



**Всероссийское
Научное
Общество
Кардиологов**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор **Люсов В.А.**
Зам. гл. редактора **Евсиков Е.М.**
Отв. редактор **Некрасова Л.И.**
Отв. секретарь **Гордеев И.Г.**
Белов Ю.В.
Белоусов Ю.Б.
Бритов А.Н.
Гуревич М.А.
Джанашия П.Х.
Задонченко В.С.
Колпаков Е.В.
Оганов Р.Г.
Орлов В.А.
Шевченко Н.М.
Школьников М.А.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А.А. (Махачкала)
Александровский А.А. (Саранск)
Волкова Э.Г. (Челябинск)
Габинский Я.Л. (Екатеринбург)
Говорин А.В. (Чита)
Довгалецкий П.Я. (Саратов)
Коваленко В.М. (Киев, Украина)
Либензон Р.Т. (Владивосток)
Лещинский Л.А. (Ижевск)
Минаков Э.В. (Воронеж)
Ревитов А.Ш. (Москва)
Симоненко В.Б. (Москва)
Сисакян А.С. (Ереван, Армения)
Туев А.В. (Пермь)
Хрусталева О.А. (Ярославль)
Шугушев Х.Х. (Нальчик)
Ушаков В.Ю. (Саратов)
Adamian K.G. (Армения)
Bondo Kobulia (Тбилиси, Грузия)
Evgenius Kosinskis (Вильнюс, Литва)
V. Gabinsky (Атланта, США)
Hans K. Breddin (Франкфурт, Германия)
V. Ruthishaug (Женева, Швейцария)
Тихомир Даскалов (София, Болгария)
Vaclav Cepelak (Пльзень, Чехия)

ISSN 1560-4071

Научно-практический медицинский журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

**К 95-летию кафедры госпитальной терапии №1
лечебного факультета в рамках 100-летия РГМУ
Внеочередной выпуск**

2006

Главный редактор — Люсов Виктор Алексеевич, тел. 375-1230.

Адрес редакции: 111539, Москва, Вешняковская ул., д.23, ГКБ №15,
главный корпус, 4-й этаж, 2-е кардиологическое отделение,
отв. секретарю — Гордееву Ивану Геннадиевичу; тел. 918-7284;
e-mail: cardio-15@yandex.ru

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией.

Подписные ИНДЕКСЫ каталога Роспечати: 79210 — для индивидуальных
подписчиков, **81196** — для предприятий и организаций.

Объединенный каталог “Пресса России” — 42432, 42433.

Зарубежная подписка: To enter subscription it is necessary to address to one of
the partners of JSC «МК-Periodica» in your country or to JSC «МК-Periodica»
directly: Russia, 129110 Moscow; 39, Gilyarovsky Street, tel. +7 (495) 681-91-37;
681-97-63; fax. +7 (495) 681-37-98, e-mail: info@periodicals.ru,
<http://www.periodicals.ru>

**Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства
Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель**

Рецензируемый журнал; зарегистрирован Комитетом РФ по печати 06.04.1998 г.
Регистрационный № 017388, периодичность издания — 1 раз в 2 месяца
Установочный тираж — 7 000 экз.
© Российский кардиологический журнал



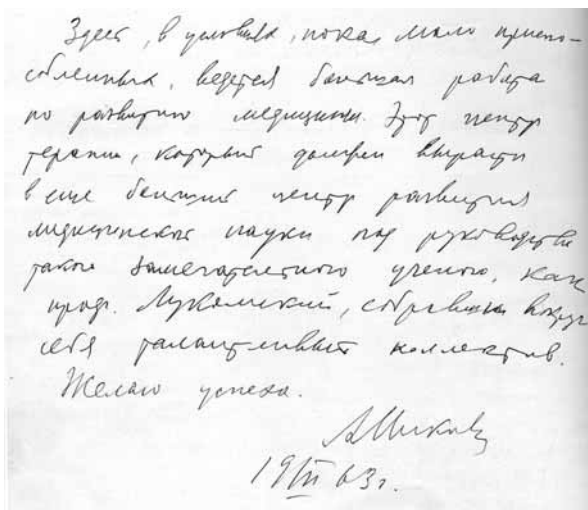
СОДЕРЖАНИЕ

- 4 *Люсов В.А.*
Роль кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета РГМУ в развитии отечественной науки и здравоохранения (1911-2006)
- 13 *Евсиков Е.М., Харченко В.И.*
История изучения проблемы артериальных гипертензий на кафедре госпитальной терапии №1 лечебного факультета РГМУ
- 17 *Бритов А.Н., Елисеева Н.А., Деев А.Д., Орлов А.А.*
Влияние социально-экономического статуса и стресса на сердечно-сосудистую систему в проспективном популяционном исследовании
- 24 *Корочкин И.М., Облокулов И.У., Федулаев Ю.Н.*
Эффективность применения инвазивной гелий-неоновой лазеротерапии в комбинации с тренталом у больных с хронической сердечной недостаточностью
- 29 *Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В.*
Блокаторы β -адренорецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности
- 38 *Белоусов Ю. Б.*
Инновационные лекарственные препараты в реальной клинической практике
- 44 *Горбаченков А.А., Борзова Н.В., Ананьева С.П., Хобот В.В..*
Сердечная недостаточность с преимущественным нарушением диастолической функции
- 53 *Задюченко В.С., Нестеренко О.И., Погонченкова И.В., Щикота А.М., Холодкова Н.Б., Малышев И.Ю., Манухина Е.Б., Круглов С.В., Покидышев Д.А., Земнина О.А.*
Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента
- 60 *Дощицин В.Л., Крамынина О.А., Чернова Е.В., Карпунчиков О.Б., Барышева О.В., Шатухина Е.Ю., Безбородова Ю.В.*
Пропафенон: антиаритмическая эффективность и влияние на качество жизни у больных с экстрасистолией
- 65 *Савенков М.П., Иванова С.В.*
Артериальная гипертензия при патологии шейного отдела позвоночника
- 70 *Гендлин Г.Е., Новикова Н.А., Васильева Т.А., Сторожаков Г.И.*
Отдаленные результаты тромболиза у больных острым инфарктом миокарда
- 78 *Остроумов Е.Н., Честухин В.В., МIRONKOV Б.Л., Покатилов А.А., МIRONKOV А.Б.*
Возможность улучшения клинического состояния больных ишемической кардиомиопатией после реваскуляризации
- 83 *Александров Ан. А, Чукаева И.И.*
Микрососудистая ишемия и сахарный диабет: роль статинов



СОДЕРЖАНИЕ

- 88** *Соломонова Л.Н., Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Мелехов А.В., Светлаков В.И.*
Состояние системы внешнего дыхания у пациентов с ХСН
- 95** *Байкова О.А., Отарова С.М., Соболева В.Н., Тебоева Р.Б.*
Характер нарушений мозгового кровотока у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом.
- 102** *Гордеев И.Г., Бекчиу Е.А., Ильина Е.Е.*
Роль миокардиальной цитопротекции в коррекции ишемического и реперфузионного повреждения миокарда у больных стабильной стенокардией, перенесших транслюминальную баллонную ангиопластику и стентирование коронарных артерий
- 106** *Разумова Е.Т., Харченко М.С., Литвинова И.С., Шалыгина Т.А., Теплова Н.В., Хегай С.В., Отарова С.М., Вергопуло А.А., Козлова Е.В., Каменский Д.З., Обруч В.С., Рогожина О.Б., Вильчек И.А., Котова Т.В., Осипов А.Х.*
Опухолевые поражения перикарда в клинике внутренних болезней
- 117** *Кокорин В.А., Волов Н.А.*
Современные аспекты методики измерения артериального давления
- 123** *Ахметзянова Э.Х.*
Синдром артериальной гипертензии и дифференциальный диагноз: значение клинического и суточного артериального давления
- 130** *Харченко В.И., Евсиков Е.М., Корякин М.В., Вирин М.М., Онищенко П.И., Николайчик Е.И.*
На чем должен основываться научный подход к назначению диуретиков при лечении больных артериальной гипертонией в России
- 143** *Барт Б.Я.*
Первичный подострый инфекционный эндокардит: современное течение и возможности диагностики на догоспитальном этапе
- 149** *Лебедева А.Ю., Михайлова К.В.*
Гипергомоцистеинемия: современный взгляд на проблему
- 158** *Люсов В.А., Колпаков Е.В.*
Эволюция кардиологии
- 164** *Шайдюк О.Ю., Ильина Е.Е.*
Приоритетные и наиболее значимые избранные события в жизни кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета Российского государственного медицинского университета



Люсов Виктор Алексеевич

- 1961-1963 — главный врач
Целиноградской области
- 1963-1966 — аспирант
- 1966-1971 — ассистент
- 1971-1974 — доцент
- 1974 — по настоящее время —
заведующий кафедрой госпитальной
терапии №1 лечебного факультета РГМУ

Люсов В.А. 1979-1994 гг. — Главный кардиолог России. 1979-1991 гг. — Председатель научного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям МЗ РСФСР. 1981-1991 гг. — председатель Всесоюзной Проблемной комиссии АМН СССР «Патология гемостаза». 1983-1987 гг.-декан лечебного факультета РГМУ. 1987-1991 гг. — Главный терапевт IV ГУ МЗ РСФСР. 1991 г. — Лауреат Государственной Премии РСФСР. 1991-1999 гг. — Президент Всероссийского Научного Общества

Кардиологов. С 1996 г. по настоящее время — главный редактор «Российского Кардиологического журнала». 1998 — первый вице-президент, в настоящее время — президент НБ Фонда «Сердце России». Академик РАЕН, Академик ЛАН, Член Европейского и Всемирного общества кардиологов, автор 12 патентов на изобретения, Заслуженный деятель науки РСФСР. Награжден дипломом Европейского общества кардиологов (единственный в России) в 2002 г.

РОЛЬ КАФЕДРЫ ГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ № 1 ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА РГМУ В РАЗВИТИИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ (1911-2006)

Люсов В.А.

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета (зав. — проф. В.А. Люсов), Москва

Российский государственный медицинский университет (ранее — МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова) существует с 1906 г., когда начались занятия на вновь открытом медицинском факультете Московских высших женских курсов (МВЖК). В 1918 г. декретом Советского правительства МВЖК были преобразованы во 2-й Московский государственный университет, из которого в 1930 г. был выделен самостоятельный 2-й Московский государственный медицинский институт (тогда он носил имя И.В.Сталина). Второй Московский ордена Ленина государственный медицинский институт (ныне — РГМУ) — один из крупнейших и старейших медицинских вузов страны, ведущий медицинский институт Российской Федерации.

В 1911г. на медицинском факультете высших женских курсов была организована кафедра госпитальной терапии, которую возглавил профессор Василий Ефимович Предтеченский. Кафедра была возвращена в Бахрушинской (ныне Остроумовской)

больнице, в отделении для хронических больных на 60 коек. В 1915г. кафедра совместно с кафедрами хирургии и болезней уха, горла и носа была переведена в дом Липскерова (ныне — площадь Лермонтова). Клиника кафедры была увеличена до 80 коек.

Профессор В.Е.Предтеченский изучал новый в то время раздел медицины — эндокринологию, а также уделял много внимания инфекционным заболеваниям (занимался изысканиями возбудителя сыпного тифа). Большое значение он придавал лабораторным исследованиям. Он подготовил фундаментальное «Руководство по клиническим лабораторным исследованиям», выдержавшее 6 изданий и не утратившее своей ценности до настоящего времени. Профессор В.Е.Предтеченский большое внимание уделял заболеваниям крови. Апластическую и пернициозную анемию изучал А.В.Никольский, который также занимался проблемой ранней диагностики туберкулеза легких и идиопатическим расширением пищевода. Е. А. Кост обследовала больных бронзовым диабетом.

М.С.Авдеева разрабатывала вопрос о происхождении отеков у почечных больных. Каждую неделю на кафедре проводились научные конференции.

В 1918 г., в связи с переходом В.Е.Предтеченского в 1-й Московский государственный университет, заведующим кафедрой был избран профессор *Максим Петрович Кончаловский*.

В 1919 г. кафедра госпитальной терапии вместе с кафедрой госпитальной хирургии была переведена в 4-ю Градскую (бывшую Павловскую) больницу, а в 1922 г. — в 5-ю Советскую больницу. На кафедре широко развернулась научная работа. М.П.Кончаловский руководил исследованиями, посвященными функциональной диагностике заболеваний печени. Велись работы по сахарному диабету. М.П.Кончаловский совместно с Н.П.Золотаревым опубликовал монографию «Сахарный диабет» (1928 г.). Впервые в стране Р.М.Обакевич применил инсулин для лечения сахарного диабета. На кафедре прошли испытание все, имевшиеся в то время, препараты инсулина, он же провел ряд работ, связанных с применением дуоденального зонда. Е.А.Кост написала монографию «Геморрагические диатезы» (1928 г.), Н.К.Мюллер — «Питание здорового и больного человека». М.С.Авдеева и М.В.Гриневиц впервые в Москве стали определять группу крови. Сотрудники кафедры активно участвовали в работе Московского терапевтического общества и терапевтических съездов. Ими были доложены работы о лечении абсцессов легких, болезней печени и желчного пузыря, о патогенезе почечных отеков, результаты исследований по функциональной диагностике заболеваний печени и др.



В.Ф.Зеленин

В 1929 г., в связи с переходом М.П.Кончаловского в 1-й Московский университет, заведующим кафедрой был избран *Владимир Филиппович Зеленин*. К этому времени кафедра имела 68 коек. Вскоре число коек возросло до 180.

Научная работа кафедры по-прежнему была многосторонней, хотя научные интересы В.Ф.Зеленина были связаны, в основном, с кардиологией. Клиника, совместно с Центральным институтом труда, приоритетно и широко изучала проблемы трудоспособности при заболеваниях внутренних органов. В 1935-1937 гг. на кафедре была развернута работа по проверке эффективности физиотерапевтических методов лечения и разработке соответствующих методик. В течение ряда лет клиника разрабатывала вопросы взаимного влияния сердечно-сосудистой недостаточности на функциональное состояние различных органов и систем. На кафедре применялись новые методы исследова-

ния сердечно-сосудистой системы — такие, как скорость кровотока, венозное давление, минутный объем крови. В.Ф.Зеленин был первым русским клиницистом, применившим в 1911 г. электрокардиографию как клинический метод исследования. В 1936-1938 гг. на кафедре были проведены исследования влияния психических факторов на сердечно-сосудистую систему, желудочно-кишечный тракт, обмен веществ. На кафедре были организованы некоторые новые лаборатории и кабинеты. Во время Великой Отечественной Войны кафедра вместе с институтом была эвакуирована в г. Омск. Пять ассистентов и ординаторов кафедры добровольно ушли на фронт. В Омске кафедра не прекращала научной работы и занималась актуальными проблемами военного времени: алиментарная дистрофия, анемия у раненых, гастрит. В 1944 г. В.Ф.Зеленин был избран действительным членом АМН СССР и академиком-секретарем клинического отделения, в этом же году он был избран директором Института терапии АМН СССР.

В 1945г. основной научной проблемой кафедры была гипертоническая болезнь.

С 1917 г. по 1952 г. на кафедре было защищено 9 докторских и 6 кандидатских диссертаций. За период с 1911 г. по 1953 г. с кафедры вышли профессора Л.И.Туголукова (микробиолог), Ю.М.Герэтер (биохимик), Н.С.Смирнов (гастроэнтеролог); гематологи — Х.Х.Влодос, Е.А.Кост, А.А.Богдасаров, М.С.Дульцин и др. На кафедре госпитальной терапии лечебного факультета работали А.А.Шелагуров, который с 1949 по 1952 г. был вторым профессором и П.Н.Юренев, который с 1950 г. по 1952 г. был ассистентом. Коллектив кафедры много внимания уделял вопросам мето-



М.П. Кончаловский



В.Ф. Зеленин и его кафедра



П.Е.Лукомский и его кафедра

дики преподавания. Перед войной под руководством В.Ф. Зеленина были разработаны программы по внутренним болезням для студентов III и V курсов. Начиная с 1945-1946 гг., в преподавание терапии на V курсе было введено посещение студентами больных на дому, участие студентов в работе ВТЭК и ВКК, в клинко-анатомических конференциях, обязательные дежурства. Профессор В.Ф.Зеленин одним из первых поставил вопрос о внедрении кино в преподавание медицинских дисциплин. Под его руководством на кафедре были созданы 3 научно-педагогических звуковых фильма по физиологии и патологии кровообращения. В 1947 г. В.Ф.Зелениным был издан первый учебник по внутренним болезням «Учебник частной патологии и терапии внутренних болезней». В 1952 г. В.Ф.Зеленин оставил заведование кафедрой и в течение 1952 г. обязанности заведующего кафедрой выполняла М.И.Золотова-Костомарова.

В январе 1953 г. кафедру возглавил профессор *Павел Евгеньевич Лукомский*, который до этого заведовал кафедрой факультетской терапии педиатрического факультета 2-го МГМИ. Возвратившись из г.Челябинска, где Павел Евгеньевич основал кафедру госпитальной терапии и воспитал целую плеяду учеников — докторов и кандидатов медицинских наук (И.Е.Фомина, Д.А.Плубоков, П.Д.Синицин и др.), он работал на посту главного терапевта МЗ СССР.

Начиная с 1953 г., П.Е.Лукомский опубликовал ряд работ, посвященных вопросам организации и совершенствования терапевтической службы, диспансеризации больных, профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. С 1955 г. научные исследования на кафедре были посвящены, в основном, актуальным проблемам кардиологии. Большое внимание уделялось патогенезу, профилактике и лечению коронарного атеросклероза и ишемической болезни сердца, особенно инфаркту миокарда. На кафедре проводились работы по изысканию лекарственных препаратов для лечения атеросклероза. По предложению

проф. П.Е. Лукомского, совместно с сотрудниками ВНИФХИ, был синтезирован препарат линетол. На кафедре было изучено также действие холина, пиридоксина, больших доз никотиновой кислоты, липоевой кислоты, нейротропных, а также некоторых других веществ — метионина, миоколина и др. у больных коронарным атеросклерозом (В.И.Бобкова, 1955; Л.Н.Соломонова, 1957; В.С. Задионченко, 1968). Эти исследования были отражены в ряде статей и обобщены в книге «Вопросы кардиологии», выпуск 1-й (М., 1957.), кандидатских диссертациях А.Л.Мясникова, П.М.Савенкова и др. С 1955 г. по 1960 г. на кафедре также проводилось изучение ряда гипотензивных средств, средств для купирования приступов стенокардии, сердечных гликозидов, мочегонных препаратов.

Профессор П.Е.Лукомский много внимания уделял изучению клиники и патогенеза инфаркта миокарда. Обобщением этих исследований стал программный доклад на XIV Всесоюзном съезде терапевтов, сделанный совместно с Е.М.Тареевым (1957). Г.А.Раевская изучала тромбоэмболические осложнения у больных инфарктом миокарда и постинфарктным синдромом. Г.Рзаев изучал состояние гемодинамики у больных инфарктом миокарда. Позднее, на более современном уровне, этот раздел изучали Ю.С.Мдинадзе и Н.А.Грацианский.

В 1960 г. с кафедры вышла одна из первых в стране работ о диагностической ценности повышения активности альдолазы в диагностике инфаркта миокарда (Г.А.Раевская, Т.А.Сорес).

На кафедре большое внимание уделялось графическим методам исследования сердечно-сосудистой системы (В.С.Юрасов, 1962; Н.А.Козинский, 1968). Сотрудник кафедры В.В. Булычев защитил докторскую диссертацию «Сердце спортсмена», а ассистент Ю.И.Акимов освоил и внедрил в клинику метод электрокимографии, защитил докторскую диссертацию на эту тему и опубликовал соответствующую монографию. Большой опыт кафедры по применению современных графических методов исследования



П.Е.Лукомский и его кафедра



П.Е. Лукомский открывает первый блок интенсивной терапии

сердечно-сосудистой системы нашел отражение в книге «Графические методы исследования сердечно-сосудистой системы» (Вопросы кардиологии, вып.2-й, 1962). Совместно с кафедрой госпитальной хирургии разрабатывались показания к митральной комиссуротомии, изучались ближайшие и отдаленные результаты операции. Результаты исследований были обобщены в кандидатской диссертации В.В.Соловьева (1960). В 1961 г. проф. П.Е.Лукомский был избран членом-корреспондентом, а в 1963 г. — академиком АМН СССР. На протяжении ряда лет П.Е.Лукомский был членом бюро отделения клинической медицины, а затем членом Президиума АМН СССР, возглавлял Научный Совет по сердечно-сосудистым заболеваниям при Президиуме АМН СССР.

В 1962 г. кафедра получила новую базу в 59-й городской больнице с 260-ю терапевтическими койками. Переход на новую клиническую базу с большой площадью лабораторных помещений и создание академической группы П.Е.Лукомского создало благоприятные предпосылки для расширения и углубления научных исследований. На новой базе было создано хорошо оснащенное отделение функциональной диагностики сердечно-сосудистой системы, а также кабинет исследования функции внешнего дыхания. В этом направлении активно работали В.В.Макельский и Л.Л.Орлов, который впоследствии защитил докторскую диссертацию «Легочное сердце».

Получили дальнейшее развитие исследования, посвященные ферментной диагностике различных форм ишемической болезни сердца. Проводилось определение трансаминаз, альдолазы, фибриногена, С-реактивного белка при ишемической болезни (Б.Я.Барт и А.Н.Бритов, впоследствии оба — доктора мед.наук, профессора).

Продолжались исследования обмена липидов и белков (П.М.Савенков), был освоен метод пламенной фотометрии для определения концентрации Na и K в биологических жидкостях (С.С.Миловидова, Б.А.Сидоренко). Значительное место в исследовани-

ях кафедры заняли вопросы коагулологии. Был введен метод тромбоэластографии, производилось исследование отдельных факторов свертывания крови (В.А.Люсов и Ю.М.Майоров). Это создало условия для более углубленного исследования вопросов антикоагулянтной терапии. Исследованиями сотрудников кафедры было показано благоприятное действие антикоагулянтов на течение инфаркта миокарда.

В.А.Люсов и Ю.Б.Белоусов (ныне — профессора, заведующие кафедрами РГМУ) в те годы изучали функциональное состояние тромбоцитов при ИБС. Они разработали методику графической регистрации адгезивности и агрегации кровяных пластинок. П.Е.Лукомский совместно с А.И.Володиным дали описание острых эрозий и язв желудка и 12-перстной кишки у больных острым инфарктом миокарда (1962). П.Е.Лукомский и П.В.Казмина обобщили опыт кафедры в лечении больных инфарктом миокарда с шоком прессорными аминами и создали оригинальную классификацию кардиогенного шока по тяжести течения. Совместно с сотрудниками Института нормальной и патологической физиологии АМН СССР была показана важная роль падения сократительной функции миокарда и снижения сердечного выброса в патогенезе сердечной недостаточности и развитии кардиогенного шока (Ф.З.Меерсон, С.М.Шендеров). У больных инфарктом миокарда была изучена значимость кислотно-щелочного состояния (КЩС) (Н.Н.Теплова, к.м.н., бессменная заведующая учебной частью кафедры). Р.Г.Оганов (ныне — директор Центра профилактической медицины) исследовал активность симпат-адреналовой системы, определяя содержание катехоламинов в плазме крови. И.М.Корочкин (в настоящее время заведующий кафедрой факультетской терапии пед.факультета РГМУ) определял экскрецию стероидных гормонов с мочой у больных с сердечной недостаточностью. Н.А.Грацианский изучил клиническую эффективность целого ряда средств, предложенных для лечения кардиогенного шока — внутривенного введе-



П.Е. Лукомский — почетный житель Челябинска, открытие мемориальной доски



В.А. Люсов и его кафедра

ния жидкости, стероидных гормонов, альфа-адреналинов.

В 1963 г. на кафедре была организована лаборатория радиоизотопной диагностики. Результаты исследований сотрудников кафедры с использованием радиологических методик были обобщены в книге «Радиоизотопные методы исследования в клинике», 1968 г. (Е.И.Жаров, Г.В.Грудцын, Р.О.Аршакуни, Ю.М.Кудисов и др.). В 1967 г. кардиологическое отделение было оснащено кардиомониторным комплексом на 8 больных, в результате чего была создана большая палата интенсивного наблюдения. На кафедре было проведено изучение большого количества противоритмических средств при различных формах нарушений ритма (В.Л.Дощицин, позднее — д.м.н., профессор). Для лечения больных с полной атриовентрикулярной блокадой стал применяться изопропилнорадреналин и временная стимуляция сердца с помощью искусственного водителя ритма (Н.А.Грацианский). Работы по лечению аритмий и другие были неоднократно удостоены медалей ВДНХ.

В 1967 г. проф. П.Е.Лукомский был удостоен почетного звания заслуженного деятеля науки РСФСР. В 1969 г., за организацию лечения больных инфарктом миокарда и разработку новых методов терапии, проф. П.Е.Лукомскому в числе небольшой группы кардиологов было присвоено почетное звание Лауреата Государственной премии СССР. За большие заслуги в области здравоохранения и развития медицинской науки П.Е.Лукомскому в 1969 г. было присвоено звание Героя Социалистического труда. В 1971 г. вышел в свет сборник трудов кафедры «Ишемическая болезнь сердца», в котором нашли отражение результаты исследований последних лет по данной проблеме. В последующие годы эти сборники приобрели статус республиканских и выходили регулярно, не менее 1 раза в три года. К 70-летию П.Е. Лукомского вышел международный сборник «Достижения современной кардиологии». С 1967 г., одними из первых в стране, Б.А.Сидоренко и Е.Т.Разумова стали изучать обмен электролитов (количество общего обменоспо-

собного Na и K в организме) с помощью разведения радиоактивных препаратов у больных с недостаточностью кровообращения (НК).

За 1962-1971 гг. на кафедре были подвергнуты клиническому изучению основные салуретические препараты. Публикации о самых эффективных препаратах — фуросемиде, этакриновой кислоте и о препарате калий-сберегающего действия — триамтерене — были первыми в отечественной литературе. Сотрудники кафедры принимали активное участие в работе научных медицинских обществ. П.Е.Лукомский был председателем Всесоюзного кардиологического общества со времени его основания. Профессор П.Е.Лукомский вел большую редакционную работу: с 1966 г. он — главный редактор журнала «Кардиология» и член редколлегии БМЭ и Терапевтического многотомника.

На кафедре много внимания уделяется методике преподавания и усовершенствования педагогического процесса. В 1968 г. П.Е.Лукомский опубликовал передовую статью «Место клиники внутренних болезней в преподавании клинических дисциплин». Его ученики Б.А.Сидоренко и В.А.Люсов подготовили и издали клинические лекции П.Е.Лукомского по вопросам кардиологии (1972). Тестовые же алгоритмы по госпитальной терапии сотрудников кафедры, опубликованные более 20 лет назад, существенно опередили своей значимостью современные компьютерные технологии. Большое значение на кафедре придавалось приобщению студентов к научной работе — успешно и регулярно проводились занятия студенческого научного кружка, которым руководили последовательно Г.А.Раевская, В.И.Бобкова, В.В.Соловьев, Л.Л.Орлов, В.А.Люсов. Многие студенты-кружковцы принимали активное участие в научной работе кафедры под руководством доцентов и ассистентов, неоднократно побеждали в отечественных и зарубежных конкурсах и сегодня составляют основной контингент штатных сотрудников кафедры. Кафедра оказывала большую помощь практическому здравоохранению, в частности — шефскую помощь здравоохранению Калужской области. За период с 1953-1974 гг. сотрудниками кафедры было опубликовано свыше 500 научных работ, защищено 7 докторских и 34 кандидатских диссертаций.

После смерти П.Е.Лукомского, с 1974 г., кафедру возглавляет его ученик — профессор Виктор Алексеевич Люсов, выпускник 2-го МОЛГМИ 1961 года, за 13 лет прошедший путь от студента до заведующего кафедрой. Докторская диссертация профессора В.А.Люсова была посвящена изучению патогенеза, клиники и лечения ишемической болезни сердца, включая инфаркт миокарда и его осложнения, с позиций определения роли и степени изменения внутрисосудистого свертывания крови, фибринолиза,

функционального состояния тромбоцитов и реологических свойств крови. К этому времени В.А.Люсовым, П.В.Казьминой и другими сотрудниками кафедры — Ю.М.Майоровым, Ю.Б.Белоусовым, В.А.Асосковым, В.Б.Яковлевым и др. были выполнены и опубликованы в отечественной и зарубежной печати результаты оригинальных и приоритетных для страны исследований по определению роли в коронарном тромбозе таких факторов свертывания крови, как фибриноген, протромбин, проакцелерин, проконвертин, факторы VIII, IX, XIII и др. Установлен и классифицирован феномен ДВС-синдрома и коагулопатии потребления при различных формах ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. Изучена система активаторов и ингибиторов плазмينا (О.А.Гомазков). Разработана схема раннего, в том числе догоспитального, лечения прединфарктного состояния (ныне обозначаемого как «острый коронарный синдром») стрептокиназой (стрептаза, кабиназа, авелизин, целиаза, стрептолиза), урокиназой и др. тромболитиками, в том числе — актилизе. В кафедральных работах этих лет (1966-1974 гг.) впервые были представлены оригинальные данные о функции и морфологии тромбоцитов с использованием электронной микроскопии (В.А.Люсов). Разработаны и внедрены в клиническую практику методы определения адгезии и агрегации тромбоцитов с использованием в качестве реагентов аденозиндифосфата (АДФ), серотонина, адреналина, коллагена и др. биологически активных веществ (В.А.Люсов, Ю.М.Майоров, Ю.Б.Белоусов, В.Б.Яковлев, М.П.Савенков, Р.Ф.Кацман, К.И.Теблов, С.А.Королева). Впервые функция тромбоцитов была определена с помощью радиоактивных изотопов на базе кафедральной радиоизотопной лаборатории (А.С.Парфенов, В.А.Люсов, А.В.Рудаков и др.), постоянно расширяющей свои функциональные возможности и позднее реорганизованной в объединенное с больницей мощное структурное подразделение, позволяющее и сегодня, на базе 15-й клинической больницы (куда кафедра в полном составе перешла работать в 1981 году, т.е. со дня основания этой больницы), исследовать структуру и функцию практически всех органов и систем в практике терапевтической службы (с использованием самых разнообразных современных наборов КИТ-реактивов). Число терапевтических коек в больнице №15 достигало 500 и более. А в дни Чернобыльской аварии терапевтический корпус из 6 отделений круглосуточно принимал на лечение больных и жителей Брянской области. В отечественной и мировой литературе впервые появились кафедральные публикации, представляющие достоверные данные о реологических свойствах крови, определенных с помощью ротационного вискозиметра (В.А.Люсов, В.Н.Захарченко, В.Б.Разумов и др.) у больных раз-



В.А. Люсов и главный врач 15 ГКБ В.М. Мудрак

личными формами ишемической болезни сердца. Одновременно, под руководством В.А. Люсова, была выполнена кандидатская диссертация по оценке функционального состояния тромбоцитов у больных мозговым инфарктом (В.Т.Квасов, 1972), в которой была показана определенная диагностическая значимость этого теста в дифференциальном диагнозе ишемического и геморрагического инсультов. Аспирант Ибрагим Эль-Самани (1978) в сотрудничестве с ассистентом В.В.Макельским установил значимость агрегации тромбоцитов и свертываемости крови в патогенезе бронхоастматического синдрома.

Состояние гемостаза весьма тесно коррелирует с различными типами гиперлипидемий, причем наиболее тромбогенна кровь больных с гиперхолестеринемией и увеличением липопротеидов низкой плотности (В.А.Дудаев, 1977; Е.Г.Редчиц, 1984). Установлена связь с перекисным окислением липидов (Амжад Аббуд, 1987) и влиянием бета-каротина на реологию крови у больных ИМ (С.М. Отарова, 1997). Начиная с первых публикаций Б.А.Сидоренко, посвященных исследованию водно-электролитного обмена при сердечной недостаточности, сотрудники кафедры активно исследуют эту проблему (Е.Т.Разумова, О.И.Отверченко, Ю.М.Кудисов, В.И.Харченко и др.) и после завершения Б.А.Сидоренко докторской диссертации в 1974 г. В работе М.П.Савенкова реология крови и водно-электролитный обмен у больных с сердечной недостаточностью были исследованы одновременно в сравнительном аспекте и, может быть, впервые в клинике было показано, что благоприятный сиюминутный эффект диуретиков отнюдь не всегда позитивно влияет на микроциркуляцию и, тем самым, может определять отдаленный прогноз таких больных. Впервые в этих разработках появились данные о необходимости использования у больных с сердечной недостаточностью тромбоцитарных и эритроцитарных антиагрегантов (М.П.Савенков 1977-1988, Б.А.Сидоренко, 1985, А.Л.Сидорский, 1985; О.А.Байкова, 1991; Г.А.Червякова, 1999). Н.А.Волов (1985)

изучал проблему клинико-гемодинамических нарушений и возможность их коррекции у больных острым инфарктом миокарда. Возможность медикаментозного лечения недостаточности кровообращения новым классом препаратов (ингибиторами АПФ), освещена в докторской диссертации З.Э.Кайтовой (1999). Если в разделе «Недостаточность кровообращения» работы Б.А.Сидоренко с клиническим применением лазикса и других последующих диуретиков можно назвать приоритетными, наряду с другими исследованиями, то работу В.В.Евдокимова, К.И.Теблосова, Н.И.Катышкиной (1979) можно считать пионерской, т.к. факт первого в стране в/в применения нитроглицерина с лечебной целью у больного инфарктом миокарда был запатентован и отмечен специальным международным жюри на III Всесоюзном съезде кардиологов. Эти же слова можно с полным основанием отнести и к работам В.Л.Дощицина по аритмиям сердца — одного из классических отечественных авторитетов в области сердечной аритмологии, впервые в стране применивших лидокаин в/в с целью лечения и профилактики желудочковых аритмий у больных инфарктом миокарда. Серия его работ, кандидатская и докторская диссертации, выдержавшие несколько изданий монографии и сейчас являются настольными книгами для многих поколений врачей и студентов. В.Л.Дощицин — один из участников той группы кафедральных сотрудников, которые организовывали и осуществляли функционирование первого в стране БИТА (блока интенсивной терапии) в 59-й клинической больнице (В.Л.Дощицин, Н.А.Грацианский, В.В.Соловьев, Ю.В.Зимин, Ю.С.Мдинарадзе, Л.Л.Орлов, П.В.Казьмина, В.В.Макельский и многие др.). В.В.Евдокимов был одним из соавторов исследования о влиянии внутриаортальной баллонной контрпульсации на гемодинамику и зоны ишемии у больных острым инфарктом миокарда. Первая подобная операция у больного коронарным шоком была выполнена В.И.Шумаковым при участии П.Е.Лукомского и В.А.Люсова в БИТЕ 59-й клинической больницы, так же, как и первые успешные повторные (до 80 раз) дефибрилляции у больных инфарктом миокарда (В.Л.Дощицин).

Колоритным фрагментом работ по гемостазу и реологии крови у больных инфарктом миокарда явились исследования, посвященные патогенезу аритмий сердца при этом заболевании (А.А.Абдуллаев, 1979-1995, В.Б.Разумов, В.А.Пивоваров и др.), где ведущим механизмом возникновения аритмий сердца являются нарушения реологических свойств крови, вызывающие ишемию и электрическую нестабильность миокарда. Серия этих работ вошла как составная часть в официальные патенты на изобретения (их на кафедре — 12).

В.В.Бородкин впервые применил милдронат при

сердечных аритмиях. Определение кальция в эритроцитах проводили Г.О.Дибирова и Д.Б.Утешев (1994). Многие годы сотрудники кафедры исследовали взаимосвязь нарушений углеводного обмена с особенностями течения инфаркта миокарда и его осложнений, в том числе — при сердечной недостаточности: это и докторские работы И.М.Корочкина (1975) и Р.Г.Оганова (1977), и публикации по диссертациям А.А.Александрова (1978), В.Е.Бунаевой (1979), И.В.Виноградовой (1980). Разработанные в те годы схемы лечения больных инфарктом миокарда инсулин-глюкозо-калиевыми смесями сегодня вновь привлекают клиницистов своей практической значимостью. Изменения в системе гемостаза при различных локализациях атеросклеротических поражений послужили поводом для оценки эффективности диагностики и лечения различных тромботических и тромбоэмболических процессов в периферических сосудах, и, в том числе, с применением фибринолитиков, антикоагулянтов, гравитационных методов плазмо- и эритрофереза, гемодилюции и гемосорбции (Ю.А.Приказчиков, 1980; М.Т.Кудаев, 1983; С.Г.Гашиш-оглы, 1983; В.Н.Соболева, 1984; К.И.Теблосов, 1984; В.П.Морозов 1989; А.С.Парфенов, 1987; К.Г.Хачумова, 1993; А.Н.Кузнецов, 1994). В 1995 г. была завершена докторская диссертация А.А.Абдуллаева (ныне — заведующий кафедрой семейной медицины, Махачкала): «Роль плазмофереза и плазмасорбции в комплексном лечении больных в остром периоде инфаркта миокарда». В последние годы продолжается изучение патогенетических механизмов развития инфаркта миокарда и возможность их коррекции (В.А.Кокорин, 2003). Всестороннее исследование было проведено на кафедре по патогенезу и лечению кардиогенного шока — это и уточнение механизмов гипотензии, развития олигоанурии, метаболического ацидоза и других факторов (Н.А.Грацианский, 1971-76, Ю.В.Зимин, 1971, и др.). Впервые, наряду с аортальной баллонной контрпульсацией, использовали большие дозы стероидных гормонов, низкомолекулярных декстранов и других средств. Большое значение на кафедре придают новым диагностическим методам. Б.Я.Барт в своей докторской диссертации (1979) обобщил диагностическое значение определения активности сывороточных ферментов при различных патологиях. Одним из первых в стране был внедрен в практику метод эхокардиографии у больных острым инфарктом миокарда (Н.И.Катышкина, 1982).

Особым пластом существенных, в том числе фундаментальных, исследований были работы по артериальной гипертензии (АГ), начало которым положил еще П.Е.Лукомский и его сотрудники, а позднее — В.А.Люсов, А.Н.Бритов и Е.М.Евсиков (1981). На кафедре была выполнена работа, показывающая меха-

низмы распределения воды, обменных натрия и калия у больных АГ. Последовательно углублял эту тему А.М. Абдалла (1983), реологию крови изучал Аль-Мубарак Мухамед (1987), физические нагрузки — О.Е.Холодова (1984), Л.А. Соломонова (1990), гормональные нарушения — В.И. Харченко (1988). А.Б. Бахшалиев (ныне — ректор института кардиологии, Баку) (1990) использовал при выполнении докторской диссертации диагностические тесты и применял лекарственные средства, относящиеся к ингибиторам АПФ и бета-блокаторам. Одним из существенных этапов исследования в этой области явилась докторская диссертация Е.М.Евсикова (бывший секретарь ВНОК, ныне — проф., зам.главного врача ГКБ №15) (1994), где практически все важные разделы гормональных, гемодинамических и водно-электролитных нарушений в развитии АГ у женщин были представлены в наиболее совершенном виде. Обособленно стоят работы другого сотрудника кафедры — И.Ю. Постнова (1983) по исследованию проницаемости мембран эритроцитов для натрия при первичной гипертензии (ГБ и спонтанной гипертензии крыс) и некоторых вторичных гипертензиях. В ряде работ была произведена оценка диастолической дисфункции миокарда и попытка ее коррекции с помощью применения некоторых гипотензивных препаратов — ингибиторов АПФ Н.О.Кугаенко (2001), антагонистов кальциевых каналов Н.В.Теплова (2004). Обмен кальция в организме больных АГ изучала А.М. Пальшина (сегодня работает в Якутии) (1997). Продолжением данного научного направления явилась серия работ по изучению артериальной гипертензии — Ж.Б.Шапарова (2002), А.А.Магомедова (2004), А.В.Ошнокова (2005). Отдельные механизмы патогенеза и варианты медикаментозного воздействия у больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией были освещены в докторской диссертации О.А.Байковой (2004), сочетающей работу доцента кафедры (теперь — профессор) с заведованием терапевтическим отделением.

Одним из важных разделов научно-практических изысканий кафедры явились так называемые некоронарогенные заболевания сердца, из которых наиболее значимы данные по гипертрофической кардиомиопатии (ГКМ). Работы эти выполнялись под руководством профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии №3 РГМУ, Н.И.Щербининой, причем часть этих исследований выполнена в Брянской области у ликвидаторов и жителей в зоне Чернобыльской аварии (начиная с 1986 г. и по настоящее время). Н.И.Щербининой принадлежит и приоритет применения метода эхокардиографии у больных инфарктом миокарда (1980-1982). Оценке дифференциально-диагностических изменений симпатико-адреналовой системы у больных ГКМ была посвящена ра-

бота Э.Х.Ахметзяновой (сейчас — доцент кафедры, докторант-совместитель, Уфа) (1991); гормональным нарушениям, как причине нарушений сердечного ритма (исследование П.Л.Овчинникова, 1992). При этой патологии микроциркуляцию изучала О.В. Богоявленская (ныне — доцент Казанского университета) (1993), метаболизм катехоламинов — З.Э.Кайтова (1993), гемостаз — Р.Б.Тебоева (1993), состояние процессов свободно-радикального окисления — Ю.А.Гомзикова (1996), изменения в системе циклических нуклеотидов с коррекцией выполненных изменений антагонистами кальция — С.В. Хегай (1996). Итогом этих работ явилась докторская диссертация Н.И. Щербининой — практически все о патогенезе и лечении этого заболевания сердца. Серия работ в разные годы была выполнена по немедикаментозным методам лечения ИБС и сердечной недостаточности — по оценке влияния продуктов пчеловодства (меда, пыльцы) на физическую работоспособность больных, перенесших инфаркт миокарда (В.А.Люсов, Ю.В.Зимин, А.А. Горбаченков, В.А. Дудаев, 1981-1996). Влияние миллиметровой (мм) терапии электромагнитного излучения и лазерной терапии на течение нестабильной стенокардии и гемостаз представлено в работах А.Ю.Лебедевой (1996), И.Г.Щелкуновой (1996), Ю.Н.Федулаева (1996), А.Ю.Шайдюк (1999), Т.Ю.Семеновой (1997), М.А.Кудиновой (1997), А.А.Царева (1998). Кафедра была одним из пионеров ранней физической реабилитации больных инфарктом миокарда, начиная с разработки проб с физической нагрузкой (Д.Д.Щербаткин, 1975). В течение последующих лет разрабатывались патогенетические и практические схемы оценки дифференцированной физической реабилитации на разных этапах лечения: в стационаре — А.А. Горбаченков, И.В. Дюков (1988), А.В. Рудаков (1989), О.Е. Холодова (1984), Т.Г. Почхуа (1986), в поликлинике — Г.У.Хлобыстова (1986), в санатории-профилактории — Н.И. Чудновский, 1987.

