

С. Л. Гришаев¹, А. Е. Филиппов², А. Г. Обрезан², М. В. Дерюгин², Б. В. Помогайбо³

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НЕИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

¹ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,
Российская Федерация, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

² Санкт-Петербургский государственный университет,
Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

³ 413-й военный госпиталь,
Российская Федерация, 400107, Волгоград, пр. Маршала Жукова, 81

Изучено влияние 24-недельного приема аторвастатина в дополнение к основной терапии у 52 больных хроническим миокардитом с сердечной недостаточностью I–II функциональных классов с сохранной систолической функцией левого желудочка сердца.

Показано, что применение аторвастатина в суточной дозе 5–20 мг ведет к снижению активности иммунного воспаления и сопровождается положительной динамикой клинической симптоматики. Библиогр. 10 назв. Ил. 2. Табл. 2.

Ключевые слова: ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А редуктазы (статины), хронический миокардит, сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса.

EFFECT OF ATORVASTATIN THERAPY ON THE CLINICAL COURSE OF CHRONIC HEART FAILURE OF NON-ISCHEMIC ORIGIN

S. L. Grishaev¹, A. E. Filippov², A. G. Obrezan², M. V. Deriugin², B. V. Pomogaibo³

¹ Military Medical Academy named after S. M. Kirov,
6, ul. Akademika Lebedeva, St. Petersburg, 194044, Russian Federation

² St. Petersburg State University, 7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

³ 413-Military Hospital, 81, prosp. Marshala Zhukova, Volgograd, 400107, Russian Federation

The effect of 24 weeks of atorvastatin treatment in addition to the basic therapy was studied in 52 patients suffering from chronic myocarditis with heart failure (NYHA classes I–II with preserved ejection fraction). It is shown that the use of atorvastatin in a daily dose of 5–20 mg leads to reduced activity of immune inflammation and is accompanied by positive dynamics of clinical symptoms. Refs 10. Figs 2. Tables 2.

Keywords: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins), chronic myocarditis, heart failure with preserved ejection fraction.

Введение

Результаты ранее проведенных ретроспективных анализов, когортных исследований и протоколов по принципу «случай–контроль» демонстрировали, что статины могут как снижать риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), так и улучшать прогноз пациентов с уже развившейся декомпенсацией. Однако завершение двух крупных многоцентровых проспективных исследований по применению статинов у больных ХСН ишемической (CORONA) и различной, в том числе и неишемической, этиологии (GISSI-HF) не оправдало возлагавшихся надежд [1–3].

Согласно результатам исследования CORONA, у больных ХСН ишемической этиологии применение розувастатина значительно уменьшало риск госпитализаций,

© Санкт-Петербургский государственный университет, 2016

в том числе связанных с обострением ХСН и, по данным ретроспективного анализа, суммарную частоту инфарктов и инсультов. Анализ нежелательных явлений показал высокую безопасность лечения розувастатином даже у декомпенсированных больных при нарушениях функции печени и почек, отмена розувастатина из-за нежелательных реакций происходила даже значительно реже, чем плацебо [1, 3]. Тем не менее пересчет результатов CORONA в группах больных с ХСН и нарушениями ритма сердца выявил негативные результаты прогноза.

В то же время в исследовании GISSI-HF в группе больных со смешанной (в том числе неишемической) этиологией ХСН (около половины больных) применение розувастатина не меняло ни показателей смертности, ни заболеваемости (число госпитализаций) [1, 2].

Несмотря на то что в обоих исследованиях имело место статистически значимое снижение атерогенного холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и уровня С-реактивного белка, ни в одном из них применение розувастатина в дозе 10 мг в сутки (на фоне максимальной терапии ХСН) не приводило к значимому улучшению прогноза больных [2, 3]. Это может быть объяснено тем, что у больных ХСН IIБ — III стадий, особенно при развитии кардиального цирроза печени, уровень холестерина может снижаться вследствие нарастающей печеночной недостаточности, что составляло основу неблагоприятного прогноза.

Полученные данные легли в основу практических рекомендаций по применению статинов у больных с риском/клиникой атеросклероза и с уже развившейся ХСН. В «Национальных рекомендациях ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр)» 2013 г. розувастатин отнесен к группе препаратов, не влияющих на прогноз, но улучшающих симптоматику ХСН только в определенных клинических ситуациях (ишемическая этиология сердечной несостоятельности) [4, 5]. Современные позиции свидетельствуют о том, что прием розувастатина показан больным с наличием коронарной болезни сердца, включая больных с исходно низким уровнем холестерина ЛПНП в дополнение к оптимальной терапии ХСН. Если статины были назначены больному с коронарной болезнью сердца ранее, терапия должна быть продолжена при присоединении симптомов ХСН.

