии ХСН (20 мг/день). Показано, что терапия статином через 12 мес приводила к снижению уровня проколлагенов в крови, уменьшению тяжести системного воспаления и стабилизации давления в ЛА у пациентов с тяжелой ХСН [51, 52].

В исследовании E. A. Шабанова (2012) проведен анализ влияния терапии лозартаном и аторвастатином на уровень ЛГ, эндотелиальную и диастолическую дисфункцию сердца у больных с кардиореспираторной патологией (201 пациент в возрасте от 41 года до 64 лет, ИБС, постинфарктный кардиосклероз и ХОБЛ с АГ или без нее). Показано корригирующее влияние лозартана и аторвастатина (20 мг/сут в течение 3 мес) на эндотелиальную дисфункцию, легочную гипертензию, диастолическую функцию ЛЖ и ПЖ, показатели теста с 6-минутной ходьбой [53].

Вместе с тем для оценки влияния статинов на ЛГ у больных с заболеваниями сердца (в том числе с кардиореспираторной патологией) необходимо проведение хорошо спланированных по дизайну и статистической обработке исследований, тем более что препараты для лечения ИБС сами по себе могут снижать давление в ЛА, а применение статинов при ИБС является чуть ли не обязательным [17].

Наиболее часто влияние статинов на ЛГ изучается у пациентов с заболеваниями легких (3-я группа по классификации ЛГ) и, в частности, ХОБЛ.

Так, показано, что уменьшение продукции ЭТ-1 на фоне терапии статинами ассоциировалось с увеличением толерантности к физической нагрузке у пациентов с ХОБЛ и сопутствующей ЛГ [54].

Статины влияют на системные и легочные проявления воспаления (воздействуя на провоспалительные пути, которые медируются нуклеарным фактором NF- κ B и белком сигнальной молекулы STAT3), обладают важными антиапоптотическим, антиоксидантным и антипролиферативными свойствами [55].

Недавнее рандомизированное плацебо-контролируемое исследование показало, что у пациентов с ХОБЛ, получавших правастатин в течение 6 мес, значительно увеличилось время выполнения физических нагрузок (на 52%; $p < 0,0001$), снизилось систолическое давление в ЛА и уменьшился индекс одышки (по шкале Борга) по сравнению с плацебо [54]. Подобные результаты получены и при применении 20 мг симвастина в течение 4 мес у 96 пациентов (рабочих угольных шахт) с ЛГ на фоне пневмокониоза [56].

В перекрестном исследовании, в котором участвовали 112 пациентов с тяжелой ХОБЛ, подвергшихся катетеризации правого сердца для оценки возможности пересадки легких, показано, что применение статинов ассоциировалось с умеренным снижением среднего давления в ЛА и давления заклинивания ЛА ($p = 0,02$ для обоих) при отсутствии влияния на легочное сосудистое сопротивление [57].

Необходимо подчеркнуть, что в отдельных исследованиях положительная роль статинов у пациентов с заболеваниями легких не подтверждается [58, 59]. Так, иранскими учеными S. Moosavi и соавт. (2013) проведено рандомизированное, тройное слепое контролируемое исследование (с 2009 по 2011 г.) по изучению влияния аторвастатина на вторичную ЛГ у 45 больных ХОБЛ (одна группа принимала аторвастатин 40 мг/сут, другая — плацебо в дополнение к основной терапии). Через 6 мес не было отмечено достоверных изменений таких показателей, как С-реактивный белок, конечно-диастолический размер ПЖ, сердечный выброс, и показателей функции внешнего дыхания. При этом были выявлены тенденции к уменьшению систолического давления в ЛА и улучшению выполнения теста с 6-минутной ходьбой. Статистически значимых различий в исходах групп зарегистрировано не было, что, по-видимому, связано с несоответствующим объемом выборки исследования [59].

На сегодняшний день имеются весьма обнадеживающие экспериментальные данные о положительном многогранном воздействии статинов на малый круг кровообращения. Результаты исследований, проводившихся с участием людей, единичны и пока остаются противоречивыми.

Клиническое обоснование применения новых препаратов, воздействующих на молекулярные механизмы патогенеза ЛГ (ремоделирование, эндотелиальную дисфункцию, функцию ПЖ) нуждается в проведении крупных плацебо-контролируемых по дизайну и статистической обработке исследований.

Именно в этом контексте применение статинов представляет интерес как потенциально стратегическое направление в лечении легочной гипертензии [60, 17].