А.А. Горбаченков подытожил эти материалы в докторской диссертации «Физические тренировки при ишемической болезни сердца» (1986). Кафедра организовала «Коронарный клуб», действующий с 1979 года до наших дней.

Нестабильная стенокардия — предмет специальных исследований сотрудников кафедры, как научных, так и организационных. Аспиранты Е.Т.Валиахметова (1986), Л.А. Землякова (1991) занимались разработкой алгоритма дифференцированного лечения специально для БИТ кардиологического отделения, соискатель И.В.Тимофеева (1994) — разработкой терапии инфаркта миокарда лазером. На кафедре выполнялись и работы не только по проблемам сердечно-сосудистой патологии: в частности, посвященные проблемам гастроэнтерологии В.С.Обруч (1991),

И.В.Лопатина (1999). Можно заметить, что сотрудниками кафедры были и есть лица около 20 национальностей, в том числе из других стран, включая Китай, США, Италию, Сирию и другие государства.

Проблема безболевого ишемии миокарда — одно из направлений научных изысканий сотрудников кафедры. После изучения развития механизмов развития безболевого ишемии миокарда были предложены варианты немедикаментозного — электромагнитного (Ю.Н.Федулаев, 1996) и медикаментозного лечения (Р.М.Гафурова, 1999; Н.С.Кубылинская, 2002; С.Н.Васляева, 2004).

Благодаря совместной работе с кардиохирургами, сотрудниками кафедры одними из первых в Москве был внедрен метод стресс-эхокардиографии, который использовался в ряде работ и с целью диагностики ИБС, и для изучения дисфункции миокарда (гипертония) (И.Г.Гордеев, 1999; О.Ю.Шайдюк, 1999).

На кафедре проводились работы по изучению метаболической терапии в лечении ишемической болезни сердца. В 1978–1979 гг. проводились клинические исследования отечественного препарата милдронат у больных ИБС, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца (В.А.Люсов, Н.А.Волов, В.В.Бородкин). А.А.Глускер изучил возможность применения метаболических препаратов в лечении больных НК 2А стадии (1988). Работы в этом направлении активно продолжаются и в последние годы, появились данные по применению цитопротекторной терапии у больных инфарктом миокарда с целью предотвращения реперфузионных повреждений (В.И.Сивков, 1997; И.В.Ильenko, 2003) и восстановления нарушенной функции миокарда (И.Г.Гордеев, 1999). Учитывая активное развитие в последние годы интервенционной кардиологии и кардиохирургии, проводились совместные исследования по оптимизации лекарственной терапии с применением цитопротекторов у пациентов, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам (В.А.Люсов, И.Г.Гордеев, Е.Е.Ильина, 2004).

В настоящее время ведутся активные научные исследования, посвященные сочетанному применению тромболитической терапии и эндоваскулярных методов лечения.

С 1974 по 2001 гг. защищено только штатными сотрудниками кафедры 38 докторских и около 100 кандидатских диссертаций; 12 открытий были запатентованы. Практически все докторанты стали профессорами, а 23 из них — заведующими кафедр, в том

числе, в стенах РГМУ: И.М.Корочкин — кафедра факультетской терапии педиатрического факультета; Б.Я.Барт — кафедра поликлинической терапии; М.П.Савенков — кафедра функциональной диагностики ФУВ; А.А.Горбаченков — кафедра профилактической кардиологии и фармакотерапии ФУВ; Ю.Б.Белоусов — кафедра клинической фармакологии; Н.И.Щербинина — кафедра госпитальной терапии №3 лечебного факультета; Г.Е.Ройтберг — кафедра семейной медицины; Г.П.Арутюнов — кафедра внутренних болезней Московского факультета.

На кафедре все эти годы активно проводится методическая работа. Сотрудниками кафедры в последние годы опубликовано 38 методических пособий для студентов медицинских ВУЗов и врачей. Изданы учебники, написанные проф. В.А.Люсовым и соавторами (среди них — «Руководство по кардиологии», «Внутренние болезни», атласы «ЭКГ при инфаркте миокарда» и «Суточное мониторирование ЭКГ», «Радиоизотопная диагностика в клинике внутренних болезней» и др.).

Одним из основных направлений деятельности кафедры является учебная работа. На кафедре занимаются студенты дневного отделения лечебного факультета V–VI курсов, в том числе, иностранные студенты. На базе кафедры многие годы проводится прием государственных экзаменов у студентов VI курса. Многие годы активно работает студенческий научный кружок, который в разные годы возглавляли В.А.Люсов, П.М.Савенков, В.Н.Соболева. Студенты ежегодно участвуют в Пироговской студенческой конференции, их работы публикуются в центральной печати.

С 1974 г. молодым специалистам РГМУ присуждается ежегодная премия им. П.Е. Лукомского. Кафедральные сотрудники, как правило, побеждают ежегодно, как и в институтских конкурсах на лучшие научные и учебно-методические работы. В разные годы сотрудники кафедры госпитальной терапии работали в различных странах (Италии, Швеции, США, Индии, Шри-Ланка и др.). Сотрудники кафедры дважды были удостоены чести выступить с актовой речью «Инфаркт миокарда» в стенах РГМУ (1971 г. — П.Е.Лукомский, 1999 г. — В.А.Люсов). В 2006 г. Американская Ассоциация Кардиологов в лице крупнейшего кардиолога мира Евгения Браунвальда наградила профессора В.А.Люсова и его коллектив серебряной медалью за активное участие в клинических исследованиях по кардиологии.



Евсиков Евгений Михайлович

- 1975-1977 — ординатор кафедры
- 1977-1980 — аспирант кафедры
- 1980-2000 — доцент кафедры
- 2000 — профессор кафедры, в настоящее время — заместитель главного врача по лечебной работе ГKB № 15 имени О.М.Филатова

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ АРТЕРИАЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНЗИЙ НА КАФЕДРЕ ГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ №1 ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА РГМУ

Евсиков Е.М.¹, Харченко В.И.²

Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра госпитальной терапии № 1, лечебного факультета¹ (зав. — проф. В.А. Люсов); кафедра профилактической кардиологии ФУВ² (зав. — проф. А.А. Горбаченков)

История изучения вопроса на кафедре началась с 1977 г., когда в лаборатории по изучению водно-электролитного обмена была запланирована исследовательская работа по изучению содержания обменных электролитов в организме больных гипертонической болезнью. Работа явилась прямым продолжением цикла исследований по оценке роли водно-электролитных нарушений в патогенезе ишемической болезни сердца, пороков сердца, кардиопатий, осложненных сердечной недостаточностью (доцент Б.А. Сидоренко, ассистенты Е.Т. Разумова, Ю.М. Кудисов, врач О.И. Отверченко) инфаркта миокарда (В.И. Харченко). В работе было установлено, что ранние стадии артериальных гипертензий, вопреки существовавшим в то время в кардиологии представлениям, сопровождаются выраженным дефицитом

метаболически активного, обменного натрия в организме, в основном, за счет фракции внеклеточного натрия и без существенных изменений метаболически малоактивной остаточной его фракции в плотной соединительной и костной ткани. Наиболее вероятной причиной такого снижения внеклеточного натрия был назван синдром гиперфльтрации и сниженной реабсорбции натрия в нефроне. При стабильном, длительном течении артериальной гипертензии баланс натрия в организме таких больных характеризуется как нейтральный, а положительным становится при осложнении течения болезни сердечной или почечной недостаточностью. Эти данные имели существенное практическое значение для разработки принципов диуретической терапии заболевания, разработки низкосолевых режимов и применения кали-

евых заменителей поваренной соли. Данные этих исследований были отражены в ряде журнальных публикаций и представлены в кандидатской диссертации Е.М. Евсикова, (г. Москва, 1981), выполненной под руководством заведующего кафедрой профессора В.А. Люсова, «Распределение воды, обменных натрия и калия в организме больных гипертонической болезнью».

Более детальное изучение нарушений обмена и кинетики натрия у больных с синдромом хронической артериальной гипертензии нашло отражение в цикле работ, выполненных в рамках кандидатской диссертации аспирантом из Ливана М. Аль Рифаи «Кинетика натриевого обмена у больных гипертонической болезнью» (Москва, 1986). Одним из первых в стране исследователь использовал оригинальную методику радионуклидной диагностики кинетики натрия по его накоплению в различных частях тела больных на профильном гамма-сканере. Дополнив исследование еще и солевыми нагрузками, автор установил, что основным органом, определяющим скорость накопления и выведения радионуклида ^{22}Na из организма пациентов, является почка. У нормотензивных больных над этими органами записывается кривая суммирования гамма-излучения, напоминающая по форме ренорадиограмму с йод-гиппураном. У больных со стабильным течением гипертензии форма этой кривой резко уплощается и отсутствует пик максимальной активности ^{22}Na , на основе чего был сделан вывод, что в патогенезе гипертензий существенное место занимает нарушение способности почек быстро накапливать и экскретировать избыток поступающего с пищей натрия. В последующих работах с совместным участием сотрудников лаборатории биологически активных веществ и медиаторов (ассистент Р.Г. Оганов, м.н.с. И.В. Виноградова), авторами было показано, что уровень артериального давления, тяжесть гипертензии и величина общего периферического сосудистого сопротивления у больных в наибольшей мере связана с соотношением между экскретируемым с мочой натрием и концентрацией экскретируемых катехоламинов — адреналина и норадреналина. Согласно этим данным, был сделан вывод, что повышение АД и сосудистого тонуса при гипертензии напрямую и тесно связано с уровнем почечной обработки натрия и степенью активизации симпатико-адреналовой системы почек больных (ассистенты В.И. Харченко, Е.М. Евсиков, 1985 г.).

В 1985 г. на кафедре был завершен клинический цикл работ, выполненных совместно с ЦНИЛ 4 ГУ МЗ СССР по изучению роли нарушений трансмембранного транспорта моновалентных ионов в патогенезе гипертонической болезни, а ассистентом И.Ю. Постновым была защищена кандидатская диссертация по данной тематике. Это исследование яви-

лось первым в стране клиническим подтверждением роли нарушений функции ионных мембранных каналов в патогенезе гипертонической болезни и изменениях режима функционирования сократимых и нейронных структур сердечно-сосудистой системы у таких больных.

Значимость воздействия физических, психологических, солевых, водных, диуретических нагрузок на сердечно-сосудистую, мочевыводящую и эндокринную систему больных с артериальными гипертензиями была изучена в работах сотрудников лаборатории функциональной диагностики А.А. Морозова, Л.В. Романовой, заочного аспиранта, врача-кардиолога Красногорского военного госпиталя И.А. Истоминой, соискателя Э.А. Андреева. В этих исследованиях были апробированы первые отечественные системы мониторинга измерения АД, изучена эффективность методов рецепторного воздействия на сердечный, сосудистый тонус, функцию почек больных при акупунктуре и акупрессуре, была оценена гипотензивная активность таких новых методов лечения, как гравиихирургические, в том числе — плазмо- и эритрофереза (1982-1988 гг.).

В докторской диссертационной работе ассистента В.И. Харченко «Состояние водно-электролитного обмена, гемодинамики, гормональной регуляции и оптимизация гипотензивной терапии при гипертонической болезни» (1988) были обобщены и проанализированы данные десятилетнего изучения на кафедре закономерностей развития, патогенеза и прогрессирования гипертонической болезни, детально изучены вопросы рационального сочетания гипотензивных медикаментозных средств с диуретиками, физическими тренировками, калийными заменителями поваренной соли. В работе был сделан один из основополагающих для современной гипотензивной терапии вывод, что сочетание низких доз препаратов, воздействующих на разные стороны патогенеза гипертензии, оказывает более выраженное воздействие на АД и предотвращает развитие метаболических нарушений по сравнению с монотерапией.

Исследования в рамках темы кандидатской и докторской диссертации по тематике оптимизации гипотензивной терапии завершили в 1987-89 гг. целевые аспирант и докторант Бакинского института кардиологии Р.Ф. Гаджиев и А.Б. Бахшалиев. Цикл работ, выполненных авторами, был целиком посвящен сравнительной оценке эффективности гипотензивного действия и гемодинамических изменений при терапии бета-адреноблокаторами, антагонистами кальция и ингибиторами АПФ.

В этот период на кафедре был подведен итог многолетних исследований по испытанию гипотензивных препаратов, проводимых под патронажем Фармакологического Комитета СССР. В этой работе, ру-

ководимой профессором В.А. Люсовым и доцентом П.М. Савенковым, принимали участие сотрудники 4-х лабораторий кафедры, ординаторы, аспиранты, ассистенты, ученые из ЦНИЛ 2 МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, и были детально изучены в клинике такие высокоэффективные препараты, как бета-адреноблокаторы тобанум, надолол (коргард), альфа и бета-адреноблокатор лабетолол (албетол), первый из примененных в России ингибиторов АПФ — каптоприл (капотен), альфа-блокатор празозин, минипресс, центральный альфа-адреностимулятор эстулик (гуанфацин) и многие другие.

В 1988 г. на кафедре в продолжение тематики изучения патогенеза и особенностей течения хронических артериальных гипертензий была запланирована диссертационная работа по исследованию патогенеза и этиологии гипертонической болезни у женщин (ассистент Е.М.Евсиков). Исследование позволило установить, что гормональные изменения регуляции репродуктивной функции у женщин, в том числе при экстирпации матки, удалении яичников, менопаузе и климактерическом синдроме могут только ухудшить течение имеющейся артериальной гипертензии, но не могут инициировать заболевание. Комплексное исследование большой выборки больных в стационаре с применением радионуклидных, ультразвуковых, рентгеновских, ангиографических, клинко-биохимических методов привело исследователей к пониманию, что более чем у 80% больных с хронической артериальной гипертензией последняя является синдромом и составляющей патогенеза разнообразных врожденных и приобретенных аномалий и заболеваний органов мочевыводящей, эндо-кринной и сосудистой систем. Эти данные легли в основу классификации артериальных гипертензий Всероссийского научного общества кардиологов, представленную на V Всероссийском съезде кардиологов и опубликованную в первом номере Российского кардиологического журнала (1996 г.).

В период с 1996 по 2006 гг. на кафедре был проведен целый ряд исследований по изучению роли метаболических нарушений в развитии и патогенезе синдрома хронической артериальной гипертензии. В диссертационной работе целевого аспиранта Ж.Б. Шапаровой «Гормональные, гемодинамические и водно-электролитные механизмы развития артериальной гипертензии у больных с ожирением» (2001), было установлено, что значительный избыток жировой массы в организме больных является условием для формирования таких механизмов хронического повышения артериального давления, как деформация абдоминальной аорты, нефроптоз, стенозирование магистральных артерий, развитие базальной гиперинсулинемии и сахарного диабета, при выраженном снижении глюкокортикоидо-продуцирующей функции

надпочечников. Дальнейшее расширение исследований по этой тематике в работах доцента О.А. Байковой и соавт. позволило выяснить, что в развитии артериальных гипертензий у части больных с ожирением имеют существенное значение такие врожденные заболевания и нарушения функции почек, как аномалии развития артериальной системы почек, гипоплазия почек, нарушения дифференцировки их чашечно-лоханочной системы, поликистоз, фибромаскулярная дисплазия почечных сосудов и другие. У больных с ожирением и другими компонентами метаболического синдрома существенное значение в прогрессировании гемодинамических нарушений имеют изменения жесткости миокарда и нарушения его диастолической релаксации, атеросклеротические и остеогенные механизмы формирования хронической цереброваскулярной недостаточности и ишемии органов брюшной полости и тканей нижних конечностей. В ее докторской диссертационной работе по тематике «Изменения центральной, мозговой и внутрисердечной гемодинамики, функции и структуры почек, показателей гормонального обмена у больных с ожирением и метаболическим синдромом» (2004) автором были разработаны детальные подходы к длительной терапии артериальной гипертензии при ожирении и метаболическом синдроме современными антагонистами кальциевых каналов и ингибиторами АПФ.

Оценка роли кальциевых нарушений в патогенезе артериальных гипертензий была проведена в работах аспиранта А.М.Пальшиной «Обмен и распределение ионизированного и неионизированного кальция в организме больных артериальной гипертензией» (1998) и аспиранта Н.В.Тепловой «Влияние длительной гипотензивной терапии антагонистами кальция на функциональное состояние миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией» (2003). А.М.Пальшиной было установлено, что прогрессирование артериальной гипертензии у больных гипертонической болезнью сопровождается значительной активацией гормональных систем щитовидной и паращитовидных желез, регулирующих кальциевый обмен. Основной вывод из этой работы состоял в том, что существенной перспективой в лечении прогрессирующих и резистентных к гипотензивной терапии форм артериальной гипертензии может быть патогенетическая терапия АГ антагонистами кальциевых каналов, а критерием назначения такой должен быть измененный уровень плазменной концентрации ионизированного кальция и паратиреоидного гормона. Н.В. Теплова, оценив в своей работе воздействие на систолическую и диастолическую функцию миокарда левого желудочка больных АГ длительной гипотензивной терапии, пришла к выводу, что при достижении выраженного гипотензивного

эффекта эти препараты положительно влияют на диастолическую растяжимость миокарда левого желудочка сердца, уменьшая его жесткость и выраженность миокардиальной гипертрофии.

Сходное позитивное влияние на диастолическую растяжимость левого желудочка у больных артериальными гипертензиями такого класса препаратов, как ингибиторы АПФ второго поколения, отметила в своей диссертационной работе «Клинико-лабораторные критерии эффективности гипотензивной терапии АПФ-ингибиторами у больных хронической артериальной гипертензией» (2001) врач отделения функциональной диагностики Н.О. Кутаенко. В работе было отмечено, что при длительном применении с гипотензивной целью некоторые ингибиторы АПФ, способствуя уменьшению жесткости левого желудочка сердца и увеличивая его растяжимость, могут вызывать расширение полостей сердца и снижение эффективности насосной функции этого желудочка.

Вопросы патогенеза злокачественных и тяжелых, резистентных к терапии, форм артериальных гипертензий были изучены в кандидатской диссертации аспиранта А.А. Ошноковой (2004). В работе было установлено, что основным условием для трансформации стабильного течения гипертензий в тяжелое и злокачественное является сочетание нефрогенных, вазоренальных и сосудистых поражений и заболеваний с ожирением и метаболическими нарушениями, в том числе, базальной гиперинсулинемией, нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом, а развитие резистентности к медикаментозной тера-

пии тесно связано с уменьшением концентрации в системном кровотоке веществ и медиаторов с вазодилатирующей активностью. Эти данные могут быть основанием для дальнейших разработок методик оптимизации гипотензивной терапии больных с резистентными и злокачественными формами артериальных гипертензий.

За почти 30-летний период проведения научных исследований по проблемам артериальных гипертензий в нашем кафедральном коллективе сформировалась когорта специалистов, профессионально занимающихся этим сложным разделом кардиологии и внутренних болезней. Они детально исследовали аспекты этиологии АГ, разработали вопросы классификации данной патологии, апробировали методы ее патогенетического лечения и оптимизации гипотензивной терапии. Результаты этой работы были широко представлены на страницах отечественных кардиологических изданий, неоднократно доложены на научных форумах самого различного уровня, были высоко оценены коллегами из других учреждений и городов России, стран Ближнего и Дальнего Зарубежья. Руководство кафедры считает это научное направление актуальным и перспективным, наряду с традиционной тематикой по изучению проблем диагностики и лечения острого инфаркта миокарда, и планирует ряд новых исследований, в том числе по клинической генетике артериальных гипертензий (аспирант Ю.М. Машукова), изучению патогенеза хронической артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом (аспирант Р.А. Шарипов) и др.



Бритов Анатолий Николаевич

- 1959-1960 — ординатор
- 1960-1963 — аспирант
- 1963-1967 — ассистент
- с 1970 — доцент

В настоящее время — профессор, руководитель отдела профилактики внутренних заболеваний ГНИЦ Профилактической медицины Росздрава

ВЛИЯНИЕ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО СТАТУСА И СТРЕССА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ В ПРОСПЕКТИВНОМ ПОПУЛЯЦИОННОМ ИССЛЕДОВАНИИ

Бритов А.Н., Елисеева Н.А., Деев А.Д., Орлов А.А.

ГНИЦ профилактической медицины Росздрава, отдел эпидемиологии ССЗ (зав. — проф. А.Н. Бритов)

Значительные различия показателей заболеваемости и смертности в зависимости от социально-экономического статуса наблюдаются во всех странах, в том числе, экономически развитых (США, Западная Европа, Австралия). В еще большей степени проявляется влияние социально-экономического статуса на здоровье населения развивающихся стран и стран с переходной экономикой. В России в 90-х годах XX века большое влияние на физическое и душевное здоровье оказывали макросоциальные конфликты. На основе анализа состояния психического и физиологического здоровья в России высказывается предположение о наличии особой группы социально-стрессовых расстройств, определяемых складывающейся психогенной социально-экономической и политической ситуацией, актуальной для большого числа россиян [1].

Постсоциалистический период в России привел к ломке общественного сознания, смене жизненных ориентиров десятков миллионов людей, нарастающего отдаления частной жизни от влияния и заботы государства. Развивающиеся вследствие этого массовые проявления состояний психоэмоционального перенапряжения и дезадаптации, по-существу являются следствием коллективной психической травмы,

которая может рассматриваться в качестве естественной «экспериментальной модели» социальных стрессовых расстройств [2].

Еще З.Фрейд при оценке психологии масс в критические периоды специально выделял подчеркнутую аффективность, внушаемость, легковерие, «заразительность» переживаний и убеждений [3]. Резкие всплески смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России в периоды социально-экономических преобразований (начало 90-х годов прошлого века, а также после «дефолта» 1998 г.) показали, что психо-социальные факторы являются одной из главных причин такой динамики [4, 5]

Динамику смертности населения России в трудоспособном возрасте иначе как трагической не назовешь [6]. У мужчин в 1994 году, по сравнению с 1990 годом, смертность от всех БСК выросла на 78,7%, от ИБС — на 71,8%, от ЦВБ — на 62,2%, от инфаркта миокарда — на 4,9%. У женщин ситуация похожая, только от инфаркта миокарда смертность возросла значительно больше, чем у мужчин — на 17,2% [7, 8]. Очевидно, «что в России большое значение имеют социально-экономические факторы риска такой высокой смертности от БСК и других заболеваний, а также крайне нездоровый образ жиз-

ни населения и бедность большинства населения России». К «бедным» странам отнесены страны с низким уровнем дохода (<2900 американских долларов в год). К ним относятся развивающиеся страны Африки, Азии и Латинской Америки, Россия, другие страны СНГ, Болгария и Румыния [9, 10]. От уровня социально-экономического развития страны зависит и общая продолжительность жизни. С ростом дохода увеличивается общая продолжительность жизни и продолжительность жизни в здоровом состоянии.

Сходные «модели» можно выявить при анализе психического здоровья населения ряда стран. Об этом пишет немецкий психолог К.Ясперс [11], анализируя изменения психического состояния людей в Германии после её поражения в первой мировой войне и сопоставляя их с «психическими явлениями» в «неспокойные времена» — во время Великой французской революции, а также после революции 1917 года в России. Он приходит к заключению, что наблюдаемые во все эти периоды глубокие эмоциональные потрясения касаются популяции в целом. Они «воздействуют на людей совершенно иначе, чем потрясения сугубо личного свойства».

В настоящее время многочисленными экспериментальными исследованиями и клиническими наблюдениями установлено, что в стадии дистресса (тяжелого психического расстройства) сначала транзиторно, а потом и устойчиво поражаются механизмы саморегуляции различных функциональных систем, что ведет к нарушению биоритмов: сна и бодрствования, суточных изменений уровня гормонов, ритмов дыхания, сердцебиения и проницаемости различных тканевых барьеров [12].

В качестве психоэмоциональных стрессовых факторов могут быть приняты во внимание следующие: чувство обделенности вследствие низкого социально-экономического статуса, угроза изменения положения, занимаемого в социальной иерархии, диспропорция между требованиями и возможностями принятия решений в процессе работы, высокие расходы при низкой заработной плате, а также сильная конкуренция и пресс соревнования [13, 14].

При обследовании больших популяций в США и европейских странах многократно воспроизводилась связь комплекса неблагоприятных социально-экономических показателей с распространенностью ИБС и АГ, со средним уровнем АД, со смертностью от ИБС и АГ. Многие данные, касающиеся уровня образования, доходов, расовой принадлежности, жилищных условий, показывают, что в социально менее благоприятных группах показатели заболеваемости и смертности в 2-3 раза выше по сравнению с таковыми в группах с более высоким социально-экономическим статусом [14]. Например, такие неблагоприятные со-

циально-экономические показатели, как низкий уровень образования, безработица, низкий уровень доходов, неудовлетворительные жилищные условия, сильно коррелировали с повышенной смертностью от АГ и повышенной распространенностью АГ [15]. Относительный риск возникновения АГ или заболеваний сердца, связанный с этими социальными факторами, варьировал от 1,5 до 3. Распространенность социальных факторов риска в разных странах, нациях, регионах значительно различается. Тот факт, что социально-экономический градиент показателей смертности увеличивается с увеличением неравенства доходов, предполагает определенную причинность даже при неизвестных ее механизмах [16].

Такие показатели, как род занятий, безработица, доход, жилище, также колеблются в зависимости от экономического цикла и социально-экономических условий в стране. Опубликованы сведения о том, что уровень смертности от ССЗ связан с экономическим циклом. С. Jenkins, анализируя в обзорной статье [17] данные о социальных факторах, писал: «Создается впечатление, что в начале процесса урбанизации повышенный риск ИБС затрагивал более высокие социально-экономические слои, в то время как в конце этого процесса более высокий риск проявился у более низких слоев населения». Результаты популяционных исследований 50-х годов показали больший риск ССЗ у мужчин с наиболее высоким социально-экономическим статусом, а в начале 70-х годов это соотношение изменилось на противоположное [18].

Смертность от ИБС оказалась наиболее высокой в низшей социально-экономической группе (по уровню образования и дохода), превышая в 4 раза этот показатель в более высоком социально-экономическом слое [19, 20]. Авторы указывают на существенную связь данного феномена с психосоциальным стрессом и образом жизни. Вероятно, социальные факторы могут повышать АД и влиять на течение стандартных факторов риска. На смертность и заболеваемость ССЗ влияет низкий уровень образования [20, 21]. В одной американской программе у лиц с низким уровнем образования риск ИБС был в 2 раза выше, чем у лиц с высоким уровнем образования. В Северо-Карельской профилактической программе уровень образования оказался вторым по значимости фактором риска внезапной смерти в ряду таких факторов, как гиперхолестеринемия, низкая физическая активность, курение и повышенное систолическое АД [22].

Получены данные о том, что и семейный статус связан с заболеваемостью и со смертностью от ИБС [23]. Так, наблюдение за мужчинами 40-64 лет в течение 4 лет выявило наиболее низкий уровень смертности, частоты новых случаев ИБС у женатых мужчин. Частота новых случаев ИБС была наиболее вы-

сокой среди вдовцов, показатель смертности — среди разведенных. Показатель выживаемости оказался на более низким у одиноких и разведенных мужчин. У женщин тенденция смертности от ИБС была сходной: у вдов отмечалась наиболее высокая смертность. Уровень смертности в целом был наиболее низким у лиц, состоящих в браке. В организованной популяции крупного промышленного предприятия города Москвы, обследованной в 80-х годах, различий по заболеваемости и смертности от ИБС и АГ, связанных с социальными факторами, получено не было [24]. Видимо, это было связано с тем, что основные социальные факторы в изученной популяции не различались столь резко. И только после «перестройки» и реформ начала 90-х годов, когда общество разделилось на меньшую прослойку с высоким уровнем доходов и большую часть населения с уровнем жизни ниже среднего, проявилась четкая связь АГ с социальными факторами [2].

Одним из проявлений эмоционального стресса на популяционном уровне является рост числа лиц приверженных к вредным привычкам: курению, злоупотреблению алкоголем, наркоманией [2].

Психоэмоциональный стресс в настоящее время выступает в качестве ведущей причины формирования многих психосоматических заболеваний. По данным ВОЗ, распространенность аффективных расстройств в 90-е годы в развитых странах Европы и США составляла 5-10 % против 0,4-0,8 % к началу 60-х годов. Достоверно установлено, что заболеваемость депрессиями на сегодняшний день приближается к 3%. Это значит, что ежегодно около 100 млн. жителей нашей планеты обнаруживают признаки депрессии и, соответственно, нуждаются в адекватной психологической медицинской помощи [25]. В качестве одного из наиболее клинически значимых факторов, обуславливающих рост частоты депрессии, наряду с процессом урбанизации, стрессогенными событиями, повышением средней продолжительности жизни, миграцией и другими социальными тенденциями, рассматривается и более полное выявление аффективных расстройств, прежде всего — у пациентов общемедицинской сети. Такой прогресс оказался возможным благодаря совершенствованию диагностики с использованием стандартизованных критериев, обеспечивающих унификацию клинической оценки изучаемой патологии.

С целью проведения сравнительного анализа параметров, характеризующих состояние сердечно-сосудистой системы, психологического статуса и их взаимосвязи с социально-экономическими факторами и стрессом на семейном и популяционных уровнях, нами было проведено проспективное 5-летнее исследование в 4-х городах Московской области, расположенных в 70-100 км от МКАД.

Материал и методы

В рамках программы было проведено мониторинг психосоциальных и физиологических факторов риска населения 12 (1998) и 7 (2004) терапевтических участков в Московской области. В 1998 году было проскринировано 1828 семей, что составило 3628 человек старше 15 лет (1598 мужчин и 2030 женщин); в 2003-2004 годах было проведено исследование 1239 семей (2041 человек: 776 мужчин и 1265 женщин). Кроме анкетирования (9 анкет), измерялось артериальное давление, пульс, рост, вес, окружность талии и бедер.

Мониторинг осуществляли участковые врачи и медицинские сестры, специально прошедшие обучение в ГНИЦ профилактической медицины, что обеспечивало унификацию исследования. В цели мониторинга входило изучение психического статуса с помощью опросников «СМОЛ», «PERSIVES STRESS», Шкал тревоги и депрессии, модуля о политических событиях в стране, о склонности к агрессии и преступлениям, модуля качества жизни, социальных факторов: подушевого дохода, образования, условий жизни, семейного статуса, демографии семей, курения, употребления алкоголя, а также состояния кардиоваскулярной и нервной систем.

Статистический анализ осуществлялся в системе SAS (версия 6.12). Вычислялись средние и стандартные ошибки переменных. Стандартизация по возрасту выполнялась прямым методом с использованием европейского возрастного стандарта. Использовались стандартные критерии Стьюдента (t -критерий) и χ^2 .

Результаты и обсуждение

При анализе динамики социально-экономических факторов, произошедших за 5-летний период, выяснилось, что в изучаемой популяции уменьшилось число мужчин с начальным образованием с 16,9% до 13,4%, количество женщин со средним образованием — с 70,6% до 63,4% ($p < 0,001$), доля лиц с высшим образованием, наоборот, увеличилась: у мужчин — с 12,8% до 15,9% ($p < 0,01$), у женщин — с 10,8% до 17,9% ($p < 0,001$). Количество как неженатых мужчин, так и незамужних женщин, увеличилось с 34,6 до 36,6% и с 46,7 до 48,8 %, соответственно. При этом сохранилась диспропорция по полу более чем на 10% в сторону преобладания женщин, что мы рассматриваем как неблагоприятный социальный фактор.

Курение очень высоко распространено у мужчин — 75,4% (59,7% курят сейчас, а еще 15,8% курили в прошлом), у женщин процент курящих несколько увеличился: с 10,7% до 12,8%, хотя за тот же период бросили курить 5% женщин.

Резко уменьшилось количество лиц, не употребляющих алкоголь совсем: на 9% среди мужчин (26,6%

$\pm 1,76$ и $17,93\% \pm 1,91$) и на 15% среди женщин ($45,37\% \pm 1,66$ и $30\% \pm 1,56$). В то же время количество лиц, злоупотребляющих алкоголем, увеличилось среди мужчин более, чем в 2 раза (с 2,6% до 6,0% при $p < 0,001$), а среди женщин — в 4 раза (с 0,5% до 2% при $p < 0,001$). Через 5 лет увеличилось употребление алкогольных напитков (пива, портвейна, сухого вина и водки) как в граммах (например, водки — с $62,0 \pm 2,86$ до $68,3 \pm 2,95$), так и в процентном соотношении (с 72,9% до 76,6% у мужчин и с 20,3% до 22,7% у женщин). Так, количество мужчин употребляющих пиво увеличилось с $8,6\% \pm 1,19$ до $16,3\% \pm 1,44$, а женщин — с $1,0\% \pm 0,97$ до $3,4\% \pm 1,12$. Число женщин, употребляющих вино, увеличилось с $44,6\% \pm 2,80$ до $47,3\% \pm 2,36$, портвейн — с $13,4\% \pm 2,67$ до $16,0\% \pm 1,74$. Мужчины, употребляющие водку, составляют $57,7\% \pm 1,53$ и $55,8\% \pm 1,85$, а женщины — $9,8\% \pm 2,58$ и $9,5\% \pm 2,04$, соответственно. Мужчины, употреблявшие пиво за последнюю неделю, составили $43,2\% \pm 3,30$ и $41,9\% \pm 2,90$, а женщины — $21\% \pm 3,32$ и $19,5\% \pm 2,67$. Количество мужчин, употреблявших вино за последнюю неделю, увеличилось с $0,7\% \pm 0,51$ до $2,2\% \pm 1,26$, а женщин — с $24,3\% \pm 6,08$ до $33,9\% \pm 3,82$; портвейна — среди мужчин — с $1,9\% \pm 0,84$ до $2,4\% \pm 1,28$, среди женщин — $15,6\% \pm 5,07$ и $15,1\% \pm 2,44$. Число мужчин, употреблявших водку за последнюю неделю перед скринингом составило $54,3\% \pm 3,35$ и $53,5\% \pm 2,85$, а женщин — $39,2\% \pm 4,74$ и $31,6\% \pm 3,23$, соответственно. Количество лиц с ожирением (индекс Кетле > 31) за 5 лет увеличилось у мужчин с 5,5% до 15,7% ($p < 0,01$), среди женщин — с 10,9% до 21,9% ($p < 0,001$). Количество лиц с относительно низкой массой тела (индекс Кетле ≤ 21) увеличилось среди мужчин за 5 лет с $23,9\% \pm 1,84$ до $32,1\% \pm 2,13$, а среди женщин — с $31,3\% \pm 1,60$ до $36,7\% \pm 1,60$ (очень неблагоприятный социальный фактор). Абдоминальное ожирение (ОТ/ОБ $> 0,9$) у мужчин составило 17,8% — 17,7%, а у женщин (ОТ/ОБ $> 0,8$) оно уменьшилось с 34% до 20,2%.

Наиболее распространенное хроническое заболевание, имеющее значимые прямые корреляции с социально-экономическим статусом — артериальная гипертензия (АГ). Нами выявлено, что АГ (по критериям АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. + лица, получающие антигипертензивную терапию при любых уровнях АД) у мужчин выросла за 5 лет с 32,8% до 39,4% ($p < 0,01$), а у женщин — с 37,1% до 41,6% ($p < 0,05$). Охват антигипертензивным лечением мужчин составил 25,9-23,4%, женщин — 51,6-52,5%, в то же время эффективно лечились только 4,2-2,4% мужчин и 13,8-13,6% женщин, т.е. ситуация с лечением остается крайне неудовлетворительной. Мы полагаем, что это — один из главных факторов, обуславливающих короткую среднюю продолжительность предстоящей жизни в России, особенно среди мужчин (< 59 лет). Указанные

данные стандартизованы по возрасту и поэтому указывают на увеличение распространенности данного хронического неинфекционного заболевания, по-видимому, в наибольшей мере характеризующего «уровень здоровья».

Подтвердилось предположение, что распространенность АГ зависит от семейного дохода: так, у наименее обеспеченных она составляет 32,2% у мужчин и 44,6% у женщин, а у наиболее обеспеченных — 22,4% у мужчин и 16,3% у женщин. Распространенность контролируемой АГ — наименьшая в группе с низким доходом (у мужчин — 0%, у женщин — 11,7%) и наибольшая в группе наиболее обеспеченных (у мужчин — 9%, у женщин — 38,7%). Частота перенесенного инфаркта миокарда как в 1998 г., так и в 2004 г., у мужчин была одинаковой ($4,21\% \pm 0,74$ и $4,71\% \pm 0,98$), у женщин же она была в 3 раза ниже ($1,55\% \pm 0,34$ и $1,78\% \pm 0,40$). Частота стенокардии напряжения («грудной жабы») за 5 лет у мужчин увеличилась ($15,38\% \pm 1,26$ и $16,32\% \pm 1,22$), а у женщин снизилась ($15,83\% \pm 0,95$ и $13,43\% \pm 0,95$). Частота мозговых инсультов у мужчин за 5 лет незначительно повысилась — на 0,5% ($2,38\% \pm 0,51\%$ и $3,03\% \pm 0,70$), а у женщин немного снизилась ($2,59\% \pm 0,42\%$ и $2,13\% \pm 0,41\%$). Сахарный диабет выявлен в $1,12\% \pm 0,60$ (1998 г.) и в $2,12\% \pm 0,47$ (2003 г.) — у мужчин, у женщин — в 2 раза чаще ($3,22\% \pm 0,54$ и $4,45\% \pm 0,54$).

За 5-летие исследования предпринимались определенные усилия по образованию врачей первичного звена Московской области по профилактике ХНИЗ. Несмотря на это, ориентация врачей в области современных взглядов на профилактику и лечение таких массовых заболеваний происходит весьма замедленными темпами. Оказалось, что участковые терапевты Подмоскovie в качестве антигипертензивных препаратов неоправданно часто назначают препараты раувольфии (в 1998 г. — 40%, в 2003 г. — 33%) и другие препараты центрального действия (клонидин — в 1998 г. в 10% и в 2003 г. — в 11%). Устаревшие комбинированные препараты (андипал, аделфан, трирезид, кристепин, бринердин, эзидрекс, сиднофарм) в 1998 и 2003 годах назначались примерно в 14%. Эти группы лекарств из-за побочных эффектов, главным образом — из-за седативного эффекта, не входят в число современных антигипертензивных средств, рекомендуемых международными и отечественными профессиональными ассоциациями кардиологов. В то же время диуретики назначались лишь в 6% случаев в 1998 г. и в 5% — в 2003 г.; ингибиторы АПФ 5 лет назад назначались в 9%, а в 2003 г. — в 16% случаев ($p < 0,05$); бета-адреноблокаторы назначались в 9% случаев в 1998 г. и в 10% — в 2003 г.; антагонисты кальция — в 9% в 1998 и в 6% — в 2003 г.

Из ингибиторов АПФ в 1998 г. назначался только эналаприл (в 1% случаев) и в 8% случаев — коротко

действующий капотен, а в 2003 г. врачи Подмосковья назначали эналаприл уже в 7%, а капотен — в 9% случаев. Из бета-блокаторов в 8% назначался коротко действующий и неселективный анаприлин и в 1998, и в 2003 гг, а более современный атенолол — только в 1% в 1998 г. и в 2% — в 2003 г. Другие современные бета-блокаторы практически не применялись.

Из диуретиков в 3% назначался лазикс, в 2% — гипотиазид, в 0,5-0,7% — триампур, в 0,1% — верошпирон. Ситуация также не вполне объяснимая, учитывая, что речь шла именно об антигипертензивной терапии. Правда, в какой-то степени это компенсировалось частым (~ 25%) назначением комбинированных препаратов адельфана или кристипина, содержащих дигидрохлортиазид.

Из антагонистов кальция в 1998 г. в 72% случаев назначался коротко-действующий коринфар (в 2003 г. — в 6%), в 1,2% — кордафен, в 0,4% — верапамил, и лишь в 0,1% — амлодипин (норваск).

Из других лекарственных препаратов, которые некоторые врачи считают антигипертензивными, назначались: папаверин — в 1,3% (1998 г.) и 5,1% (2003 г.), дибазол — в 4,5%, андипал — в 2%, нитраты — в 1%, магния и эзидрекс — в 0,1% случаев.

Таким образом, несмотря на некоторый позитивный сдвиг в адекватной антигипертензивной терапии, реальная практика все еще существенно отличается от международных и отечественных рекомендаций по терапии АГ. Все это свидетельствует о недостаточности тех усилий, которые предпринимались в течение последних лет по обучению как врачей, так и пациентов, современным подходам к профилактике и лечению АГ, в том числе, и в рамках «Федеральной программы по профилактике и лечению АГ». По-видимому, без реального изменения социально-экономического статуса населения этих усилий будет недостаточно и в ближайшем будущем. Проведенное недавно существенное повышение уровня зарплаты в этом году врачам первого контакта не соответствуют уровню их компетентности.

В 2003-2004 гг. нами впервые были применены вопросники, позволяющие диагностировать подверженность обследованных групп населения эмоциональному стрессу. Анализ вопросников «СМОЛ», «PERSIVES STRESS» показал, что лица с возможным стрессом составляют 24,5% среди мужчин и 23,7% — среди женщин, лица с определенным стрессом были выявлены в 7,6% (мужчины и женщины). Субъективно ощущаемый стресс был выявлен у 17,5% лиц. Люди с плохим самочувствием составляют 7— 15% (у мужчин) и 12-15% (у женщин).

Показано, что выраженность стресса зависит от социального и эмоционального статуса человека. При анализе связи социально-экономических факто-

ров со стрессом при стандартизации по возрасту и полу выявлена связь стресса и образования. Так, у лиц с высшим образованием стресс развивается в $19,3\% \pm 0,39$, со средним образованием — в $16,3\% \pm 0,19$, а у лиц с начальным образованием — в $14,1\% \pm 0,39$ ($p < 0,0001$). Реже выявлялся стресс у незамужних (неженатых) — $15,8\% \pm 0,22$, нежели у женатых и разведенных — $16,8\% \pm 0,49$ ($p < 0,0006$) и больше всего — у вдовцов (вдов) — $18,9\% \pm 0,50$ ($p < 0,0001$). В квинтилях распределения доходов видно, что чем больше доход, тем меньше выраженность стресса. Так, у лиц с доходом ниже среднего уровня стресс выражен в $17,9\% \pm 0,46$, а у лиц с высоким доходом — $13,6\% \pm 1,35$ при $p < 0,002$. Удивительные данные получены по стрессу в зависимости от жилищных условий. Наиболее выражен стресс у лиц, проживающих в общежитии ($21,8\% \pm 0,75$) и в собственных домах ($22,4\% \pm 3,2$), чем у лиц, проживающих в квартирах ($16,1\% \pm 0,25$) при $p < 0,05$.