В отношении больных с неишемическим генезом ХСН польза от назначения статинов окончательно не определена [5]. Ретроспективные анализы и мета-анализы отдельных исследований, наш клинический опыт позволяют предположить, что стратегией выбора коррекции дислипидемии и атеросклероза может быть умеренная, не высокодозовая холестерин-снижающая терапия, а препаратом выбора у таких больных может оказаться аторвастатин 10 мг в сутки [6]. Кроме того, некоторые плеiotропные эффекты статинов (снижение воспалительных маркеров, антиоксидантный эффект) могут оказать благоприятное действие на течение кардиопатии воспалительной этиологии [7]. По состоянию на 2016 г. данные о патогенетических эффектах аторвастатина у больных ХСН неишемической этиологии слишком малочисленны для сколько-нибудь серьезных выводов [7, 8], что и определило научный и практический интересы нашего исследования.

Особый интерес для современной кардиологии представляет проблема курации больных ХСН с сохранной систолической функцией левого желудочка [9]. Ассоциация хронической воспалительной кардиопатии и сердечной недостаточ-

ности с сохранной фракцией выброса часта и вызывает дополнительный научный и практический интерес [8, 9]. Применимость статинотерапии в этой подгруппе больных с ХСН не изучалась в сколь-нибудь значимых когортных исследованиях, а перечень препаратов, улучшающих прогноз ХСН с сохранной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), не определен.

Цель исследования — оценить липид-снижающие и вероятные плейторопные патогенетические эффекты статинотерапии у больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной систолической функцией левого желудочка на фоне хронической воспалительной кардиопатии.

Частную задачу исследования составило изучение влияния 24-недельного применения аторвастатина (в дополнение к основной стандартной терапии) у больных ХСН на концентрацию антител к миокарду, а иммуноглобулинов классов А (IgA) и G (IgG) — к кардиомиозину, а также изучение клинических проявлений сердечной недостаточности.

Материалы и методы исследования

Обследовано 52 больных с хроническим миокардитом, составившим основу диагноза хронической воспалительной кардиопатии. Они были поделены в зависимости от схемы лечения на две группы. В первую (контрольную) группу вошли 35 пациентов, получавших базисную оптимальную медикаментозную терапию ХСН. Вторую группу сформировали 17 человек, в дополнение к средствам базисной терапии ХСН получавшие аторвастатин в дозировке от 10 до 20 мг в сутки. Возраст обследованных составил от 26 до 61 года, средний возраст — 43 года. ХСН I функционального класса (NYHA) имели 81 %, II функционального класса (NYHA) — 19 % обследованных пациентов. Пациенты с ХСН III–IV функциональных классов в исследование не включались.

Верификация диагноза осуществлялась по двухэтапной схеме. На первом этапе использовались классические диагностические критерии Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (1964, 1973 гг.), включающие большие и малые признаки поражения миокарда. К первым относили увеличение размеров сердца, сердечную недостаточность, кардиогенный шок, нарушения ритма и проводимости, преходящие изменения сегмента ST и зубца P и иммунологические нарушения, если они выявлялись на фоне инфекции или после нее (по выделению возбудителя и определению антител). В качестве малых критериев рассматривались классические клинические признаки синдрома поражения сердечной мышцы, включавшие тахикардию, ослабление первого тона и ритм галопа.

При использовании данных критериев мы руководствовались следующим диагностическим правилом: сочетание предшествующей инфекции с двумя любыми большими критериями или одним большим и двумя малыми критериями является достаточным для постановки только предварительного диагноза «миокардит». Вторым этапом верификации воспалительной кардиопатии было установление диагноза с высокой степенью вероятности.