ЛИТЕРАТУРА (п. п. 3—9, 11—16, 18—45, 47—52, 54—60 см. References)

1. Диагностика и лечение легочной гипертензии. Всероссийское научное общество кардиологов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007; 6 (6 S2): 4—19.
2. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., ред. *Легочная гипертензия*. М.: Практика; 2015.
10. Беленков Ю.Н., Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Батыралиев Т.А. *Легочная гипертензия и правожелудочковая сердечная недостаточность*. М.: Ньюдиамед; 2009.
17. Бакшеев В.И., Коломоец Н.М., Шкловский Б.Л. *Гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца — проблема врача и пациента*. 2-е изд. М.: БИНОМ; 2015.
46. Крахмалова Е.О., Гетман Е.А., Калашник Д.Н. Динамика клинической симптоматики легочной гипертензии у пациентов с ХОЗЛ и сопутствующей ИБС на фоне терапии статинами. *Український пульмонологічний журнал*. 2014;1: 39—44.
53. Шабанов Е.А. *Эндотелиальная дисфункция, легочная гипертензия и их коррекция у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких*: Дисс. ... канд. мед. наук. Курск; 2012.

REFERENCES

1. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. All-Russian Scientific Society of Cardiology. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2007; 6 (6 S2): 4—19. (in Russian)
2. Chazova I.E., Martynyuk T.V., eds. *Pulmonary Hypertension [Legochnaya gipertenziya]*. Moscow: Praktika; 2015. (in Russian)
3. Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I., Celermajer D., Denton C., Ghofrani A. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62(25 Suppl.): D34—41.
4. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A., Bertocchi M., Habib G., Gressin V. et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173(9): 1023—30.
5. Peacock A.J., Murphy N.F., McMurray J.J., Caballero L., Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2007; 30(1):104—9.
6. Vachiery J.L., Adir Y., Barbera J.A., Champion H.C., Coghlan J.G., Cottin V. et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62: D100—8.
7. Ghio S., Gavazzi A., Campana C., Inserra C., Klersy C., Sebastiani R. et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37(1): 183—8.
8. Guazzi M., Borlaug B.A. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation*. 2012; 126(8): 975—90.
9. Minai O.A., Chaouat A., Adnot S. Pulmonary hypertension in COPD: epidemiology, significance, and management: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest*. 2010; 137(6 Suppl.): 39S—51S.
10. Belenkov Yu.N., Preobrazhenskiy D.V., Sidorenko B.A., Batoryaliev T.A. *Pulmonary Hypertension and Right Heart Failure [Legochnaya gipertenziya i pravozheludochkovaya serdechnaya nedostatochnost']*. Moscow: N'yudiamed; 2009. (in Russian)
11. Lettieri C.J., Nathan S.D., Barnett S.D., Ahmad S., Shorr A.F. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2006; 129(3): 746—52.
12. Sajkov D., McEvoy R.D. Obstructive sleep apnea and pulmonary hypertension. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2009; 51(5): 363—70.
13. Kessler R., Chaouat A., Schinkewitch P., Faller M., Casel S., Krieger J. et al. The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest*. 2001; 120(2): 369—76.
14. Lang I.M., Pesavento R., Bonderman D., Yuan J.X. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur. Respir. J.* 2013; 41(2): 462—8.
15. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congeni-