У лиц, никогда не куривших, стресс выявлен в меньшей степени ($16,1\% \pm 0,26$), чем у тех, кто курит ($16,8\% \pm 0,33$) и больше, чем у тех, кто бросили курить ($17,1\% \pm 0,68$) при $p < 0,1$. При анализе связи стресса и алкоголя видно, что стресс выражен в большей степени ($17,8\% \pm 0,31$) у не употребляющих алкоголь, у мало употребляющих — в меньшей степени ($14,9\% \pm 0,54$) при $p < 0,007$, чем у много употребляющих алкоголь ($16,6\% \pm 0,35$) при $p < 0,03$. При анализе связи стресса от дозы употребления водки в квинтилях дозы видно, что чем больше употребляют водки, тем выраженнее стресс ($40,5\% \pm 3,6$ и $27,9\% \pm 3,3$ в пятом и первом квинтилях, соответственно), $p < 0,05$. В квинтилях употребления водки за последнюю неделю видна такая же закономерность ($34,5\% \pm 4,3$ и $13,3\% \pm 4,4$, соответственно) при $p < 0,0007$.

Связь подверженности стрессу в зависимости от уровней АД была не столь выражена, но статистически достоверна. У лиц с нормальным АД стресс выявлен в $16,1\% \pm 0,19$, а у лиц с повышенным АД ($> 160/95$ мм рт.ст.) — в $17,6\% \pm 0,35$ ($p < 0,0001$). У лиц с артериальной гипертонией стресс выявлен в большей степени, чем у лиц без гипертонии — $17,2\% \pm 0,28$ и $16\% \pm 0,22$ при $p < 0,001$. У лиц, лечившихся от гипертонии, стресс выявлен в $18,0\% \pm 0,50$, а у не лечившихся — в $16,5\% \pm 0,37$ ($p < 0,006$). В квинтилях распределения уровней ДАД видно, что чем выше ДАД, тем выраженность стресса больше ($15,4\% \pm 0,37$ и $18,2\% \pm 0,38$ в первом и пятом квинтилях ДАД, соответственно) при $p < 0,0001$.

У лиц с дефицитом массы тела (индекс Кетле < 21) стресс выражен несколько больше, чем у лиц с нормальной массой тела ($16,9\% \pm 0,30$ и $16,2\% \pm 0,20$ при $p < 0,03$). У лиц с ожирением, наоборот, стресс выражен в меньшей степени ($15,8\% \pm 0,43$), чем у лиц с нормальной массой тела — на уровне тенденции

($16,2\% \pm 0,20$ при $p < 0,1$). В квинтилях распределения индекса массы тела (индекса Кетле) видно, что чем больше масса тела, тем стресс выражен в меньшей степени ($15,9\% \pm 0,38$ и $16,8\% \pm 0,36$ в первом и пятом квинтилях, соответственно) при $p < 0,09$.

У лиц, перенесших инфаркт миокарда, стресс выражен в большей степени ($17,1 \pm 1,0$), чем у лиц без него ($16,3\% \pm 0,17$) при $p < 0,01$. У лиц со стенокардией напряжения (грудной жабой) стресс выражен в большей степени ($18\% \pm 0,47$), чем у лиц без нее ($16,5 \pm 0,17$) при $p < 0,0004$. Такая же ситуация и у лиц, перенесших инсульт ($19,4\% \pm 1,19$ и $16,3 \pm 0,17$) при $p < 0,004$; у больных сахарным диабетом ($18\% \pm 1,11$ и $16,5\% \pm 0,17$) при $p < 0,0008$ и артериальной гипертонией ($17,3\% \pm 0,32$ и $15,7\% \pm 0,21$) при $p < 0,0001$. У лиц, имеющих плохую самооценку своего здоровья, стресс выражен в значительно большей степени ($20,4\% \pm 0,43$), чем у лиц с нормальной самооценкой ($15,8\% \pm 0,17$) при $p < 0,0001$. При изучении связи распределения уровней самооценки здоровья от стресса видно, что чем хуже здоровье, тем стресс выражен в большей степени ($14,1\% \pm 0,53$ при хорошей самооценке по сравнению с плохой – $20,7\% \pm 0,45$) при $p < 0,0001$.

Использованные нами вопросники «Качество жизни» и «СМОЛ» помогли выявить ряд психологических отклонений личности. В ряде кардиологических исследований [4, 5] показано, что депрессии являются самостоятельным фактором риска ишемической болезни сердца и ассоциируются с тяжелым течением, высокой частотой коронарных катастроф и повышенной смертностью от коронарной болезни. В принципе ничего нового в этих причинно-следственных связях нет. Еще в 1946 г., анализируя ситуацию в стране во время и сразу после Великой Отечественной войны, известные советские психиатры Гуревич М.О. и Серейский М.Я. писали: ...не исключена воз-

можность развития психогенных реакций и у нормальных людей, особенно находящихся в состоянии длительного напряжения, бессонницы и переутомления; чрезмерное накопление и сила вредных факторов могут расшатать и здоровую психику, особенно если эти факторы ударяют по чувствительному месту, имеющему особое значение в жизни данной личности» [26].

Итак, нами представлены достоверные данные оносительной связи АГ с социально-экономическими условиями жизни у жителей Московской области. В то же время 59,5% изучаемой популяции отметили снижение качества жизни и 47,5% имеют патологические изменения личности, причем у 14,9% отмечаются такие психические отклонения, которые требуют наблюдения психиатра, а также проведения профилактики нежелательных последствий психо-эмоционального стресса во всей популяции.

Заключение

Таким образом, хронический эмоциональный стресс и связанные с ним нарушения здоровья населения пока остаются серьезнейшей социальной проблемой. Данные были получены в городах Московской области, достаточно типичных для большинства населения России.

То есть, хронический эмоциональный стресс и социально-экономический статус взаимосвязаны и в значительной степени определяют интегральный риск сердечно-сосудистых заболеваний. Наши данные лишний раз убеждают, что при выполнении профилактических программ решение социальных проблем должно быть приоритетным.

Очевидно что решение последних возможно только при активной государственной и административной поддержке на федеральном и региональном уровнях.

Литература

- Александровский Ю.А. Социально-стрессовые расстройства // Русский медицинский журнал, 1996, том 3, № 11, с.689-694.
- Гундаров И.А. «Пробуждение: пути преодоления демографической катастрофы в России». Москва, Центр творчества «Беловодье», 2001.
- З.Фрейд. «Психология масс и анализ человеческого «Я». «Современные проблемы», М., 1926 г.
- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. // «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», 2004, №3, ч.1, с. 10-14.
- Чазов Е.И. - Психосоциальные факторы как риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний // Сердце, 2004, №3, с.2-4.
- Харченко В.И., Михайлова Р.Ю., Онищенко П.И. - Показатели продолжительности жизни населения России в сравнении с другими странами. Проблемы прогнозирования. 2003, №6, с. 119-128.
- Демографический сборник - 2000
- Харченко В.И., Корякин М.В., Вишин М.М. и др. Социально-экономические и социально-психологические факторы риска болезней системы кровообращения // Здравоохранение РФ, 2005, №5.
- The Global Competitiveness Report/ 1999. Geneva pp -11, 228
- Доклад о развитии человека за 1999. Нью-Йорк, Оксфорд, Университи пресс, 1999. стр. 263.
- Ясперс Карл, Общая психопатология, М., «Практика», 1997.
- Судаков К.В. Теория системогенеза. М.: Горизонт, 1997.
- Siegrist J, Peter R, Junge A, Cremer P, Seidel D. Low status control, high effort at work and ischemic heart disease: prospective evidence from blue-collar men// Soc Sci Med. 1990;31(10):1127-34.
- Kaplan GA, Keil JE. Socioeconomic factors and cardiovascular disease: a review of the literature//Circulation. 1993 Oct;88(4 Pt 1):1973-98. Review.
- Harburg E, Erfurt JC, Hauenstein LS et al.. Socio-ecological stress, suppressed hostility, skin color, and Black-White male blood pressure: Detroit//Psychosom Med. 1973 Jul-Aug;35(4):276-96.
- Pappas G, Queen S, Hadden W. et al. The increasing disparity in mortality between socioeconomic groups in the United States, 1960 and 1986// N. Engl. J. Med. 1993 Jul 8;329(2):103-9. Erratum in: N Engl J Med 1993 Oct 7;329(15):1139.
- Jenkins CD, Somervell PD, Hames CG. Does blood pressure usually rise with age? . . . Or with stress?// J. Human Stress. 1983 Sep;9(3):4-12.

18. Cassel J, Heyen S, Bartel AG et al.. Incidence of coronary heart disease by ethnic group, social class, and sex//Arch. Intern. Med. 1971 Dec;128(6):901-6.
19. Holme I, Helgeland A, Hjermann I et al. Socio-economic status as a coronary risk factor: the Oslo study//Acta Med Scand Suppl. 1982;660:147-51.
20. Valkonen T. Psychosocial stress and sociodemographic differentials in mortality from ischaemic heart disease in Finland//Acta Med Scand Suppl. 1982;660:152-64.
21. Rosenman RH, Brand RJ, Jenkins D, Friedman M, Straus R, Wurm M. Coronary heart disease in Western Collaborative Group Study. Final follow-up experience of 8 1/2 years // JAMA. 1975 Aug 25;233(8):872-7.
22. Salonen JT. Primary prevention of sudden coronary death: a community-based program in North Karelia, Finland// Ann N Y Acad Sci. 1982;382:423-37.
23. Koskenvuo M, Kaprio J, Romo M et al.. Incidence and prognosis of ischaemic heart disease with respect to marital status and social class. A national record linkage study // J Epidemiol Community Health. 1981 Sep;35(3):192-6.
24. Бритов А.Н. Вопросы профилактики и лечения артериальной гипертонии на популяционном уровне//Клин. мед. 1984;9:43-9.
25. Депрессии в общей медицине: руководство для врачей. Смулевич А.Б. М: Медицинское информационное агентство, 2001, с. 7-8.
26. Гуревич М.О., Серейский М.Я. Психогенные реакции (реактивные психозы). Учебник психиатрии. 5 изд., Москва, Медгиз, 1946, с. 370-376. (цит. По монографии «Пограничная психиатрия» под ред. проф. Ю.А.Александровского, РЛС, 2006, с.193-203).



Корочкин Иван Михайлович

- 1960-1963 — аспирант кафедры
- 1963-1968 — ассистент кафедры
- 1968-1974 — доцент кафедры
- настоящая должность — заведующий кафедрой факультетской терапии педиатрического факультета, заслуженный врач РФ, лауреат государственной премии СССР, академик лазерной академии

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНВАЗИВНОЙ ГЕЛИЙ-НЕОНОВОЙ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ В КОМБИНАЦИИ С ТРЕНТАЛОМ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Корочкин И.М., Облокулов И.У., Федулаев Ю.Н.

Российский государственный медицинский университет, кафедра факультетской терапии педиатрического факультета (зав. — проф. И.М. Корочкин), Москва

Резюме

Несмотря на большое количество лекарственных средств для лечения ХСН, рациональная фармакотерапия не всегда осуществляется правильно, особенно при применении комбинации лекарственных средств. Проведена оценка влияния комбинированной терапии гелий-неоновым лазером и ингибитором ФНО- α (тренталом) на динамику показателей провоспалительных цитокинов, острофазных белков, гемодинамику и клинические проявления у больных с ХСН. В исследование включено 75 больных в возрасте от 49 до 71 лет с ХСН НК II-III ст. Оценка эффективности комбинированной фармакотерапии включала изучение динамики провоспалительных цитокинов (ФНО- α , интерлейкина-6), острофазных белков (СРБ, фибриногена, ЛДГ), морфофункциональных параметров сердца и клинических проявлений заболевания. Фармакотерапия больных ХСН НК II-III ст. должна быть комбинированной. Наиболее эффективной является комбинация стандартной терапии с применением низкоинтенсивного гелий-неонового лазерного излучения методом внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) и трентала: ФНО- α , ИЛ-6 снизились на 64,8% и 30,7% ($p < 0,001$) соответственно, уровень фибриногена, СРБ, ЛДГ снизились достоверно. ФВ увеличилась на 13%, степень укорочения передне-заднего размера левого желудочка — на 14,1%. При анализе диастолической функции левого желудочка: пиковая скорость раннего наполнения ЛЖ (ПСРН) увеличилась на 13,8%. Пиковая скорость позднего наполнения ЛЖ (ПСПН) снизилась на 9,8%. Модуль упругости (МУ) и коэффициент жесткости (КЖ) ЛЖ снизились на 12% и 15,7% соответственно.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, провоспалительные цитокины, острофазные белки, гелий-неоновый лазер, трентал.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — наиболее частое осложнение всех органических болезней сердца. Она отмечается не менее чем у 1-2% взрослого населения, у 10-25% лиц старше 75 лет. По результатам Фремингемского исследования, частота впервые установленного диагноза ХСН составила 2,5-2,7 на 1000 всех обращений в год, а число больных ХСН составило 2% от всех госпитализированных в стационары.

В последние годы, в дополнение к кардиальной, кардиоренальной, гемодинамической и нейрогуморальной концепциям прогрессирования ХСН, получила развитие теория иммунной активации [7]. В настоящее время иммунная теория патогенеза ХСН привлекает все большее число сторонников [2]. Хорошо известно, что иммунная система организма отвечает не только при инфекционных агрессиях, но реагирует также на любые стрессовые воздействия, которые способствуют возникновению и прогрессированию сердечной недостаточности, в том числе — на ишемию, гемодинамическую перегрузку, интоксикацию [1].

К иммунологическим маркерам, клиническое значение которых в последние годы является предметом наиболее интенсивных исследований в кардиологии, относятся белки острой фазы воспаления, показатели активации иммунитета (провоспалительные цитокины). В настоящее время в патогенезе ХСН достаточно подробно изучена роль фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-6 и С реактивного белка (СРБ) [2,3]. Mann et al. показали, что цитокины ФНО- α , ИЛ-6 играют важную роль в реализации процессов гиперкоагуляции крови, развитии гиперлипидемии, нарушении регулирования сосудистого тонуса, развитии острых коронарных синдромов, формировании эндотелиальной дисфункции. Кроме того, повышенный уровень ФНО- α способствует развитию сердечной кахексии или синдрома растраты (потери) у пациентов с терминальной стадией ХСН, характеризующегося потерей массы тела и анорексией [4].

Проблема лечения ХСН продолжается оставаться актуальной в современной кардиологии и является одной из ведущих медико-биологических и социальных проблем здравоохранения во всех странах мира. Важно подчеркнуть, что любой длительно текущий хронический процесс с его весьма сложными и многофакторными звеньями патогенеза требует столь же многопрофильного подхода к совокупной терапии. Недостаточная эффективность терапевтических методов лечения послужила основой для разработки и клинического внедрения ряда немедикаментозных методов лечения данной категории больных (в частности, лазерной терапии) [5]. В многочисленных предыдущих исследованиях в области применения ге-

лий-неоновой лазеротерапии в клинике внутренних болезней, проведенных профессором И.М. Корочкиным (1989), показано уменьшение белков острой фазы крови и кардиоспецифических ферментов при инфаркте миокарда, уменьшение перинфарктной зоны, улучшение обменных процессов в миокарде, диуретический эффект, снижение активации симпатoadrenalовой системы, улучшение показателей центральной и периферической гемодинамики, что послужило поводом для включения в традиционные методы лечения гелий-неонового лазера.

В ранних работах И.М. Корочкина показано значительное увеличение уровня катехоламинов (КА) при застойной недостаточности, по мере прогрессирования, в 2,5 раза, особенно при отеке легких [7]. Доказана прямая корреляционная зависимость уровня провоспалительных цитокинов и содержания КА при прогрессировании сердечной недостаточности [6].

Интересным представляется факт, что применение трентала у пациентов с ХСН улучшает сократительную функцию левого желудочка и прогноз больных, что, вероятно, можно объяснить ингибирующим влиянием препарата на ФНО- α [4].

Цель данного исследования — изучение динамики показателей провоспалительных цитокинов на фоне комбинированной терапии гелий-неоновым лазером и ингибитором ФНО- α (пентоксифиллином) у больных с ХСН.

Материал и методы

Обследовано 75 больных хронической сердечной недостаточностью в возрасте от 49 до 71 лет: женщин — 43, мужчин — 32. Тяжесть ХСН оценивалась по классификации Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко (1935г). В исследование не включали больных с острыми формами ИБС (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), клапанными пороками сердца, инфекционными заболеваниями сердца, аутоиммунной, эндокринной патологией, а также почечной недостаточностью. У всех пациентов изучены история заболевания, особенности течения болезни.

Все больные были разделены на три группы (табл. 1):

I-й группе больных (25) проводилась стандартная терапия (иАПФ, диуретики, β -адреноблокаторы, а также назначаемые по показаниям сердечные гликозиды);

у II-й группы больных (25) стандартная терапия сочеталась с применением низкоинтенсивного гелий-неонового лазерного излучения методом внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК). Для лазерной терапии использовался аппарат «АЛОК-1», работающий в следующем режиме: длина волны — 0,63 нм, мощность импульса — 1,0-1,2 мВт. Время

Таблица 1

Характеристика групп больных

Группы больных	1 группа (n=25)	2 группа (n=25)	3 группа (n=25)
Мужчины	10	10	12
Женщины	15	15	13
Возраст	49-71	49-71	49-71
ПИКС	15	15	16
АГ	17	17	17
Мерцательная аритмия	5	5	7

воздействия на кровь — 12-15 мин, курс терапии — 5 сеансов. Все больные ежедневно получали аевит в дозе 600 мг, начиная с первой процедуры, для профилактики активации перекисного окисления липидов;

III-й группе больных (25) проводилась комбинированная терапия (традиционная терапия + ВЛОК + трентал).

Эффективность различных схем терапии изучалась на основании снижения уровней провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6, показателей специфических ферментов и острофазных белков крови (ЛДГ, СРБ, фибриноген), параметров ЭхоКГ в виде систолической и диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ). Показатели систолической функции оценивались фракцией выброса (ФВ) и степенью укорочения передне-заднего размера левого желудочка в систолу, показатели диастолической функции оценивались пиковой скоростью раннего наполнения (ПСРН) и пиковой скоростью позднего наполнения (ПСПН) левого желудочка и модулем упругости (МУ) левого желудочка. Коэффициент жесткости ЛЖ определялся соотношением величин потоков медленного и быстрого наполнения.

В сыворотке крови больных уровень ФНО- α , ИЛ-6 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), используя тест-системы и реагенты ТОО «Цитокин» (Санкт-Петербург). Биохимические и функциональные исследования проводились по общепринятым методикам, что позволило оценить функцию различных органов, выявить осложнения и сопутствующие заболевания.

Результаты

У всех больных с ХСН показатель ФНО- α колебался от 5,0 пг/л до 13,2 пг/л, содержание ИЛ-6 коле-

балось от 14,6 пг/л до 43,7 пг/л, что значительно превышало таковые у здоровых лиц.

В первой группе больных, где проводилось стандартное лечение, достоверного снижения ФНО- α не наблюдалось, а уровень ИЛ-6 снизился на 13,2%.

При анализе показателей провоспалительных цитокинов во второй группе больных, которым проводилось стандартное лечение в комплексе с ВЛОК, отмечено достоверное снижение ФНО- α на 54,5% и ИЛ-6 — на 54,1%. Наибольшее снижение ФНО- α (на 64,8%) наблюдалось в третьей группе больных, показатель ИЛ-6 снизился на 30,7% (табл. 2).

Показатели острофазных белков крови — фибриноген, ЛДГ — в 1-й группе снизились, по сравнению с исходными показателями, соответственно на 13,8%, 19,9%; во 2-й группе — на 19,2% и 16%, а в 3-й группе — на 44,3%, 29,8% соответственно. Уровень СРБ в 1-й группе снизился с 24,5 до 10,51 мг/л, во 2-й группе — с 28,4 до 11,30 мг/л; наилучший результат получен в 3-й группе — с 24,5 до 5,10 мг/л ($p < 0,001$) (табл. 3).

Показатели систолической функции левого желудочка ФВ в 1-й группе увеличились — на 7,5%, во 2-й группе — на 8,7%, наилучший результат был в 3-й группе, где ФВ увеличилась на 13%; степень укорочения передне-заднего размера левого желудочка увеличилась в 1-й группе на 10,3%, во 2-й группе — на 13,8%, в 3-й группе — на 14,1% (табл. 4).

При анализе диастолической функции левого желудочка ПСРН в 1-й группе увеличилась на 5,6%, во 2-й группе — на 9,1%, в 3-й группе — на 13,8%. ПСПН снизилась в 1-й группе на 2,8%, во 2-й группе — на 5,2% и в 3-й группе — на 9,8%. Модуль упругости (МУ) ЛЖ в 1-й группе снизился на 4,9%, во 2-й и 3-й группе — достоверно на 7,2% и 12% соответственно. Коэффициент жесткости ЛЖ в 1-й группе снизился

Таблица 2

Динамика ФНО, ИЛ-6 на фоне проводимой терапии ($M \pm m$)

Группа показатель	1 группа		2 группа		3 группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ФНО (пг/мл)	8,76 $\pm$ 0,42	7,83 $\pm$ 0,40	8,53 $\pm$ 0,50	5,52 $\pm$ 0,38***	8,90 $\pm$ 1,10	5,40 $\pm$ 0,60***
ИЛ-6 (пг/мл)	29,17 $\pm$ 1,50	25,75 $\pm$ 1,24**	30,76 $\pm$ 1,99	19,95 $\pm$ 1,14***	31,40 $\pm$ 2,80	24,01 $\pm$ 1,90***

Примечания: n-количество обследованных больных; p- уровень значимости; *- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$.

Таблица 3

Динамика ЛДГ, фибриногена, СРБ ($M \pm m$)

Группа	1 группа		2 группа		3 группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЛДГ (Ед/л)	401,3 $\pm$ 22,1	366,6 $\pm$ 19,5*	421,1 $\pm$ 20,4	363,0 $\pm$ 18,9**	422,6 $\pm$ 21,9	325,4 $\pm$ 17,0***
Фибриноген (г/л)	3,20 $\pm$ 0,20	2,81 $\pm$ 0,19*	3,10 $\pm$ 0,22	2,60 $\pm$ 0,16**	3,32 $\pm$ 0,23	2,30 $\pm$ 0,11***
СРБ (мг/л)	24,5 $\pm$ 5,90	10,51 $\pm$ 4,5*	28,4 $\pm$ 5,70	11,30 $\pm$ 4,02***	24,5 $\pm$ 5,50	5,10 $\pm$ 2,71***

Примечания: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Таблица 4

Динамика показателей систолической функции ЛЖ ($M \pm m$)

Группа	1 группа		2 группа		3 группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ФВ, %	54,1 $\pm$ 1,20	58,2 $\pm$ 1,60*	53,9 $\pm$ 1,10	58,6 $\pm$ 1,20**	54,2 $\pm$ 1,30	61,3 $\pm$ 1,20***
% ΔS	29,1 $\pm$ 0,81	32,1 $\pm$ 0,90**	28,9 $\pm$ 0,80	32,9 $\pm$ 0,90***	29,0 $\pm$ 0,80	33,1 $\pm$ 0,90***

Примечания: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Таблица 5

Динамика показателей диастолической функции ЛЖ ($M \pm m$)

Группа	1 группа		2 группа		3 группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ПСРН, см х сек	58,1 $\pm$ 1,20	61,4 $\pm$ 1,40*	57,8 $\pm$ 1,20	63,1 $\pm$ 1,40**	57,2 $\pm$ 1,19	65,1 $\pm$ 1,21***
ПСРН, см х сек	54,7 $\pm$ 1,20	53,2 $\pm$ 1,30	54,1 $\pm$ 1,31	51,3 $\pm$ 1,19*	55,4 $\pm$ 1,29	50,0 $\pm$ 1,17***
МУ, ед	4,10 $\pm$ 0,19	3,90 $\pm$ 0,18	4,20 $\pm$ 0,19	3,90 $\pm$ 0,16*	4,20 $\pm$ 0,21	3,70 $\pm$ 0,14*
Козф. жесткости ЛЖ	3,20 $\pm$ 0,24	3,01 $\pm$ 0,28	3,30 $\pm$ 0,23	2,90 $\pm$ 0,21	3,20 $\pm$ 0,24	2,70 $\pm$ 0,17*

Примечания: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

на 5,95%, во 2-й группе — на 12,2% и в 3-й группе — на 15,7% (табл. 5).

Клинические проявления ХСН (отеки нижних конечностей, одышка при нагрузке, сердцебиение) быстрее регрессировали у больных 3-й группы, срок пребывания которых в стационаре сократился в среднем на 4 дня по сравнению с первой группой. В 3-й группе больных, получавших комбинированную терапию, отмечено увеличение суточной мочи на третьи сутки после начала терапии на 450–730 мл, что составило в среднем 1550–1700 мл/сутки, тогда как в 1-й группе суточное количество мочи составило, в среднем, 1250 мл/сутки.

При анализе электролитного баланса крови во всех группах больных отмечено уменьшение концентрации натрия в плазме крови и увеличение экскреции его с мочой. Концентрация калия в плазме крови, напротив, несколько увеличилась, а экскреция с мочой уменьшилась, но эти изменения были недостоверны.

Во всех группах больных до и после лечения измерялась масса тела. В 1-й группе средний вес тела до лечения составлял 91,5 $\pm$ 3,5 кг, после лечения вес тела уменьшился на 5% и составил 88 $\pm$ 2,5 кг; во 2-й группе средний вес тела до лечения был 92,5 $\pm$ 2,0 кг, после лечения уменьшился на 7% и составил 86 $\pm$ 1,8 кг. Максимальное снижение массы тела наблюдалось у больных 3-й группы — с 93 $\pm$ 2,7 кг до 85,5 $\pm$ 2,0 кг, что составило 9%.

Результаты исследования показали, что включение в терапию больных с ХСН инвазивного метода лазеротерапии и трентала приводит к потенцированию противовоспалительного эффекта, что характеризуется снижением уровня провоспалительных цитокинов, улучшением показателей центральной гемодинамики и уменьшением сроков госпитализации в сравнении с больными, получавшими стандартную терапию.

Выводы

1. Проведенное исследование показало преимущество комбинированной терапии ХСН с применением низкоинтенсивного гелий-неонового лазерного облучения крови по сравнению со стандартным лечением.

2. На фоне комбинированной терапии с ВЛОК у больных ИБС с явлениями сердечной недостаточности при улучшении клинического состояния выявлено достоверное снижение уровней провоспалительных цитокинов, что привело к уменьшению времени компенсации сердечной недостаточности.

3. Наблюдаемая после ВЛОК перестройка в системе общей гемодинамики, в результате которой уменьшается пред- и постнагрузка на сердце, вероятно, обеспечивает более экономичный режим работы сердечной мышцы и снижает потребность миокарда в кислороде.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Марев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности; возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // Кардиология.-2001.-№5.-С.100-104.
2. Визир В.А., Березин А.Е. Роль иммунной и воспалительной активации в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности // Украинск. мед. ж.-1999.-№6(14).-С.51-58.
3. Ситникова М.Ю., Хмельницкая К.А. и др. Влияние ингибиторов АПФ на цитокиновую активацию и дисфункцию эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью // Гедон Рихтер в СНГ.-2001.-№4(8).-С.62-64.
4. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Патогенез и современная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность- 2002-№2 (12).-С.87-91.
5. Корочкин И.М. Применение низкоэнергетических лазеров в клинике внутренних болезней // Российский медицинский журнал-1997-№5-С.4-10.
6. Поскребышева А.С., Гриневич В.В., Смурова Ю.В., Шостак Н.А., Акмаев Э.Г. Нейроиммунноэндокринные взаимодействия в патогенезе хронической сердечной недостаточности // Успехи физиологических наук-2003-том 3, №3-С-3-20.
7. Корочкин И.М., Оганов Р.Г., Виноградова И.В., Матвеева И.В. Содержание катехоламинов в плазме крови и экскреция их с мочой у больных с застойной недостаточностью кровообращения // Кардиология.- 1972- №11-С-45-50.
8. Bachetti T., Ferrari R. The dynamic balance between heart function and immune activation // Eur. Heart J.-1998.-V.19.-P.681-682.

Сидоренко Борис Алексеевич

- 1962-1964 — ординатор
- 1964-1967 — аспирант
- 1967-1977 — ассистент
- 1997-1999 — доцент
- 2000 — по настоящее время — заведующий кафедрой кардиологии и общей терапии учебно-научного медицинского центра Управления делами Президента РФ

БЛОКАТОРЫ БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В.

Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ, кафедра кардиологии и общей терапии (зав. — проф. Б.А.Сидоренко), Москва

Блокаторы β -адренергических рецепторов используются при лечении различных сердечно-сосудистых заболеваний более 40 лет. Первый β -адреноблокатор дихлоризопроterenол был создан в конце 50-х годов прошлого века, однако из-за выраженной внутренней симпатомиметической активности (ВСА) он оказался непригодным для клинического применения. В 1964 г. опубликованы первые сообщения о применении β -адреноблокатора без ВСА — пропранолола при лечении стенокардии напряжения и артериальной гипертензии. С тех пор были созданы несколько десятков препаратов со свойствами β -адреноблокаторов, из которых лишь около десяти выдержали испытание временем. Основными показаниями для назначения β -адреноблокаторов служат стенокардия напряжения и артериальная гипертензия, а также нестабильная стенокардия, нарушения ритма сердца и гипертрофическая кардиомиопатия.

Долгие годы считалось, что β -адреноблокаторы, как препараты с кардиодепрессивным действием, нельзя назначать больным с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Однако за последние два десятилетия взгляды на место β -адреноблокаторов в лечении ХСН коренным образом изменились. В значительной мере это связано с широким применением ингибиторов АПФ, которые сделали безопасным использование β -адреноблокаторов у больных с ХСН.

Из противопоказания к назначению β -адреноблокаторов ХСН парадоксальным образом превратилась в одно из основных показаний для применения β -адреноблокаторов. При стенокардии напряжения и артериальной гипертензии возможно использование любых β -адреноблокаторов. Напротив, для длительного лечения ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), как показали результаты крупных рандомизированных исследований, подходят всего лишь четыре или пять β -адреноблокаторов, а именно: бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат и тартрат, а также небиволол.

Для лучшего понимания механизмов терапевтических эффектов β -адреноблокаторов при ХСН необходимо рассмотреть основы клинической фармакологии β -адреноблокаторов.

Основы клинической фармакологии β -адреноблокаторов

В основе фармакологических эффектов всех β -адреноблокаторов лежит их способность ослаблять физиологические и патофизиологические эффекты норадреналина и адреналина, которые опосредуются α - и β -адренергическими рецепторами. В настоящее время различают два типа α -адренорецепторов (α_1 - и α_2 -) и по меньшей мере три типа β -адренергических рецепторов (β_1 -, β_2 - и β_3 -).

Адренергические рецепторы разделяются на пресинаптические, постсинаптические и экстрасинаптические в зависимости от их расположения относительно синаптических мембран постганглионарного симпатического нерва. Пресинаптические α_2 - и β_2 -адренергические рецепторы опосредуют высвобождение норадреналина в синаптическую щель. При стимуляции α_2 -адренорецепторов высвобождение норадреналина уменьшается, в то время как при стимуляции β_2 -адренорецепторов, наоборот, увеличивается. Иными словами, α_2 -адренорецепторы участвуют в регуляции высвобождения норадреналина из окончаний симпатических нервных волокон по механизму отрицательной обратной связи, а β_2 -адренорецепторы — по механизму положительной обратной связи. Постсинаптические α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 - и β_3 -адренергические рецепторы располагаются на мембранах клеток-мишеней и опосредуют эффекты норадреналина, который высвобождается в синаптическую щель из окончаний постганглионарных симпатических нервов. Экстрасинаптические α_2 -, β_2 - и, по-видимому, β_3 -адренорецепторы опосредуют преимущественно эффекты адреналина, циркулирующего в крови.

Знание физиологической роли пресинаптических α_2 - и β_2 -адренорецепторов важно для понимания некоторых фармакологических эффектов блокаторов α - и β -адренорецепторов, которые используются при лечении ХСН и артериальной гипертензии. Ясно, что в условиях блокады α_2 -адренорецепторов высвобождение норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических нервов увеличивается, а в условиях блокады β_2 -адренорецепторов, напротив, уменьшается.

Постсинаптические α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 - и β_3 -адренергические рецепторы располагаются на мембранах клеток-мишеней и опосредуют эффекты норадреналина, который высвобождается в синаптическую щель из окончаний постганглионарных симпатических нервов. Экстрасинаптические α_2 -, β_2 - и, по-видимому, β_3 -адренорецепторы опосредуют преимущественно эффекты адреналина, циркулирующего в крови [1–3].

Бета-адреноблокаторы представляют собой весьма неоднородную по своим фармакологическим эффектам группу лекарственных препаратов, единственным общим свойством которых является конкурентный антагонизм в отношении β_1 -адренергических рецепторов.

Наряду с блокадой β_1 -адренергических рецепторов, β -адреноблокаторы могут блокировать или не блокировать β_2 - и β_3 -адренорецепторы. В первом случае говорят о неселективных β -адреноблокаторах, во втором — о β_1 -селективных препаратах. Способность различных β -адреноблокаторов блокировать

β_3 -адренорецепторы недостаточно изучена. Из литературы можно заключить, что такие неселективные β -адреноблокаторы, как пиндолол и пропранолол, наряду с β_2 -рецепторами блокируют также β_3 -адренорецепторы, которые опосредуют липолиз и термогенез в коричневой жировой ткани (табл. 1). С другой стороны, такие высокоселективные β_1 -адреноблокаторы, как бисопролол и небиволол, по-видимому, не оказывают существенного влияния на функциональную активность β_3 -адренорецепторов. Поэтому можно предположить, что небиволол и бисопролол — наиболее безопасные среди доступных β -адреноблокаторов для длительного лечения ХСН и артериальной гипертензии у больных не только с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и сахарным диабетом, но и с метаболическим синдромом и эректильной дисфункцией.

Бета-адреноблокаторы, помимо β_1 -селективности (или кардиоселективности, как называли это свойство раньше) различаются наличием или отсутствием ВСА, липофильности, вазодилатирующего, мембраностабилизирующего, антиагрегантного действия и т. д. Из всех этих дополнительных свойств β -адреноблокаторов клиническое значение имеют лишь сосудорасширяющее действие и липофильность, а также наличие или отсутствие ВСА.

Общепринятой классификации β -адреноблокаторов не существует. Препараты, применяемые для длительной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, удобно разделить на следующие группы в зависимости от наличия или отсутствия вазодилатирующих свойств и β_1 -адреноселективности:

1. *β -адреноблокаторы без вазодилатирующих свойств:* (а) неселективные (пропранолол, надолол, окспренолол, соталол, тимолол и др.); (б) β_1 -селективные (атенолол, бетаксолол, бисопролол, метопролол и др.).

2. *β -адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами:* (а) неселективные (буциндолол, карведилол, лабетолол, пиндолол и др.); (б) β_1 -селективные (небиволол, целипролол и др.) [3–6].

Нарушения гемодинамики у больных с артериальной гипертензией и ХСН характеризуются, помимо прочего, повышенным общим периферическим сосудистым сопротивлением (ОПСС), которое объясняется рефлекторной активацией симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензиновых систем в ответ на уменьшение сердечного выброса. Поэтому для длительной терапии артериальной гипертензии и ХСН предпочтительнее использовать β -адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами. Из “вазодилатирующих” β -адреноблокаторов только о карведилоле известно, что он улучшает выживаемость у больных с ХСН, а также после инфаркта миокарда. Что касается других “вазодилатирующих” β -адреноблокаторов,

Таблица 1

Преимущественная органная локализация трех подтипов β -адренорецепторов и эффекты их блокады

Органная локализация	Подтип β -рецепторов	Эффекты блокады
Нервная система	$\beta 1$ -рецепторы $\beta 2$ -рецепторы	? Торможение высвобождения норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических волокон. Ухудшение настроения и другие психо-неврологические нарушения
Сердце	$\beta 1$ -рецепторы $\beta 2$ -рецепторы $\beta 3$ -рецепторы	Уменьшение частоты и силы сокращений миокарда (отрицательное хроно- и инотропное действие) ($\beta 1 > \beta 2$) Удлинение диастолы, а значит, времени перфузии миокарда Уменьшение скорости расслабления ЛЖ в диастолу (отрицательное люзитропное действие) ($\beta 1 > \beta 2$) Замедление проведения импульса через АВ-узел (отрицательное дромотропное действие) Снижение возбудимости миокарда (отрицательное батмотропное, или антифибрилляторное, действие) ($\beta 1 + \beta 2$) Удлинение потенциала действия и эффективного рефрактерного периода предсердий (профилактика мерцания предсердий) Торможение апоптоза (предотвращение гибели кардиомиоцитов в перинфарктной зоне, а также при ХСН) констрикция коронарных артерий, а значит, уменьшение коронарного кровотока Стимуляция апоптоза (возможный вклад в обратное развитие гипертрофии ЛЖ у больных с артериальной гипертензией) Увеличение частоты и силы сокращений миокарда (положительное хроно- и инотропное действие) ($\beta 1 > \beta 2$) Увеличение функциональной активности $\beta 1$ -рецепторов, которая обычно снижается при ХСН
Почки	$\beta 1$ -рецепторы $\beta 2$ -рецепторы	Уменьшение секреции ренина ($\beta 1 > \beta 2$) Констрикция почечных артерий, а значит, уменьшение почечного кровотока ($\beta 1 + \beta 2$)
Системные артерии	$\beta 1$ -рецепторы $\beta 2$ -рецепторы	Увеличение синтеза простагличина в эндотелиальных клетках (и, косвенным образом – вазодилатация и торможение агрегации тромбоцитов) Уменьшение высвобождения ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 типа (усиление фибринолитической активности крови) Вазоконстрикция с уменьшением регионарного кровотока и увеличением ОПСС и посленагрузки на ЛЖ, что нежелательно для больных с ХСН
Бронхи	$\beta 1$ -рецепторы $\beta 2$ -рецепторы	? Бронхоконстрикция (вплоть до бронхоспазма), что нежелательно у больных с сопутствующим обструктивным заболеванием легких ($\beta 2 > \beta 1$)
Эритроциты	$\beta 1$ -рецепторы $\beta 2$ -рецепторы	? Торможение калий-натриевого насоса, а значит, уменьшение входа ионов калия внутрь гепатоцитов (предотвращение гипокалиемии)
Жировая ткань и липиды крови	$\beta 1$ -рецепторы	Торможение активности липопротеидлипазы, которая катализирует расщепление триглицеридов до свободных жирных кислот, а значит, повышение уровня триглицеридов в крови ($\beta 1 + \beta 2$)
Сексуальная функция	$\beta 1$ -рецепторы $\beta 2$ -рецепторы $\beta 3$ -рецепторы	? ? Торможение опосредованной цГМФ* вазодилатации, в том числе, в кавернозной ткани полового члена (эректильная дисфункция)

Примечание: цГМФ* – циклический гуанозинмонофосфат.

то они либо оказались неэффективными (как, например, буциндолол), либо вообще не изучались в крупных рандомизированных исследованиях (лабетолол, пиндолол и целипролол).

Из “вазодилатирующих” β -адреноблокаторов широкое клиническое применение получил лишь карведилол, который способен блокировать $\alpha 1$ -адренерги-

ческие рецепторы. Благодаря своей $\alpha 1$ -адреноблокирующей активности он уменьшает ОПСС и, тем самым, уменьшает постнагрузку на ЛЖ. Способность карведилола уменьшать ОПСС является его клинически значимым преимуществом перед обычными β -адреноблокаторами, которые либо значительно увеличивают ОПСС (как неселективные препараты), ли-

бо не оказывают на него существенного влияния или несколько увеличивают (как $\beta 1$ -селективные препараты).

Благодаря своему сосудорасширяющему действию карведилол оказывает более благоприятное влияние на гемодинамику у больных с артериальной гипертензией или ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ. Так, по данным 4-недельного сравнительного исследования у больных с артериальной гипертензией карведилол вызывал более значительное снижение уровней систолического и диастолического АД. При этом ОПСС значительно уменьшилось (в среднем на 13%) при лечении карведилолом, но значительно увеличилось (в среднем на 28%) при лечении метопрололом [7]. Эти данные позволяют считать карведилол β -адреноблокатором первого ряда для длительного лечения артериальной гипертензии и ХСН.

Способностью карведилола вызывать дилатацию системных артерий объясняется, почему у больных с ХСН сократительная функция ЛЖ улучшается при лечении карведилолом в большей степени, чем при лечении метопрололом.

Обычные неселективные β -адреноблокаторы способствуют возникновению вазоконстрикции и повышению ОПСС в условиях стресса и во время курения, поскольку блокируют $\beta 2$ -адренорецепторы, которые опосредуют вазодилатацию. Бета1-селективные препараты без сосудорасширяющих свойств не оказывают влияния на сосудистый тонус. Карведилол предотвращает вазоконстрикцию системных и коронарных артерий в условиях стресса и во время курения и потому может считаться β -адреноблокатором выбора для лечения артериальной гипертензии и ХСН, например, у злостных курильщиков.

Способностью карведилола блокировать $\alpha 1$ -адренорецепторы на мембранах гладкомышечных клеток сосудов и бронхов объясняются и другие его, не совсем типичные для обычных β -адреноблокаторов, эффекты. В частности, он вызывает расширение почечных артерий, чем отчасти объясняется его нефропротективное действие. Например, блокируя $\alpha 1$ -адренорецепторы в почках, карведилол не только увеличивает почечный кровоток, но и снижает повышенное давление в почечных клубочках за счет дилатации выносящих клубочковых артерий, а также тормозит реабсорбцию натрия в проксимальных извитых канальцах [8-10]. Карведилол — единственный из β -адреноблокаторов, о котором известно, что он может уменьшать экскрецию альбуминов с мочой независимо от снижения системного АД. По выраженности антиальбинурического действия карведилол сравним с ингибиторами АПФ [10-12].