До недавнего времени основным морфологическим признаком миокардита («золотым стандартом») являлось наличие воспалительной клеточной инфильтрации в биоптатах миокарда, оцененное по Даласским критериям. Как показали даль-

нейшие исследования, они обладают высокой специфичностью, но крайне низкой чувствительностью, составляющей примерно 10–20%. Низкая диагностическая точность этих критериев обусловлена неинформативностью полученных биоптатов вследствие неоднородного поражения миокарда, а также высокой вариабельностью трактовки результатов различными морфологами. Для достижения 80-процентного уровня чувствительности при проведении прижизненной диагностики миокардита необходим анализ как минимум 17 образцов, взятых с различных участков миокарда. В связи с этим, а также в связи с появлением новых высокоинформативных неинвазивных методов диагностики морфологические (далласские) критерии уже не отвечают современным требованиям. В нашем исследовании наличие текущего миокардита подтверждалось после проведения однофотонной эмиссионной томографии миокарда с мечеными ^{99}Tc -гексаметилпропилен-аминооксимом аутолейкоцитами.

Для оценки активности воспаления каждому пациенту проводилось комплексное обследование, включавшее общеклиническое исследование крови, сывороточные маркеры острой фазы воспаления (фибриноген, С-реактивный белок), а также ряд иммунологических показателей (определение общих антител к миокарду, специфических иммуноглобулинов классов А и G к кардиомиозину, кардиального антигена в крови). Для определения антител к миокарду использовался метод твердофазного иммуноферментного анализа. Для выявления в сыворотках крови кардиального антигена использовали реакцию торможения пассивной гемагглютинации.

Инструментальные исследования включали электрокардиографию, ультразвуковое исследование сердца и суточное мониторирование электрокардиограммы, шкалу оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В. Ю. Мареева (2000 г.) и тест 6-минутной ходьбы.

В исследование не включались пациенты, которым требовалось назначение неселективных нестероидных противовоспалительных средств, глюкокортикоидов или препаратов аминохинолинового ряда из-за явного их влияния на концентрацию миокардиальных антител.

На этапе включения в исследование базисная терапия включала блокаторы ренин-ангиотензиновой системы или антагонисты рецепторов ангиотензина II (50 больных, или 92,5%), диуретики (34 больных, или 65,4%) и селективные β_1 -адреноблокаторы (46 больных, или 88,5%). В соответствии с Европейскими (ESC-2016) и Национальными рекомендациями по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена (Москва, 2012 г.) 17 больным с повышенным уровнем холестерина ЛПНП был назначен аторвастатин в суточной дозировке от 5 до 20 мг (в зависимости от степени исходного повышения липидов и ответа на стартовую терапию).

Все пациенты как опытной, так и контрольной группы прошли повторное обследование в отмеченном выше объеме через 24 недели терапии.

Статистический анализ

Анализ распределений количественных показателей продемонстрировал, что у 12 из них распределения оказались сильно асимметричными. Для них была применена процедура симметризации с помощью логарифмирования. Однако, несмо-

тря на симметризацию, распределения как в целой группе, так и в двух подгруппах у большинства показателей достаточно сильно отличались от нормального, в связи с чем оценка значимости различий по отмеченным показателям проводилась по общепринятым непараметрическим критериям.

Результаты

Предварительно проведенный статистический анализ показал, что у больных воспалительной кардиопатией имеет место значимая корреляционная связь средней силы между концентрацией антител к миокарду, уровнем циркулирующих иммунных комплексов и концентрацией кардиального антигена, отражающих активность иммунного воспаления. При оценке показателей инструментальных исследований получена достоверная взаимосвязь между уровнем антител к кардиомиозину и показателями диастолической дисфункции миокарда, массой миокарда и размерами камер сердца, рядом электрокардиографических показателей, отражающих нарушение функции проводимости сердца (продолжительность интервала PQ, блокады ножек пучка Гиса) и его проаритмогенную активность (количество желудочковых экстрасистол).

Наиболее значимые изменения отмечались у больных, имеющих повышенный (более 0,3 мкг/мл) уровень иммуноглобулина G ($n = 45$, или 86,5%). У них достоверно чаще ($P < 0,05$) регистрировались блокада левой ножки пучка Гиса ($R = 0,51$), желудочковая экстрасистолия, паузы при суточном мониторинге ЭКГ, значимо чаще отмечалось увеличение размеров левого желудочка и массы миокарда ($R = 0,33$). Суммарный индекс лейкоцитарной инфильтрации (уровень накопления меченных аутолейкоцитов в миокарде) у них также был значимо выше.

Таким образом, предварительный анализ показал достоверные признаки иммунного воспаления по результатам биохимических и серологических тестов, их взаимосвязь с накоплением меченых аутолейкоцитов в миокарде и рядом морфофункциональных показателей сердца, характерных для активного персистирующего воспаления в миокарде.