- tal Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart. J.* 2015; pii: ehv317. PMID: 26320113.
16. Duarte J.D., Hanson R.L., Machado R.F. Pharmacologic Treatments for Pulmonary Hypertension. *Future Cardiol.* 2013; 9(3): 335—49.
 17. Bakshev V.I., Kolomoets N.M., Shklovskiy B.L. *Hypertension and Coronary Heart Disease — a Problem the Doctor and the Patient [Gipertonicheskaya bolezni i ishemicheskaya bolezni serdtsa — problema vracha i patientsia]*. 2nd ed. Moscow: BINOM; 2015. (in Russian)
 18. Peacock A. Pulmonary hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22(127): 20—5.
 19. Nishimura T., Faul J.L., Berry G.J., Vaszar L.T., Qiu D., Pearl R.G. et al. Simvastatin attenuates smooth muscle neointimal proliferation and pulmonary hypertension in rats. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166(10): 1403—8.
 20. Kureishi Y., Luo Z., Shiojima I., Bialik A., Fulton D., Lefer D.J. et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat. Med.* 2000; 6(9): 1004—10.
 21. Abe K., Shimokawa H., Morikawa K., Uwatoku T., Ooi K., Matsumoto Y. et al. Long-term treatment with a Rho-kinase inhibitor improves monocrotaline-induced fatal pulmonary hypertension in rats. *Circ. Res.* 2004; 94(3): 385—93.
 22. Laufs U., Fata V.L., Liao J.K. Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase blocks hypoxia-mediated down-regulation of endothelial nitric oxide synthase. *J. Biol. Chem.* 1997; 272(50): 31725—9.
 23. Dimmeler S., Aicher A., Vasa M., Mildner-Rihm C., Adler K., Tieermann M. et al. HMG-CoA reductase inhibitors increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. *J. Clin. Invest.* 2001; 108(3): 391—7.
 24. Girgis R.E., Li D., Zhan X., Garcia J.G., Tudor R.M., Hassoun P.M. et al. Attenuation of chronic hypoxic pulmonary hypertension by simvastatin. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003; 285(3): H938—45.
 25. Nishimura T., Vaszar L.T., Faul J.L., Zhao G., Berry G.J., Shi L. et al. Simvastatin rescues rats from fatal pulmonary hypertension by inducing apoptosis of neointimal smooth muscle cells. *Circulation.* 2003; 108(13): 1640—5.
 26. Girgis R.E., Mozammel S., Champion H.C., Li D., Peng X., Shimoda L. et al. Regression of chronic hypoxic pulmonary hypertension by simvastatin. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2007; 292(5): L1105—10.
 27. Carlin C., Celnick D.F., Pak O., Wadsworth R., Peacock A.J., Welsh D.J. Low-dose fluvastatin reverses the hypoxic pulmonary adventitial fibroblast phenotype in experimental pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2012; 47(2): 140—8.
 28. Liu Z.Q., Liu B., Yu L., Wang X.Q., Wang J., Liu H.M. Simvastatin has beneficial effect on pulmonary artery hypertension by inhibiting NF- κ B expression. *Mol. Cell. Biochem.* 2011; 354(1—2): 77—82.
 29. Li J., Li J.J., He J.G., Nan J.L., Guo Y.L., Xiong C.M. Atorvastatin decreases C-reactive protein-induced inflammatory response in pulmonary artery smooth muscle cells by inhibiting nuclear factor- κ B pathway. *Cardiovasc. Ther.* 2010; 28(1): 8—14.
 30. Ali O., Growcott E. J., Wilkins M. R., Wharton J. Anti-proliferative and pro-apoptotic effects of statins in human pulmonary artery smooth muscle cells. *Circulation.* 2006; 114 (18 Suppl.): 81.
 31. Ali O.F., Growcott E.J., Butrous G.S., Wharton J. Pleiotropic effects of statins in distal human pulmonary artery smooth muscle cells. *Respir. Res.* 2011; 12: 137.
 32. Hilgendorff A., Muth H., Parviz B., Staubitz A., Haberbosch W., Tillmanns H. et al. Statins differ in their ability to block NF κ B activation in human blood monocytes. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 41(9): 397—401.
 33. Guignabert C., Raffestin B., Benferhat R., Raoul W., Zadigue P., Rideau D. et al. Serotonin transporter inhibition prevents and reverses monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Circulation.* 2005; 111(21): 2812—9.
 34. Laudi S., Trump S., Schmitz V., West J., McMurtry I.F., Mutlak H. et al. Serotonin transporter protein in pulmonary hypertensive rats treated with atorvastatin. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2007; 293(3): L630—8.
 35. Sun X., Ku D.D. Rosuvastatin provides pleiotropic protection against pulmonary hypertension, right ventricular hypertrophy, and coronary endothelial dysfunction in rats. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2008; 294(2): H801—9.