Блокируя $\alpha 1$ -адренорецепторы на мембранах гладкомышечных клеток бронхов, карведилол вызы-

вает небольшую бронходилатацию, которая может уравновешивать бронхоконстрикцию, вызываемую блокадой β -адренорецепторов. Поэтому у больных с ХОБЛ карведилол более безопасен, чем обычные неселективные β -адреноблокаторы [13].

Среди доступных β -адреноблокаторов карведилол выделяется тем, что он повышает чувствительность тканей к действию инсулина, тогда как другие β -адреноблокаторы снижают ее [8, 9]. Карведилол — неселективный β -адреноблокатор; поэтому он эффективно предотвращает гипокалиемию и оказывает более выраженное антифибрилляторное действие, чем $\beta 1$ -селективные препараты [10, 14].

Таким образом, благодаря $\alpha 1$ -адреноблокирующим свойствам карведилол имеет улучшенный гемодинамический и метаболический профиль по сравнению со всеми другими доступными β -адреноблокаторами.

Из β -адреноблокаторов без вазодилатирующих свойств и ВСА для длительной терапии ХСН наиболее подходят $\beta 1$ -селективные препараты, которые в меньшей степени, чем неселективные β -адреноблокаторы, повышают ОПСС, по крайней мере в начале терапии. Ведь $\beta 1$ -селективные блокаторы блокируют $\beta 2$ -адренорецепторы, которые опосредуют дилатацию артерий и артериол. Кроме того, при лечении $\beta 1$ -селективными блокаторами вазоконстрикторная реакция на катехоламины выражена слабее, чем при лечении неселективными препаратами. Эта вазоконстрикторная реакция на катехоламины, иногда проявляющаяся резким подъемом АД, наблюдается при психоэмоциональном стрессе, курении сигарет, употреблении кофеина (с кофе или чаем), гипогликемии (у больных сахарным диабетом), а также после внезапной отмены клонидина и других агонистов центральных $\alpha 2$ -адренорецепторов.

У подавляющего большинства больных с ХСН ОПСС повышено и потому дальнейшее его повышение под влиянием β -адреноблокаторов особенно нежелательно, поскольку создаст дополнительную посленагрузку на ЛЖ, которая может вызвать декомпенсацию сердечной недостаточности. Поэтому из β -адреноблокаторов без вазодилатирующих свойств для лечения ХСН у больных с систолической дисфункцией ЛЖ используются лишь $\beta 1$ -селективные блокаторы, в то время как неселективные β -адреноблокаторы вроде пропранолола и тимолола считаются небезопасными, особенно у больных с систолической дисфункцией ЛЖ.

Бета1-селективные адреноблокаторы больше подходят для длительного применения у больных с ХСН не только из-за того, что не вызывают существенного повышения ОПСС. Эти препараты, по определению, блокируют $\beta 1$ -адренорецепторы, которые опосредуют многие нежелательные для больных с ХСН эф-

Таблица 2

Сравнительная характеристика β -адреноблокаторов, которые используются (или использовались) при лечении хронической сердечной недостаточности

Препарат	β 1-селективность	ВСА	α -блокада	Липофильность	Другие свойства
Пропранолол	0 (1 : 2)		0	+3	Препарат-прототип
Атенолол	+2 (1 : 15—35)	0	0	-1	Длительное действие
Бетаксолол	+2 (1 : 35—40)	0	0	+1	Сверхдлительное действие
Бисопролол	+3 (1 : 100—120)	0	0	+2	Длительное действие
Бущиндолол	0	+1	+ (α 1)	-1	Вазодилатация
Карведилол	0 (1 : 7)	0	+2 (α 1)	+3	Вазодилатация
Метопролол	+2 (1 : 75—80)	0	0	+2	
Метопролол CR/XL	+2 (1 : 75—80)	0	0	+2	Длительное действие
Небиволол	+4 (1 : 290—295)	0	0	+3	Вазодилатация
Соталол	0	0	0	-1	Антиаритмические свойства препаратов III класса
Целипролол	+2 (1 : 70—100)	+2 (β 2)	+1 (α 2)	0	Вазодилатация

Примечание: в скобках указаны значения индекса β 1-селективности; ВСА – внутренняя симпатомиметическая активность.

фекты гиперактивации симпатико-адреналовой системы, но оказывают минимальное влияние на β 2- и β 3-адренорецепторы, опосредующие, в основном, полезные эффекты катехоламинов. Из фармакологических эффектов блокады β 2-адренорецепторов полезными при артериальной гипертензии и ХСН можно считать лишь предотвращение гипокалиемии путем блокады входа ионов калия в гепатоциты и эритроциты, а также антифибрилляторное действие, которое более выражено при одновременной блокаде β 1- и β 2-адренорецепторов (табл. 1).

Также β 1-селективные адреноблокаторы более безопасны у больных с ХОБЛ и в меньшей степени ухудшают липидный состав крови и метаболизм глюкозы, чем неселективные β -адреноблокаторы. Также предполагают, что сосудорасширяющее действие β 1-селективных препаратов несколько более выражено, чем действие неселективных β -адреноблокаторов [1–4]. Возможно, это связано с тем, что при избирательной блокаде β 1-адренорецепторов уменьшается образование ангиотензина II (в результате уменьшения секреции ренина) и увеличивается высвобождение простациклина из эндотелиальных клеток (табл. 1).

Бета-адреноблокаторы, блокируя β 2-адренорецепторы бета-клеток поджелудочной железы, уменьшают секрецию инсулина, что сопровождается повышением базальных уровней глюкозы. По некоторым наблюдениям, β -адреноблокаторы, особенно в комбинации с тиазидными диуретиками, увеличивают риск развития сахарного диабета 2 типа у больных гипертонической болезнью. Учитывая, что у 20–30% больных с артериальной гипертензией или ХСН имеется сахарный диабет, неселективные β -адреноблокаторы не рекомендуется использовать для длительного лечения ХСН, если только они не обладают α -адреноблокирующими свойствами.

Учитывая гемодинамические, бронхиальные и ме-

таболические эффекты β 1-адреноблокаторов, они больше подходят для длительной терапии ХСН, чем неселективные β -адреноблокаторы, особенно у больных с сопутствующим сахарным диабетом, обструктивным заболеванием легких, поражением периферических артерий, а также у злостных курильщиков.

В табл. 2 представлена сравнительная характеристика β -адреноблокаторов, которые используются (или использовались) при лечении ХСН, по материалам данной литературы [1, 6, 15 – 20].

Следует помнить, что β 1-селективность является относительной и наблюдается лишь при назначении сравнительно небольших доз “ β 1-селективных” препаратов. По этой причине рекомендуется не назначать даже высокоселективные β -адреноблокаторы (например, бисопролол или небиволол) больным с сопутствующей бронхиальной астмой или тяжелым обструктивным бронхитом.

Сравнительная характеристика некоторых β -адреноблокаторов, которые применяются (или применялись) при лечении ХСН, приведена в табл. 2.

Недавние исследования показали важное клиническое значение такого физико-химического свойства β -адреноблокаторов, как растворимость в жирах и воде. На основании растворимости в жирах и воде β -адреноблокаторы разделяют на три группы: (1) липофильные (бетаксолол, карведилол, метопролол, пропранолол, тимолол и др.); (2) гидрофильные (атенолол, бущиндолол, надолол, соталол и др.); и (3) амфифильные (ацебутолол, бисопролол, пиндолол др.).

Наибольшей липофильностью обладают карведилол, небиволол, пенбутолол и пропранолол. Умеренная липофильность у альprenолола, окспренолола, тимолола, метопролола, пиндолла и ацебутолола. Напротив, атенолол, бущиндолол, надолол и соталол плохо растворяются в жирах и относятся к гидрофильным β -адреноблокаторам [1, 6, 20]. До недавне-

Таблица 3

Влияние длительной терапии β-адреноблокаторами на смертность больных, перенесших инфаркт миокарда*

Препараты	β1-селективность	BCA	Относительный риск смерти
β-адреноблокаторы (в целом)			0,77 (0,69—0,85)
В том числе:			
Гидрофильные β-адреноблокаторы			
Атенолол	+2	0	1,02 (0,52—1,99)
Соталол	0	0	0,81 (0,54—1,21)
Липофильные β-адреноблокаторы			
Альprenолол	0	+2	0,83 (0,59—1,17)
Ацебутолол	+1	+1 (β1)	0,49 (0,25—0,93)
Метопролол	+2	0	0,80 (0,66—0,96)
Оксpreнолол	0	+2 (β1=β2)	0,91 (0,71—1,17)
Пиндолол	0	+3 (β2)	0,96 (0,60—1,55)
Практолол	+2	0	0,80 (0,63—1,02)
Пропранолол	0	0	0,71 (0,59—0,85)
Тимолол	0	0	0,59 (0,46—0,77)
Липофильный β-адреноблокатор			
Карведилол (CAPRICORN, 2001)	0	0	0,77 (0,60—0,98)

* — Мета-анализ N. Freemantle и соавт. (1999) [21], с изменениями и дополнениями, касающимися карведилола (исследование CAPRICORN [22]).

го времени считалось, что от липофильных свойств зависят лишь фармакокинетические особенности β-адреноблокаторов. Недавно стало известно, что различия в физико-химических свойствах β-адреноблокаторов не только определяют основные особенности их фармакокинетики, но также имеют важное клиническое значение. По-видимому, лишь липофильные β-адреноблокаторы обладают кардиопротективным действием.

Зависимость выраженности кардиопротективного действия β-адреноблокаторов от степени их липофильности подтверждается результатами рандомизированных исследований по применению различных препаратов у больных, перенесших острый инфаркт миокарда.

Так, мета-анализ нескольких контролируемых исследований показал, что кардиопротективный эффект β-адреноблокаторов не зависит от наличия или отсутствия у них β1-селективности, но отчетливо зависит от таких дополнительных свойств, как ВСА и липофильность [21, 22]. Достоверное снижение смертности после инфаркта миокарда наблюдается лишь при применении таких липофильных β-адреноблокаторов без ВСА, как ацебутолол, карведилол, метопролол, пропранолол и тимолол (табл. 3).

Результаты крупных рандомизированных исследований

К началу 90-х годов прошлого века наиболее перспективными β-адреноблокаторами для длительного лечения больных с ХСН были признаны четыре препарата — бисопролол, буциндолол, карведилол и метопролол. Эти β-адреноблокаторы значительно различаются между собой по степени β1-селективности, липофильности и длительности действия, а также на-

личием и отсутствием вазодилатирующих свойств (табл. 2).

Среди этих β-адреноблокаторов наибольшей β1-селективностью обладает бисопролол, а наименьшей — буциндолол. У карведилола β1-селективности практически нет. Лучше всего растворяется в жирах карведилол, а хуже всего — буциндолол. Буциндолол и карведилол оказывают сосудорасширяющее действие, тогда как бисопролол и метопролол не обладают вазодилатирующими свойствами. За исключением карведилола и метопролола, другие β-адреноблокаторы оказывают длительное действие, что позволяет назначать их один раз в день.

Изучение влияния бисопролола, карведилола и метопролола на течение и исходы ХСН изучалось в более чем десяти крупных рандомизированных исследованиях, выполненных в 90-е годы прошлого века. Буциндолол изучался в одном крупном и нескольких небольших плацебо-контролируемых исследованиях. В эти исследования включались больные ХСН с I—IV функциональным классом (ФК), обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса <35—40%). До рандомизации с помощью ингибиторов АПФ, диуретиков и сердечных гликозидов стабилизировали состояние больных. Для участия в исследованиях, как правило, отбирались лишь больные, удовлетворительно переносившие пробные дозы β-адреноблокаторов.

Анализ результатов завершенных рандомизированных исследований показывает, что при ХСН, как и в случае инфаркта миокарда, далеко не все β-адреноблокаторы способны улучшать выживаемость больных при длительном назначении. В частности, в многоцентровом плацебо-контролируемом исследо-

Таблица 4

Влияние β -адреноблокаторов на смертность больных с ХСН (результаты >30 рандомизированных исследований)

β -адреноблокаторы	Число больных/ число исследований	Снижение риска смерти (в %)
β -адреноблокаторы в целом (без исследований BEST, COPERNICUS, COMET и SENIORS)	12068/27	34
Бисопролол (CIBIS-I)	641/1	20
Бисопролол (CIBIS-II)	2647/1	34
Бисопролол (в целом; 2 исследования)	3288/2	29
Буциндолол (без исследования BEST)	209/4	17
Буциндолол (BEST)	2708/1	10
Карведилол (USCHF5)	1094/1	65
Карведилол (ANZ)	415/1	24
Карведилол (без исследования COPERNICUS)	1658/2	49
Карведилол (исследование COPERNICUS)	2289/1	35
Карведилол (в целом; 3 исследования)	3947/3	41
Метопролола тартрат (обычная форма; MDC)	383/1	+19
Метопролола тартрат (в целом; 8 исследований)	575/8	0
Метопролола тартрат (исследование COMET vs карведилол)**	3029/1	34
Метопролол CR/XL (MERIT-HF)	3991/1	34
Небиволол (SENIORS)	2128/1	12
Подгруппа < 75 лет и фракция выброса ЛЖ $\leq 35\%$		38

Примечание. Знак (+) указывает на увеличение смертности; ** - в исследовании COMET сравнивались эффекты метопролола и карведилола. Смертность в группе больных, получавших метопролол, была на 17–23% выше, чем в группе больных, получавших карведилол. Учитывая, что в плацебо-контролируемых исследованиях карведилол снижал смертность в среднем на 41%, можно предположить, что по сравнению с плацебо метопролола тартрат снизит смертность в среднем на 32–34%.

вании BEST (Beta-blocker Evaluation Survival Trial) гидрофильный β -адреноблокатор с ВСА буциндолол не улучшал выживаемости у больных с ХСН III–IV ФК с фракцией выброса ЛЖ $\leq 35\%$ [23] (табл. 4).

С другой стороны, высокую профилактическую эффективность при ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ, продемонстрировали такие липофильные β -адреноблокаторы, как бисопролол, карведилол, метопролол и небиволол.

Наиболее убедительные доказательства профилактической эффективности β -адреноблокаторов были получены в трех рандомизированных исследованиях, в которых оценивались эффективность и безопасность карведилола [24–26] (табл. 4).

По сводным данным этих исследований, применение карведилола значительно улучшает выживаемость больных с ХСН I–IV ФК, снижая смертность на 24–65% (в среднем на 41%). Более эффективным карведилол был у больных с ХСН, обусловленной выраженной систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ $\leq 35\%$).

Бисопролол – липофильный β 1-селективный препарат без ВСА – вызывал значительное, но статистически недостоверное снижение смертности (в среднем на 20%) у больных с ХСН преимущественно ПФК и фракцией выброса ЛЖ $\geq 40\%$ в плацебо-контролируемом исследовании CIBISI (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) [27]. Недостаточная эффективность бисопролола в исследовании CIBIS, возможно, связа-

на со сравнительно низкой “целевой” дозой препарата, которая составляла всего 5 мг/сут.

В крупном плацебо-контролируемом исследовании CIBIS-II “целевая” доза бисопролола был увеличена до 10 мг/сут [28]. В результате длительная терапия препаратом сопровождалась достоверным снижением смертности у больных с ХСН преимущественно III ФК и с фракцией выброса ЛЖ $\leq 35\%$ (в среднем на 34%; $p < 0,0001$).

По сводным данным первого и второго исследований CIBIS, высокоселективный β -адреноблокатор без дополнительных свойств – бисопролол – снижает общую смертность больных с умеренной и тяжелой ХСН в среднем на 29% (табл. 4).

По данным нескольких небольших рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, метопролола тартрат, липофильный β 1-селективный препарат без ВСА, не улучшает выживаемости у больных с ХСН (табл. 4). Пользу от его применения удалось доказать лишь в крупном рандомизированном исследовании COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial), в котором сравнивались эффекты метопролола и карведилола у 3029 больных с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса $\leq 35\%$) [29]. В исследовании COMET смертность больных с ХСН, получавших метопролола тартрат, была на 17% выше, чем у получавших карведилол. Анализ результатов исследования COMET по подгруппам показал, что карведилол осо-

бенно превосходил метопролол у больных с ХСН II ФК (снижение смертности, в среднем, на 32%), а также у мужчин (на 20%) и больных с систолическим АД ≥ 140 мм рт. ст. (на 29%). В то же время практически не было различий в смертности между сравниваемыми группами в подгруппе больных с ХСН III ФК и у женщин.

В исследовании COMET метопролол сравнивался не с плацебо, а с высокоэффективным карведилолом, который в плацебо-контролируемых исследованиях снижал смертность больных с ХСН в среднем на 41%. Поэтому очевидно, что хотя метопролол был менее эффективным, чем карведилол, он явно значительно более эффективен, чем плацебо (в среднем на 34%). Следовательно, результаты исследования COMET могут служить косвенным доказательством способности метопролола тартрата улучшать прогноз жизни у больных с ХСН по сравнению с плацебо (табл. 5).

Высокая эффективность ретардной формы метопролола была продемонстрирована в крупном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure). В этом исследовании метопролол-CR/XL (в дозе до 200 мг/сут) улучшал выживаемость у больных с ХСН преимущественно II и IV ФК и с фракцией выброса ЛЖ $\leq 40\%$, снижая общую смертность в среднем на 34%) [30].

Данные, полученные в исследовании SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Hospitalisation in Seniors with Heart Failure), показали, что способность β -адреноблокаторов улучшать отдаленный прогноз при ХСН определяется не только свойствами самого препарата, но и составом больных, включенных в исследование. В исследовании SENIORS включали больных с ХСН в возрасте 70 лет и старше независимо от величины фракции выброса ЛЖ [31]. В целом полученные результаты оказались разочаровывающими — суперселективный и высоколипофильный β -адреноблокатор небиволол (небилет) недостоверно снизил смертность у пожилых больных с ХСН преимущественно II и IV ФК — всего лишь на 12%. Анализ полученных данных по подгруппам позволил определить категорию пожилых больных, у которых небиволол значительно снижал смертность. Наибольшее снижение смертности при лечении небивололом отмечено в подгруппе больных моложе 75 лет и фракцией выброса ЛЖ $\leq 35\%$ — в среднем на 38%, что сравнимо с результатами исследований, в которых была продемонстрирована эффективность карведилола, бисопролола и метопролола-CR/XL. Отсюда следует общий вывод о том, что если β -адреноблокаторы и улучшают отдаленный прогноз жизни при ХСН, то лишь у больных с фракцией выброса ЛЖ $\leq 35\text{—}40\%$.

Таким образом, в настоящее время имеются дан-

ные, что всего пять липофильных β -адреноблокаторов способны улучшать отдаленный прогноз и снижать смертность больных с ХСН и фракцией выброса ЛЖ $\leq 35\text{—}40\%$, а именно: бисопролол (бисогамма, конкор, коронал), карведилол (акридиллол, дилатренд), метопролола тартрат (беталок, метокард, эгиллок), метопролола сукцинат-ретард (беталок-ЗОК, ЭМЗОК) и небиволол (небилет).

В начале нынешнего столетия проводился самый последний анализ данных, полученных в крупных рандомизированных исследованиях по изучению эффективности и безопасности таких β -адреноблокаторов, как бисопролол, карведилол, метопролол и небиволол. Дополнительный анализ показал, что между отдельными β -адреноблокаторами с доказанной эффективностью имеются значительные различия, которые следует учитывать при выборе препарата для длительной терапии больных с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ.

Во-первых, при ХСН β -адреноблокаторы с доказанной эффективностью улучшают прогноз жизни независимо от возраста больных. Для профилактической эффективности β -адреноблокаторов имеет значение не возраст больных, а то обстоятельство, что у пожилых больных ХСН чаще протекает с незначительно нарушенной или сохраненной систолической функцией ЛЖ.

Во-вторых, карведилол — единственный β -адреноблокатор с доказанной эффективностью, который снижает смертность больных с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ, вне зависимости от этиологии заболевания и функционального класса. Бисопролол, по данным исследования CIBIS-II, малоэффективен при ХСН, связанной с дилатационной кардиомиопатией. По сравнению с ХСН неишемической этиологии у больных с инфарктом миокарда в анамнезе метопролол-CR/XL, судя по данным исследования MERIT-HF, более эффективен, а небиволол, по данным исследования SENIORS, напротив, менее эффективен.

В-третьих, только карведилол улучшает прогноз у больных с ХСН в сочетании с сахарным диабетом, которые составляют до 20—30% всех больных с ХСН. Ни бисопролол, ни метопролол-CR/XL не оказывают существенного влияния на течение ХСН у больных с сахарным диабетом. Эти различия объясняются тем, что лишь карведилол, благодаря своему α_1 -адреноблокирующему действию, может улучшать чувствительность тканей к действию инсулина.

В-четвертых, только о карведилоле известно, что он улучшает течение и исходы ХСН у негров, которые в США составляют до 20—30% всех больных с ХСН.

В-пятых, карведилол и бисопролол улучшают прогноз у больных с ХСН независимо от пола и, в частности, у женщин, которые составляют до 40—

50% всех больных с ХСН. Метопролол-CR/XL, по данным MERIT-HF, по-видимому, малоэффективен у женщин, а небиволол, по данным исследования SENIORS, — у мужчин.

В-шестых, только о карведилоле известно, что он улучшает выживаемость у больных с ХСН с мерцательной аритмией, частота которой при ХСН колеблется от 10% до 50%. В отличие от карведилола, бисопролол не улучшает прогноза жизни у больных с мерцанием предсердий. Данные об эффективности метопролола-CR/XL и небиволола у больных с мерцанием предсердий недоступны.

В-седьмых, карведилол имеет более благоприятный гемодинамический профиль, чем другие β -адреноблокаторы с доказанной эффективностью при ХСН. В частности, он в большей степени улучшает сократительную функцию ЛЖ и, снижая ОПСС, уменьшает постнагрузку на ЛЖ. Эти особые гемоди-

намические эффекты карведилола делают его применение более предпочтительным при ХСН у больных с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ.

Таким образом, карведилол, в отличие от других β -адреноблокаторов с доказанной эффективностью при ХСН, может использоваться у самых разнообразных категорий больных и поэтому может считаться β -адреноблокатором первого ряда для длительного лечения ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ. С другой стороны, использование таких суперселективных β -адреноблокаторов, как бисопролол и небиволол, представляется более предпочтительным у больных с сопутствующей ХОБЛ или эректильной дисфункцией. Удобство бисопролола, метопролола-CR/XL и небиволола при длительном применении (по сравнению с карведилолом, метопролола тартратом) заключается в том, что их можно принимать 1 раз в день.

Литература

1. Cruickshank J. M., Prichard B. N. C. Beta-blockers in clinical practice. 2nd edition. Edinburg; Churchill Livingstone, 1994.
2. Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. Клиническое применение бета-адреноблокаторов. — Москва, 1994.
3. Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. Бета-адреноблокаторы. — Москва, 1996.
4. The Task Force on beta-blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on b-adrenergic receptor blockers. — *Europ. Heart J.*, 2004; 25: 1341—1362.
5. Sporer G., Feuerstein G. Z. The adrenergic pharmacology of carvedilol. — *Heart Failure Reviews*, 1999; 4: 21—27.
6. Christ M., Wehling M. b-Blocking agents in patients with coronary artery disease and myocardial infarction. — In: M. Bohm, J. H. Laragh, M. Zehender (eds.) From hypertension to heart failure. — Berlin et al. (Springer), 1998. — pp. 91—126.
7. Weber K., Bohmeke T., van der Does R., Taylor S. H. Comparison of the hemodynamic effects of metoprolol and carvedilol in hypertensive patients. — *Cardiovasc. Drugs and Therapy*, 1996; 10: 113—117.
8. McTavish D., Campoli-Richards D., Sorkin E. M. Carvedilol: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. — *Drugs*, 1993; 45: 232—258.
9. Dunn C., Lea A., Wagstaff A. Carvedilol. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disorders. — *Drugs*, 1997; 54: 161—185.
10. Carlson W., Gilbert E. Carvedilol. — In: Messeli F (ed.) Cardiovascular drug therapy. Philadelphia, 1998. pp. 583—599.
11. Agrawal D., Wolf K., Berger A., Luft F. C. Effect of Antihypertensive treatment on qualitative estimates of microalbuminuria. — *J. Human Hypertension*, 1996; 10: 551—555.
12. Bakris G. L., Fonseca V., Katholi R. E. et al. Differential effects of b-blockers on albuminuria in patients with type 2 diabetes. — *Hypertension*, 2005; 46: 1309—1315.
13. Sirak T. E., Jelic S., Le Jemtel T. H. Therapeutic update: Non-selective beta- and alpha-adrenergic blockade in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. — *JACC*, 2004; 44 (3): 497—502.
14. Feuerstein G. Z., Poste G., Raffiolo R. R., Jr. Carvedilol update III: Rationale for use in congestive heart failure. — *Drugs of Today*, 1995; 31 (5): 307—316.
15. Janssens W. J., Xhonnheux R., Janssen P. A. J. Animal pharmacology of nebivolol. — *Drug Invest.*, 1991; 3 (suppl. I): 13—24.
16. Janssens W. J., van de Water A., Xhonnheux R. et al. Nebivolol is devoid of intrinsic sympathomimetic activity. — *Eur. J. Pharmacology*, 1989; 159: 89—95.
17. Bristow M. R., Roden R. L., Loews B. D. et al. The role of third-generation beta-blocking agents in chronic heart failure. — *Clin. Cardiol.*, 1998; 21 (suppl. I): 1—3—1—13.
18. Bristow M., Port J. D. b-Adrenergic blockade in chronic heart failure. — *Scand. Cardiovasc. J.*, 1998; 32 (suppl. 47): 45—55.
19. Bristow M. b-Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. — *Circulation*, 2000; 100: 558—560.
20. Cleophas T. J. Experimental evidences of selective antagonistic action of nebivolol on β_1 -adrenergic receptors. — *J. Clin. Med.*, 1998; 2: 2—8.
21. Freemantle N., Cleland J., Young P. et al. Beta blockade after myocardial infarction. Systemic review and meta regression analysis. — *BMJ*, 1999; 318: 1730—1737.
22. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. — *Lancet*, 2001; 357 (9266): 1385—1390.
23. The Beta-blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial on beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. — *New Engl. J. Med.*, 2001; 344 (22): 1659—1667.
24. Packer M., Bristow M. R., Cohn J. N. et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure — *New Engl. J. Med.*, 1996; 334 (21): 1349—1355.
25. Australia/New Zealand Heart Failure Research Group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with chronic heart failure. — *Lancet*, 1997; 349: 375—380.
26. Packer M., Coats A., Fowler M. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. — *New Engl. J. Med.*, 2001; 344: 1651—1858.
27. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. — *Circulation*, 1994, 90: 1765—1773.
28. CIBIS-II Investigators and Committees. Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS-II): a randomised trial. — *Lancet*, 1999; 353 (9146): 9—13.
29. Poole-Wilson, Swedberg K., Cleland J. G. F. et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. — *Lancet*, 2003; 362 (9377): 7—13.
30. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). — *Lancet*, 1999; 353 (9169): 2001—2007.
31. Flather M. D., Shibata M. C., Coats A. J. S. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). — *Europ. Heart J.*, 2005; 26: 215—225.

Белоусов Юрий Борисович

- 1963-1965 — студент-кружковец
- 1965-1967 — главный врач Ильинской участковой больницы Владимирской области
- 1967-1970 — аспирант кафедры
- 1970-1976 — ассистент кафедры
- 1976-1984 — доцент кафедры
- 1983 — доктор медицинских наук
- 1984 — по настоящее время заведующий кафедрой клинической фармакологии РГМУ
- 2002 — член-корреспондент РАМН

ИННОВАЦИОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Белоусов Ю. Б.

Российский государственный медицинский университет, кафедра клинической фармакологии (зав. — проф. Белоусов Ю.Б.), Москва

В настоящее время весьма актуальной темой для Российского здравоохранения является проблема путей развития рынка лекарственных средств. Мы должны принять решение о том, в каком направлении будет развиваться лекарственная политика, будет ли сделан акцент на применение инновационных лекарственных средств (ЛС), которые спасают или значительно меняют жизнь больного, либо будем (как это делается в развивающихся странах) использовать широко воспроизведенные, генерические лекарственные средства.

Инновационные лекарственные средства и лекарственные технологии — это новые ЛС, новые лекарственные формы или средства доставки лекарств, защищенные патентом. Как известно, от синтеза нового препарата и срока окончания действия патента проходит в среднем 35-40 лет. Таким образом, генерические воспроизведенные лекарства, как правило, морально, а иногда и с точки зрения современных знаний о развитии болезней, являются устаревшими.

Остановимся на новых технологиях создания инновационных ЛС:

- получение новых химических продуктов;
- синтез фармакологически активных метаболитов или их изомеров (известный антибиотик левофлоксацин, оксикарбоназепин — противосудорожное ЛС, эзомепрозол — ЛС для лечения язвенной болезни желудка и 12-ти перстной кишки);
- создание новых лекарственных форм (НЛФ) с улучшенными фармакокинетическими свойствами, что позволяет принимать лекарство однократно и получать высокую поддерживающую концентрацию препарата в организме в течение длительного времени, что позволяет обеспечить соответствующий фармакотерапевтический эффект. К нашему стыду, у нас крайне мало детских лекарственных форм и нет ни одной лекарственной формы для пожилых больных. А это — особая функция фармацевтической промышленности;
- это новые средства доставки лекарств (ингаля-

ционные, назальные и трансдермальные ЛС);

- средства, получаемые биотехнологическим и биоинженерным путем.

Наконец, разработка многокомпонентных препаратов. Каждый компонент, входящий в состав комплексного препарата - это ЛС с установленной, на основании принципов медицины доказательств, эффективностью и безопасностью. Это, так называемые, мультипилли. Примером может служить фиксированная комбинация амлодипина и аторвастатина, самого мощного из существующих на сегодня статинов, значительно снижающих содержание липопротеидов атерогенного класса и триглицеридов. Название этого препарата *кодует* (аторвастатин и торцетрапид); препарат относится к гиполипидемическим ЛС. Препарат перераспределяет холестерин от липопротеидов низкой плотности в липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), т.е. в антиатерогенные «хорошие» липопротеиды. В ныне проводимом многоцентровом клиническом исследовании эта комбинация повышала уровень ЛПВП на 60-100%, с его появлением в клинической практике ожидается изменение течения и судьбы больных с атеросклеротическими заболеваниями и гиперлипидемиями. Еще одна хорошая комбинация: новое гиполипидемическое средство *эзотимид* (блокирует всасывание холестерина в желудочно-кишечном тракте) в комбинации с еще одним мощным статином — симвастатином (*виторин*).

Каким образом можно проследить за естественной эволюцией ЛС? Поиск, разработка, доклиническое и клиническое изучение ЛС длится 10 — 14 лет. Затем наступает внедрение инновационного ЛС или лекарственной технологии в клиническую практику и патентная защита такого продукта длится до 20 лет, как в США, так и в Европейском сообществе. Обращает на себя внимание тот факт, что на первой, второй и третьей фазах клинического изучения НЛС отсеивается 77% потенциально перспективных фармакологических соединений. И лишь только 23% изученных веществ доходит до клинической практики. По окончании срока действия патента инновационного лекарственного препарата любой производитель может воспроизводить данное лекарство — супергенерик (даже день в день, как только заканчивается срок действия патента) или несколько генериков оригинального ЛС.

Создание и выведение на рынок инновационных ЛС является очень дорогостоящим: в среднем затрачивается от 800 млн. до 1 млрд. долларов. На первом месте в мире по созданию инновационных ЛС стоят четыре фармацевтические компании, которые вкладывают огромные деньги в разработку лекарств. Так, в 2001г. компания Пфайзер затратила на новые лекарства 4,8 млрд. долларов, Глаксо Смит Кляйн - 3,8

млрд. долларов, а Санофи-Авентис за 2004 г. - 4,2 млрд. долларов.

Обращает на себя внимание и удельный вес расходов на научные разработки в различных отраслях. В США 17% вкладывается в фармацевтическую отрасль, что опережает расходы на программное обеспечение, электронику, офисное оборудование, телекоммуникации и даже на оборонную промышленность. В 2001г. В США на научные исследования и разработку лекарств фармацевтическими компаниями было затрачено 31 млрд. долларов, а в рамках государственных программ - 18 млрд. долларов. Следует подчеркнуть, что только 3 из 10 препаратов окупают расходы на их разработку и этот факт опровергает расхожее мнение о больших доходах от реализации новых лекарств.

Обращают на себя внимание темпы роста инвестиций в разработку новых препаратов: за 1970-1996 гг. было затрачено 130 млрд. долларов за 26 лет, а в 1996-2002 гг. — тоже 130 млрд. долларов, но всего за 6 лет.

Какие же проблемы стоят перед новыми инновационными ЛС или продуктами? Каждый новый продукт должен быть эффективен и безопасен для больных любого возраста и пола независимо от расовой и этнической принадлежности. Сегодня придается особое значение вопросу безопасности лекарств. Появляются все новые и более сложные, жесткие требования к безопасности и переносимости НЛС. Каждый продукт должен быть успешен на фармацевтическом рынке, т.е. препарат должен быть эффективен, помогать больным в различных странах, при различных системах распределения ЛС и различных системах здравоохранения. Каждое лекарство должно пройти экспертизу специальных медицинских органов, принимая во внимание тот факт, что фарминдустрия — самая регулируемая индустрия в мире. НЛС должно соответствовать требованиям регистрации в каждой стране.

До 2004 года во всех странах мира разработано 370 тысяч потенциальных ЛС, из них огромное количество находится на первой, второй или третьей фазе клинического изучения.

Какие же наиболее распространенные в последние 10-20 лет показания к применению новых разрабатываемых инновационных ЛС? Можно утверждать, что произошел пересмотр взглядов на проблему. Если 10 лет тому назад основные разработки в области лекарств касались сердечно-сосудистых заболеваний, то на сегодняшний день количество ЛС сердечно-сосудистого действия, находящихся в третьей фазе клинического изучения, занимает четвертое место. В основном разработки ведутся в области противоопухолевых препаратов — 119 наименований, ЛС неврологического действия — 108 наименований (преимущественно ЛС, которые должны помочь больным с неизлечимыми на сегодня неврологическими заболева-

Таблица 1
Наиболее распространенные показания к применению разрабатываемых препаратов

Показания	Количество препаратов в III фазе
Опухоли	119
Неврологические заболевания	108
Урогенитальные заболевания	63
Инфекции	60
Кардиоваскулярные заболевания	59
Заболевания ЖКТ	58
Воспаление	57
Заболевания дыхательных путей	45
Прочие*	200

Примечание:*прочие: заболевания кожи, гематологические заболевания, мышечно-скелетные расстройства, эндокринные нарушения, клинические проявления, симптомы и патологические состояния, метаболические нарушения, иммунологические нарушения.

ниями: рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и др.) (табл. 1).

Какие же наиболее распространенные механизмы действия разрабатываемых ЛС? В первую очередь – это ингибиторы различных энзимов и их подклассов; сегодня разработано 77 различных иммуномодуляторов, агонистов различных рецепторов, антагонистов и агонистов нейротрансмиттеров и т.д. (табл. 2).

Что дают на сегодняшний день обществу инновационные ЛС и технологии? Об этом свидетельствуют цифры заболеваемости и смертности от наиболее распространенных заболеваний по годам. Леталь-

ность в США на 100 тысяч населения в 1920 году и через 77 лет: от пневмонии умирало 15 больных на 100 тысяч населения, на сегодняшний день – смертность ниже одного, т.е. ежегодно спасается 37,5 тысяч жизней, благодаря внедрению современных антибактериальных препаратов. От сифилиса спасается 42,5 тысячи больных. Особенно демонстративны данные по лечению туберкулеза: если количество смертей в 1920 году на 100 тысяч населения составляло 118, то к 2000 году смертность стала ниже единицы на то же количество населения, несмотря на различные перипетии, связанные с туберкулезной палочкой. Внедрение вакцин против дифтерии, кори и коклюша также привело к значительному снижению смертности. В целом сегодня спасается 295 000 жизней в год (табл.3).

Какие же экономические преимущества внедрения инновационных ЛС? Внедрение современных сахароснижающих препаратов в США привело к экономии и выгоде в год, равный 1,2-1,6 миллиарда долларов. Применение современных противораковых препаратов для лечения острого лейкоза – экономия 1 миллиард долларов за счет продления трудоспособного возраста этих больных. Специфический препарат для лечения хеликобактерной инфекции сэкономил 760 миллионов долларов в год. Внедрение препаратов лития, которые у нас плохо распространены и практически не используются, дает экономию 7 миллиардов долларов в год. Применение современных нейрорепарантов и антипсихотиков – 148 миллиардов долларов ежегодно, включая прямые и косвенные расходы (табл. 4).

Таблица 2

Наиболее распространенные механизмы действия разрабатываемых препаратов

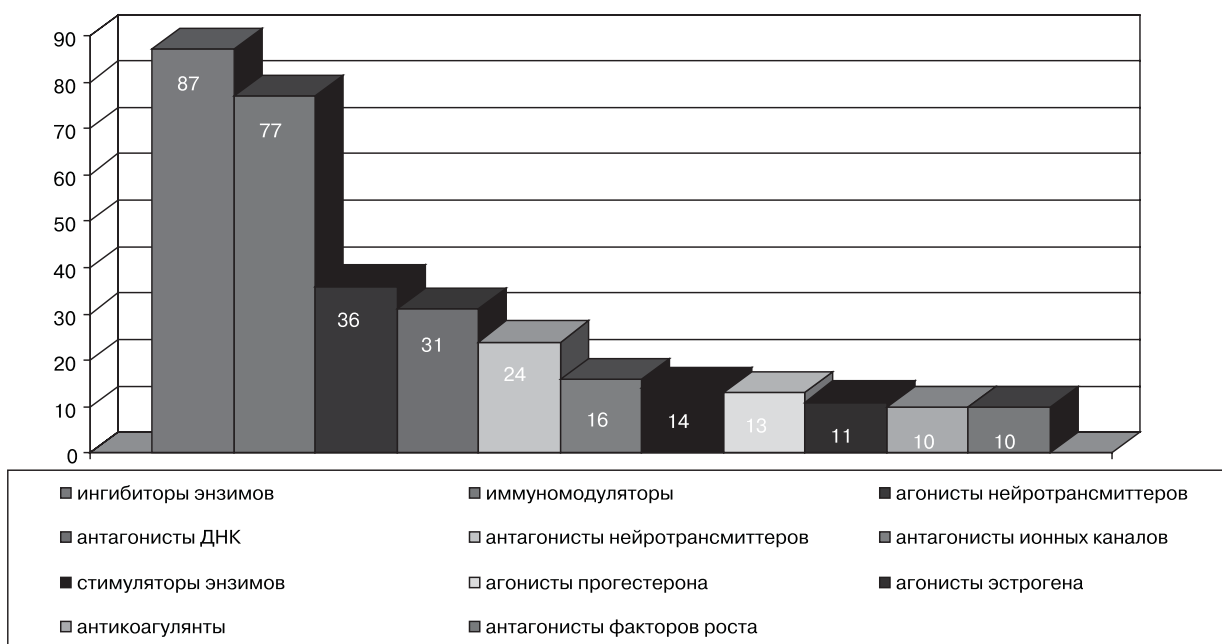


Таблица 3

Эффект от внедрения инновационных средств для общества

Заболевание	К-во смертей в 1920 г.	К-во смертей в 1997 г.	К-во спасенных жизней в год
Пневмония	15	<1	37,500
Сифилис	17	<1	42,500
Коклюш	13	<1	32,500
Дифтерия	15	<1	37,500
Корь	8.5	<1	21,250
Туберкулез	118	<1	295,000

Примечание: + - на 100 000 населения.

Какие же новые ЛС и технологии внедряются сегодня для лечения и профилактики сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний? Заслуживают представления четыре новых, чрезвычайно интересных препарата как по механизму действия, так и по перспективе их развития. В первую очередь, это *римонабант* (акомплиа, «Санофи-Авентис») — препарат, который используется в качестве профилактического средства при гиперлипидемии, ожирении и курении. Это — общие основные модифицируемые факторы риска, которые свойственны больным сердечно-сосудистыми, цереброваскулярными заболеваниями и сахарным диабетом типа 2. При метаболическом синдроме и сахарном диабете типа 2 рекомендуется использование *мураглинизара* — как для первичной и вторичной профилактики, так и для лечения сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний.

Известно, что перед тем как возникает коронарный тромбоз или тромбоз мозговых артерий в атеросклеротической бляшке обнаруживается острый воспалительный процесс, возможно, микробной этиологии. Разработано ЛС под кодовым названием SB 480848 («Гласко Смит Кляйн»), которое блокирует воспаление и формирование атеросклеротической бляшки и, тем самым, предотвращает тромботические осложнения.

Наконец, синтезирован синтетический *экзертецин*, который стимулирует секрецию инсулина и будет широко использоваться для лечения сахарного диабета типа 2 и ожирения.

Огромный пул современных ЛС — это инновационные препараты, которые получают биотехнологи-

ческим путем. Ряд человеческих моноклональных антител находится на третьей стадии клинического изучения или внедряется в клиническую практику; это — селективный ингибитор адгезии лейкоцитов для профилактики рецидивов рассеянного склероза. Это препарат под названием *СДП- 870*, который является антителом к фрагменту опухоленекротизирующего фактора альфа. Последний высокоэффективен при ревматоидном артрите. *Луцентис* — препарат, влияющий на ангиогенез, предотвращает возрастную дегенерацию. *Редуксан* связывается со специфическими рецепторами «б» клеток и элиминирует их. Далее препарат, который блокирует протеазу, вызывающую апоптоз. На сегодняшний день — это один из специфических механизмов развития очень многих онкологических заболеваний.

В России, несмотря на плохое финансирование исследовательских работ, учеными также разрабатываются инновационные ЛС. Так, в РНКИ создано два препарата, получившие разрешение на клиническое применение. Это антиагрегант *хромон* — специфический блокатор агрегации тромбоцитов и *проурокиназа* — тромболитик. В НИИ биомедицинской химии РАМН синтезирован *фосфоглив* — гепатопротектор, который апробирован для лечения больных вирусным гепатитом С. Антиаритмик *нибенлан* создан в Институте химии лекарственных средств, которым руководит Р.Г.Глушков. Психотропные средства афобазон, карбоксин и ноофен синтезированы в Институте фармакологии РАМН, которым руководит С.Б.Середенин. Нейропротектор *семакс*, который эффективен при остром нару-

Таблица 4

Экономические преимущества внедрения инновационных препаратов

Заболевание	Лечение	Выгода
Диабетическая ретинопатия и слепота	Глюкозоснижающие препараты	\$1,2-1,6 миллиарда (экономия на пособиях за инвалидность)
Острый лимфобластный лейкоз	Противораковые препараты	\$1 миллиард за счет продления трудоспособного возраста
Язвенная болезнь	Специфичные препараты для <i>H. pylori</i>	\$760 миллионов за счет экономии на лечении
Маниакально-депрессивные состояния	Препараты лития	\$7 миллиардов в год
Шизофрения	Нейролептики (антипсихотики)	\$148 миллиардов ежегодно (включая прямые и не прямые затраты)

шении мозгового кровообращения, синтезирован четырьмя институтами.