Динамика липидного спектра крови у больных хронической воспалительной кардиопатией до и после приема аторвастатина представлена на рисунке 1. Средние значения общего холестерина (ОХ) в группе лечения статинами составили 6,7 ммоль/л, ЛПНП — 3,6 ммоль/л, триглицериды (ТГ) — 1,9 ммоль/л, что позволяло охарактеризовать отмеченную группу больных в целом как лиц с умеренно выраженной гиперлипидемией 2-А типа.

Через 24 недели терапии средний уровень ОХ снизился на 28%, а ЛПНП — на 36% (2,3 ммоль/л), что соответствовало целевым значениям отмеченного показателя.

В группе больных, не принимавших аторвастатин, значимых изменений липопротеинограммы к 24-й неделе терапии не регистрировалось.

Таким образом, к 24-й неделе лечения 70,6% больных, получавших от 5 до 20 мг аторвастатина, имели целевой уровень холестерина ЛПНП. По данным открытого рандомизированного исследования TREAT-TO-TARGET [10], к 28-й неделе терапии аторвастатином в дозе 20 мг в сутки до 84% пациентов достигают целевого уровня холестерина ЛПНП. По всей видимости, полученные нами менее оптими-

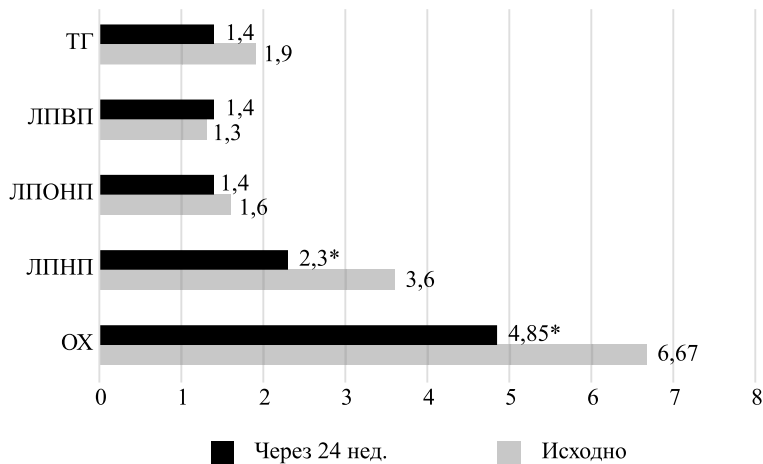


Рис. 1. Динамика липидного спектра крови у больных хронической воспалительной кардиопатией до и после приема аторвастатина, ммоль/л: * — достоверность различий $P < 0,05$

стичные результаты можно объяснить более низкой стартовой дозой аторвастатина (5 мг в сутки). Кроме снижения ЛПНП равномерно и закономерно уменьшались уровни триглицеридов, липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и общего холестерина.

Таблица 1 демонстрирует динамику количественных лабораторных, инструментальных и клинических показателей в процессе лечения. Приведены данные только для тех показателей, для которых эти изменения оказались статистически значимыми хотя бы по одному из критериев. Для измерений показателей до и после лечения приведены средние и стандартные отклонения (для показателей с приблизительно нормальным распределением) или средние геометрические значения и 68-процентные доверительные интервалы (для показателей с асимметричным распределением). Для разностных значений различие более существенно: для показателей с приблизительно нормальным распределением приведены средние разности и стандартные отклонения для них, но для показателей с асимметричным распределением приведены средние отношения и 68-процентные доверительные интервалы для этих отношений (как это обычно делается для отношения шансов, ОШ).

Полученные результаты (табл. 1) свидетельствовали, что включение аторвастатина в суточной дозе до 20 мг в сутки сопровождается значимыми изменениями показателей иммунного воспаления (уменьшение концентрации антител к миокарду, иммуноглобулина G к кардиомиозину и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), $P < 0,001$), улучшением глобальной систолической функции левого желудочка сердца и уменьшением проаритмогенной активности миокарда, а также увеличением миокардиального резерва (по снижению индекса ШОКС и увеличению толерантности к нагрузке в тесте с 6-минутной ходьбой), как это отмечалось нами и ранее [8].