 36. Wang S.H., Liu S., Yang J.H., Wang Z.Z., Li J., Hou W.W. Protective effects of beraprost plus simvastatin on monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2013; 93(22): 1691—5.
 37. Zhao L., Sebkhii A., Ali O., Wojciak-Stothard B., Mamanova L., Yang Q. et al. Simvastatin and sildenafil combine to attenuate pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2009; 34(4): 948—57.
 38. Kuang E., Wang J., Pang B., Huang X., Burg E.D., Yuan J.X. et al. Combination of Sildenafil and Simvastatin Ameliorates Monocrotaline-induced Pulmonary Hypertension in Rats. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010; 23(5): 456—64.
 39. Gutierrez CA. Sildenafil-simvastatin interaction: possible cause of rhabdomyolysis? *Am. Fam. Physician.* 2001; 63(4): 636—7.
 40. Xie L., Lin P., Xie H., Xu C. Effects of atorvastatin and losartan on monocrotaline-induced pulmonary artery remodeling in rats. *Clin. Exp. Hypertens.* 2010; 32(8): 547—54.
 41. McMurtry M.S., Bonnet S., Michelakis E.D., Bonnet S., Haromy A., Archer S.L. Statin therapy, alone or with rapamycin, does not reverse monocrotaline pulmonary arterial hypertension: the rapamycin-atorvastatin-simvastatin study. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2007; 293(4): L933—40.
 42. Hu H., Sung A., Zhao G., Shi L., Qiu D., Nishimura T. et al. Simvastatin enhances bone morphogenetic protein receptor type II expression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 339(1): 59—64.
 43. Eshthardi P., Mojaddidi M. K., Goodman-Meza D., Khosraviani K., Pamerla M., Zolty R. Statin therapy improves survival in patients with severe pulmonary hypertension: a propensity score matching study. *Circulation.* 2014; 130 (Suppl. 2): A11717.
 44. Barreto A.C., Maeda N.Y., Soares R.P., Cicero C., Lopes A.A. Rosuvastatin and vascular dysfunction markers in pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled study. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2008; 41(8): 657—63.
 45. Kao P. Simvastatin treatment of pulmonary hypertension: an observational case series. *Chest.* 2005; 127(4): 1446—52.
 46. Krakhmalova E.O., Getman E.A., Kalashnik D.N. Dinamika klinicheskoy simptomatiki legochnoy gipertenzii u patientsov s KhO-ZL i soputstvuyushchey IBS na fone terapii statinami. *Ukrains'kiy pul'monologichniy zhurnal.* 2014; 1: 39—44. (in Russian)
 47. Zeng W.J., Xiong C.M., Zhao L., Shan G.L., Liu Z.H., Xue F. et al. Atorvastatin in Pulmonary Arterial Hypertension (APATH) Study Group. Atorvastatin in pulmonary arterial hypertension (APATH) study. *Eur. Respir. J.* 2012; 40(1): 67—74.
 48. Kawut S.M., Bagiella E., Lederer D. J., Shimbo D., Horn E.M., Roberts K.E. et al. Randomized clinical trial of aspirin and simvastatin for pulmonary arterial hypertension: ASA-STAT. *Circulation.* 2011; 123(25): 2985—93.
 49. Wilkins M.R., Ali O., Bradlow W., Wharton J., Taegtmeyer A., Rhodes C.J. et al. Simvastatin as a treatment for pulmonary hypertension trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181(10): 1106—13.
 50. Rich S. Future of clinical trials for pulmonary hypertension. *Circulation.* 2011; 123(25): 2919—21.
 51. Rylova A., Arutyunov G., Rylova N. Effect of long-term simvastatin therapy on pulmonary artery pressure in patients with severe CHF. *Eur. J. Heart Failure.* 2006; 5 (Suppl. 1): 176.
 52. Rylova A., Rylova N., Arutyunov G. Effects of statins in pulmonary hypertension in patients with severe chronic heart failure. *Eur. J. Heart Failure.* 2006; 5(Suppl. 1): 176.
 53. Shabanov E.A. *Endothelial Dysfunction, Pulmonary Hypertension and Their Correction in Patients with Coronary Heart Disease Combined with Chronic Obstructive Pulmonary Disease*: Diss. Kursk; 2012. (in Russian)
 54. Lee T.M., Chen C.C., Shen H.N., Chang N.C. Effects of pravastatin on functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Clin. Sci. (Lond.)* 2009; 116(6): 497—505.
 55. Young R.P., Hopkins R.J. Update on the potential role of statins in chronic obstructive pulmonary disease and its co-morbidities. *Expert Rev. Respir. Med.* 2013; 7(5): 533—44.
 56. Li D.H., Wang C.J., Zhang S.S., Mao H. Clinical study on simvastatin treatment of pulmonary hypertension in patients with coal worker's pneumoconiosis. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2011; 29(3): 230—1.