Следует остановиться на роли современных лекарственных технологий - в частности, статинов, в течении и исходе церебро- и кардиоваскулярных заболеваний. Самый мощный препарат этого ряда — *аторвастатин* достоверно снижает общую смертность на 43%, коронарную смертность - на 47%, нефатальный инфаркт миокарда - на 59%, инсульт - на 47%. Это огромное достижение в плане лечения кардиоваскулярных заболеваний. Результаты исследования АЛЪЯНС, включавшее 15 тысяч больных, показали, что аторвастатин снижает риск возникновения инфаркта миокарда на 47%. Исследование КАРС, куда вошло огромное количество больных сахарным диабетом типа 2, показало, что аторвастатин снижает на 39% частоту острых коронарных катастроф и на 49% - развитие инсультов.

В последние годы департамент лекарственной политики ВОЗ предлагает ввести термин «фармацевтическая ниша», тем самым определяя недостаток или отсутствие лекарств для лечения особо значимых в социальном и общественном отношении лекарств. В этой концепции лекарственной отрасли присутствуют скепсис и нежелание крупных фармацевтических гигантов финансировать новые разработки в области лекарств, как дорогостоящие, неэффективные и непредсказуемые по клиническим и экономическим затратам. Примером может быть последний скандал с селективными ингибиторами ЦОГ 2 (*рофекоксиб*), которые повышали смертность от острых коронарных и цереброваскулярных расстройств при длительном применении.

В этой связи крупные компании отказываются вкладывать деньги в разработку столь необходимых для медицины разработок в области антибиотиков. Однако примером воздействия медицинской общест-венности на компании явилось предложение Американского общества инфекционных болезней конгрессу США. Суть этих предложений сводится к утверждению независимой комиссии по приоритетным антибиотикам (аналогичной существовавшему в России Межведомственному совету по антибиотической политике, возглавляемому академиком РАМН С.М. Навашиним); созданию нового типа продления патента на другой препарат, если компания разрабатывает новый антибиотик и инвестирует прибыль от разрешенного к применению препарата в новый антибиотический проект, обеспечению налоговых льгот для разработчика инноватора-антибиотика и созданию страховых гарантий. В 2005г. FDA представил концепцию дальнейшего развития современных биомедицинских исследований:

- проведение фундаментальных исследований (basis research), которые направлены на изучение ос-

новных биологических процессов с целью понимания механизмов заболевания;

- развитие прикладных исследований (translational research), где применяют фундаментальные концепции в клинической практике, и внимание фокусируется на конкретных заболеваниях или терапевтических областях;

- стимуляция методологических исследований (critical path research), направленных на оптимизацию экспертной оценки путем внедрения новых методов оценки (эффективности, безопасности, качества) инновационных продуктов.

По мнению FDA: методологические исследования призваны срочно решить задачу внедрения новых методов и концепций оценки инновационных продуктов. В области методологических исследований внедрить:

- новые аналитические методы;
- стандарты (GLP, GCP, GMP, etc.);
- методики компьютерного моделирования;
- биологические маркеры (surrogate endpoints, biomarkers);

- оцениваемые параметры в клиническом исследовании (clinical trial endpoints);

- новые технологии (Imaging Technologies);

- промежуточные стандарты для новейших технологий (Interim Standards).

Намечены пути снижения стоимости инновационных исследований, а именно:

- повысить процент успешных продуктов на фазе КИ и принимать решения о прекращении разработки на ранних фазах; снизить себестоимость проведения исследований;

- увеличить скорость работы регуляторных органов за счет дополнительных ресурсов и оптимизации процессов;

- регуляторным органам активно внедрять новые методы оценки эффективности и безопасности новых продуктов (conditional approval, fast track route, «one only controlled trial» approach, safety assessment by post-registration PMS studies, new surrogate endpoints, compassionate use).

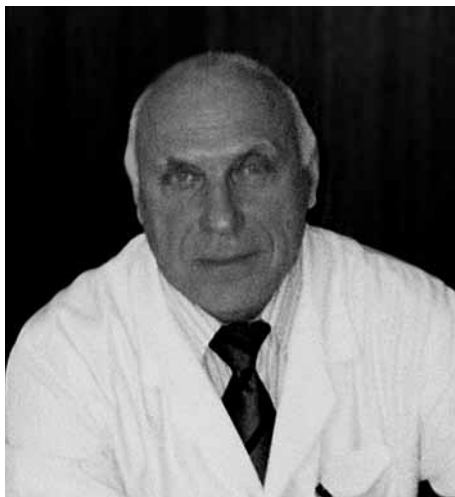
Европейская директива гласит: новые регуляторные требования в странах ЕС по проведению клинических исследований должны были вступить в силу 1 мая 2004 года.

Внедрение европейской директивы 2001/20/ЕС в законодательства стран ЕС: на сентябрь 2004 г. 17 стран приняли соответствующие законы, 3 страны (Венгрия, Латвия, Эстония) их приняли частично, а в 2 странах (Голландия, Литва) проект закона находится на рассмотрении в парламентах этих стран.

Что нового несет Европейская директива? Все клинические исследования (включая академические исследования и КИ первой фазы) требуют раз-

решения как Этического комитета, так и регуляторного органа страны в установленном порядке. Подача заявки в оба органа может идти параллельно. Правила GCP (надлежащая клиническая практика) приобрели обязательный характер. Это означает, что соблюдение этих правил будет проверяться со стороны государства в виде GCP инспекций. Несоблюдение правил GCP влечет за собой административные и другие наказания. По директиве ЕС, работа Этических комитетов (ЭК) теперь регламентируется государственным законодательством. Для всех ЭК установлен предельный срок в 60 дней для рассмотрения заявки на исследование. Работа ЭК будет проверяться со стороны государства в виде

GCP инспекций. Для многоцентровых исследований законом предусмотрено получение разрешения только одного ЭК. Требования GMP (надлежащая производственная практика) обязательны к выполнению для всех видов исследуемого продукта. Требования GMP в полном объеме применимы к производству и импорту исследуемого препарата, включая третьи страны. Контроль со стороны государства осуществляется путем GMP инспекций. Все страны ЕС обязаны в конце каждого года подавать в уполномоченный орган сводный отчет о подозреваемых непредвиденных серьезных нежелательных реакциях (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions).



Горбаченков Анатолий Алексеевич

- 1962-1965 — аспирант
- 1967-1974 — ассистент
- 1974-1986 — доцент

В настоящее время — профессор, заведующий кафедрой профилактической кардиологии ФУВ РГМУ

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ НАРУШЕНИЕМ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ

Горбаченков А.А.¹, Борзова Н.В.², Ананьева С.П.², Хобот В.В.².

Российский государственный медицинский университет, г. Москва¹, муниципальная городская больница № 2, г. Королев Московской области².

Определение понятий

Чаше при хронической сердечной недостаточности (ХСН) нарушена и систолическая, и диастолическая функции левого желудочка (ЛЖ). Однако, сердечная недостаточность с сохраненной систолической функцией не означает, что это изолированная диастолическая сердечная недостаточность (ДСН). Для диагноза ДСН необходимо, помимо симптомов сердечной недостаточности, присутствие объективных признаков диастолической дисфункции ЛЖ при сохраненной насосной.

Согласно определению АСС /АНН [1], сердечная недостаточность — это сложный клинический синдром, который развивается вследствие структурных или функциональных повреждений, нарушающих способность желудочков сердца наполняться или выбрасывать из себя кровь. При снижении насосной функции сердца оно становится неспособным поддерживать кровотоков на уровне, достаточном для поддержания нормального метаболизма тканей. Подобная ситуация возникает при поражениях миокарда (коронарной болезни сердца (КБС), кардиомиопатии, артериальной

гипертензии), при пороках сердца (из-за сбросов и регургитации крови), при болезнях перикарда.

Данная обзорная лекция посвящена ДСН, обусловленной поражениями миокарда, которые являются наиболее частыми причинами ее развития.

По одному из определений, ДСН — это «легочный или системный застой крови с вытекающими из этого симптомами в присутствии нормальной или почти нормальной систолической функции сердца» [2]. Систолическая функция сердца в клинике обычно оценивается по величине фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). При нормальной или почти нормальной систолической функции ФВ ЛЖ составляет более 40-50%.

Появлению ДСН может предшествовать малосимптомный или бессимптомный период диастолической дисфункции сердца, подразумевающий чисто патофизиологический аспект: неспособность ЛЖ наполняться кровью в количестве, достаточном для поддержания адекватного сердечного выброса, при нормальном давлении в легочных венах (менее 12 мм рт.ст.) и в левом предсердии (10 мм рт.ст.). При прог-

Таблица 1
Периоды диастолы и наполнение желудочков

Период	Вклад в наполнение ЛЖ
Начало расслабления и снижение выброса	-
Изометрическое расслабление	-
Наполнение желудочка:	
быстрое	80%
медленное (диастазис)	5%
Систола предсердий	15%

рессировании диастолической дисфункции происходит дальнейшее повышение диастолического давления в ЛЖ, левом предсердии и легочных венах, возникают признаки застоя в легких, большом кругу кровообращения, появляются соответствующие жалобы больных и формируется клиника ДСН.

Распространенность и прогноз

Среди больных с ХСН у 30-50% систолическая функция миокарда ЛЖ сохранена [1- 4] и развитие ХСН чаще связывают с преимущественным нарушением диастолической функции ЛЖ. По данным Фраменгемского исследования, 51% больных с ХСН имели фракцию выброса ЛЖ 50% и более [5]. Особенно преобладает ДСН у пожилых лиц, так как с возрастом увеличивается масса миокарда и его жесткость. Поэтому, в связи с общим «постарением» населения следует ожидать увеличения роли диастолической дисфункции как причины ХСН. По данным McDermott, в период с 1987 по 1993 г. число таких пациентов увеличилось с 36 до 44%, т.е. прирост составляет 1,0-1,5% ежегодно [6].

Дополнительными факторами риска ДСН являются артериальная гипертензия и сахарный диабет. У больных с артериальной гипертензией нарушение диастолической функции является ранним признаком изменения миокарда ЛЖ [7] и появляется до развития его гипертрофии. Со временем, в случаях нелеченной артериальной гипертензии, систолическая или диастолическая дисфункции миокарда ЛЖ прогрессируют и приводят к развитию ХСН, причем приблизительно у 40% больных систолическая функция ЛЖ сохранена, и развитие ХСН ассоциируется с нарушением диастолической функции ЛЖ [8]. Существование сердечной недостаточности, вызванной только диастолической дисфункцией, иногда оспаривается, поскольку одновременно определяются небольшие, но очевидные нарушения систолы [9].

Систолическая и диастолическая сердечная недостаточность близки по прогностическому значению. M.Senny, M.M. Redfield отметили не столь плохой ближайший прогноз у больных ХСН с нормальной ФВ ЛЖ, однако, через 3 — 4 года разница в прогнозе между больными ХСН с нормальной ФВ (диастолическая недостаточность) и больными со снижен-

ной ФВ исчезала. В дальнейших своих работах эти авторы высказали мнение, что различий в судьбе таких больных практически нет [10].

Основные причины дисфункции сердца в диастолическую фазу цикла

Прежде, чем рассматривать причины развития ДСН, целесообразно кратко описать диастолу, ее фазы и факторы, на них влияющие.

Выделяют несколько периодов диастолы (табл. 1).

Начало расслабления характеризуется уменьшением силы сокращения кардиомиоцитов и выброса крови. Как только давление в аорте превысит давление в ЛЖ, захлопываются клапаны аорты, но митральный клапан еще закрыт. Этот период изометрического расслабления продолжается до открытия митрального клапана. Объем ЛЖ не меняется, хотя процессы расслабления кардиомиоцитов продолжают. Как только давление в левом предсердии превысит давление в ЛЖ, открывается митральный клапан, и начинается быстрое наполнение ЛЖ, при котором ЛЖ заполняется почти полностью. Заполнение продолжается до тех пор, пока сохраняется градиент давления между предсердием и желудочком. Продолжается активное диастолическое расслабление ЛЖ. Быстрое наполнение желудочков может вызвать появление физиологического третьего тона, который, видимо, отражает вибрацию их стенок.

По мере наполнения ЛЖ митральный клапан всплывает и почти закрывает митральное отверстие, наполнение ЛЖ фактически останавливается (диастазис). К этому времени наступает систола предсердий, дополнительно наполняющая желудочек. Она особенно важна при нарушениях расслабления желудочка и его повышенной жесткости, например, при гипертрофии ЛЖ.

Главными факторами, влияющими на наполнение желудочков, являются: время наполнения, которое зависит от частоты сердечных сокращений, и объемная скорость наполнения, которая определяется анатомо-физиологическими свойствами желудочка и предсердий.

Урежение ЧСС позволяет желудочкам наполняться в течение более продолжительного времени. Именно этот подход к регулированию длительности диастолы с использованием бета-адреноблокаторов применяется в клинической практике у больных с ДСН.

Само диастолическое наполнение желудочков также определяется рядом факторов (табл. 2).

Расслабление миокарда

Расслабление кардиомиоцитов желудочков продолжается в течение фазы изометрического расслабления и быстрого наполнения желудочков. Оно явля-

Таблица 2

Факторы, определяющие наполнение ЛЖ

Быстрое наполнение	Скорость расслабления ЛЖ Эластический «откат» ЛЖ Градиент давления предсердие-ЛЖ Эластические свойства предсердия и ЛЖ
Предсердное наполнение	Сила предсердного сокращения Диастолическая жесткость ЛЖ

ется энергоемким процессом, требующим расхода АТФ на перенос ионов кальция из цитозоля в саркоплазматический ретикулум и начинается как только уровень кальция в цитозоле снижается до определенного уровня. Скорость расслабления зависит от количества доступного АТФ. При ишемии, когда количество АТФ ограничено, скорость расслабления снижается. Процесс расслабления также связан и с другим активным процессом — с фосфорилированием тропонина I, который в результате лишается связанного с ним кальция.

Скорость расслабления ЛЖ зависит и от синхронности систолического сокращения. Если сокращение кардиомиоцитов асинхронно, как это имеет место при ХСН, то и расслабление происходит с неодинаковой скоростью, что замедляет весь процесс расслабления.

Местные отличия в начале расслабления, в его скорости и в степени удлинения кардиомиоцитов, обозначаются как диастолическая асинергия. Если в какой-то части миокарда расслабление кардиомиоцитов запаздывает, это обозначается как диастолическая асинхрония. Отсроченное, замедленное или неполное расслабление желудочков приводит к запаздыванию и замедлению диастолического наполнения и увеличению давления наполнения желудочков.

Расслабление определяется также систолическое нагрузкой, в частности, величиной максимального систолического давления, и, чем больше нагрузка, тем быстрее происходит расслабление. Однако, при сердечной недостаточности (СН), вызванной большой систолической нагрузкой, когда последняя достигает определенных величин, расслабление замедляется, и уменьшение систолической нагрузки должно улучшить расслабление.

Определенное значение для релаксации желудочка имеет возобновление в диастоле коронарного кровотока («эректильный эффект»).

Эластический «откат»

«Откат» объясняется тем, что нормальный желудочек в состоянии эластического равновесия имеет больший объем, чем в конце систолы. Это создает присасывающий эффект желудочков в ранней диастоле. Считается, что ишемия миокарда нарушает эластический «откат» и замедляет наполнение желудочков, что ведет к повышению давления наполнения в желудочках и в предсердиях.

Пассивные эластические свойства камер сердца

После достижения точки эластического равновесия дальнейшее расширение желудочков кровью встречает их возрастающее сопротивление, которое зависит от жесткости желудочков и достигает максимума к окончанию диастолы. Это расширение сопровождается увеличением длины кардиомиоцитов, от которой будет зависеть сила сокращения.

Жесткость определяется состоянием кардиомиоцитов и интерстиция, в частности, свойствами, количеством и ориентацией волокон коллагена. Термином «податливость желудочка» описывается качество, противоположное жесткости. Жесткость и податливость характеризуется отношением давление-объем (dp/dv).

Увеличение жесткости с непропорционально быстрым увеличением давления может происходить при острой перегрузке желудочков объемом, например, при острой регургитации или острой миокардиальной недостаточности.

Похожая ситуация возникает при желудочковой гипертрофии, когда увеличивается вес желудочка (за счет кардиомиоцитов и коллагена) и толщина его стенок или изменяются свойства самого миокарда без увеличения массы и толщины стенок, например, при его инфильтрации (гемохроматоз, амилоидоз) или при ишемии. Для наполнения гипертрофированного желудочка требуется большее давление и время. При этом систолическая функция до поры до времени остается нормальной.

Ишемия миокарда сопровождается повышением жесткости желудочков и замедлением их расслабления. Жесткость миокарда увеличивается также в зоне инфаркта и вокруг него.

Состояние предсердий.

Систола предсердий имеет большое значение для наполнения желудочка при его гипертрофии. В таких случаях усиливается систола предсердий и может возникать ритм галопа из-за появления четвертого тона (тон сокращения предсердий) — предсердный ритм галопа.

Происхождение диастолической сердечной недостаточности

Основные причины развития ДСН приведены в табл. 3.

При гипертрофии ЛЖ нарушения диастолического наполнения обычно предшествуют систолическим нарушениям. Причины развития ДСН и диастолической дисфункции при гипертрофии ЛЖ точно не установлены, но, видимо, связаны с фиброзом миокарда и ишемией.

При КБС часто присутствует диастолическая дисфункция ЛЖ, обусловленная ишемией, гибернацией,

Таблица 3

Причины развития ДСН

Гипертрофия ЛЖ	Артериальная гипертония Аортальный стеноз Семейно-генетические факторы
Инфильтрация и фиброз миокарда	Рестриктивная кардиомиопатия Амилоидоз Саркоидоз Склеродермия Гемохроматоз Эндомиокардиальный фиброз
Внешнее сдавление желудочков	Перикардиты

фиброзом миокард, но при развитии ХСН преобладает нарушение систолической функции ЛЖ.

Клиника диастолической недостаточности

Диастолическая дисфункция ЛЖ характеризуется повышением давления его наполнения и появлением одышки, что свойственно больным с умеренной или выраженной гипертрофией ЛЖ. С развитием ДСН

появляются и другие клинические признаки сердечной недостаточности: ортопное, отеки, сердечная астма. Симптомы ХСН могут быть одинаковыми независимо от того нарушена или сохранена систолическая функция ЛЖ. Предпринимались попытки выделить клинические симптомы ДСН. Эти симптомы обусловлены высоким давлением заполнения ЛЖ, что ведет к застою в легких и в венах большого круга кровообращения.

В табл. 4, сформированной по данным Young J.B. [11], с сокращениями отражены клинико-инструментальные отличия больных ХСН, обусловленной систолической и диастолической недостаточностью ЛЖ.

Как следует из табл. 4, среди больных с ДСН преобладают больные с артериальной гипертонией, без расширения сердца, с признаками гипертрофии ЛЖ и с сохраненной ФВ.

Поскольку клинические признаки диастолической и систолической дисфункции ЛЖ во многом схожи, решающую роль в диагностике ДСН приобретает доплер-эхокардиографическое исследование трансмитрального диастолического потока (ТМДП), с помощью которого можно получить информацию о за-

Таблица 4

Сопоставление признаков систолической и диастолической СН

Показатели	Систолическая СН	Диастолическая СН
Анамнез		
КБС	+++	++
Артериальная гипертония	++	++++
Порок сердца	++++	+
Сердечная астма	++	+++
Клиническое исследование		
Расширение сердца	+++	+
Глухие тоны сердца	++++	+
Ритм галопа, 3-й тон	+++	+
Ритм галопа, 4-й тон	+	+++
Гипертония	++	++++
Сист. шум митральной регургитации	+++	+
Хрипы в легких	++	+
Отеки	+++	+
Расширенные вены на шее	+++	+
Инструментальные исследования		
Рентгенограмма		
Расширение сердца	+++	+
Застой в легких	+++	+++
ЭКГ		
Признаки гипертрофии ЛЖ	++	++++
Зубец Q	++	+
Низкий вольтаж	+++	-
Эхокардиография		
Гипертрофия ЛЖ	++	++++
Расширение ЛЖ	++	-
Расширение левого предсердия	++	++
Сниженная ФВ	++++	-

Примечание: + означает характерный признак, - означает малохарактерный признак.

Таблица 5

Параметры трансмитрального диастолического потока

Параметры трансмитрального диастолического потока	Нормальная диастолическая функция	Первый тип диастолической дисфункции	Второй тип диастолической дисфункции	
			Псевдонормальный	Рестриктивный
Соотношение скорости пассивного наполнения к скорости предсердного наполнения E/A	1,0 - 1,5	<1, E<A	>1 E>A	>>1 E>>A
Время замедления пика E (мсек) (DT)*	160 - 220	>300	норма или <150	<150
Время изоволюметрической релаксации (мсек) (IVRT) **	70-90	>100	<60	<60
Максимальная скорость митрального потока в период пассивного наполнения (E) (см/сек)	70 - 100	<70 - 100	>100	>>100
Максимальная скорость митрального потока в период предсердного наполнения (A) (см/сек)	40 - 70	>40 - 70	<40 - 70	<40 - 70

Примечание: * время замедления пика E измеряется от его вершины до середины основания – DT (deceleration time);

** время изоволюметрической релаксации (IVRT – isovolumetric relaxation time) – измеряется в постоянно-волновом доплеровском режиме от момента закрытия аортального клапана до открытия митрального.

полнении ЛЖ. С этой целью обычно измеряют такие показатели, как время изоволюметрического расслабления ЛЖ, соотношение пиков скоростей раннего и предсердного диастолического наполнения ЛЖ, время падения скорости раннего диастолического потока, продолжительность ретроградного диастолического потока в легочных венах и соотношение скоростей систолического и диастолического потоков в этих венах. Рекомендуются использование нормированных по возрасту значений этих параметров. Подобный анализ диастолических потоков позволяет выявить нарушение релаксации ЛЖ и его растяжимости. Показатели заполнения левого желудочка и легочного венозного потока зависят от скорости релаксации, податливости его стенки, частоты сердечных сокращений, возраста пациента и величины давления заполнения левого желудочка.

С возрастом характер заполнения ЛЖ изменяется, что затрудняет трактовку получаемых результатов. В целях более четкого разграничения типов заполнения ЛЖ было предложено определять диастолическое заполнение ЛЖ в цветном М-модальном режиме и скорость кровотока с помощью цветного тканевого доплеровского режима. С помощью доплеровского исследования можно рассчитывать важные гемодинамические показатели: сердечный выброс, ударный объем, градиенты давления, объем митральной регургитации, давление в легочной артерии (по величине легочной и/или трикуспидальной регургитации) (табл. 5).

С помощью тканевого доплеровского исследования (вариант импульсного доплеровского исследования) можно достоверно отличить нормальный трансмитральный кровоток (рис. 1) от псевдонормального и рестриктивного.[12].

Общепринятым является выделение двух типов

нарушения наполнения ЛЖ по данным доплер-кардиографии [13]. При первом типе (рис. 2), уменьшаются скорость и объем кровотока через митральное отверстие в раннюю фазу диастолы (E_{пик}) и увеличиваются объем и скорость кровотока в период предсердной систолы (A_{пик}), а также увеличивается время изометрического расслабления миокарда ЛЖ и удлиняется время замедления потока E.

Второй тип имеет два варианта - псевдонормальный (рис. 3) и рестриктивный (рис. 4) и предполагает наличие большой ригидности миокарда желудочка, что приводит к значительному повышению диастолического давления в ЛЖ и в предсердии. Изменения трансмитрального кровотока при этом отражаются в увеличении E_{пик} и уменьшении A_{пик}, укорачиваются и ранее указанные временные интервалы DT и IVRT (табл. 5).

Для дифференциации нормального (рис. 1) и псевдонормального типов ТМП проводится проба

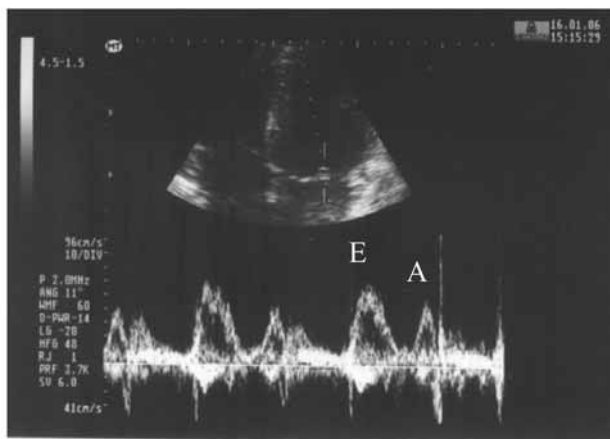


Рис. 1. Трансмитральный диастолический поток в норме. Пик E выше пика A, отношение E/A - 1,3; DT 170 мс; время изоволюметрического расслабления 75 мс.



Рис. 2. Нарушение диастолической функции по 1-му типу (гипертрофический тип, с преобладанием наполнения левого предсердия): соотношение Е/А меньше 1, Е меньше А, DT больше 300 мс.

Вальсальвы [14]. Во время пробы (натуживание при глубоком вдохе и зажатом носе) уменьшается венозный возврат крови к сердцу, вследствие чего снижается давление в левом предсердии. При нормальном типе характер наполнения ЛЖ не меняется, а при псевдонормальном — наблюдается значительное уменьшение амплитуды пика А.

Указывается также на возможность отличать с помощью доплер-эхокардиографии псевдонормальный тип нарушения от нормы с помощью оценки потоков крови в легочных венах. При псевдонормальном типе имеется повышение давления в левом предсердии, что сказывается на характере наполнения левого предсердия [15]. Систола левого предсердия изменяется в зависимости от ригидности стенок ЛЖ. Увеличение систолической функции левого предсердия, о чем можно судить по увеличению высоты пика А и уменьшению его по ширине, может являться ранним показателем скрытой релаксационной дисфункции ЛЖ.

Диагноз диастолической недостаточности

Согласно R.S. Vasan и D. Levy [16], для достоверного диагноза ДСН необходимо присутствие трех групп признаков:

1. Симптомы сердечной недостаточности, данные специальных исследований, подтверждающие диагноз (рентгенография грудной клетки, натрий-уретические пептиды) и хороший ответ на лечение диуретиками.

2. Фракция выброса ЛЖ равна или больше 50% в течение 72 часов от начала сердечной недостаточности.

3. Объективные критерии нарушения диастолической функции: нарушения расслабления, наполне-

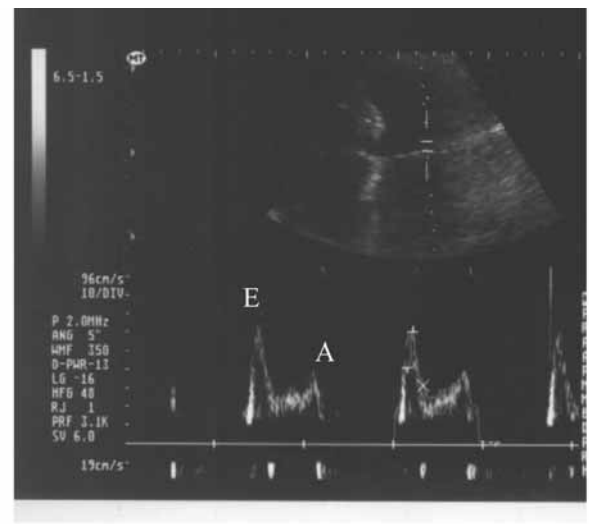


Рис. 3. Нарушение диастолической функции по 2-му типу (псевдонормальный тип трансмитрального потока). Пик Е высокий, узкий, Е больше А, соотношение Е/А больше 1, DT нормальное или меньше 150 мс.

ния и/или растяжимости ЛЖ, полученные при катетеризации сердца.

Среди инструментальных методов исследования для диагностики ДСН, помимо катетеризации сердца используются, в порядке частоты практического применения, доплерографическое ультразвуковое исследование сердца (описанное выше), радионуклидная ангиография, магнитно-резонансная и компьютерная томография.

Эволюция диастолической сердечной недостаточности

Если условия, вызвавшие ДСН, например, артериальная гипертензия или аортальный стеноз, сохраняются, то нарушения диастолической функции ЛЖ

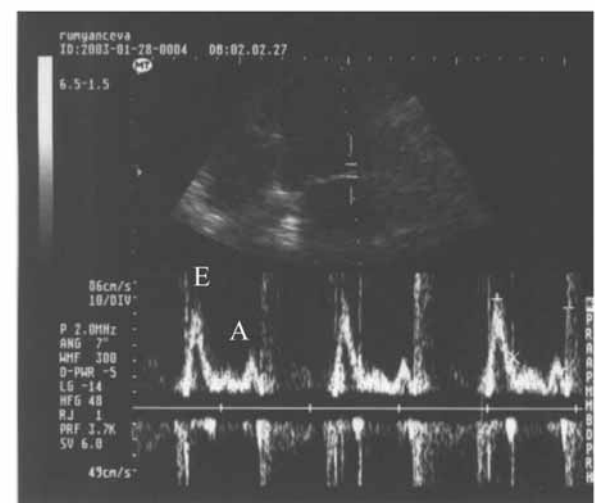


Рис. 4. Нарушение диастолической функции по 2-му типу (рестриктивный тип трансмитрального потока). Пик Е высокий, узкий, значительно больше А, соотношение Е/А значительно больше 1, DT меньше 150 мс.

прогрессируют, присоединяется систолическая дисфункция, желудочек дилатируется, фракция его выброса падает. Причем нарушения систолической функции появляются очень рано, что позволило говорить о том, что не существует ДСН в чистом виде [9].

С другой стороны, при устранении условий, вызвавших диастолическую дисфункцию, эта функция улучшается, например, при адекватном лечении артериальной гипертензии параллельно с уменьшением массы ЛЖ [17].

Три характерных варианта заполнения ЛЖ, включающих нарушение релаксации, псевдонормализацию и рестрикцию, отражают легкую, умеренную и тяжелую диастолическую дисфункцию, что делает возможным изучать эволюцию нарушений диастолической функции.

У больных с аортальным стенозом и гипертрофией ЛЖ после замены пораженного клапана на искусственный значительно улучшается клиническое состояние, а также систолическая и диастолическая функция ЛЖ [18], а масса миокарда ЛЖ уменьшается.

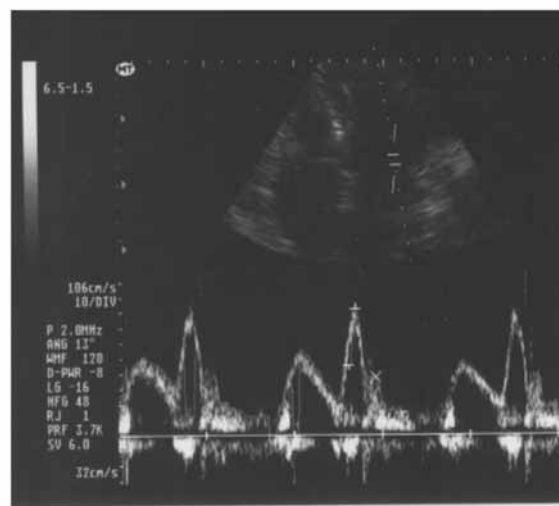
У больных, перенесших крупноочаговый инфаркт миокарда в течение года происходит улучшение систолической и диастолической функции ЛЖ, особенно заметное при включении в комплексную терапию триметазидина [19], что, видимо, обусловлено уменьшением выраженности ишемии и гибернации миокарда под влиянием триметазидина. На рисунках 5 и 6 представлены этапы доплерографии трансмитрального потока у больного, перенесшего инфаркт миокарда, который получал в постинфарктном периоде триметазидин. Отчетливо видны изменения в соотношении пиков раннего и позднего наполнения через 2 и 12 мес. после инфаркта миокарда, которые свидетельствуют об улучшении диастолической функции ЛЖ.

Лечение диастолической сердечной недостаточности

На сегодняшний день нет препаратов с «диастолической» направленностью действия, то есть с воздействием на активную релаксацию и пассивные эластические свойства миокарда. Главным направлением в улучшении диастолической функции является лечение основного сердечно-сосудистого заболевания. Поскольку ДСН развивается чаще всего в результате ишемии миокарда, АГ, гипертрофии миокарда и рестриктивного поражения миокарда и перикарда, все эти состояния следует лечить согласно принятым схемам. Существенное значение при этом придается профилактике тахикардий, сохранению синусового ритма, но эти меры являются вспомогательными (с уровнем доказанности эффективности С), и их применение диктуется определенными клиническими ситуациями [20].



А



Б

Рис. 5. Трансмитральный диастолический поток у больной Х. (69 лет) через 2 (А) и 12 (Б) месяцев после инфаркта миокарда. Больная получала в постинфарктном периоде триметазидин в дополнение к комплексной терапии. Через 12 месяцев заметно увеличился пик Е и соотношение Е/А, что свидетельствует об улучшении диастолической функции. Однако признаки нарушения диастолической функции по 1-му (гипертрофическому) типу сохраняются.

Предпринимаются также попытки воздействовать на жесткостные характеристики миокарда у больных с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка. Предполагается, что ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину окажутся наиболее эффективными в плане предупреждения развития гипертрофии ЛЖ и достижение ее регресса.

Диуретики уменьшают давление наполнения ЛЖ и, следовательно, способны уменьшить одышку и признаки застоя у больных с ДСН. Основной целью назначения мочегонных средств является контроль

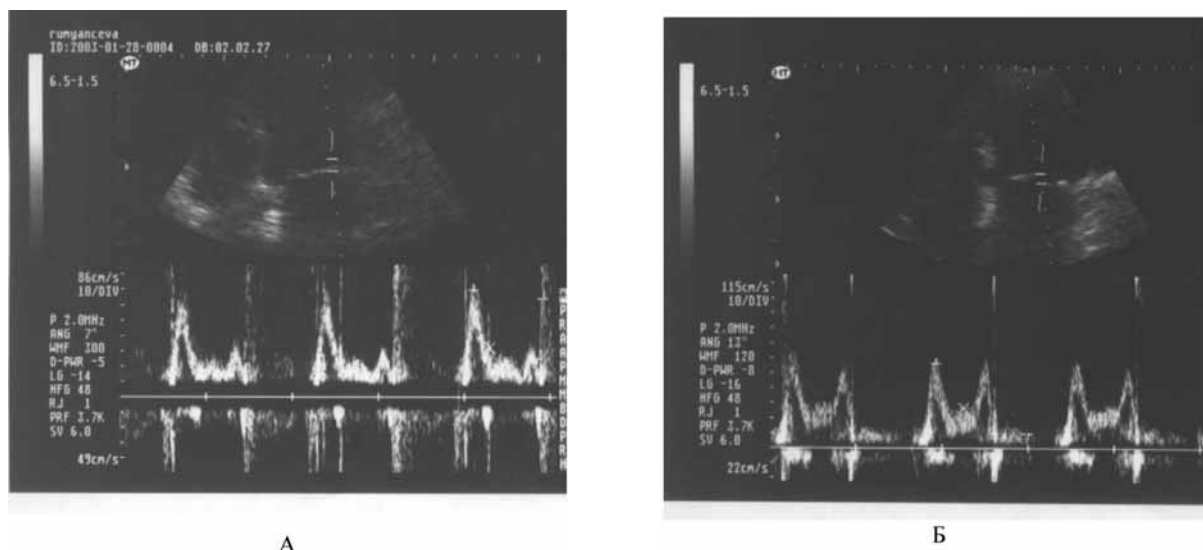


Рис. 6. Нарушение трансмитрального диастолического потока по 2-му типу (рестриктивный) у больной Р. (73 года) через 2 (А) и 12 (Б) месяцев после инфаркта миокарда. Больная получала в постинфарктном периоде триметазидин в дополнение к комплексной терапии. Поток соответствует диастолической дисфункции 2-го типа (рестриктивный). Через 12 месяцев произошла псевдонормализация диастолического трансмитрального потока: значительно увеличился пик А, увеличилось соотношение Е/А, и, хотя признаки диастолической дисфункции 2-го типа сохраняются, в целом диастолическая функция улучшилась.

венозного легочного давления (снижение давления наполнения ЛЖ). Однако следует помнить, что по мере прогрессирования диастолической дисфункции возрастает значимость сохранения высокого давления в левом предсердии для обеспечения надлежащего наполнения ЛЖ и сердечного выброса, а у пациентов с рестриктивным типом ТМДП наполнение ЛЖ определяется исключительно высоким давлением в левом предсердии. Поэтому чрезмерное снижение уровня преднагрузки на ЛЖ у таких больных может сопровождаться уменьшением объема наполнения ЛЖ и снижением сердечного выброса [20].

В ряде исследований с использованием экспериментальных моделей артериальной гипертензии была показана способность сердечных гликозидов уменьшать степень гипертрофии ЛЖ в ответ на гемодинамическую перегрузку и влиять на накопление коллагена в ЛЖ [21]. Однако эта информация требует до-

полнительного анализа и проверки в клинических исследованиях.

Важное значение для улучшения диастолического наполнения желудочков имеет урежение ЧСС, особенно при тахикардии. Поэтому бета-адреноблокаторы не потеряли своего значения в лечении случаев диастолической дисфункции. Кроме того, они оказывают гипотензивный, антиишемический и антиаритмический эффект.

Восстановление синусового ритма при фибрилляции предсердий может способствовать наполнению желудочков за счет восстановления систолы предсердий при условии, что предсердия сохранили достаточную силу сокращения.

Диастолическая дисфункция является одним из ранних событий ишемического каскада, и наличие ишемической болезни сердца считается важным фактором, предрасполагающим к диастолическим нару-

Таблица 6

Рекомендации по лечебным вмешательствам при диастолической недостаточности

Вмешательство	Класс рекомендаций**	Уровень доказательств**
Контроль АД при артериальной гипертензии	I	A
Контроль ЧСС (бета-блокаторы)	I	C
Использование диуретиков (включая блокаторы рецепторов альдостерона)	I	C
Восстановление синусового ритма при фибрилляции предсердий	IIb	C

Примечание: *по Lee T.H. [26] с изменениями; ** Классы рекомендаций: I – вмешательство показано, IIa – вмешательство скорее показано, IIb – польза вмешательства менее очевидна, III – вмешательство бесполезно или даже вредно.

Уровни доказательств: A – многочисленные, многоцентровые исследования, B – одно многоцентровое исследование, C – отдельные публикации.

шениям. Установлено, что более чем у 90% пациентов с ИБС выявляются те или иные диастолические нарушения [22], а использование антиангинальных, антиишемических средств (нитратов, бета-адреноблокаторов и антагонистов кальция) может способствовать улучшению диастолической функции ЛЖ при ИБС [20].

Роль антагонистов кальция (кроме дигидропиридиновых) при лечении диастолической дисфункции окончательно не определена. Одни считают их эффективными в лечении диастолической дисфункции [22,23]. Отмечена способность верапамила улучшать

клиническое состояние больных с гипертрофической кардиомиопатией, уменьшать одышку, степень обструкции и частоту развития аритмий [24]. Эффективность дигидропиридиновых антагонистов кальция (амлодипин) при лечении ДСН не доказана [25].

Как показано в табл. 6, терапия ДСН проводится с использованием препаратов, которые применяются при ХСН с нарушением систолической функции ЛЖ.

В заключение следует сказать, что большинство авторов считает, что в настоящее время нет фармакологических препаратов, которые могли бы влиять на уровень смертности при ДСН.

Литература

- Hunt S A, Baner D W, Chin M N et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: Executive summary/ A Report of the American College of Cardiology (American Heart Association Task Force on Practice Guidelines//Circulation 2001; 104: 2996.
- Zile MR, Baich CF Alterations in Ventricular function: Diastolic heart failure/ In Mann D.L. (ed): Heart Failure: A Companion to Braunwalds Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia/Saunders WB 2004; 209 – 228.
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burlett JC et al. Bunden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: Appreciating the hope of the heart failure epidemic// JAMA 2003; 289: 194 – 202.
- Diller PM, Smucker DR, David B, Graham R. Congestive heart failure due to diastolic dysfunction: Frequency and patient characteristics in an ambulatory setting//Arch. Fam. Med., 1999; 8: 414 – 420.
- Vasan RS, Larson MG, Benjamin E J et al. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: Prevalence and mortality in a population-based cohort// J. Am. Coll. Cardiol. 1999; 33: 1948.
- McDermott M.M. et al. Heart failure between 1986 and 1994: temporal trend in drug-prescribing practices, hospital readmissions, and survival at an academic medical center//Am Heart J 1997; 134: 901–9.
- Aeschbacher BC, Hutter D, Fuhter J et al. Diastolic dysfunction precedes myocardial hypertrophy in the development of hypertension//Am. J. Hyperens 2001; 14: 106.
- Kaplan N M, Systemic Hypertension: Mechanisms and Diagnosis. In Braunwald Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7th Ed. Elsevier Saunders., pp. 959 – 987.
- Yu CM, Lin H, Yang H et al. Progressing of systolic abnormalities in patients with “isolated” diastolic heart failure and diastolic dysfunction// Circulation 2002; 105: 1195.
- Senny M., Redfield M.M. Heart failure with reserved systolic function. A different natural history?// J. Am. Coll. Cardiol. 2001; 38: 1277 – 1282.
- Young J.B., Assessment of heart failure. In: Heart Failure: Cardiac Function and Dysfunction. Colucci WS (ed). 3 th ed., Atlas of heart disease. Philadelphia, Current Medicine 2002; pp. 127 – 143.
- Шиллер Н., Осипов М.А. «Клиническая эхокардиография», второе издание, М., 2005: с. 68 – 73.
- Feigenbaum H. Echocardiography.- 5th Edition.- Lea & Ebiger.- Philadelphia. 1994; 166–72,189–91.
- Dumesnil J. G., Gaudreault G., Honos G. N. et al. Use of Valsalva maneuver to unmask left ventricular diastolic function abnormalities by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease with systemic hypertension// Am. J. Cardiol. - 1991.- Vol.68.- P.515–519.
- Christopher P., Appleton M.D. Doppler assessment of left ventricular diastolic function: the refinements continue//JACC 1993; 21(7): 1697–700.
- Vasan R.S., Levy D. Defining diastolic heart failure: A call for standardised diagnostic criteria//Circulation 2002; 102: 2118.
- Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C. Et al. Prognostic significance of Serial changes in left ventricular mass in essential hypertension//Circulation 1998; 92: 48.
- Lamb H J, Beyerbach H P, de Roose A et al. Left ventricular remodelling early after aortic valve replacement: Differential effect of diastolic function in aortic valve stenosis and aortic regurgitation//J. Am. Coll.Cardiol. 2002; 40: 2182.
- Горбаченков А.А., Хобот В.В. Благоприятный эффект триметазидина у больных после острого инфаркта миокарда//Кардиология, 2004 № 11 с.
- Беленков Ю.М., Овчинников А.Г. Должны ли мы лечить диастолическую сердечную недостаточность так же, как и систолическую? //Журнал сердечная недостаточность. 2004; т.5; 4(26): 116 – 121.
- Терещенко С.Р., Демидова И.В., Александрия Л.Г. и др. Диастолическая дисфункция ЛЖ и ее роль в развитии хронической сердечной недостаточности//Сердечная недостаточность 2000; 2: 61 – 65.
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шатунова И.М. и др. Застойная хроническая сердечная недостаточность с нормальной систолической функцией левого желудочка// Кардиология 2001; 1: 85 – 91.
- Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. Рекомендации Европейского общества кардиологов//Сердечная недостаточность 2001; 2: 251 – 276.
- ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary a report of the American College of Cardiology /American Heart Association task force on practice guidelines(Committee to revise the 1995 guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure)// Circulation 2001; 104: 2996– 3007.
- Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial// J. Hypertens 2001; 19 (2): 303 – 9.
- Lee TH Management of Heart Failure. In: Braunwalds Heart Failure. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7th Ed. Elsevier-Saunders 2005; p 617 – 624.