Для 11 показателей (иммуноглобулин А к кардиомиозину, ультразвуковые характеристики сердца (диастолический и систолический размеры левого желудочка,

Таблица 1. Результаты провоспалительных, морфометрических и функциональных показателей гемодинамики у больных хронической воспалительной кардиопатией на фоне статинотерапии

№	Показатель	До лечения	После лечения	Разность	P
<i>Средние провоспалительные показатели крови</i>					
1	Антитела к миокарду, оптич. ед.	508 (8; 31658)	67 (7; 595)	0,13 (0,02; 1,11)	0,001
2	IgG к кардиомиозину, оптич. ед.	0,22 (0,11; 0,43)	0,17 (0,10; 0,30)	0,78 (0,63; 0,95)	<0,001
3	ЦИК, ед.	0,1 (0,008; 0,012)	0,006 (0,004; 0,007)	-0,17 (0,01; 0,22)	<0,001
<i>Функциональные параметры сердца</i>					
4	ФВ ЛЖ, %	58,1±9,2	62,2±8,4	1,9±2,7	<0,001
<i>Средние характеристики аритмогенеза</i>					
5	Количество желудочковых экстрасистол в сутки	4,97 (0,15; 169)	0,82 (0,10; 7,02)	-6,04 (0,48; 75,9)	0,01
6	Количество полиморфных желудочковых экстрасистол в сутки	0,05 (0,003; 1,29)	0,04 (0,001; 1,12)	-0,76 (0,29; 2,00)	0,02
7	Количество эпизодов фибрилляции предсердий в сутки	2,03 (2,0; 1,19)	1,05 (0,24; 1,83)	-1,71 (0,60; 4,84)	0,01
<i>Клинические характеристики ХСН</i>					
8	Индекс ШОКС, баллов	2,2±1,6	1,2±0,8	-1,0±1,1	0,002
9	Тест 6-минутной ходьбы, м	425±67	496±45	20±32	0,01

Примечание. В скобках указаны минимальные и максимальные значения.

толщина межжелудочковой перегородки, размер правого желудочка, объемы левого и правого предсердий), количество эпизодов синусовой тахикардии и брадикардии в сутки, количество наджелудочковых экстрасистол в сутки, количество клинически значимых пауз и частота сердечных сокращений) ожидаемые изменения оказались статистически незначимыми.

Особое внимание нами уделено оценке вероятной ассоциации снижения провоспалительных маркеров, прироста функциональных возможностей левого желудочка и уменьшению симпатoadренальной нейрогуморальной стимуляции, что выразалось в существенном уменьшении аритмогенного потенциала сердца. Так, по данным холтеровского 24-часового мониторирования, включение в схему лечения аторвастатина сопровождалось значимым уменьшением количества желудочковых экстрасистол (в том числе полиморфных) ($P = 0,02$ по критерию знаков) и эпизодов пароксизмальной фибрилляции предсердий ($P = 0,02$). Одной из выраженных корреляционных ассоциаций динамики показателей до и после терапии явилась динамика IgG к кардиомиозину (рис. 2).

Клинические, лабораторные и инструментальные показатели у больных хронической воспалительной кардиопатией, не принимавших статины, представлены в таблице 2. Результаты обследования демонстрируют, что на фоне приема блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, диуретиков и селективных β_1 -адреноблокаторов значимых изменений, связанных с уменьшением антител к миокарду, закономерно не отмечается.

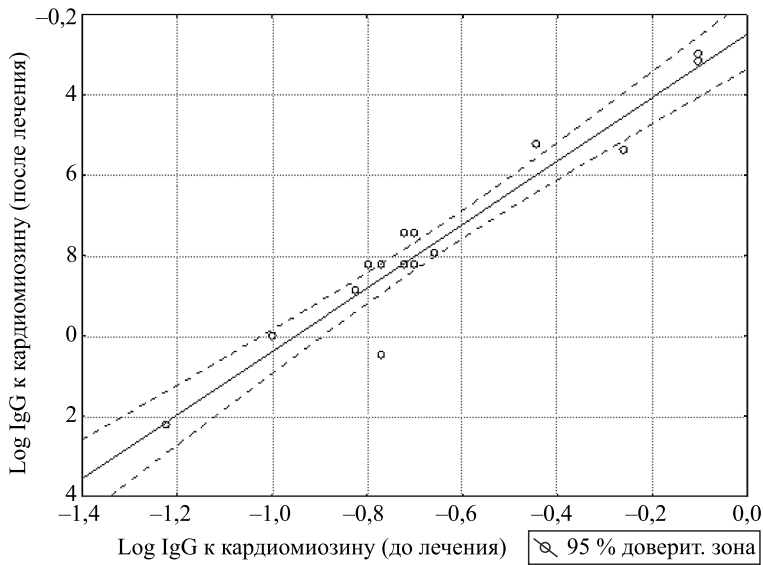


Рис. 2. Диаграмма корреляционной взаимосвязи между исходным и полученным в результате лечения IgG к кардиомиозину у больных хронической воспалительной кардиопатией (после процедуры логарифмирования)