57. Reed R.M., Iacono A., DeFilippis A., Jones S., Eberlein M., Lechtzin N. et al. Statin therapy is associated with decreased pulmonary vascular pressures in severe COPD. *COPD*. 2011; 8(2): 96—102.
58. Kaczmarek P., Sladek K., Skucha W., Rzeszutko M., Iwaniec T., Dziedzina S. et al. The influence of simvastatin on selected inflammatory markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2010; 120(1—2): 11—7.
59. Moosavi S.A., Raji H., Faghankhani M., Yazdani R., Esmaeili M. Evaluation of the effects of atorvastatin on the treatment of secondary pulmonary hypertension due to chronic obstructive pulmonary diseases: a randomized controlled trial. *Iran. Red. Crescent. Med. J.* 2013; 15(8): 649—54.
60. Watson G., Oliver E., Zhao L., Wilkins M.R. Pulmonary hypertension: old targets revisited (statins, PPARs, beta-blockers). *Handb. Exp. Pharmacol.* 2013; 218: 531—48.

Поступила 21.09.15
Принята в печать 29.09.15

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016
УДК 616.24-002.5-085.28.015.8-078

Попов С.А.¹, Сабгайда Т.П.², Можокина Г.Н.¹

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ЛЕКАРСТВЕННО УСТОЙЧИВЫМ ВОЗБУДИТЕЛЕМ

¹НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», 127994, г. Москва;
²ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, г. Москва, Россия

♦ Представлен анализ данных литературы, посвященной проблеме реализации персонализированного лечения больных туберкулезом, необходимость которого обусловлена быстрым развитием и распространением лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*, а также сложностью подбора эффективного режима лечения этих больных. Показаны технические возможности для реализации такого подхода, определены направления дополнения научных исследований в области оценки эффективности действия и фармакокинетических параметров для широкого спектра противотуберкулезных препаратов, лекарственной устойчивости возбудителя к ним, а также генетической обусловленности возникновения побочных негативных реакций на химиотерапию.

Ключевые слова: туберкулез; персонализированный подход к лечению туберкулеза; лекарственная устойчивость *M. tuberculosis*; минимальные ингибирующие концентрации; противотуберкулезные препараты; ферменты биотрансформации ксенобиотиков; типы ацетилирования; фармакокинетика; фармакогенетика.

Для цитирования: Попов С.А., Сабгайда Т.П., Можокина Г.Н. Потенциальные возможности лабораторной диагностики для повышения эффективности лечения больных туберкулезом с лекарственно устойчивым возбудителем. *Российский медицинский журнал*. 2016; 22(1): 42—47. DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-1-42-47.

Для корреспонденции: Попов Сергей Александрович, кандидат мед.наук, зав.лабораторией микробиологии отдела лабораторно-диагностических методов исследования. E-mail: tbcripp@rol.ru

Popov S.A.¹, Sabgayda T.P.², Mozhokina G.N.¹

THE IDLE POSSIBILITIES OF LABORATORY DIAGNOSTIC UNDER TREATMENT OF PATIENTS WITH DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS

¹The research institute of phthisiopulmonology of the I.M. Sechenov first Moscow state medical university of Minzdrav of Russia, 119992, Moscow, Russia; ²The central research institute for health organization and informatics of Minzdrav of Russia, 127254, Moscow, Russia

♦ The article presents analysis of publications' data related to problem of implementation of personified treatment of patients with tuberculosis. This kind of treatment is conditioned by fast development and propagation of drug resistance of *M. tuberculosis* and by complexity of selecting effective regimen of treatment of these patients. The technical possibilities are demonstrated suitable for implementation of such approach. The directions are determined concerning additional research in area of evaluation of impact effectiveness and pharmacokinetic parameters for large specter of anti-tuberculosis pharmaceuticals, agent drug resistance to them and genetic causation of development of negative side-reactions to chemotherapy.

Key words: tuberculosis; personified approach to tuberculosis treatment; drug resistance of *M. tuberculosis*; minimal inhibiting concentrations; anti-tuberculosis pharmaceuticals; enzymes of bio-transformation of xenobiotics; types of acetylation; pharmacokinetics; pharmacogenetics.

Citation: Popov S.A., Sabgayda T.P., Mozhokina G.N. The idle possibilities of laboratory diagnostic under treatment of patients with drug resistant tuberculosis. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. 2016; 22(1): 42—47. (In Russ.) DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-1-42-47.

For correspondence: Sergey Popov, MD, PhD. E-mail: tbcripp@rol.ru

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 16.04.15
Accepted 29.09.15

Борьба с туберкулезом (ТБ) как социально значимым заболеванием по определению ООН относится к приоритетным задачам человечества [1]. В последнее десятилетие важность решения этой задачи повысилась, что обусловлено высоким распространением возбудителя с множественной лекарственной устойчивостью

(ТБ с МЛУ), появлением туберкулеза, вызванного возбудителем с широкой лекарственной устойчивостью (ТБ с ШЛУ), вспышками ТБ среди растущего числа ВИЧ-инфицированных людей, а также повышением мобильности населения [2]. Несмотря на то что затрачиваются значительные средства и имеются научные достижения