Задонченко Владимир Семенович

- 1966-1968 — м.н.с. проблемной кардиологической лаборатории под руководством П.Е. Лукомского
- 1968-1972 — ассистент
- В настоящее время — профессор, заведующий кафедрой терапии и семейной медицины МГМСУ, Проректор по постдипломному образованию МГМСУ

КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ ИНГИБИТОРАМИ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Задонченко В.С.¹, Нестеренко О.И.¹, Погонченкова И.В.¹, Щикота А.М.¹, Холодкова Н.Б.¹, Малышев И.Ю.², Манухина Е.Б.², Круглов С.В.², Покидышев Д.А.², Земнина О.А.²

Московский государственный медико-стоматологический университет¹, НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН², Москва

Резюме

У 100 пациентов с ХОБЛ, течение которой осложнилось формированием ХЛС, проводилось изучение особенностей эндотелиальной дисфункции и синтеза цитопротекторных стресс-белков HSP70 в зависимости от функционального состояния легочно-сердечной системы и оценка в течение 6 месяцев эффективности ИАПФ — периндоприла и квинаприла по сравнению со стандартной терапией. По мере прогрессирования ХЛС отмечается достоверное увеличение степени эндотелиальной дисфункции и угнетение синтеза цитопротекторных стресс-белков HSP70. На основании проведенного исследования установлено, что включение ИАПФ в комплексную терапию ХОБЛ, осложненной ХЛС приводит к улучшению функционального состояния эндотелия, положительно влияет на клиническое течение заболевания, показатели центральной гемодинамики, особенно у пациентов с декомпенсированным ХЛС, и не оказывает отрицательного действия на ФВД. Впервые продемонстрирован новый возможный механизм защитного действия квинаприла — восстановление защитной системы — HSP70 у больных ХЛС.

Ключевые слова: хроническое легочное сердце, эндотелиальная дисфункция, периндоприл, квинаприл, оксид азота, цитопротекторные стресс-белки HSP70.

Вопросы ранней диагностики и адекватной терапии хронического легочного сердца (ХЛС) остаются актуальными и по настоящее время. Число больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) составляет от 5% до 20% взрослого населения, а ХЛС по частоте летальных исходов прочно занимает третье место после острого инфаркта миокарда и гипертонической болезни [7, 9]. Основные трудности возникают при диагностике начальных проявлений ХЛС, когда изменения правого сердца могут быть обратимы. Присоединение сердечной недостаточности значительно ухудшает прогноз заболевания. Поэтому существует необходимость совершенствования фармакотерапевтических подходов к ле-

чению ХЛС с учетом новых знаний о его патогенезе и поиска новых дополнительных предикторов неблагоприятного исхода ХЛС.

В последние годы большое значение уделяется роли эндотелия легочных сосудов в регуляции легочного кровообращения, формировании легочной гипертензии и сердечной недостаточности у больных ХОБЛ, что объясняет необходимость и важность исследования функционального состояния эндотелия и проведения медикаментозной коррекции его дисфункции у данной категории больных [4,6,12]. Исследования последних лет показали, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) могут способствовать замедлению прогрессирования или да-

же обратному развитию эндотелиальной дисфункции [1,7,16,17].

Для оценки эндотелиальной функции разработано несколько различных методов. Одним из них является метод оценки оксид азота-синтезирующей функции эндотелия. Короткий полупериод жизни молекулы NO затрудняет его определение в организме человека. Методика прямого определения NO в организме производится с помощью избирательной ловушки комплексов двухвалентного железа с производными дитиокарбамата. В настоящее время метод широко используется во всем мире для прямого определения NO в организме животных и клеточных культурах. NO необратимо инактивируется реакцией с гемоглобином в просвете кровеносного сосуда, супероксидным радикалом в стенке кровеносного сосуда или кислородом в свободном растворе. Реакция NO с кислородом сопровождается образованием стабильных конечных продуктов — нитрита и нитрата, которые можно использовать в качестве косвенных маркеров концентрации NO в организме.

В настоящее время большое распространение получили тесты ультразвуковой оценки сосудистой реакции в ответ на такие стимулы как введение ацетилхолина или изменение объема кровотока. Кроме того, отражают функцию эндотелия и состояние микроциркуляции, и тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, и активность фактора Виллебранда [20].

Особый интерес представляет изучение двух тесно взаимосвязанных эндогенных цитопротекторных механизмов, в частности, системы оксида азота (NO) и стресс-белков семейства HSP70. В ряде исследований было показано, что оценка состояния системы «NO — HSP70» может являться весьма информативным критерием прогноза острого инфаркта миокарда и осложнений сахарного диабета, а также может отражать эффективность проводимой терапии и использоваться для подбора адекватного лечения [5,10,13]. К настоящему времени получены данные, позволяющие предположить участие этой эндогенной системы в ограничении сосудистого, и в частности, эндотелиального повреждения [18]. Поскольку дисфункцию эндотелия следует рассматривать, как раннюю фазу сосудистого повреждения при любой сердечно-сосудистой патологии, в том числе при ХЛС, изучение эндогенных цитопротекторных механизмов представляется важным и весьма перспективным.

NO — зависимая активация HSP70 может быть важным механизмом антистрессовой защиты клеток [3,8]. Положительное действие HSP70 реализуется шаперонным механизмом, то есть, их способностью диссоциировать аномальные белок-белковые агрегаты, облегчать ресатурацию денатурированных белков, препятствовать передаче апоптотического сигнала с экстраклеточных рецепторов и митохондрий

[21]. Но не только оксид азота способен влиять на синтез HSP70, возможна и обратная реакция. HSP70 могут подавлять экспрессию индуцибельной синтазы оксид азота (iNOS) за счет снижения активности фактора транскрипции iNOS (NFkB). Смысл этого явления, по-видимому, состоит в ограничении гиперпродукции NO и его цитотоксического эффекта. Но, к сожалению, возможности HSP70 защищать клеточный материал не безграничны, так как работа шаперонного механизма энергозависима, как, впрочем, и все внутриклеточные процессы, включая и сам синтез стресс-белков [5].

Целью нашего исследования явилось изучение у больных ХОБЛ, осложненной ХЛС особенностей эндотелиальной дисфункции и синтеза цитопротекторных стресс-белков, микроциркуляции, реологии крови и тромбоцитарно-сосудистого гемостаза в зависимости от функционального состояния легочно-сердечной системы и оценка эффективности ИАПФ — периндоприла и квинаприла у этой категории больных.

Материалы и методы

В исследование были включены 100 пациентов с ХЛС (с компенсированным — 37 больных, декомпенсированным — 63 пациента). Среди обследуемых было 18 женщин и 82 мужчины в возрасте от 41 до 75 лет. 97 больных (97%) курили, из них стаж курения более 40 лет был у 28 человек (29%), более 30 лет — у 66 человек (68%), более 10 лет — у 3 человек (3%).

В исследование не включались больные с другими заболеваниями, которые могли бы влиять на состояние системы NO-HSP70.

В зависимости от того, какой препарат группы ИАПФ был включен в терапию ХЛС соответствующую медико-экономическим стандартам все больные были разделены на сравнимые по полу, возрасту продолжительности ХОБЛ и тяжести ХЛС группы. Пациенты первой группы (30 больных) в комплексной терапии получали периндоприл в дозе 2-4 мг однократно в сутки. Пациенты второй группы (40 больных) в комплексной терапии получали квинаприл в дозе 5-10 мг однократно в сутки. Контрольную группу составили 30 больных ХЛС, не получавшие по медицинским показателям ИАПФ.

Терапию ИАПФ начинали с минимальной терапевтической дозы под контролем гемодинамики, во избежание развития эффекта первой дозы, с возможным последующим увеличением дозы до среднетерапевтической. Повторный комплекс лабораторных и инструментальных методов исследования проводился через 6 месяцев, клиническое наблюдение осуществлялось постоянно. Базисная терапия ХОБЛ корректировалась в зависимости от состояния и самочувствия пациента на протяжении всего времени наблюдения.

Таблица

Содержание нитритов/нитратов и ФВб у больных ХЛС

Показатели	Компенсированное ХЛС	Декомпенсированное ХЛС	Δ%
Уровень нитритов/нитратов в плазме (мкМ)	17,8±2,3	38,0±3,6***	+113,7
Уровень нитритов/нитратов в выдыхаемом воздухе (мкМ)	19,7±3,3	47,6±5,1***	+141,6
Уровень ФВб (%)	114,9±4,1	134,9±5,3**	+17,4

Примечание: ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Нами применялся ряд методик, позволяющих оценить особенности функционального состояния эндотелия: определялся уровень конечных метаболитов NO — нитритов и нитратов в плазме и в конденсате выдыхаемого воздуха с использованием реакции Грисса, исследовался уровень стресс-белков — HSP70 методом вестерн-блот-анализа, содержание фактора Виллебранда (ФВб), изучались особенности микроциркуляции, реологии крови и тромбоцитарно-сосудистого гемостаза.

У тех пациентов, у которых определяли уровень нитритов/нитратов, исключали случаи с предшествующей гипертермией и инсоляцией. За 3 дня до момента определения уровня метаболитов NO у больных исключался прием нитратов, пищевых продуктов, которые могут содержать нитраты и нитриты (корнеплоды, колбасные изделия и т.д.), рекомендовался полупостельный режим.

Исследование вентиляционной функции легких проводилось на бодиплетизмографе волюметрического типа «Master Lab» с регистрацией петли поток-объем с компьютерным расчетом показателей. Эхокардиографическое исследование проводили в двухмерном и М — модальном режимах.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета компьютерных программ Excel 2000, SPSS 11, предусматривающих возможность параметрического и непараметрического анализа. При проведении параметрического анализа использовали парный критерий t Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

У всех больных ХЛС имела место высокая суммарная концентрация нитратов и нитритов в плазме, и соответственно гиперпродукция NO в организме, наиболее выраженная у больных с декомпенсированным ХЛС ($p < 0,001$).

Аналогичные достоверные отличия ($p < 0,001$) были выявлены и при оценке уровня нитритов и нитратов в конденсате выдыхаемого воздуха, что может свидетельствовать и о локальной гиперпродукции NO (табл.).

Изменения функционального состояния эндотелия, выявленные нами при анализе концентрации NO, сочетались и с изменениями содержания ФВб. Повышение данного показателя по мере прогресси-

рования заболевания и присоединения симптомов недостаточности кровообращения может свидетельствовать об увеличении степени дисфункции эндотелия [20,21].

Нами были выявлены значительные и достоверные различия в уровнях HSP70 в лимфоцитах периферической крови у пациентов с ХЛС. Так, у больных с компенсированным ХЛС имела место выраженная активация синтеза стресс-белков HSP70, исходный уровень которых составил — $3,5 \pm 0,7$ Нг/мкг, а у пациентов с декомпенсированным ХЛС базальное содержание их было резко снижено до $0,9 \pm 0,2$ Нг/мкг ($p < 0,01$). Таким образом, можно констатировать, что прогрессирование и декомпенсация ХЛС приводит к значительному угнетению синтеза защитных HSP70.

У пациентов с компенсированным ХЛС, по нашим данным, преобладали патологические: спастический (36%) и спастико-гиперемический (36%) гемодинамические типы микроциркуляции, что свидетельствует о преобладании у них нейрогенного компонента и соответственно явлений ангиоспазма, а у пациентов с декомпенсированным ХЛС чаще встречался спастико-стазический (53%) вариант, что свидетельствует о прогрессирующих нарушениях в системе периферической гемодинамики. Кроме того, в работе было установлено, что, по мере прогрессирования ХЛС, происходит снижение роли активных и увеличение роли пассивных механизмов регуляции микроциркуляции, уменьшение вазомоторной активности микрососудов и резерва капиллярного кровотока, нарастание признаков эндотелиальной дисфункции.

Нарушения реологических свойств крови у больных ХОБЛ на различных этапах формирования ХЛС рассматриваются исследователями как один из патогенетических механизмов его прогрессирования [9].

У больных с декомпенсированным ХЛС были выявлены, по сравнению с группой компенсированного ХЛС, увеличение среднего радиуса агрегатов на 13,5% ($p < 0,05$) при спонтанной агрегации тромбоцитов на 2 минуте, на 12,3% ($p < 0,05$) при $0,5 \mu\text{М}$ АДФ — индуцированной агрегации и на 13,1% ($p < 0,001$) при $5 \mu\text{М}$ АДФ — индуцированной агрегации тромбоцитов, что свидетельствует о подавлении у них функциональной активности тромбоцитов. У больных с компенсированным ХЛС значения вязкости крови находились на верхней границе нормы, незначительно

была повышена вязкость плазмы, а индекс агрегации эритроцитов (ИАЭ) и индекс деформируемости эритроцитов в потоке (ИДЭ) не были изменены. При декомпенсации ХЛС повышение вязкости крови и плазмы сопровождалось повышением ИАЭ на 12,4% ($p < 0,05$) и снижением ИДЭ на 14,3% ($p < 0,001$).

У пациентов с декомпенсированным ХЛС наблюдались более выраженные изменения ФВД, как объемных показателей, характеризующих рестриктивные нарушения, так и скоростных, отражающих бронхиальную проходимость, по сравнению с группой больных с компенсированным ХЛС.

У всех пациентов было отмечено повышение среднего давления в легочной артерии (СрДЛА), которое нарастало по мере декомпенсации ХЛС. Различие между двумя группами составило 28,6% ($p < 0,001$). Нами установлено, что нарушения гемодинамики, ведущие к формированию ХЛС, развиваются поэтапно. Обязательным условием формирования ХЛС является стабильная легочная гипертензия, которая ведет сначала к гипертрофии, а затем к дилатации правых камер сердца. Перегрузка правых камер сердца объемом приводит к нарушению диастолической функции правого желудочка (ПЖ), а при появлении нагрузки давлением происходит прогрессивное снижение и систолической функции ПЖ. Процессы ремоделирования правого и левого желудочков, на наш взгляд, связаны также с отрицательной динамикой функционального состояния эндотелия и изменением уровня HSP70, а также развитием патологических процессов в микроциркуляторном русле.

Оценивая результаты применения периндоприла и квинаприла в комплексном лечении больных ХОБЛ, можно сделать вывод, что ИАПФ хорошо переносятся у данной категории больных. В нашем исследовании мы не наблюдали ни одного случая появления или усиления кашля при применении периндоприла или квинаприла. У 1 пациента с декомпенсированным ХЛС на фоне приема 4 мг периндоприла была зарегистрирована аллергическая реакция по типу крапивницы, в связи с чем препарат был отменен, а клиническая эффективность была расценена как неудовлетворительная. У 2 пациентов на фоне приема 20 мг квинаприла была зарегистрирована гипотония, после коррекции дозы препарата артериальное давление нормализовалось, что позволило избежать отмены препарата. Наилучшие результаты получены у пациентов с декомпенсированным ХЛС при приеме периндоприла и квинаприла, по сравнению с контрольной группой. Наименьшая клиническая эффективность наблюдалась при проведении стандартной терапии. Различия в клинической эффективности двух ИАПФ были невелики.

На фоне приема квинаприла у пациентов компенсированным ХЛС отмечалось статистически значи-

мое снижение уровня нитритов и нитратов в плазме крови на 30,3% от исходного уровня ($p < 0,05$). При декомпенсированном ХЛС это снижение составило уже 43,2% ($p < 0,01$), что свидетельствует об ограничении общей гиперпродукции NO.

Аналогичные изменения были получены нами и при анализе уровня нитритов и нитратов в конденсате выдыхаемого воздуха: у пациентов с компенсированным ХЛС уровень конечных метаболитов NO снизился на 16,7%, что не было достоверно, а у больных с декомпенсированным ХЛС на 55,1% от исходного уровня ($p < 0,01$), то есть имело место и ограничение локальной гиперпродукции NO.

У пациентов с компенсированным ХЛС статистически достоверного снижения уровня ФВб удалось достичь только на фоне терапии ИАПФ: при назначении периндоприла — на 11,2% ($p < 0,05$), при назначении квинаприла — на 12,2% ($p < 0,05$), и он приблизился к нормальным значениям. У больных с декомпенсированным ХЛС, с изначально более высоким уровнем ФВб отмечалась и более выраженная динамика показателя на фоне лечения ИАПФ, при отсутствии таковой в контроле.

На фоне 6-месячной терапии квиленприлом произошло статистически достоверное увеличение уровня защитных HSP70 в лимфоцитах периферической крови — на 95,6% ($p < 0,05$) у пациентов с декомпенсированным ХЛС, а в группе больных с компенсированным ХЛС их уровень снизился на 40,3% от исходного, то есть, имело место корригирующее влияние ИАПФ на показатель.

У двух пациентов с декомпенсированным ХЛС и без улучшений в клинической картине заболевания после курса терапии, и у которых имела место гиперпродукция NO как в плазме, так и в конденсате выдыхаемого воздуха, уровень стресс-белков оставался на очень низком уровне — 0,52 Нг/мкг. Они скончались на 6 месяце наблюдения.

Таким образом, определение базального уровня HSP70 в лимфоцитах периферической крови у больных ХЛС, может использоваться для оценки цитопротективных свойств этих белков в условиях клиники как дополнительного критерия эффективности проводимой терапии: стойко сохраняющийся на фоне терапии угнетенный уровень стресс-белков говорит об истощении данной системы, и, следовательно, может быть маркером неблагоприятного исхода заболевания.

Положительным воздействием квинаприла на состояние эндотелия сосудистой стенки и уменьшением проявлений эндотелиальной дисфункции, вероятнее всего, можно объяснить достоверную динамику практически всех показателей микроциркуляции, наблюдавшуюся нами по сравнению с контрольной группой, в большей степени у пациентов с де-

компенсированным ХЛС, в том числе увеличение роли активных механизмов в регуляции перфузии крови, уменьшение ишемии тканей, регрессия застойных и реологических нарушений, восстановление вазомоторной активности сосудов микроциркуляторного русла. На фоне терапии периндоприлом динамика перечисленных показателей была менее выраженной.

При применении обоих препаратов происходило и улучшение реологических свойств крови, а также показателей тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, особенно при декомпенсированном ХЛС, когда эти изменения носят наиболее выраженный характер. В процессе лечения у больных ХЛС отмечалось статистически достоверное снижение вязкости плазмы ($p < 0,01$), индекса агрегации эритроцитов (ИАЭ), ($p < 0,05$), а также увеличение индекса деформации эритроцитов (ИДЭ) в потоке. Уменьшилась величина относительного среднего радиуса агрегатов при спонтанной агрегации на 2 и 6 минуте ($p < 0,05$) и $0,5 \mu\text{М}$ АДФ — индуцированной агрегации тромбоцитов ($p < 0,001$), что является следствием снижения количества активно адгезирующих тромбоцитов и подавления их функциональной активности.

Положительная динамика показателей ФВД имела место при всех видах терапии. ИАПФ, будучи препаратами гемодинамического действия, не оказывают прямого влияния на улучшение показателей ФВД, а опосредованно через воздействие на центральную гемодинамику.

Оба препарата, по сравнению с группой контроля, оказали положительное влияние на внутрисердечную гемодинамику: статистически достоверно снизилось СрДЛА ($p < 0,05$), увеличилась фракция изгнания (ФИ) из левого желудочка ($p < 0,05$), показатели диастолической дисфункции правого и левого желудочков ($p < 0,001$). При анализе объемов и размеров полостей сердца более значимые результаты получены при лечении препаратом квинаприл. Вероятнее всего, это связано с уменьшением явлений стаза в микроциркуляторном русле на фоне улучшения нейроэндокринной функции эндотелия, что ведет к снижению постнагрузки, а также устранению стимулирования ангиотензин-II (А-II) зависимого роста кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к замедлению процессов ремоделирования миокарда и расширения камер сердца.

При сравнении двух ИАПФ (квинаприла и периндоприла), несмотря на незначительные отличия в динамике показателей, надо отметить, что у пациентов, получающих квинаприл, отмечалась несколько более выраженная динамика показателей функционального состояния эндотелия. Вероятнее всего, это обусловлено тем, что квинаприлат (актив-

ный метаболит квинаприла) обладает наибольшей аффинностью к тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), по сравнению с периндоприлатом (активным метаболитом периндоприла).

Обсуждение

Нами были проанализированы результаты, полученные при комплексном исследовании функционального состояния эндотелия и медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции с помощью ингибиторов АПФ у больных ХЛС.

Полученные данные показали, что, по мере прогрессирования ХЛС, у больных ХОБЛ имеет место повышение, как общего, так и локального синтеза NO. Умеренное повышение уровня оксида азота у пациентов с компенсированным ХЛС, вероятно, направлено на расслабление спазмированной гладкой мускулатуры бронхов и сосудов малого круга кровообращения, а также активацию внутриклеточных защитных белков — в том числе HSP70, то есть носит компенсаторный характер. Нарастающая гиперпродукция NO при декомпенсации ХЛС может быть обусловлена активацией iNOS и снижением активности eNOS, что возможно связано с влиянием провоспалительных цитокинов и эндотоксинов. В итоге у таких больных может развиваться цитотоксический эффект оксида азота, при котором образуются токсичные пероксинитриты, страдает функция митохондрий, нарушается фрагментации ДНК и происходит активация апоптоза эндотелиальных и сосудистых клеток, угнетается синтез HSP70, и как следствие ускоряются темпы прогрессирования заболевания приводящие к неблагоприятному исходу. Кроме того, высокие концентрации NO могут оказывать прямое токсическое действие на миокард и легочную ткань, активировать процессы интерстициального фиброза, что усиливает отрицательное инотропное действие NO на миокард и способно вызывать изменения, ведущие к ремоделированию сердца [11,14,15,19]. Все вышеперечисленные факторы могут приводить к более быстрому прогрессированию недостаточности кровообращения, развитию рестриктивных изменений в легочной ткани у пациентов с декомпенсированным ХЛС.

На ранних этапах формирования ХЛС, компенсаторное усиление синтеза NO, очевидно, активирует внутриклеточную защитную систему стресс — белков, которые ограничивают как клеточное повреждение, так и саму гиперпродукцию NO и апоптотические механизмы. При декомпенсации ХЛС массивная гиперпродукция NO оказывая повреждающее действие на органы и ткани, может приводить к угнетению и истощению защитных систем организма, в том числе HSP70, и соответственно вести к ухудшению прогноза заболевания.

Полученные нами в результате комплексной

оценки функции эндотелия по уровню конечных метаболитов NO в плазме и в выдыхаемом воздухе, по содержанию ФВб данные подтверждают наличие эндотелиальной дисфункции у больных ХЛС, в большей степени при его декомпенсации. На фоне терапии ИАПФ происходило улучшение показателей функционального состояния эндотелия, что может служить дополнительным критерием эффективности лечения таких больных. Квинаприл эффективно воздействовал на синтез NO и, соответственно, корригировал нарушенную функцию эндотелия, что связано, по всей видимости, с его высокой аффинностью к тканевой (эндотелиальной) РААС.

В нашем исследовании также было продемонстрировано положительное влияние ИАПФ и на синтез внутриклеточных защитных белков системы HSP70. Назначение аккупро у пациентов с компенсированным ХЛС позволило предупредить индуцированную ХОБЛ гиперпродукцию HSP70, вероятнее всего, за счет уменьшения гиперпродукции активных метаболитов NO и улучшения функционального состояния эндотелия, а при декомпенсированном ХЛС достоверно увеличивался синтез защитных белков с последующим запуском цитопротективных механизмов.

Таким образом, в настоящем исследовании, наряду с известными ранее механизмами действия, нами был продемонстрирован новый возможный механизм защитного влияния ИАПФ, а именно регуляция синтеза не только NO, но и восстановление защитной системы — HSP70 у больных ХЛС.

Терапия ИАПФ приводила и к регрессии тяжелых форм нарушений микроциркуляции и к их трансформации в менее тяжелые формы. Оценивая влияние этого лечения на показатели микроциркуляции, можно сделать вывод, что как о препарате периндоприл, так и о квинаприле можно говорить, как о препаратах корригирующего действия, что связано с их способностью увеличивать перфузию и уменьшать ишемию тканей, приводить к регрессии застоя и капиллярного стаза.

У больных ХОБЛ, у которых исходно наблюдаются патологические нарушения тромбоцитарного гемостаза и реологии крови, на фоне применения ИАПФ, нами отмечена положительная динамика, особенно выраженная при декомпенсированном ХЛС, когда эти изменения более значимы. Это обусловлено, вероятно, корригирующим влиянием ИАПФ на эндотелиальную дисфункцию, посредством уменьшения продукции ангиотензина II и увеличением брадикинина [1,2].

Следовательно, применение периндоприла и квинаприла, предположительно, должно снижать риск

развития тромботических осложнений, поэтому раннее их включение в комплексное лечение больных ХОБЛ поможет замедлить развитие и прогрессивное ухудшение реологических нарушений на всех этапах формирования ХЛС.

Обобщая все вышеизложенное, можно сделать вывод, что полученные нами результаты могут послужить основой для разработки новых подходов к диагностике и лечению ХОБЛ, течение которой осложнилось формированием ХЛС, за счет направленного воздействия на системы регуляции NO и синтеза HSP70.

Выводы

1. У больных ХОБЛ, течение которого осложнилось формированием ХЛС, по мере его прогрессирования отмечается достоверное увеличение степени эндотелиальной дисфункции, что находит свое отражение в нарушении синтеза оксида азота, фактора Виллебранда, прогрессировании нарушений тромбоцитарного гемостаза и реологии крови, усугублении патологических процессов в системе микроциркуляции. Дисфункция эндотелия является одним из ведущих механизмов в прогрессировании легочно-сердечной недостаточности и отражает ее тяжесть.

2. У пациентов с компенсированным ХЛС имеет место умеренное повышение уровня NO, а у пациентов с декомпенсированным ХЛС — его выраженная гиперпродукция, способная приводить к цитотоксическому эффекту. Дисфункция эндотелия, выявляемая при анализе особенностей синтеза NO, подтверждается также повышением ФВб по мере прогрессирования заболевания и присоединения симптомов недостаточности кровообращения.

3. Нами установлено, что у больных ХЛС происходит активация в лимфоцитах периферической крови системы синтеза внутриклеточных защитных белков — HSP70. У больных с компенсированным ХЛС имеет место их выраженная активация, при декомпенсированном ХЛС — истощение их синтеза.

4. Терапия ИАПФ приводит к улучшению гуморальных показателей, отражающих функциональное состояние эндотелия, положительно влияет на клиническое течение заболевания, показатели центральной гемодинамики, особенно у пациентов с декомпенсированным ХЛС, и не оказывает отрицательного действия на функцию внешнего дыхания. Нами, возможно впервые, продемонстрирован новый механизм защитного действия ИАПФ — активации и восстановления защитной системы HSP70 — у больных ХЛС.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю. и др. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ИАПФ // *Cons. Medicum*. 2001. Т.3. №2. С.61-65.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (Квинаприл и эндотелиальная дисфункция) // Москва. 2002. С.3-86.
3. Бувальцев В.И., Байда Л.А., Покидышев Д.А. и др. Состояние эндогенной защитной системы «NO – HSP70» у генетически гипертензивных и нормотензивных крыс и возможности ее модулирования современными бета – блокаторами // *Российский кардиологический журнал*. 2002. №6 (38). С.72 - 78.
4. Заволовская Л.И., Орлов В.А. Современный взгляд на патогенез легочной гипертензии, формирование хронического легочного сердца и некоторые аспекты терапии // *Пульмонология*. 1996. №1. С.62-67.
5. Задорожная О.О. Стресс – белки при инфаркте миокарда. // Дисс. канд. мед. наук // Москва. 2000. С.10-27.
6. Запруднова Е.А., Смирнов М.В., Головин М.Б. Оксид азота при воспалительных процессах дыхательных путей // Материалы II научной конференции студентов и молодых ученых «Роль оксида азота в физиологии и патологии» г. Иваново. 2000. С.5-6.
7. Корнейчук Н.Н., Буторов И.В., Вербитский О.Н. и др. Опыт длительного применения диуретона у больных хроническим обструктивным бронхитом, осложненным легочным сердцем // *Клиническая медицина*. 2002. №5. С. 53-57.
8. Манухина Е.Б., Покидышев Д.А., Маленюк Е.Ю., Малышев И.Ю., Ванин А.Ф. Защитный эффект окиси азота при тепловом шоке. // *Известия РАН. Серия биологическая*. 1997. №1. С.54-58.
9. Погонченкова И.В. Сравнительная эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных хроническим легочным сердцем // Дис. канд. мед. наук. Москва. 1999. С. 164.
10. Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии // *Бюлл. exper. биологии и медицины*. 2000. Т.130. С.437-441.
11. Adams V., Jiang H., Yu J. Apoptosis in skeletal myocytes of patients with chronic heart failure is associated with exercise intolerance // *J. Am Coll Cardiol*. 1999. Vol.33. P.959-65.
12. Higgenbottom T. Lung disease and pulmonary endothelial nitric oxide // *Exp. Physiol*. 1995. Vol.80. № 5. P.855-864.
13. Hohfeld J., Cyr D.M., Patterson C. From the cradle to the grave: molecular chaperones that may choose folding and degradation // *EMBO Rep*. 2001. Vol.2. P.885-890.
14. Kapadia S.R., Oral H., Lee J. Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor- α gene and protein expression in adult feline myocardium // *Circ. Res*. 1997. Vol.81. P.187-195.
15. Keith M., Geranmayegan A., Sole M. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure // *J. Am Coll. Cardiol*. 1998. Vol.31. P.1352-6.
16. Mahajan S., Sharma V., Thakral S. Effect of enalapril on renal profile and right ventricular dimensions in chronic cor pulmonale // *J. Assoc. Physicians India*. 1996. Vol.44. P.323-327.
17. Oosterga M., Voors A., Buikema H. et al. Angiotensin II formation in human vasculature after chronic ACE inhibition: a prospective, randomized, placebo-controlled study. // *Cardiovasc. Drugs Ther*. 2000. Vol.14. P.55-60.
18. Peng H.B., Libby P., Liao J.K. Induktion and saturation of I kappa B alpha by nitric oxide mediates inhibition of NFkB // *J. Biol. Chem*. 1995. Vol.270. P.14214.
19. Rongen G.A., Smits P., Thien T. Endothelium and the regulation of vascular tone with emphasis on the role nitric oxide. Physiology, pathophysiology and clinical implications // *Neth J. Med*. 1994. Jan.44 (1). P.26-35.
20. Ruggery Z.M., Ware J. Von Willebrand factor // *J. FASEB*. 1993. Vol.52. №9120. P.1005-1011.
21. Snoeckx L.H., Conelussen R.N., Van Nieuwenhoven F.A., et al. Heat shock proteins and cardiovascular pathophysiology // *Physiol Rev*. 2001. Vol.81. P.1461-1497.

Дощицин Владимир Леонидович

- 1965-1967 — ординатор
- 1967-1970 — аспирант
- 1970-1978 — ассистент
- В настоящее время — профессор кафедры профилактической кардиологии РГМУ

ПРОПАФЕНОН: АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ С ЭКСТРАСИСТОЛИЕЙ

Дощицин В.Л., Крамынина О.А., Чернова Е.В., Карпуничев О.Б., Барышева О.В., Шатухина Е.Ю., Безбородова Ю.В.
Центральный клинический военный госпиталь ФСБ РФ, Москва.

Резюме

Изучена эффективность и безопасность пропафенона для лечения экстрасистолии, в том числе у больных с хроническими формами ИБС и оценено качество жизни больных до и на фоне лечения пропафеноном.

В исследование включено 42 пациента, имеющих суправентрикулярную и желудочковую экстрасистолию, ухудшающую качество жизни. Для лечения назначался пропафенон в дозе 150 мг 2-3 раза в сутки. Длительность наблюдения составила 12 месяцев. Эффективность антиаритмической терапии оценивалось с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ, качество жизни изучалось с помощью специализированных опросников до лечения, через 10 дней и 12 месяцев после начала терапии.

На фоне лечения пропафеноном отмечалось уменьшение количества экстрасистол в среднем на 65%. У 67% больных количество экстрасистол уменьшилось на 70% и больше, что было статистически значимым ($p=0,001$). Отмечено достоверное улучшение качества жизни, по данным специализированного опросника, через 10 дней и через год после назначения терапии. По результатам общих опросников, оценивающих качество жизни до и на фоне лечения, отмечена тенденция к улучшению по всем показателям.

Побочные действия в виде аритмогенного эффекта, потребовавшие отмены препарата, отмечены у 4 человек, что составило 9,5%. Назначение пропафенона для лечения экстрасистолии в дозе 300-450 мг/сутки короткими курсами является эффективным и безопасным, в том числе у больных с хроническими формами ИБС. Качество жизни при экстрасистолии снижается и зависит от выраженности аритмии и субъективных ощущений. Терапия пропафеноном в виде коротких курсов улучшает качество жизни пациентов.

Одной из наиболее важных проблем в современной кардиологии являются нарушения ритма сердца. Несмотря на успехи в разработке и применении новых антиаритмических препаратов, фармакотерапия нарушений ритма сердца остается сложной задачей. Говоря о тактике лечения аритмий сердца вообще и желудочковых аритмий в частности, необходимо прежде всего отметить, что они далеко не всегда требуют специальной терапии. Лечение, в первую очередь, требуют злокачественные и потенциально злокачественные аритмии [1,3]. Лечение желудочковой и суправентрикулярной экстрасистолии часто вызывает определенные трудности в клинической практике

в силу индивидуальной чувствительности пациентов к различным препаратам, недостаточно выраженного антиаритмического эффекта, нередко возникающих побочных явлений и проявления аритмогенного действия некоторых антиаритмических средств [1,3,12,14,19]

Наиболее изучены результаты применения антиаритмических препаратов у больных, перенесших инфаркт миокарда. Широко известные исследования CAST I и CAST II показали, что подавление желудочковых экстрасистол с помощью препаратов IC класса — флекаинида, энкаинида и морицизина приводило к значительному повышению внезапной и общей

смертности [16,17]. Следует заметить, что во всех исследованиях, показавших негативное влияние антиаритмиков I класса на жизненный прогноз, эти препараты давались длительно, непрерывно и в больших дозах. Однако при ретроспективном анализе результатов CAST было отмечено, что «легкое» подавление желудочковых экстрасистол малыми дозами антиаритмических препаратов может способствовать снижению риска внезапной смерти [18].

Среди антиаритмических препаратов IC класса с доказанной эффективностью, которые можно назначать перорально для восстановления правильного ритма сердца, особое место занимает пропафенон. Было показано, что пропафенон эффективен и обычно хорошо переносится при различных сердечных аритмиях, в частности, желудочковой экстрасистол, кроме того, обладает значительной активностью при лечении наджелудочковых аритмий [12,19,21]. Препарат эффективен при желудочковых аритмиях, вызываемых физической нагрузкой, при которых он уменьшает частоту сердечных сокращений, что связано с его способностью блокировать бета-адренорецепторы. По переносимости пропафенон обладает преимуществами по сравнению с другими антиаритмическими препаратами. Так, в отличие от веществ класса IA, таких как дизопирамид, прокаинамид, хинидин и некоторых препаратов класса IC, таких как лоркаинид и флекаинид, пропафенон обычно не ухудшает функцию левого желудочка [20,21]. Клинические и экспериментальные данные показали, что аритмогенное действие пропафенона выражено меньше, чем у энкаинида или флекаинида [20-23]. Противоречивы данные о возможном применении пропафенона у больных ИБС. Наряду с мнением о том, что этот препарат не должен назначаться таким больным, имеются работы, показывающие возможность его эффективного использования у больных ИБС без нарушения сократимости миокарда [2,11,20]. Этот вопрос является спорным и изучен недостаточно.

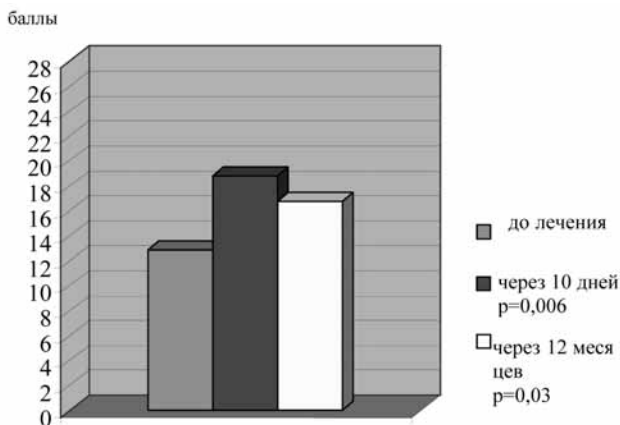


Рис. 1. Качество жизни больных до и на фоне лечения пропафеноном (n=42).

Важной задачей антиаритмической терапии является улучшение качества жизни пациентов. Влияние антиаритмических препаратов на качество жизни больных с экстрасистолцией изучено мало; имеются лишь единичные работы, посвященные этому вопросу [4,5,8,10].

Настоящее исследование предпринято с целью изучения эффективности пропафенона и его влияния на качество жизни у больных с экстрасистолцией, в том числе страдающих ИБС.

Материалы и методы

В исследование включено 42 пациента, имеющих суправентрикулярную и желудочковую экстрасистолцию, ухудшающую качество жизни; среди них было 24 мужчины и 18 женщин в возрасте от 33 лет до 80 лет, средний возраст — 57,5 лет. У 33 больных имелась ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения I-II функционального класса без недостаточности кровообращения (НК), у 4-х человек была НК 1-2 стадии, у 3 человек в анамнезе был инфаркт миокарда, НК на момент обследования у них отсутствовала. У 5 пациентов была диагностирована миокардиодистрофия (кардиомиопатия неуточненной генеза) без НК, у 6 человек — гипертоническая болезнь 2 ст, протекающая с нарушениями ритма сердца по типу суправентрикулярной или желудочковой экстрасистолции. Желудочковая экстрасистолция имела у 29 пациентов, суправентрикулярная экстрасистолция — у 13. Исследование проводилось в условиях стационара.

Для лечения больных использовался пропафенон. Изучали антиаритмическую эффективность препарата и его влияние на качество жизни пациентов. Всем пациентам перед назначением лечения проводились: холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография, ЭКГ покоя и оценка качества жизни. Качество жизни пациентов изучалось при помощи стандартной русской версии общего опросника «SF-36» [24] и специализированного опросника «Жизнь больного с аритмией» [5], а также с помощью анкеты «Индекс качества жизни» [8]. Для изучения психологического статуса больных использовались опросник Бека для определения уровня депрессии и опросник Ч.Д. Спилбергера в адаптации Ю.Л. Ханина — для определения реактивной и личностной тревожности [13,15]. Заполнение анкет осуществлялось до лечения, на фоне лечения и через 12 месяцев наблюдения. Пропафенон назначался в дозе 150 мг 2-3 раза в сутки. Результаты антиаритмической терапии и качество жизни оценивались через 10 дней после лечения. После выписки из стационара 38 больных продолжили прием пропафенона; из них 4 принимали его постоянно в течение 12 месяцев, а 34 — короткими курсами продолжительностью 4-8 недель с перерывами. Через 12

Таблица 1
Среднечасовое число экстрасистол при лечении пропафеноном (n=42)

Период исследования	Среднечасовое число экстрасистол
до лечения	310,83 ± 273,3
на фоне лечения	73,27 ± 97,08
	p < 0,001

месяцев этим 38 больным проводилась повторная оценка качества жизни при помощи выше указанных опросников.

Положительными критериями эффективности антиаритмической терапии считались снижение общего количества экстрасистол на 70% и улучшение качества жизни на основании данных опросников. Результаты исследования обработаны с использованием статистического пакета версии 6,0. Достоверность различий между выборочными средними определялась путем расчета парного t-теста Стьюдента для зависимых переменных [21].

Результаты и обсуждение

На фоне лечения пропафеноном, по данным холтеровского мониторирования, отмечалось уменьшение количества экстрасистол в среднем на 65%. У 67 % наблюдаемых больных количество экстрасистол уменьшилось на 70% и выше. Среднечасовое число экстрасистол до и на фоне терапии, по данным холтеровского мониторирования ЭКГ, приведено в табл. 1.

Из таблицы видно, что при лечении пропафеноном наблюдалось достоверное уменьшение среднечасового числа экстрасистол. Количество желудочковых экстрасистол уменьшилось в среднем на 72,6%,

Таблица 2
Побочные эффекты при лечении пропафеноном

Побочные эффекты	Число больных
Увеличение числа экстрасистол	4 (9,5%)
Тошнота	2 (4,7%)
Головокружение	4 (9,5%)

количество суправентрикулярных экстрасистол – на 56%.

Переносимость больными пропафенона в целом была хорошей. Характер и частота побочных эффектов при лечении пропафеноном представлены в таблице 2.

У 4 пациентов при лечении пропафеноном было отмечено бессимптомное увеличение количества экстрасистол, выявленное при повторном проведении холтеровского мониторирования на 10 день лечения, в связи с чем препарат был отменен. Внекардиальные побочные эффекты (головокружение и тошнота) выявлены у 6 человек; эти проявления наблюдались в первые 3-4 дня приема и постепенно прекратились без отмены или снижения дозы препарата.