Динамика клинической симптоматики (уменьшение индекса ШОКС, увеличение пройденной дистанции теста 6-минутной ходьбы и увеличение ФВ ЛЖ) сходна с таковой в группе, получавшей аторвастатин ($P = 0,04$). В то же время существенного влияния на желудочковую эктопию отмеченной схемы лечения не выявлялось.

Таблица 2. Результаты клинических, лабораторных и инструментальных показателей и их изменение у больных хронической кардиопатией, не принимавших статины

№	Показатель	До лечения	После лечения	Разность/отношение	P
1	Антитела к миокарду, оп-тич. ед.	454 (18; 11199)	518 (39; 6930)	1,14 (0,20; 6,64)	0,66
2	IgG к кардиомиозину, оп-тич. ед.	0,20 (0,13; 0,32)	0,20 (0,13; 0,31)	1,00 (0,93; 1,07)	0,92
3	ЦИК, ед.	0,1 (0,08; 0,01)	0,09 (0,08; 0,02)	-0,001 (0,001; 0,002)	0,72
4	ФВ ЛЖ, %	57,5±9,1	60,8±8,1	1,6±3,3	0,04
5	Количество желудочковых экстрасистол в сутки	5,10 (0,01; 94,9)	0,28 (0,01; 5,68)	-3,96 (0,29; 53,8)	0,06
6	Количество полиморфных желудочковых экстрасистол в сутки	0,04 (0,001; 0,27)	0,02 (0,004; 0,51)	-0,36 (0,03; 3,93)	0,04
7	Количество эпизодов фибрилляции предсердий в сутки	0,04 (0,004; 0,38)	0,07 (0,003; 1,67)	1,70 (0,52; 5,58)	0,15
8	Индекс ШОКС, баллов	2,1±1,2	1,9±0,9	-0,2±0,7	0,04
9	Тест 6-минутной ходьбы, м	426±57	432±40	4±28	0,04

Таким образом, результаты исследования позволяют заключить, что исходно у всех обследованных нами пациентов с хронической воспалительной кардиопатией, сопровождающейся ХСН с сохраненной фракцией выброса, отмечены повышенные уровни провоспалительных маркеров поражения сердца: антитела к миокарду (АТМ), IgG к кардиомиозину, ЦИК и последующая значимая их позитивная динамика на фоне применения аторвастатина. В то же время уровень IgA практически не зависел от факта применения статинов.

Нами также установлено, что прием статинов дополнительно к основной терапии хронической воспалительной кардиопатии улучшает клиническое течение симптомов и признаков сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ: снижает индекс ШОКС, улучшает фракцию выброса, увеличивает дистанцию теста 6-минутной ходьбы.

Особый интерес представляют факт отсутствия повышения IgA у больных хронической воспалительной кардиопатией и отсутствие его динамики на фоне стандартной или комбинированной со статинами терапии (данный показатель во все изучаемые сроки был ниже, чем у условно здоровых лиц). В качестве объяснения этого феномена можно предположить, что при антигенной или инфекционной нагрузке недостаток этих иммуноглобулинов, как функциональный, так и количественный, может привести к развитию инфекционных осложнений. Установлено, что IgG исходно был повышен и во всех группах в динамике имел тенденцию к уменьшению до уровня условно здоровых лиц. Таким образом, дефект в основном формируется вокруг IgG, что находит свое отражение и в уровне ЦИК.

Следует отдельно отметить большое количество противоречивых данных в области использования статинов при ХСН. В специально спланированных исследованиях (CORONA и GISSI-HF), посвященных влиянию розувастатина на прогноз больных с ХСН, были получены негативные прогностические данные. В то же время мета-анализ 17 рандомизированных клинических исследований продемонстрировал, что аторвастатин, в отличие от розувастатина, оказывает благоприятное влияние на функциональные показатели сердца (ФВ ЛЖ) и степень нейрогуморальной активации (уровни мозговых натрийуретических пептидов) [2, 3, 5].