У большинства больных с желудочковыми и суправентрикулярными экстрасистолами желаемый эффект был достигнут при лечении пропафеноном в небольшой дозе (300-450 мг в сутки). При длительном (12 месяцев) наблюдении за больными, принимавшими пропафенон, каких-либо побочных действий отмечено не было.

При изучении качества жизни у больных при помощи специального опросника, до назначения лечения, отмечено снижение показателей качества жизни. Основной причиной этого снижения явились

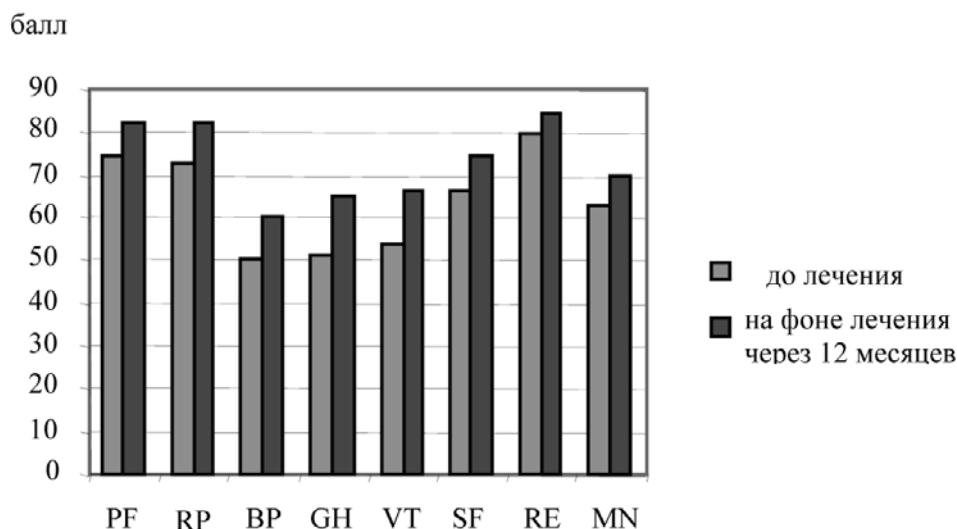


Рис. 2. Показатели качества жизни больных до и на фоне терапии (опросник SF 36).

Примечание: PF - физическое функционирование; RP - ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; BP - интенсивность боли; GH - общее состояние здоровья; VT - жизненная активность; SF – социальное функционирование; RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; MN – психическое здоровье.

Таблица 3

Показатели психического статуса до и на фоне терапии пропафеноном

Показатели психического статуса (баллы)	До лечения	на фоне лечения	через 12 месяцев наблюдения
Личностная тревожность	33,8±3,43	28,4±3,2 (p>0,05)	27,3±5,1 (p>0,05)
Реактивная тревожность	33,9±2,13	28,2±3,2 (p>0,05)	26,4±4,9 (p>0,05)
Депрессия	9,8±5,05	9,3±4,9 (p>0,05)	8,7±4,8 (p>0,05)

связанные с аритмией неприятные субъективные ощущения, в частности — сердцебиение, «перебои», чувство «остановки» или «замирания» сердца.

До лечения качество жизни составляло, в среднем, 12,8 балла, а на фоне лечения через 10 дней — 19,7 баллов, через 12 месяцев — 16,78 баллов (рис. 1). В среднем на фоне терапии отмечено улучшение качества жизни на 4–6 баллов, что указывает на явное положительное влияние лечения. Эти изменения были статистически достоверны. Улучшение качества жизни было связано с уменьшением ощущения перебоев, замирания и остановки сердца, сердцебиения.

Показатели качества жизни по данным опросника SF 36 до лечения и через 12 месяцев наблюдения приведены на рис. 2. Приведенные на рис. 2 данные указывают, что до начала терапии наблюдалось снижение физической активности (PF) в связи с проблемами со здоровьем. Это проявлялось низким объемом физической нагрузки, не обусловленным состоянием здоровья (RP), наличием неприятных субъективных ощущений, физической боли (BP). Отмечалось снижение самооценки уровня здоровья (GH), снижение жизненного тонуса (VT), ограничение социальной активности (SF). Состояние психического здоровья (MN) отражает более высокий уровень тревоги и депрессии, чем у здоровых людей. В то же время психоэмоциональные проблемы не были серьезными. На это указывает отсутствие эмоциональной дезадаптации у больных. Менее всего страдали сфера трудоспособности и психического здоровья; так как, несмотря на имеющийся дискомфорт и ограничение физической активности, большинству больных удавалось сохранить удовлетворительный уровень трудоспособности и психического благополучия. На фоне лечения пропафеноном было отмечено улучшение всех названных показателей, хотя эти изменения были статистически незначимы.

Изменения показателей психического статуса больных при лечении пропафеноном представлены в табл. 3

Из табл. 3 видно, что на фоне терапии отмечалось явное улучшение показателей психологического статуса, однако эти изменения были статистически незначимы. Чем ниже оказывался балл по опросникам Бека и Спилбурга-Ханина, т.е. уменьшалась степень тревоги и депрессии, тем выше был показатель качества жизни по общему и специализированному опросникам. Наличие тревожности у 6 пациентов сочеталось с депрессивным состоянием, что отмечалось у пациентов с частыми экстрасистолами (более 700 в час). У этих больных на фоне лечения отмечалось улучшение состояния. Эти результаты соответствуют данным проведенных ранее исследований по изучению качества жизни при лечении больных с экстрасистолией высоких градаций [10].

Резюмируя изложенное, можно сказать, что улучшение качества жизни на фоне антиаритмической терапии, наблюдалось у лиц, исходно имевших неприятные ощущения, связанные с аритмией. Улучшение произошло практически по всем показателям: уменьшились болевые ощущения, увеличилась физическая активность, улучшилась жизнеспособность, социальная активность, психическое благополучие, пациенты стали выше оценивать общее состояние здоровья.

Выводы

1. Пропафенон является эффективным препаратом для лечения больных с экстрасистолией различного генеза.
2. Пропафенон является безопасным препаратом, что допускает возможность его длительного использования, в том числе у больных с хроническими формами ИБС. Побочные эффекты, требующие отмены препарата, наблюдаются редко.
3. У больных с экстрасистолией на фоне лечения пропафеноном короткими курсами отмечается достоверное улучшение качества жизни (по данным специализированного опросника).

Литература

1. Голицын С. П. Лечение желудочковых аритмий // РМЖ 2005; № 4 с1-10.
2. Добротворская Т.Е., Королева О.Н., Гордина О.В., Мараканова А.В. Клинический опыт применения пропафенона при нарушении ритма у больных ишемической болезнью сердца//Клин. мед. 1996;№ 3 с 51-53.
3. Дошицин В.Л. Лечение больных с желудочковыми аритмиями// РМЖ. 2001; № 3 с 1-12.
4. Коц Я.И., Либис Р.А., Качество жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями// Кардиология. 1993; № 5 с 66-72.
5. Либис Р.А., Прокофьев А.Б., Коц Я.И. Оценка качества жизни у больных с аритмиями//Кардиология. 1998; № 3 с 49-53.
6. Мазур Н.А. Абдалла А. Фармакотерапия аритмий. Москва. Оверлей. 1995: 224с.
7. Недоступ А.В., Благова О.В. Экстрасистолия: этапы лечения// Лечащий врач 2005; № 4 с1-13.
8. Прокофьев А.Б. Качество жизни больных с нарушениями сердечного ритма и его изменения в процессе лечения //Дис. канд. Оренбург. 1998; 172с.
9. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях.- М: Гэотар Медицина 2000;160с.
10. Сыркин А.Л. Шеянов М.В. Гаврильева С.А., Качество жизни у больных с идиопатическими желудочковыми аритмиями высоких градаций / Материалы Российского национального конгресса кардиологов Москва, 7-9 октября 2003; с 358.
11. Сытый В.П., Мрочек А.Г., Захаревский М.А. //3-й, Республиканский съезд кардиологов Беларуси, совместно с Ассоциацией кардиологов СНГ. Минск, 1994; Ч 2. с 265.
12. Фомина И. Г. Нарушения сердечного ритма// Москва. Русский врач 2003; 350с.
13. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера Л. 1976; 40с.
14. Шевченко Н.М. Рациональная кардиология.Москва. Оверлей. 2001; 171с.
15. Beck A.T Ward C.M. et al. Arsh Gen. Psychiatr 1961; v 5 p561-571.
16. CAST II Investigators. Effect of antyarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction.// New Engl. J. Med., 1992; v.327:p227.
17. Epstein A.E.,Bigger J.T., Wyse D.S. et al. Events in the Cardiac Arrhythmia suppression Trial (CAST): Mortality in the entire population enrolled// J. Am. Coll. Cardiol., 1991;v18 p14-19.
18. Goldstein S., Brooks M.M., Ledingham R. et al. Association between ease of suppression of ventricular arrhythmia and survival// Circulation, 1995;v 91p79-83.
19. Harrison D.C. Antiarrhythmic drug classification new science and practical applications// Am.J. Cardiol., 1985; v56 p185-187.
20. Herron D.W.G. Brogden R.N. Propafenone: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties// Drugs 1987; v34 p 617-647.
21. Rein. D.S. Медикаментозное лечение нарушений ритма сердца. Опыт клинического применения антиаритмического препарата (ритмонорма)// Кардиология. 1992; № 6: 215с.
22. Reiffel J. A., Murray K.T. Prystowsky E.N. Propafenone. In: F.M. Messerli (ed) Cardiovascular drug therapy 2-nd Ed.Philadelphia, 1996; 1349-136.
23. Véale D. Mt Comb J.M., Gibson G.J. Propafenone // Lancet, 1990; v 335 p 979-985.
24. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual // The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass.-1994.
25. Zipes D.P. Management of cardiac arrhythmias: Parmacological, electrical and surgical techniques. In: E Braunwald (ed) Heart disease-5th edition. Philadelphia 1997; p 593-639.



Савенков Михаил Петрович

- 1973-1975 — ординатор кафедры
- 1975-1977 — аспирант кафедры
- 1977-1990 — ассистент кафедры
- 1990 — по настоящее время — заведующий кафедрой клинической функциональной диагностики с курсом функциональной диагностики в педиатрии

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ ПАТОЛОГИИ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

Савенков М.П., Иванова С.В.

Российский государственный медицинский университет, кафедра клинической диагностики с курсом функциональной диагностики в педиатрии (зав. — проф. М.П. Савенков), Москва

В 60-х годах прошлого столетия в лекции, посвященной гипертонической болезни, П.Е. Лукомский отмечал, что: «... недавно почти у каждого больного с повышенным артериальным давлением уверенно ставили диагноз гипертонической болезни. Сейчас, когда лучше узнали причины возникновения артериальной гипертонии, мы знаем, что далеко не всегда повышение артериального давления связано с гипертонической болезнью. Есть ряд других заболеваний, при которых может быть повышено артериальное давление». В качестве причин повышения АД рассматривались заболевания почек, коарктация аорты, эндокринная патология и атеросклеротическое поражение сосудов различной локализации [3]. Все эти ситуации вошли в современный перечень так называемых «выявляемых причин» гипертонии, расширенный за счет включения обструктивной уропатии, ночного апноэ, обструктивных заболеваний легких и лекарственного воздействия [1, 11, 12]. Вместе с тем, до настоящего времени продолжает недооцениваться

роль в развитии артериальной гипертензии дегенеративных заболеваний шейного отдела позвоночника, частота которых у больных АГ превышает 60%. Гипертензивная роль изменений в позвоночнике рассматривается в рамках транзиторного синдрома «позвоночной артерии», развивающегося лишь при обострении шейной патологии, лечаемой на практике невропатологом или мануальным терапевтом. По причине недостаточной изученности остеохондроз позвоночника не рассматриваются в качестве патологии, ассоциированной с артериальной гипертензией. Остается также неясным — можно ли с помощью дополнительного воздействия на деформированный позвоночник реально повысить эффективность лечения АГ. Перечисленные вопросы составили основу настоящего исследования.

Всего было обследовано 155 больных эссенциальной гипертензией (АГ) I-II степени и здоровых лиц в возрасте от 25 до 70 лет. У 122 больных артериальная гипертензия сочеталась с сопутствующей патологией

Таблица 1

Показатели СМАД у больных АГ и патологией шейного отдела позвоночника в виде дорсо- и спондилопатии

Показатели			АГ	АГ+ дорсопатия	АГ+ спондило-патия
АД среднее (mm Hg) индекс площади (mm Hg/час)	Сутки	Сист.	143 ± 3,8 529 ± 116	144 ± 4,3 568 ± 119	142 ± 5,3 598 ± 99
		Диаст.	88 ± 2,4 599 ± 104	89 ± 3,1 608 ± 82	87 ± 2,2 621 ± 101
	День	Сист.	151 ± 5,6 376 ± 71	146 ± 2,8 421 ± 63	148 ± 4,3 417 ± 65
		Диаст.	98 ± 2,8 202 ± 29	90 ± 4,4 305 ± 36*	95 ± 2,3 236 ± 21
	Ночь	Сист.	119 ± 8,5 241 ± 42	127 ± 4,9 318 ± 35	123 ± 7,2 252 ± 44
		Диаст.	74 ± 3,2 162 ± 33	85 ± 3,0* 262 ± 27*	83 ± 3,4* 203 ± 38*
Индекс времени (%)		Сист.	80 ± 5,6	73 ± 8,7	76 ± 9,1
		Диаст.	64 ± 7,2	82 ± 8,2*	78 ± 6,7*
Вариабельность АД (сутки)		Сист.	12,7 ± 2,1	16,1 ± 3,2*	14,3 ± 3,4
		Диаст.	10,3 ± 1,8	18,4 ± 2,6*	13,8 ± 2,3
ЧСС (сутки)			83 ± 1,8	72 ± 5,2	78 ± 5,6
Вариабельность ЧСС (сутки)			13,4 ± 2,4	14,3 ± 4,7	16,3 ± 5,2

Обозначения: * - статистически достоверное изменение показателя ($p < 0,05$) относительно такового у больных АГ без патологии позвоночника.

шейного отдела позвоночника в виде доброкачественно протекавшей, без выраженной неврологической симптоматики, дорсопатии (ДП) и спондилопатии (СП), характеризовавшейся деформирующими изменениями суставов, периодическими обострениями заболевания с развитием интенсивного болевого синдрома и очаговой неврологической симптоматики.

У 30 больных АГ с помощью ультразвуковой доплерографии было выявлено наличие стеноза брахиоцефальных сосудов атеросклеротического генеза.

У обследованных больных был применен комплекс функциональных методов исследования, включавший казуальное (ручное) измерение артериального давления, суточное мониторирование артериального давления (СМАД); рентгенографическое исследование шейного отдела позвоночника, дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов (БЦС).

Мониторирование АД осуществлялось с помощью аппаратов «АВРМ» — 04, 02, «Кардиотенз» («Медитех», Венгрия) и BR-102 («Шиллер», Швейцария). Интервалы регистрации АД составляли 15 минут в дневное время и 30 минут в ночное время. Для решения поставленных задач анализировались среднесуточные показатели СМАД и показатели «ситуационного» мониторирования АД (сиМАД), в частности, периодов с фиксированным наклоном шеи (сиМАД-дорсо). Рентгенография шейного отдела позвоночника проводилась в прямой, боковой и косых (поворот тела на 3/4) проекциях, а также при максимальном сгибании и разгибании шеи (функциональные тесты) с целью выявления нестабильности позвоночных сегментов.

Перечисленные функциональные методы исследования были также применены для контроля за эффективностью мануального воздействия на шейный отдел позвоночника (5-7 сеансов постизометрической релаксации мышц с мягким тракционным воздействием на область шеи).

Результаты исследования

Одной из задач исследования явилось изучение особенностей течения артериальной гипертензии в зависимости от наличия и выраженности дегенеративных изменений шейного отдела позвоночника (ШОП). С этой целью у больных с подтвержденной патологией ШОП и наличием АГ было проведено суточное мониторирование АД. Полученные результаты (табл. 1) позволили сделать вывод о том, что традиционный способ оценки СМАД на основе усредненных данных является недостаточно информативным для оценки влияния патологии ШОП на АГ. Была отмечена лишь тенденция к увеличению некоторых показателей СМАД, а также увеличение гипертензивной реакции и повышения вариабельности АД в ночном периоде по мере нарастания дегенеративных изменений позвоночника (табл. 1).

Недостаточная информативность СМАД для диагностики вертеброгенных факторов АГ может быть объяснена многообразием позиционных изменений шеи и наличием других причин повышения АД (физические нагрузки, стрессовые воздействия и др.) в дневное время. В ночное время значение этих факторов уменьшается и увеличивается влияние на АД фиксированной позиции шеи («феномен подушки»).

Для оценки влияния на АД вертеброгенных факторов измерялась реакция со стороны АД на кратковременные наклоны и ротацию шеи (табл.2), а также длительный наклон шеи (табл.3) с помощью ситуационного мониторирования АД.

Кратковременные (3-х минутные) двигательные маневры шеи осуществлялись в положении сидя, без значительного физического усилия, до максимально возможного уровня наклона или ротации. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Статистически достоверные изменения АД при наклоне-ротации шеи начинали проявляться у боль-

Таблица 2

Изменение АД при кратковременном наклоне-ротации шеи

Позиции шеи		Норма	АГ	Дорсопатия	АГ + дорсопатия	АГ + спондилопатия	АГ+ СБС
Δ Ад сис. (мм рт.ст.)							
ротация	Вправо	5,1±0,6	5,8±0,8	6,6±0,8*	13,9±1,6*	15,3±3,1*	20,3±2,5*
	Влево	3,2±0,5	4,9±0,6*	6,4±0,7*	12,4±1,3*	13,3±2,6*	18,3±2,1*
наклон	Вперед	-5,7±-07	1,8±0,4*	5,8±0,7*	9,8±1,1*	12,7±1,5*	10,2±1,2*
	Назад	2,5±0,3	4,2±0,4*	6,2±0,7*	15,2±1,7*	16,8±3,4*	15,2±1,9*
Δ АД диаст. (мм рт.ст.)							
ротация	Вправо	1,3±0,3	3,2±0,4*	4,2±0,5*	7,4±0,8*	8,5±1,7*	10,7±1,2*
	Влево	0,7±0,1	3,5±0,5*	4,5±0,5*	5,3±0,6*	6,4±1,3*	9,6±1,3*
наклон	Вперед	-5,1±0,5	1,0±0,2*	3,2±0,3*	8,2±0,9*	9,6±0,1*	8,9±1,1*
	Назад	5,3±0,6	5,5±0,8	7,5±0,8*	9,6±1,2*	12,2±1,4*	9,8±1,3*

Обозначения: * — достоверное изменение показателя относительно такового у здоровых лиц; серый фон — достоверное изменение показателя относительно такового в соседней группе; ДП — дорсопатия; СП — спондилопатия; СБС — стеноз брахиоцефальных сосудов.

ных с АГ и дорсопатиями без АГ. Выраженность гемодинамической реакции увеличивалась при комбинации АГ с патологией ШОП и была максимальной у больных, имевших стенозы брахиоцефальных сосудов, а также при наклоне головы вперед (табл.2). Выявленные реакции расценивались как следствие дополнительной позиционной окклюзии вертебральных сосудов на фоне шейного остеохондроза и атеросклеротического стеноза брахиоцефальных сосудов.

Для выявления связи между АГ и патологией ШОП был применен оригинальный способ ситуационного мониторингирования АД (сиМАД), т.е. только в те периоды, когда у пациентов в течение достаточно длительного времени шея фиксировалась в определенном положении, в частности, при наклоне вперед («поза напряженного внимания»). Исследование, получившее условное обозначение сиМАД-дорсо, было проведено у 15 больных, профессия которых позволяла достаточно точно отслеживать ситуационные наклоны шеи. Эту группу составили 5 водителей, 5 врачей — стоматологов и 5 программистов, у которых фиксирование наклонного положения шеи происходило в процессе профессиональной деятельности. Эти больные были предупреждены об особенностях сиМАД-дорсо, они более детально отмечали периоды с наклоном головы и, по возможности, следовали просьбе избегать в эти периоды чрезмерных физических и эмоциональных нагрузок. В случае развития таковых (физическая перегрузка, стресс и т.д.), соответствующие эпизоды исключались из анализа.

Продолжительность периодов наклонного положения шеи колебалась от 1,5 до 6 часов (в среднем — 3-4 часа). Наибольшими эти периоды были у стоматологов и водителей — от 2 до 8 часов (в среднем — 4-5 часов). Динамика АД в рамках выделенных периодов с фиксированным наклонным положением шеи (сиМАД-дорсо), представленная в табл. 3, наглядно продемонстрировала нарастание гипертензивной реакции по мере

утяжеления патологии ШОП. В периоды фиксации наклонного положения шеи у больных отмечалось значительное повышение как систолического, так и диастолического АД, наиболее выраженное у больных АГ с СП. Рассчитанный за эти периоды индекс времени показал, что более 90% периода фиксированного положения головы с наклоном вперед у больных с АГ, давление превышало 140/90 мм рт.ст., что превышало почти в 2 раза аналогичный показатель при произвольных нефиксированных положениях шеи. Выраженные различия АД в фиксированном наклонном положении и нефиксированных позах представлены в табл. 3.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при анализе СМАД целесообразно проведение дополнительного анализа данных с учетом двигательных маневров и фиксированных поз головы-шеи (профессиональных или ночных). Полученные данные подтверждают сделанные предположения о тесной взаимосвязи позиционных вертеброгенных нарушений с развитием АГ. Учитывая длительность таких ситуационно фиксированных поз, можно сделать вывод не только о важности, но и об их этиологической роли в возникновении АГ.

Одной из задач исследования явилась оценка возможности коррекции АГ через воздействие на вертебральные механизмы заболевания. Для этих целей был проведен сравнительный анализ показателей СМАД и частоты целевого снижения АД при лечении больных АГ с дорсопатией антигипертензивными препаратами и антигипертензивными средствами в сочетании с мануальным воздействием на область шеи: 5-7 сеансов постизометрической релаксации мышц с мягким тракционным воздействием на шейный отдел позвоночника (табл. 4).

Наибольшая динамика со стороны показателей СМАД и частоты достижения целевого снижения АД была отмечена у больных при применении фармакотерапии с мануальным воздействием (табл.4). Резуль-

Таблица 3

Показатели суточного — дневного (СМАД), ситуационного — при фиксированном наклоне (сиМАД-дорсо) и нефиксированном (сиМАД-контроль) положении шеи у больных АГ с патологией ШОП

Показатели		СМАД (день)	сиМАД-дорсо	Си МАД-контроль
АД среднее (mm Hg)	Сист.	148 ± 4,3/417 ± 65	162 ± 6,8* / 686 ± 63*	131 ± 5,6* / 276 ± 71*
индекс площади (mm Hg/час)	Диаст.	95 ± 2,3/236 ± 21	101 ± 4,4* / 436 ± 36*	84 ± 2,8* / 142 ± 29*
Индекс времени(%)	Сист.	76 ± 9,1	94 ± 8,7*	52 ± 5,6*
	Диаст.	78 ± 6,7	91 ± 8,2*	59 ± 7,2*

Обозначения: * — статистически достоверное изменение показателя ($p < 0,05$) относительно группы «СМАД»; * — статистически достоверное изменение показателя ($p < 0,05$) относительно группы «сиМАД-контроль».

таты исследования показали, что фармакотерапия больных АГ с патологией шейного отдела позвоночника является недостаточно эффективной. Мануальная коррекция вертебральных нарушений приводила к дополнительному антигипертензивному воздействию лишь у больных с умеренно выраженными изменениями в виде дорсопатии. На фоне грубых изменений позвоночника в виде спондилопатии эффект мануальных процедур оказался минимальным и, по всей видимости, отражал необратимый характер морфологических нарушений и вертеброгенной компрессии сосудов. Возможно, что больным АГ со спондилопатией требуется более интенсивное или более продолжительное по времени мануальное воздействие для достижения дополнительного антигипертензивного эффекта.

Обсуждение результатов

Появление новых антигипертензивных препаратов за два последние десятилетия резко снизило интерес к изучению причин артериальной гипертензии, практически узаконило термин «эссенциальной» гипертензии (неясной этиологии) и перевело решение ее многочисленных проблем в область доказательной медицины через многоцентровые исследования отдельных препара-

тов и клинических ситуаций. При условии тщательного отбора больных удалось получать неплохие результаты по частоте достижения целевого уровня снижения АД, улучшению прогноза артериальной гипертензии и достижению органопротективных эффектов. Однако в реальной практике желаемый эффект от лечения больных АГ удается получить далеко не всегда. Несмотря на высокую информированность пациентов, достаточную мотивацию к лечению и прием современных лекарственных средств, снижение АД до целевого уровня, т.е. менее 140/90 мм рт.ст., достигается лишь у 30-40% больных за рубежом и у 7-12% больных — в отечественной практике [5, 6, 12]. Складывающаяся ситуация возрождает интерес к изучению этиологии АГ и более активному применению этиотропной терапии. В этой связи самого пристального внимания заслуживают обнадеживающие результаты применения статинов и хирургических методов лечения церебрально-ишемического варианта гипертензии, успешные попытки коррекции эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудов, и других новых подходов к лечению больных. На этом фоне проблема взаимоотношения артериальной гипертензии с патологией позвоночника, и особенно с его шейной частью, приобретает особое значение. Уже сегодня можно констатировать, что в

Таблица 4

Показатели эффективности лечения больных АГ с дорсопатией антигипертензивными (Фарма) средствами и антигипертензивными в сочетании с мануальным воздействием (Фарма-мануал)

Показатели			До лечения	Терапия	
				Фарма	Фарма— мануал
Суточное мониторирование АД					
АД среднее (mm Hg) индекс площади (mmHg/час)	Сутки	Сист.	158 ± 5,4 /350 ± 32,7	142 ± 4,3 * /189 ± 15,2*	133 ± 4,1 *• /151 ± 10,9*•
		Диаст.	94 ± 2,7 /236 ± 16,3	82 ± 3,9 * /99 ± 11,1 *	83 ± 2,6 * /92 ± 14,3 *
	День	Сист.	161 ± 5,8 /279 ± 13,8	141 ± 2,8 * /88 ± 4,4 *	136 ± 3,1 *• /82 ± 5,0 *
		Диаст.	102 ± 5,6 /246 ± 23,5	84 ± 3,4 * /95 ± 6,3 *	81 ± 2,4 * /88 ± 5,8 *
	Ночь	Сист.	142 ± 8,5 /419 ± 24,6	127 ± 3,1 * /181 ± 19,9*	112 ± 3,8 *• /141 ± 15,6*•
		Диаст.	84 ± 3,2 /156 ± 17,9	75 ± 3,0 * /97 ± 5,1 *	76 ± 2,5 * /83 ± 3,3 *
Индекс времени — сутки	Сист.		68 ± 7,2	39 ± 4,7 *	29 ± 5,2*•
	Диаст.		64 ± 7,2	38 ± 1,5 *	32 ± 3,2*•
Достижение целевого снижения АД					
Частота (%)			-	58	82

Обозначения: статистически достоверное изменение показателя ($p < 0,05$); * — относительно такового до лечения; * — относительно группы Фарма.

связи с резким ограничением двигательной активности населения, изменением питания, неправильным ведением родов, катастрофическим нарастанием деформирующих воздействий на позвоночник, можно говорить о пандемии дегенеративных изменений последнего, которая по распространенности и нарастающему поражению лиц молодого возраста не только конкурирует, но и по ряду показателей опережает основную современную патологию — атеросклероз. Ассоциации между артериальной гипертензией и атеросклерозом детально описаны А.Л. Мясниковым [2]. Вероятно, только отсутствием взаимопонимания между заинтересованными специалистами, наличием методических сложностей и существующими ограниченными возможностями доказательной медицины можно объяснить наличие инертности в решении проблем дегенеративных изменений позвоночника — в том числе, ассоциированных с артериальной гипертензией. Де факто эта связь доказана достаточно давно и описывается в клинической медицине как синдром позвоночной артерии, являющийся проявлением вертебро-базилярной недостаточности [7, 8]. Вместе с тем, считается, что симптоматический характер повышения артериального давления исключает или резко ограничивает участие вертеброгенных механизмов в генезе эссенциальной артериальной гипертензии или гипертонической болезни. По этой причине терапевтами и кардиологами уделяется недостаточное внимание патологии шейного отдела позвоночника. Известно, что и артериальная гипертензия, и остеохондроз шейного отдела позвоночника значительно прогрессирует с возрастом больного, и основная проблема заключается в методической сложности доказательства тесной взаимосвязи этих процессов [4]. Традиционные раздельные способы оценки измерения АД (как ручное, так и автоматизированное при помощи СМАД), а также клинические приемы исследования шеи (пальпация, рентгенография шейного отдела позвоночника) не позволяют раскрыть причинно-следственных взаимоотношений между повышением АД и патологией шейного отдела позвоночника. В

проведенном нами исследовании с помощью новых методических приемов, базировавшихся на ситуационном мониторинговании АД при функциональной наклонно-ротационной нагрузке шейного отдела позвоночника, удалось выявить и количественно определить степень участия вертебральных факторов в повышении АД. Последние, в связи со своей продолжительностью до нескольких часов в сутки, явно вышли за рамки ограниченной синдромальной ситуации, и претендуют на самостоятельную роль в генезе эссенциальной гипертензии в качестве весомого компонента. Особого внимания заслуживают полученные данные о взаимодействии вертебральных и внутрисосудистых атеросклеротических нарушений, усиливающих риск развития выраженной гипертензивной реакции с опасными последствиями. Полученные данные по коррекции вертеброгенных механизмов АГ позволяют определить в качестве перспективных путей применение низкодозовой комбинированной антигипертензивной терапии и мануального воздействия на вертеброгенные механизмы с помощью метода постизометрической миорелаксации с дозированным тракционным воздействием на шейный отдел позвоночника. Оценка эффективности этих методов подлежит дальнейшему исследованию.

Заключение

Наличие у больных с АГ патологии шейного отдела позвоночника в виде дорсо-спондилопатии приводит к увеличению выраженности артериальной гипертензии и снижению эффективности фармакотерапии. Учитывая выявленную связь между артериальной гипертензией и патологией позвоночника, следует отнести вертеброгенные механизмы к разряду ведущих причин стойкого повышения АД и недостаточной эффективности медикаментозной терапии. Ситуационный анализ СМАД с учетом биомеханики позвоночника и применение мануальной постизометрической релаксации мышц с мягким тракционным воздействием на позвоночник повышают эффективность диагностики и лечения АГ.

Литература

1. Второй пересмотр рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2004.-№3.-С.105-120.
2. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. Медицина-Москва- 1965.
3. Лукомский П.Е. Клинические лекции по кардиологии. 1973. Медицина.Москва.
4. Тузлуков А.П., Горбатовская Н.С. О роли шейного остеохондроза в клинике гипертонической болезни // Тер. архив.-1982.-№1.-С.89-9.
5. Чазова И.Е., Беленков Ю.Н. Первое российское национальное многоцентровое исследование — РОСА (Российское исследование Оптимального Снижения Артериального давления) // Артериальная гипертензия.-2003.-Том 9.-№5.
6. Шальнова С.А. Проблемы лечения артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2003.-№3.-С.17-21.
7. Шмидт И.Р. Синдром позвоночной артерии, обусловленный шейным остеохондрозом // Мануальная терапия. 2001. №2. С. 36-47.
8. Юнонин И.Е., Хрусталева О.А., Курапин Е.В., Юнонина Л.В. Артериальная гипертензия и шейный остеохондроз позвоночника: проблемы и решения // Российский кардиологический журнал №4 (42) 2003.-С.78-83.
11. Guidelines Committee . 2003. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J.Hypertension - 2003, vol.21, № 6, p.1011-1053.
12. Seven report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // Hypertension.- 2003, vol.42, p.1206-1052.



Гендлин Геннадий Ефимович

- 1971 — лаборант проблемной научно-исследовательской лаборатории ЦНИЛ при кафедре госпитальной терапии под руководством академика РАМН П.Е.Лукомского
- 1972-1979 — студент 2 МОЛГМИ
- 1979-1981 — ординатор
- 1985 — к.м.н.
- 1998 — д.м.н.
- В настоящее время — профессор кафедры госпитальной терапии №2 л/ф РГМУ (зав. кафедрой профессор Сторожаков Г.И.)

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРОМБОЛИЗИСА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Гендлин Г.Е., Новикова Н.А., Васильева Т.А., Сторожаков Г.И.

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии №2 (зав. — проф. Сторожаков Г.И.), клиническая больница МСЧ №1 АМОЗИЛ

Проблема реваскуляризации у больных острым инфарктом миокарда остаётся в России актуальной, несмотря на стремительное развитие хирургических методов быстрого восстановления инфарктзависимой артерии (ИЗВА). Для многих учреждений России и СНГ основным методом быстрой реваскуляризации в острой фазе инфаркта миокарда остаётся тромболизис. К сожалению, во многих случаях в дальнейшем пациенты не подвергаются хирургическому лечению, поэтому больший интерес вызывает отдалённый эффект тромболизиса. Подобных исследований в России и СНГ немного. Значительно больше изучена эффективность тромболитической тера-

пии (ТЛТ) в сроки непосредственно после острого инфаркта миокарда (ОИМ).

Так, в девяти рандомизированных контролируемых исследованиях, включавших 58 600 больных с ОИМ, показано, что проведение тромболитической терапии позволяет снизить раннюю смертность до 9,6% в сравнении с 11,5% в группе плацебо [1]. Влияние ТЛТ на показатели систолической и диастолической функции изучено на 83 больных с ОИМ с зубцом Q (Q-ОИМ) (79 мужчин и 4 женщины в возрасте от 42 до 76 лет, средний возраст — $58,7 \pm 3,9$ года), поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии в первые сутки от начала заболевания. Авторами

выделены 2 группы пациентов. Кроме того, первая группа была разбита на 2 подгруппы: 1-я А, в которой ТЛТ проводилась в донекротическую фазу ОИМ; 1-я Б, в которой тромболизис проводился в некротическую фазу; пациентам 2-й группы ТЛТ не проводилась. У пациентов, которым тромболизис не проводили, наблюдалось увеличение объемов левого желудочка (ЛЖ): индекс конечного диастолического объема (иКДО) возрастал на 17,9% к концу госпитального периода и на 22,6% через 1 год после перенесенного ОИМ и индекс конечного систолического объема (иКСО) — на 19,9% и 28,0% соответственно в сравнении с исходными данными. Имелись также различия через 12 мес наблюдения между показателями пациентов 1-й А и 1-й Б подгрупп — отмечено большее увеличение иКДО (на 17,1%) и иКСО (на 29,3%) в подгруппе Б, что сопровождалось снижением систолической функции ЛЖ: ФВ (фракция выброса) на 12,6% была меньше таковой у пациентов подгруппы А. Выявлена корреляционная связь между функциональным классом сердечной недостаточности и иКСО ($r = 0,58$; $p < 0,05$), а также между ФК СН и миокардиальным стрессом (МС) ($r = 0,61$; $p < 0,05$); отрицательная корреляционная связь между ФК СН и толщиной межжелудочковой перегородки ($r = -0,52$; $p < 0,05$) и задней стенки левого желудочка ($r = -0,46$; $p < 0,05$); увеличение МС на 22,7% ($p > 0,05$), а также тенденция к ремоделированию ЛЖ с соответствующим увеличением индексов сферичности [2]. Увеличение объема левого желудочка в систолу и диастолу, величины МС могут рассматриваться как неблагоприятный прогностический критерий и достоверно чаще ассоциируется с прогрессированием сердечной недостаточности в отдаленные сроки заболевания [1,2].

При проведении мета-анализа результатов трех рандомизированных клинических исследований, где были использованы различные комбинации тромболитиков, антикоагулянтов и/или антиагрегантов, не было выявлено статистически значимых различий в комбинированном показателе отдаленной смертности и частоты развития инсультов. Эти данные указывают на то, что быстрое начало тромболизиса имеет значительно большее значение, чем выбор тромболитического препарата [1,3,4,5].

В исследовании, проведенном в Институте кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, участвовали 228 больных с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST, поступивших в стационар в среднем через $3,5 \pm 0,1$ часа от момента развития ОИМ. Путем ретроспективного анализа результатов лечения больных с использованием различных схем фибринолитической терапии, после осуществления первичной чрескожной коронарной ангиопластики (ПЧКА) и стентирования ИЗВА получены данные об улучшении результатов тромболизиса при

дополнительном введении прямых антикоагулянтов — нефракционированного гепарина или низкомолекулярного гепарина (НМГ) до начала введения фибринолитика по сравнению с таковыми после ТЛТ без применения гепаринов [6, 7]. Различия были обнаружены также при сравнении частоты развития ранней постинфарктной дилатации полости ЛЖ [8,9,10,11,12,13]. В этих работах показано отсутствие различий между ТЛТ и ПЧКА по влиянию на процессы раннего ремоделирования ЛЖ.

Отдаленные результаты тромболизиса изучены в нескольких крупных исследованиях. Так, в исследовании TIMI I показано, что при проведении эффективного тромболизиса отмечалось снижение смертности через 6 мес по сравнению с группой контроля — 5,6% против 12,5% ($p=0,07$), через 12 мес — 8,1% против 14,8% ($p=0,05$) [14]. Исследование TIMI II показало, что кумулятивная смертность пациентов через 3 года после ОИМ после тромболизиса составила 7,9% против 14,1% в группе контроля, в которой тромболизис не проводился ($p<0,01$) [15]. Еще больший срок наблюдения представлен в GUSTO I, в котором показано, что и через 5 лет после ОИМ смертность среди больных, которым вводились тромболитики, в 3-4 раза ниже, чем среди тех, кому их не назначали ($p < 0,002$) [16]. GISSI I выявило, что различия выживаемости пациентов с ОИМ при проведении тромболизиса и без ТЛТ, выявленные через год, были значимы и через 10 лет ($p=0,02$): было спасено 19 жизней из каждой 1000 [17].

В исследовании GUSTO II показано, что кривые выживаемости Каплана—Мейера зависели от изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) при поступлении в стационар. Наибольшая частота осложнений отмечена у больных с ОИМ с подъемом сегмента ST. Вместе с тем через 6 мес смертность больных, госпитализированных с депрессией сегмента ST на ЭКГ, превышала смертность тех, у которых при поступлении в клинику отмечалась элевация сегмента ST. Установлено, что чем раньше относительно развития симптомов ОИМ начата ТЛТ, тем больше его эффективность. За каждый час отсрочки тромболизиса снижение абсолютного риска (САР) смертности уменьшается на 0,16% (при начале ТЛТ в первые 6 ч от начала заболевания САР = 3%; в первые 7—12 ч САР = 2%) [18].

Нами поставлена задача: на собственном контингенте больных с ОИМ исследовать отдаленные результаты тромболизиса, определить предикторы благоприятного прогноза в группе пациентов, получавших лечение стрептокиназой.

Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование 217 больных с ОИМ (170 мужчин и 47 женщин), получавших ТЛТ стрептокиназой, поступивших в стационар

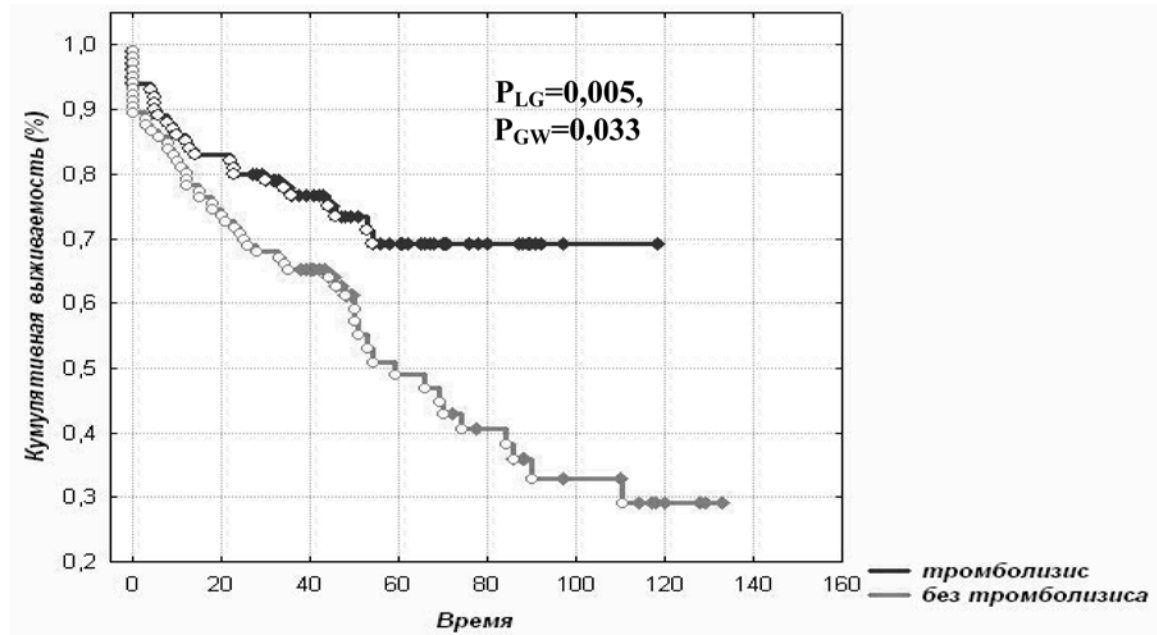


Рис 1. Кумулятивная выживаемость пациентов с тромблизисом и без тромблизиса.

с 1992 по 2002 гг. Средний возраст мужчин составил $56,5 \pm 26,5$ лет, женщин — $66,3 \pm 22,7$ лет ($p < 0,001$); более половины больных были старше 60 лет. Передний ОИМ был диагностирован у 134 пациентов, нижний — у 83. Тромблизис стрептокиназой был проведен 105 пациентам (88 мужчинам и 17 женщинам). После анализа данных историй болезни и ЭКГ с помощью телефонного опроса была выяснена судьба всех пациентов — полностью известна судьба 213 больных, еще 4 человек — до последних 2-х лет исследуемого срока. К концу наблюдения от сердечно-сосудистых причин умерло 75 человек, из них 18 — в стационаре; 6 пациентов умерли от злокачественных заболеваний, они были включены в статистический анализ как дожившие до даты своей смерти. При опросе выяснялось также, переносил ли пациент повторный ОИМ.