Эти данные заставляют задуматься о возможном влиянии молекулярных отличий статинов на их фармакологические и плеiotропные эффекты. В частности, аторвастатин, обладающий липофильными свойствами, способен проникать в кардиомиоциты в отличие от гидрофильного розувастатина, что частично может объяснить полученные нами позитивные кардиальные эффекты аторвастатина.

Выводы

Применение аторвастатина в суточной дозе от 5 до 20 мг в комплексной терапии больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса на фоне хронической воспалительной кардиопатии ведет к снижению провоспалительных кардиомиоцитарных факторов, сопровождается положительной динамикой морфометрических и функциональных показателей сердца, снижением аритмогенеза, улучшением клинической симптоматики.

Вероятной основой позитивного влияния аторвастатина на морфофункциональные показатели ХСН являются позитивные плеiotропные эффекты статинов,

ассоциированные со снижением провоспалительных иммунных маркеров и последующим нивелированием негативной нейрогуморальной активации.

Дополнительным фактором, обусловившим позитивное влияние статина на течение ХСН, может рассматриваться фактор сохранности систолической функции.

Литература

1. Рекомендации ЕОК/ЕОА по лечению дислипидемий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012. Приложение 1. С. 1–63.
2. Tavazzi L., Maggioni A. P., Marchioli R., Barlera S., Franzosi M. G., Latini R., Lucci D., Nicolosi G. L., Porcu M., Tognoni G. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. 2008. Vol. 372. P. 1231–1239.
3. Kjekshus J., Dunselman P., Blideskog M., Eskilson C., Hjalmarson A., McMurray J. V., Waagstein F., Wedel H., Wessman P., Wikstrand J. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics // *Eur. J. Heart Fail.* 2005. Vol. 7 (6). P. 1059–1069.
4. Рекомендации ЕОК по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности // Российский кардиологический журнал. 2012. № 4 (102). Приложение 3. С. 1–68.
5. Wang J. Q., Wu G. R., Wang Z., Dai X. P., Li X. R. Long-term Clinical Outcomes of Statin Use for Chronic Heart Failure: A Meta-analysis of 15 Prospective Studies // *Heart Lung Circ.* 2014. Vol. 23 (2). P. 105–113.
6. Бобров Л. Л., Гайворонская В. В., Куликов А. Н., Обрезан А. Г., Филиппов А. Е., Щербак Ю. А. Клиническая фармакология и фармакотерапия внутренних болезней. СПб., 2000. 365 с.
7. Van der Harst P., de Boer R. A. Challenges for the Basis of Practice. Statins in the Treatment of Heart Failure // *Circ. Heart Fail.* 2010. Vol. 3. P. 462–464.
8. Гришаев С. Л., Филиппов А. Е., Гладышева Э. В., Солнцев В. Н., Шуленин К. С., Кутелев Г. Г., Малышева О. С., Улятовский В. А., Захарова А. И. Опыт применения статинов у больных с хроническим миокардитом и сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015. № 3 (51). С. 58–61.
9. Косарев М. М., Обрезан А. Г., Стрельников А. А., Гурьянова А. В. Современные принципы диагностики хронической сердечной недостаточности // Клиническая медицина. 2011. Т. 89 (4). С. 8–13.
10. Smith D. G., Leslie S. J., Szucs T. D., McBride S., Campbell L. M., Calvo C., Lecerf J. M., Fellin R. Cost of treating to a modified European Atherosclerosis Society LDL-C target. Comparison of atorvastatin with fluvastatin, pravastatin and simvastatin. (Treat-to-Target Study) // *Clin. Drug Invest.* 1999. Vol. 17. P. 185–193.

Для цитирования: Гришаев С. Л., Филиппов А. Е., Обрезан А. Г., Дерюгин М. В., Помогайбо Б. В. Влияние терапии аторвастатином на клиническое течение хронической сердечной недостаточности неишемического генеза // Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина. 2016. Вып. 4. С. 15–25. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2016.402

References

1. Rekomendatsii EOK/EOA po lecheniiu dislipidemii // [The recommendations of the ESC/EAS for the management of dyslipidemias]. *Ratsional'naiia Farmakoterapiia v Kardiologii* [Rational Pharmacotherapy in Cardiology], 2012, appendix 1, pp. 1–63. (In Russian)
2. Tavazzi L., Maggioni A. P., Marchioli R., Barlera S., Franzosi M. G., Latini R., Lucci D., Nicolosi G. L., Porcu M., Tognoni G. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008, vol. 372, pp. 1231–1239.
3. Kjekshus J., Dunselman P., Blideskog M., Eskilson C., Hjalmarson A., McMurray J. V., Waagstein F., Wedel H., Wessman P., Wikstrand J. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics. *Eur. J. Heart Fail.*, 2005, vol. 7 (6), pp. 1059–1069.
4. Rekomendatsii EOK po diagnostike i lecheniiu ostroi i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti [ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic Heart Failure]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* [Russian Journal of cardiology], 2012, no. 4 (102), appendix 3, pp. 1–68. (In Russian)
5. Wang J. Q., Wu G. R., Wang Z., Dai X. P., Li X. R. Long-term Clinical Outcomes of Statin Use for Chronic Heart Failure: A Meta-analysis of 15 Prospective Studies. *Heart Lung Circ.*, 2014, vol. 23 (2), pp. 105–113.

6. Bobrov L.L., Gayvoronskaya V.V., Kulikov A.N., Obrezan A.G., Filippov A.E., Scherbak Yu. A. *Klinicheskaya farmakologiya i farmakoterapiya vnutrennikh boleznei* [Clinical pharmacology and pharmacotherapy of internal diseases]. St. Petersburg, 2000, 365 p. (In Russian)
7. Van der Harst P., de Boer R.A. Challenges for the Basis of Practice. Statins in the Treatment of Heart Failure. *Circ. Heart Fail.*, 2010, vol. 3, pp. 462–464.
8. Grishaev S.L., Filippov A.E., Gladysheva E.V., Solntsev V.N., Shulenin K.S., Kutelev G.G., Malyisheva O.S., Ulyatovskiy V.A., Zaharova A.I. Opyt primeneniia statinov u bol'nykh s khronicheskim miokarditom i serdechnoi nedostatochnost'iu s sokhrannoi fraktsiei vybroza [Experience of the use of statins in patients with chronic myocarditis and heart failure with preserved ejection fraction]. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii* [Vestnik of Russian military medical Academy], 2015, no. 3 (51), pp. 58–61. (In Russian)
9. Kosarev M.M., Obrezan A.G., Strelnikov A.A., Guryanova A.V. Sovremennyye printsipy diagnostiki khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti [Modern principles of diagnostics of chronic heart failure]. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical medicine], 2011, vol. 89 (4), pp. 8–13. (In Russian)
10. Smith D.G., Leslie S.J., Szucs T.D., McBride S., Campbell L.M., Calvo C., Lecerf J.M., Fellin R. Cost of treating to a modified European Atherosclerosis Society LDL-C target. Comparison of atorvastatin with fluvastatin, pravastatin and simvastatin (Treat-to-Target Study). *Clin. Drug Invest.*, 1999, vol. 17, pp. 185–193.

For citation: Grishaev S.L., Filippov A.E., Obrezan A.G., Deriugin M.V., Pomogaibo B.V. Effect of atorvastatin therapy on the clinical course of chronic heart failure of non-ischemic origin. *Vestnik SPbSU. Series 11. Medicine*, 2016, issue 4, pp. 15–25. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2016.402

Статья поступила в редакцию 11 апреля 2016 г.

Контактная информация:

Гришаев Сергей Леонидович — доктор медицинских наук, профессор; grishaev_med@mail.ru
Филиппов Александр Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор; cardioclinik@list.ru
Обрезан Андрей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор; cardioclinik@list.ru
Дериугин Михаил Владимирович — доктор медицинских наук, доцент; cardioclinik@list.ru
Помогайбо Борис Вениаминович — кандидат медицинских наук; omk-volgograd1@mail.ru

Grishaev Sergey L. — MD, Professor; grishaev_med@mail.ru
Filippov Alexander E. — MD, Professor; cardioclinik@list.ru
Obrezan Andrey G. — MD, Professor; cardioclinik@list.ru
Deriugin Mikhail V. — MD, Associate Professor; cardioclinik@list.ru
Pomogaibo Boris V. — PhD; omk-volgograd1@mail.ru