Кроме изучения выживаемости, нас интересовали предикторы положительного прогноза. В качестве последних изучены двухчасовая динамика сегмента ST в отведениях с элевацией, предотвращение развития Q-инфаркта, значение ФВ.

При статистическом анализе учитывалось распределение данных — при правильном распределении в сравнительном анализе использовались параметрические критерии Стьюдента, а сами данные представлялись в виде средних величин $\pm$ квадратичное отклонение, при неправильном — непараметрические — Манна-Уитни (P_{MW}), а данные представлялись в виде медианы и минимальной и максимальной величины. Для оценки выживаемости в монофакторном анализе использовалось построение Каплана-Мейера, при оценке статистической значимости применялись лог-ранговый критерий (P_{LG}) и критерий Геха-

на-Вилкоксона (P_{GW}). Статистический анализ проводился с помощью статистических таблиц программы «Статистика 6».

Результаты и обсуждение

При разделении всех обследованных больных на две группы — с проведенным тромблизисом и без ТЛТ (рис. 1) оказалось, что кумулятивная выживаемость пациентов, которым в остром периоде ОИМ была проведена ТЛТ, была достоверно выше. Обращает на себя внимание, что высокую статистическую значимость показал лишь лог-ранговый, более чувствительный критерий, в то время как критерий Гехана-Вилкоксона показал более низкую достоверность. Интересно, что кривые кумулятивной выживаемости начинают расходиться в сроки около 1 года. Последнее, по-видимому, связано с поздним восстановлением жизнеспособного миокарда.

При изучении выживаемости отдельных групп больных из обследованного нами контингента оказалось, что кумулятивная выживаемость женщин, перенесших ОИМ достоверно ниже, чем мужчин ($P_{LG}=0,022$, $P_{GW}=0,014$). Однако, при сравнении пациентов мужского и женского пола оказалось, что возраст 47 женщин был значимо выше 68 лет (42 — 87) против 57 лет (30 — 86) в группе 170 мужчин ($P_{MW}=0,01$). После выведения из группы мужчин больных моложе 42 лет возраст сравнялся, а статистическая значимость различий в выживаемости мужчин и женщин, перенесших ОИМ, осталась той же. Это говорит о том, что выживаемость женщин ниже, независимо от возраста.

Кроме того, нас интересовала выживаемость в

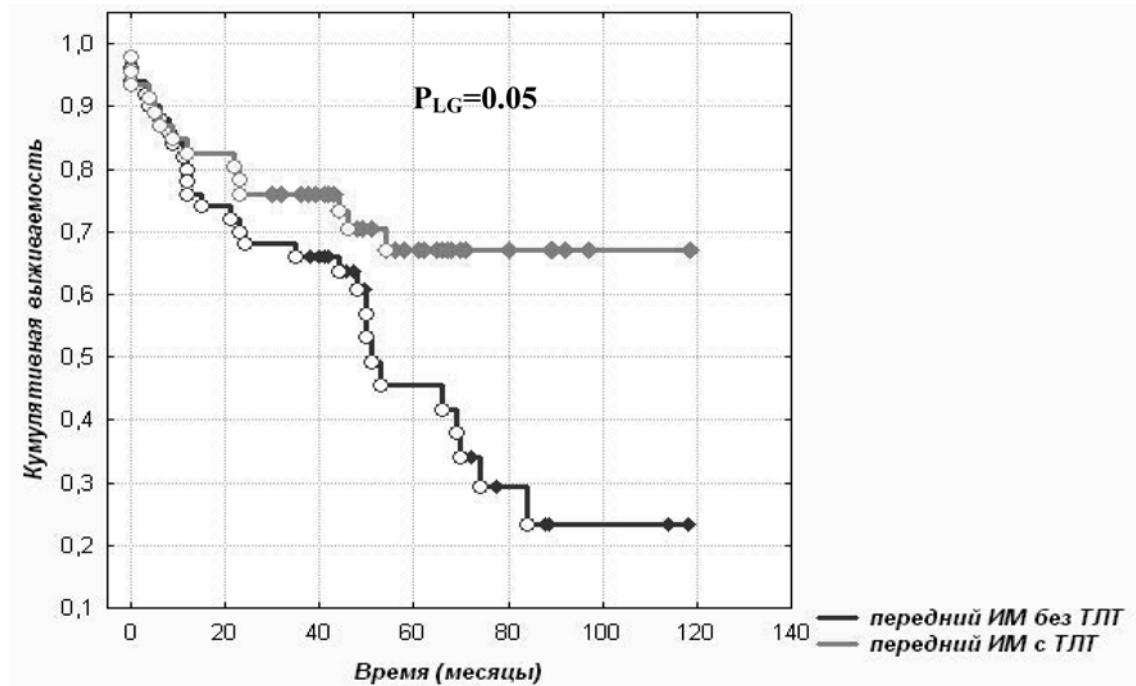


Рис 2. Кумулятивная выживаемость пациентов мужского пола, перенесших передний ОИМ, с ТЛТ и без ТЛТ.

группах больных с различной локализацией инфаркта. Кумулятивная выживаемость больных с ОИМ передней локализации была хуже, что соответствует общепринятым взглядам ($P_{LG}=0,004$; $P_{GW}=0,004$). Эти данные показали, что долгосрочный эффект ТЛТ должен изучаться отдельно в различных группах пациентов: в группах мужчин и женщин с ОИМ передней и задней локализации.

Оказалось, что наиболее явное и статистически значимое расхождение кривых Каплана-Мейера наблюдалось именно в группе мужчин с передней локализацией ОИМ (рис. 2). Интересно, что при задней (нижней) локализации у мужчин имелаась только тенденция к расхождению кривых кумулятивной выживаемости, тогда как у женщин при ОИМ нижней локализации они не расходились вовсе. В то же время в группе женщин с инфарктом передней локализации ТЛТ приводила к повышению выживаемости с различием, близким к статистически значимому ($P_{LG} < 0,07$). Таким образом, основной эффект ТЛТ стрептокиназой оказывала при передней локализации инфаркта миокарда. Поэтому объединении данных мужчин и женщин, перенесших передний ОИМ, кривые выживаемости были аналогичны таковым на рис. 2 с более высоким уровнем статистической значимости ($P_{LG}=0,019$).

Попытка выявить предикторы положительного и отрицательного прогноза показала, что скорость возврата сегмента ST к изолинии не оказывает влияния на отдаленную постинфарктную выживаемость. Также слабо на нее влияло и предотвращение развития Q-ОИМ — имелось только небольшое недостоверное расхождение кривых выживаемости. Возможно, что при введении в исследование большего числа больных эта разница стала бы достоверной.

При изучении эхокардиографических показателей у умерших и выживших за 10 лет пациентов, перенесших ОИМ, выявлены высокодостоверные различия в величине ФВ. Оказалось, что фракция выброса погибших после инфаркта миокарда пациентов была более, чем на 10% ниже ($P_{MW} < 0,002$). При проведении монофакторного многогруппового анализа было показано, что десятилетняя выживаемость пациентов после ОИМ, получивших ТЛТ, достоверно зависит от величины ФВЛЖ, при этом границей этого показателя явилась фракция изгнания, равная 45%; выживаемость больных после тромболизиса с ФВ выше этого уровня была статистически значимо выше, чем у пациентов с ФВ меньше 45% ($P_{LG} < 0,0004$, $P_{GW} < 0,0003$). Оказалось, что именно сохраненная ФВ левого желудоч-

Таблица 1

Фракция выброса (в %) у выживших и умерших после ОИМ больных

	n	Медиана	Минимум	Максимум
Выжившие	102	54,0	25,2	81,7
Умершие	46	43,4	20,0	71,8
$P_{MW} <$		0,002		

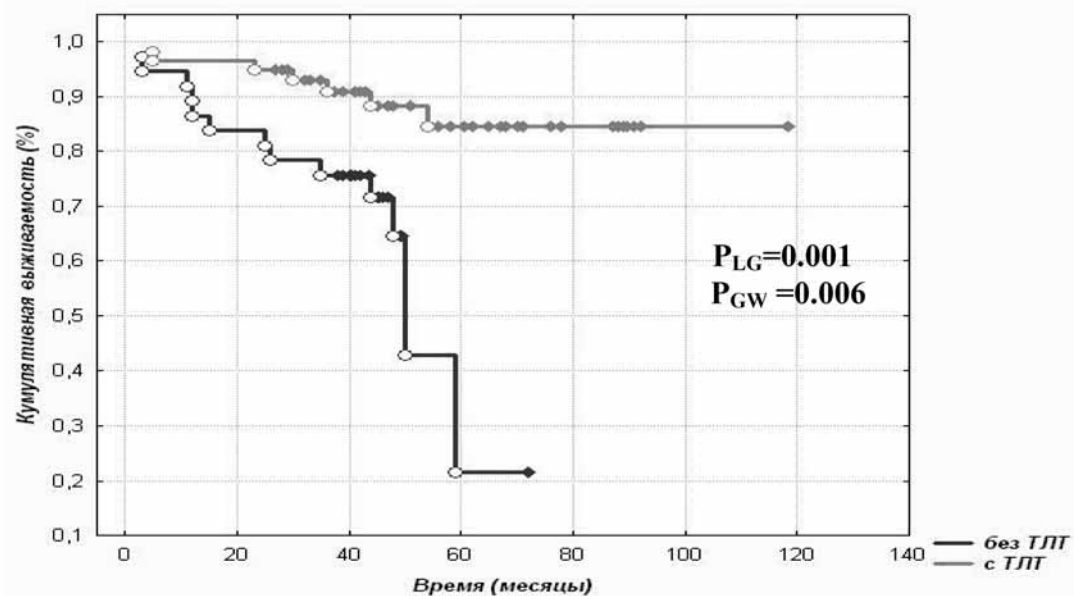


Рис 3. Кумулятивная выживаемость больных с и без ТЛТ с ФВ больше 45%.

ка сердца является наиболее сильным предиктором отдаленной выживаемости после проведенной ТЛТ.

Еще более показательным были результаты сравнения отдаленного эффекта тромболизиса в группах пациентов с ФВЛЖ выше и ниже 45%. Оказалось, что у больных с фракцией изгнания ЛЖ более 45%, проведение ТЛТ статистически значительно повышает десяти-

летнюю выживаемость в сравнении с пациентами с такой же ФВ (рис. 3).

Интересно, что кривые Каплана-Мейера больных, у которых после ТЛТ фракция изгнания осталась меньше 45% и пациентов с такой же ФВ после инфаркта миокарда, которым тромболизис не проводился, практически не расходились (рис. 4).

Нами также изучался суммарный показатель, наз-

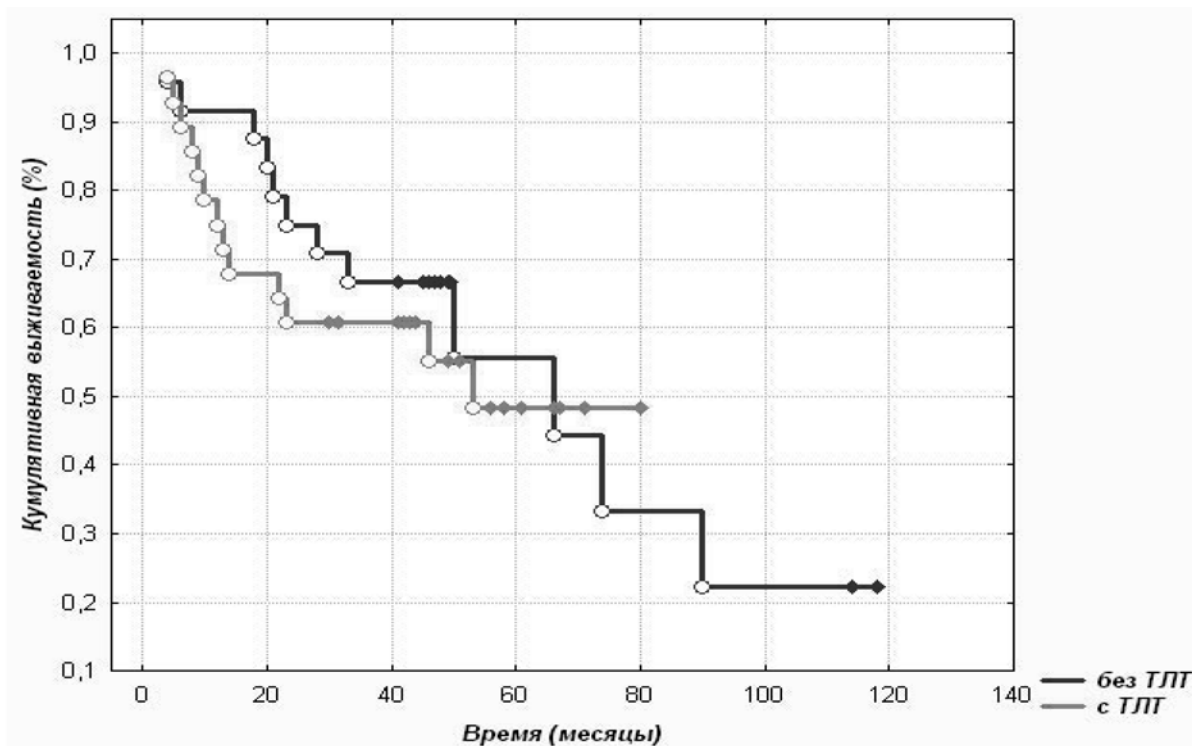


Рис 4. Кумулятивная выживаемость больных с и без ТЛТ с ФВ меньше 45%.

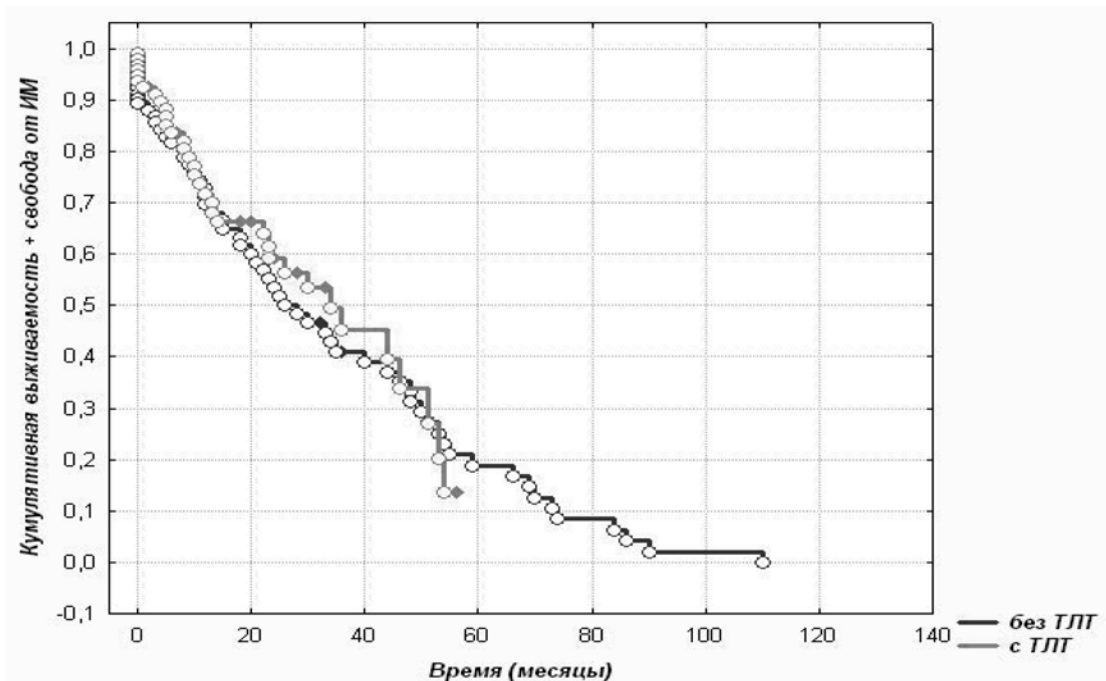


Рис 5. Кумулятивная выживаемость и свобода от повторного ОИМ больных с и без ТЛТ.

ванный «кумулятивная выживаемость + свобода от повторного инфаркта миокарда», с помощью которого сравнивалась возможность пациентов дожить до определенного срока без смертельных сердечно-сосудистых событий или без нефатального инфаркта миокарда. Из рис. 5 становится понятно, что лечение стрептокиназой больных ОИМ не улучшает этот показатель во всей популяции обследованных нами па-

циентов. Это, к сожалению, также говорит о том, что число повторных инфарктов за десять лет было больше в группе пациентов, получивших лечение ТЛТ.

В то же время проведение многогруппового монофакторного анализа показало, что фактором хорошего прогноза остается высокая ФВ. У пациентов (и мужского, и женского пола), у которых фракция изгнания ЛЖ была больше 60%, кривые Каплана-Мей-

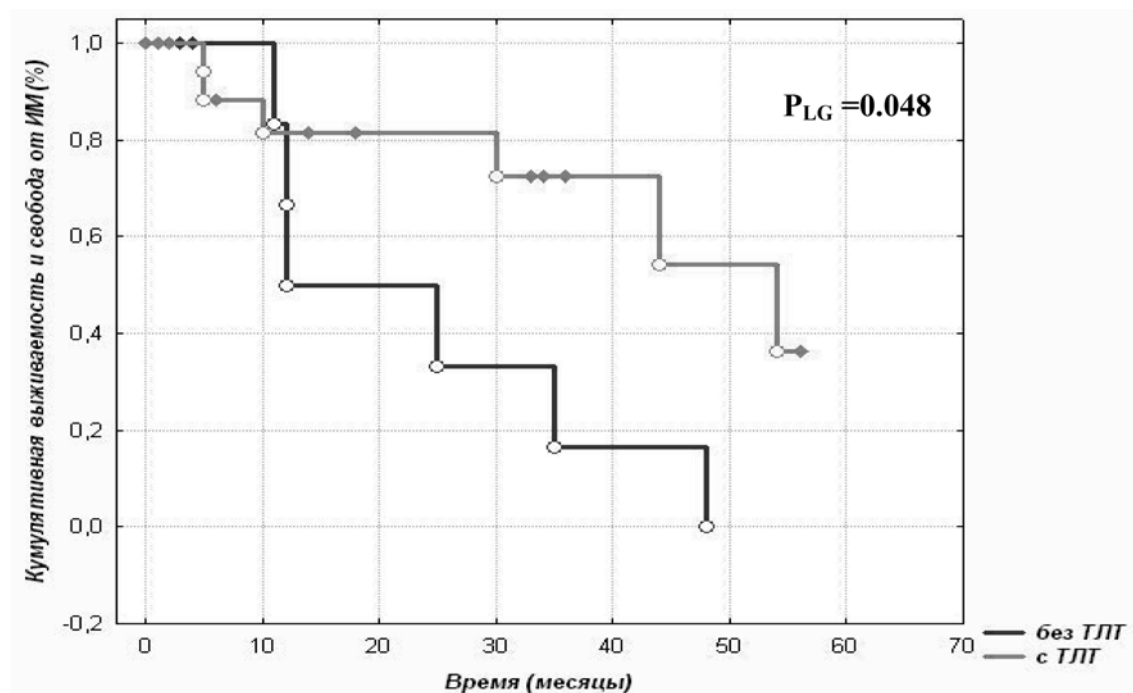


Рис 6. Кумулятивная выживаемость и свобода от повторного ОИМ больных с и без ТЛТ и ФВ больше 60%.

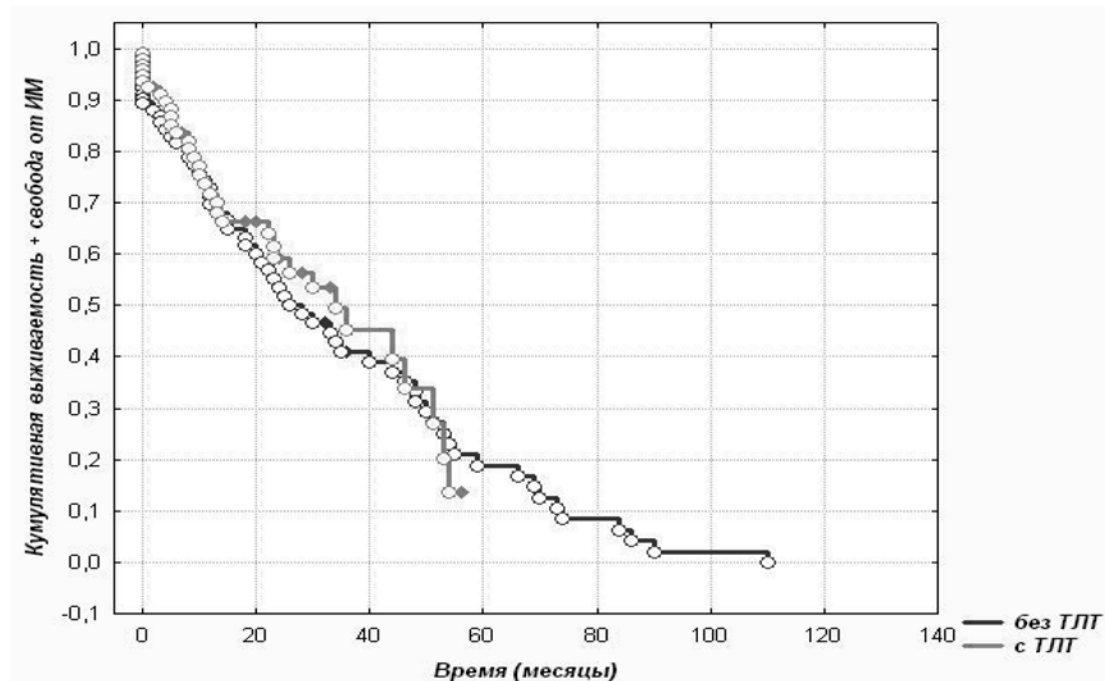


Рис 7. Кумулятивная выживаемость и свобода от повторного ОИМ больных с и без ТЛТ и ФВ меньше 45%.

ра, характеризующие кумулятивную выживаемость и отсутствие нефатального ОИМ, статистически значимо расходились, хотя бы по одному критерию (рис. 6).

Показательно, что у пациентов, у которых, несмотря на проведенную ТЛТ, осталась низкая фракция изгнания, описываемый показатель был даже статистически значимо хуже, чем у больных, у которых ФВ была ниже 45% и которым не проводился тромболизис (рис. 7).

Таким образом, нами показано, что тромболизис, проведенный с помощью стрептазы, оказывает определенное положительное действие и в отдаленном постинфарктном периоде. Этот эффект, в основном, проявляется в увеличении продолжительности жизни, но не предотвращает повторный ОИМ. Тем не менее, за 10 лет после ОИМ умерло 25% пациентов, получавших лечение стрептазой, в то время как без ТЛТ в отдаленном периоде погибло 47,2%, т.е. почти в два раза больше. Это говорит о том, что без хирургической реваскуляризации тромболизис спасает от смерти значительную часть пациентов. В то же время, наличие большого количества инфарктов после тромболизиса, плохой прогноз больных с низкой

фракцией выброса ЛЖ делает необходимым проведение хирургической реваскуляризации таким пациентам. Мы полагаем, что, несмотря на относительно небольшой обследованный контингент, длительность исследования делает наши выводы достаточно достоверными.

Выводы

1. Проведение тромболизиса достоверно увеличивает отдаленную (десятилетнюю) выживаемость пациентов с ОИМ.
2. Эффект тромболизиса наиболее выражен в популяции мужчин с передним ОИМ.
3. Наиболее благоприятным фактором повышения десятилетней выживаемости после проведения тромболизиса при ОИМ является ФВЛЖ > 45%, а выживаемости и свободы от повторного инфаркта — ФВЛЖ > 60%.
4. Прогноз после проведенного тромболизиса наиболее плохой у пациентов с ФИ < 45%; и хуже прогноза пациентов с ФИ < 45%, которым тромболизис не проводился.

Литература

1. Крыжановский В. А. Тромболизис при инфаркте миокарда // Кардиология, 2001, Т. 41, № 6, С 67 – 79.
2. Васюк Ю.А. Возможности и ограничения эхокардиографического исследования в оценке ремоделирования левого желудочка при ХСН // Сердечная недостаточность, 2003, Т. 7, № 2, С 107 – 110.
3. Brener S.J., Vrobel T.R., Lopez J.F. et al. INTRO AMI: marked enhancement of arterial patency with eptifibatide and low dose TPA in acute myocardial infarction (Abstr.) // Circulation. – 1999 – Vol. 100 (Suppl. I) – P. 649.
4. Gilon D., Leitersdorf I., Gotsman M.S. et al. Reduction of congestive heart failure symptoms by very early fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: a long term follow up // Am. Heart J. – 2000. – Vol. 139. – P. 1096 – 1100.
5. Руда М.Я. Что нужно знать практическому врачу о тромболитической терапии при инфаркте миокарда // Сердце, 2002, № 1, С 9 – 12.
6. Пархоменко А.Н., Соколов Ю.Н., Иркин О.И и др. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST: новые возможности восстановления коронарной и тканевой перфузии / Сб.

- Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, Киев, 2003, 15 - 19.
7. Collins R., Peto R., Baigent B.M. et al. Aspirin, heparin and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* - 1997. - Vol. 336 - P. 847 - 860.
 8. Рябова Т.Р., Рябов В.В., Соколов А.А. и др. Роль раннего ремоделирования левого желудочка в формировании хронической сердечной недостаточности у больных с острым передним инфарктом миокарда // *Сердечная недостаточность*, 2003, № 3, С. 130 -133.
 9. Cerisano G., Bolognese L., Carrabba N. et al. Doppler Derived Mitral Deceleration Time an early strong predictor of left ventricular remodeling after reperfused anterior acute myocardial infarction // *Circulation*.— 1999.— Vol. 99.—P. 230—236.
 10. Gabsboll N., Torp Pedersen C., Hoilund Carlsen P.F. Inhospital heart failure, first year ventricular dilatation and 10 year survival after acute myocardial infarction // *Eur. J. Heart Fail.*— 2001.— Vol. 3.— P. 91—96.
 11. Sanchis J., Bodf V., Insa L.D. et al. Predictor of early and late left ventricular remodeling after acute myocardial infarction // *Clin. Cardiol.*— 1999.— Vol. 22.— P. 581—586.
 12. Sakai Y., Tsunoda K., Ishibashi I. et al. Time course of left ventricular remodeling after myocardial infarction. A two dimensional echocardiographic study // *Jpn. Circ. J.*—2000.— Vol. 64.— P.421—429.
 13. Князькова И.И. Влияние системного тромболиза на постинфарктное ремоделирование левого желудочка // Харьковский государственный медицинский университет, 2001, С 15 - 19.
 14. Rao AK, Pratt C, Berke A. et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial—phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase // *Am. Heart. J.* 1998 Jan.;135(1):29-37.
 15. Tracy RP, Kleiman NS, Thompson B. et al. Relation of coagulation parameters to patency and recurrent ischemia in the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase II Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988 Jan.;11(1):1-11.
 16. Montgomery H., Speechley-Dick M.E. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* 1993; 329:673 - 82.
 17. GISSI-I (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction) // *Lancet* 1986: 397—402.
 18. Topol E.J., Schmaier A.H. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb Investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* 1996; 335:775 - 82.

Остроумов Евгений Николаевич

- 1972-1975 — лаборант
- 1984 — к.м.н.
- 1992 — д.м.н.
- В настоящее время — ведущий научный сотрудник ФГУ НИИ трансплантологии и искусственных органов Росздрава

ВОЗМОЖНОСТЬ УЛУЧШЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

Остроумов Е.Н., Честухин В.В., Миرونков Б.Л., Покатилов А.А., Миرونков А.Б.
НИИ трансплантологии и искусственных органов, Москва

Резюме

Целью данного исследования было оценить эффект коронарной ангиопластики у больных ишемической кардиомиопатией (ИКМП) с помощью синхронизированной с ЭКГ перфузионной однофотонной компьютерной томографии (ОЭКТ). В исследование включено 20 больных ИКМП. Основным клиническим проявлением заболевания у всех больных была одышка. Функциональный класс сердечной недостаточности (СН) по NYHA составил $3,2 \pm 0,5$. Всем больным выполняли ОЭКТ до ангиопластики и в пределах 7 дней после ее проведения. Первым эффектом ангиопластики стало исчезновение или уменьшение одышки, отмеченное у большинства больных. Эти изменения нашли логическое продолжение в улучшении функционального состояния больных (НК по NYHA $3,2 \pm 0,5$ против $1,7 \pm 0,5$; $p=0,007$) и снижении давления в легочной артерии (ДЛА 44 ± 12 против 33 ± 7 мм рт. ст.; $p=0,03$). Рост параметров позднего наполнения левого желудочка (ЛЖ) по результатам ОЭКТ заставляет думать, что положительные изменения клинического состояния на первом этапе после реваскуляризации произошли за счет увеличения податливости миокарда ЛЖ. При этом улучшение клинического состояния больных ИКМП зависело не от полноты реваскуляризации, а от количества исходно функционирующего миокарда ЛЖ.

Ключевые слова: ишемическая кардиомиопатия, коронарная ангиопластика, перфузионная компьютерная томография.

Реперфузия миокарда в кратчайшие сроки является мечтой каждого кардиолога [1]. Но как же быть в случаях, когда время ушло, а проходимость артерии, кровоснабжающей инфарктированный миокард, остается нарушенной? Первые опыты поздней (более 3 недель) реканализации, связанной с зоной инфаркта окклюзированной коронарной артерии, показали, что обратное ремоделирование левого желудочка связано с наличием жизнеспособного миокарда в зоне инфаркта [2].

Как же быть больным ишемической кардиомиопатией (ИКМП), которых часто относят в группу «не подлежащих хирургическому лечению» и планируют на трансплантацию сердца, либо на другие виды экспериментальной терапии [3]? Возможна ли реваскуляризация им в более поздние сроки? Каков механизм возможных улучшений, и в какой стадии развития заболевания еще можно надеяться хотя бы на кратковременный успех? Для того чтобы попытаться ответить на эти вопросы желательно использовать метод, позволяющий оценить одновременно и кровоснабжение, и функцию миокарда. Сегодня таким методом может стать синхронизированная с ЭКГ перфузионная однофотонная компьютерная томография (синх ОЭКТ),

которую мы использовали для исследования больных ИКМП, находящихся в листе ожидания на трансплантацию сердца. Всем им была выполнена синх ОЭКТ до и после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА).

Материал и методы

В исследование включено 20 больных ИБС. У всех больных по результатам коронарографии было трехсосудистое поражение эпикардального отдела коронарного русла, у 80% из них была выявлена окклюзия не менее одной из трех магистральных артерий. В прошлом каждый перенес не менее одного крупноочагового, Q-образующего инфаркта миокарда. При вентрикулографии у всех больных выявлен диффузный гипокинез стенок миокарда ЛЖ с участками акинеза и дискинеза.

Основным клиническим проявлением заболевания у всех больных была одышка (функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA $3,2 \pm 0,5$). Стенокардия была относительно менее выражена (функциональный класс стенокардии — $2,7 \pm 0,9$). Все больные были поставлены в очередь ожидающих трансплантацию сердца.

Таблица 1

**Изменение показателей функционального состояния больных, перфузии
и функции миокарда сразу после ангиопластики и через 6-9 месяцев**

	Клинически НК по NYHA	Инвазивно ДЛА мм рт. ст.	Перфузионная ОЭКТ (QGS)			
			МСН2 мл/сек	КДО мл	КСО мл	ФВ%
До ЧТКА	3,2±0,5	44±12	36±51	285±75	209±67	27±10
после	1,7±65	33±7	80±69	258±76	194±70	26±10
p=	*0,007	*0,03	*0,03	0,28	0,51	0,74
До/9 мес			82±58	285±95	211±83	27±8
p=			0,09	0,98	0,95	0,91
после/9 мес			82±58	285±95	211±83	27±8
p=			0,94	0,52	0,74	0,79

Обозначения: ЧТКА – ангиопластика, ДЛА – давление в легочной артерии, МСН2 – максимальная скорость наполнения за вторую половину диастолы; в скобках – аббревиатура программы обработки результатов ОЭКТ, КДО – объем в конечную диастолу, КСО – объем в конечную систолу, ФВ – фракция выброса; * – p<0,05.

Катетеризация и коронарография (Axion Artis Siemens; Integris 5000H Philips) выполнялись по методике Judkins, с использованием рентгеноконтрастного, йодсодержащего неионного низкоосмолярного средства «Омнипак – 350» фирмы «Никомед» Норвегия. Правую бедренную артерию катетеризировали по методу Сельдингера (катетеры Judkins для ретроградной катетеризации ЛЖ).

Исследования внутрисердечной гемодинамики включали в себя ретроградную катетеризацию правых и левых отделов сердца с регистрацией кривых внутриполостного давления. Селективная полипроекционная коронарография выполнялась также по методике Judkins.

Классификацию коронарных артерий и их ветвей, а также разделение артерий на сегменты производили в соответствии со схемой Американской ассоциации кардиохирургов. При этом выделялись следующие артерии: ствол левой коронарной артерии (ЛКА), передняя межжелудочковая артерия (ПМЖА) с отходящими от нее диагональными ветвями (ДВ), огибающая артерия (ОА) с отходящими от нее ветвью тупого края

(ВТК) и заднебоковыми ветвями (ЗБВ), правая коронарная артерия (ПКА) с ветвью острого края (ВОК), задней межжелудочковой ветвью (ЗМЖВ) и заднебоковой ветвью (ЗБВ). Для уточнения локализации поражений артерии делились на три сегмента: проксимальный, средний и дистальный. Степень сужения артерии выражалась в процентах.

Чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику выполняли бедренным доступом, с использованием стандартных доз гепарина и стентированием артерий, преимущественно стентами с лекарственным покрытием.

Однофотонную Эмиссионную Компьютерную Томографию (ОЭКТ) выполняли на двухдетекторном томографе E.CAM фирмы «SIEMENS» через 15 минут после внутривенного введения 740 МБк ^{99m}Tc-тетрофосмина. Детекторы, оснащенные параллельными коллиматорами, располагали под углом 90° со стартовым углом 45° и последующей ротацией во время регистрации изображений на 90°. Информацию регистрировали в матрицу 64x64 с количеством «шагов» =32. На каждый шаг – 35 сек. При синхронизации в каждом

Таблица 2

**Изменение показателей перфузионной томосцинтиграфии в зависимости
от объема выполненной реваскуляризации больным ишемической кардиомиопатией**

	НК по NYHA	Кол-во оккл. КА	Индекс гипокинеза	МСИ	МСН1/3	Индекс сферичности на нитрг.	МСН2	ФВ ЛЖ (нит)	Изменение КДО на нитрг.	Изменение КСО на нитрг.
п до	3,3±1,2	0,66±0,7	47±10	387±112	211±63	0,70±0,04	21±49	22±6	14±38	22±35
п после	1,8±0,9		46±11	283±71	143±58	0,70±0,05	17±48	20±4	35±56	26±23
нп до	3±0,6	1,36±0,5	32±17	376±92	209±84	0,74±0,04	36±51	31±8	-17±107	-7±62
нп после	1,6±0,5		34±14	293±92	180±107	0,77±0,05	93±81	29±7	-62±121	-34±68
*Достоверное различие при p<0,05										
п/нп до	0,677	*0,026	*0,0286	0,8	0,9	0,06	0,53	*0,03	0,4	0,23
п/нп после	0,8		0,07	0,78	0,36	*0,04	*0,041	*0,012	*0,035	*0,019
п до/после	0,13		0,8	*0,037	*0,033	0,97	0,87	0,35	0,39	0,78
нп до/после	*0,0027		0,72	0,06	0,51	0,35	0,11	0,64	0,38	0,36

Обозначения: п – группа с полной реваскуляризацией, нп – группа с неполной реваскуляризацией, до – до реваскуляризации, после – после реваскуляризации; функциональный класс недостаточности кровообращения – НК по NYHA, кол-во оккл. КА – количество окклюзированных коронарных артерий.

цикле выделяли 16 кадров (фраммов). Сбор информации, ее обработку осуществляли с использованием стандартного пакета программ te.soft. При обработке результатов Синх ОЭКТ использовали применяемые сегодня во всем мире программы ECTB, QGS, 4D-M. При сегментарной оценке индексов (score) нарушений перфузии, систолического утолщения (wall thickening) и движения стенки — гипокинеза (wall motion) использовали 17-сегментарную модель с градацией от 0 — норма, до 4 — максимальное нарушение (пятибалльная система). Исследования проводили в покое и после сублингвального приема нитроглицерина. Всем больным выполняли исследования до ангиопластики, повторно — в пределах 7 дней после ангиопластики и 10 больным — через 9 месяцев.

Статистический анализ проводили методами параметрической статистики с помощью программы Microsoft Excel. Рассчитывали средние арифметические величины показателей (М), средние частоты (Р) и среднее квадратичное отклонение (δ). Достоверность отличий оценивали по t-критерию Стьюдента. Отличия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе результатов ангиопластики, наряду с фракцией выброса, конечно-диастолического и конечно-систолического объемов, мы выделили лишь те показатели, изменение которых было подтверждено статистически.

Первым эффектом ангиопластики стало исчезновение или уменьшение одышки, отмеченное у большинства больных. Эти изменения нашли логическое продолжение в улучшении функционального состояния больных (НК по NYHA $3,2 \pm 0,5$ против $1,7 \pm 0,5$; $p = 0,0007$) и снижении давления в легочной артерии (ДЛА 44 ± 12 против 33 ± 7 мм рт. ст.; $p = 0,03$).

Если уменьшение функционального класса и снижение давления в легочной артерии являются очевидным доказательством эффективности ангиопластики у наших больных, то изменения показателей перфузионной синх ОЭКТ выглядят не столь однозначными. Рост параметров позднего наполнения заставляет думать, что положительные изменения клинического состояния больных ИКМП на первом этапе после реваскуляризации произошли за счет увеличения его податливости. Однако отчетливых изменений в объемах, фракции выброса и скоростных параметрах изгнания левого желудочка мы не отметили. Поэтому говорить о восстановлении систолической функции миокарда у наших больных, согласно полученным результатам, нет оснований.

Может быть, такие результаты связаны с особенностями реваскуляризации? В самом деле, не всем больным удалось выполнить полную реваскуляризацию миокарда. Для ответа на этот вопрос мы раздели-

ли результаты исследования больных, которым удалось выполнить полную реваскуляризацию, и больных, которым реваскуляризацию выполнили лишь частично.

При разделении на группы в зависимости от полноты реваскуляризации, показатель поздней фазы наполнения, МСН2, увеличивается только у больных с неполной реваскуляризацией и его разница с таким же показателем противоположной группы после реваскуляризации становится достоверной (93 ± 81 против 17 ± 48 ; $p = 0,041$). То же самое происходит с показателем сферичности. Левый желудочек становится менее шарообразным у больных с неполной реваскуляризацией ($0,77 \pm 0,05$ против $0,70 \pm 0,05$; $p = 0,04$). Объемы левого желудочка в ответ на прием нитроглицерина также уменьшаются только в группе с неполной реваскуляризацией (-62 ± 121 против 35 ± 56 мл; $p = 0,035$ и -34 ± 68 против 26 ± 23 мл; $p = 0,019$). Тогда как исходные различия в величине ФВ ЛЖ при приеме нитроглицерина ($22 \pm 6\%$ против $31 \pm 8\%$; $p = 0,03$), остаются и после реваскуляризации ($20 \pm 4\%$ против $29 \pm 7\%$; $p = 0,012$).

Но почему же изменения происходят в группе больных с неполной реваскуляризацией? Из табл. 2 видно, что эти две группы отличались, прежде всего, количеством исходно окклюзированных коронарных артерий. Исходно окклюзированных коронарных артерий неожиданно оказалось вдвое больше в группе с неполной реваскуляризацией. Эта случайность может объяснить неполноту реваскуляризации, но не может объяснить явно положительное ее влияние на функцию миокарда. Однако, размеры исходного гипокинеза из соседнего столбца в группе с неполной реваскуляризацией достоверно меньше. Значит, исходно функционировавшего миокарда здесь было больше. Вот это уже позволяет объяснить успешное влияние реваскуляризации на функцию миокарда у больных с исходно большим количеством функционирующего миокарда.

Мы использовали модель с 17 сегментами и пятибалльную шкалу оценки индексов нарушений (от 0 до 4). При полностью нефункционирующем миокарде сумма баллов составила бы 68 баллов. Исходя из полученных нами данных (табл. 2), можно сделать вывод, что при исходно функционирующем миокарде, занимающем более 50% всего объема, левый желудочек способен в ответ на уменьшение венозного возврата нитроглицерином уменьшать объемы и увеличивать ФВ (группа с неполной реваскуляризацией).

Но действительно ли это успех? Для того, чтобы ответить на этот вопрос, рассмотрим изменения клинических проявлений недостаточности кровообращения в крайнем левом столбце. Видно, что, несмотря на тенденцию к снижению функционального класса сердечной недостаточности в обеих группах, именно в группе с более сохранным миокардом это снижение было дос-

товерным. То есть более очевидное улучшение клинического состояния наступило, несмотря на неполную реваскуляризацию, у пациентов с большим количеством миокарда, сохранявшим функцию еще исходно.

Обсуждение

Возможность эффективной поздней реваскуляризации коронарного русла уже давно привлекает внимание кардиологов. Так, в исследовании Horie et al. [4] сравнение результатов случайно отобранных больных с поздней интервенцией ($n = 44$) и терапевтическим лечением ($n = 39$) с окклюзированной ПМЖВ ЛКА, выявило значимое уменьшение КСО и увеличение ФВ ЛЖ, а также снижение осложнений в течение последовавших 5 лет у больных после ангиопластики. В аналогичном исследовании 66 больных с одной окклюзированной ПМЖВ ЛКА и отложенной ангиопластикой со стентированием через 26 дней после трансмурального ИМ, через 12 месяцев увидели значительное уменьшение КСО ЛЖ в группе с отложенной реваскуляризацией по сравнению с терапевтической группой [5]. В другой работе отмечено, что поздняя реканализация увеличивает фракцию выброса и сократимость миокарда, но без изменения объемов желудочка [6]. Однако ни в одной из этих работ не исследовали больных ишемической кардиомиопатией.

Опыт аортокоронарного шунтирования больных ИКМП уже показал отсутствие достоверной динамики со стороны систолических показателей ЛЖ после реваскуляризации миокарда у некоторых из них [7]. Это заставило авторов говорить о том, что предотвращение стенокардии и исключение возможности острых нарушений кровоснабжения в миокарде уже является достаточным основанием для выполнения реваскуляризации больному ИКМП. Коронарная ангиопластика больным с диффузным поражением коронарного русла и постинфарктным кардиосклерозом в бассейне нескольких коронарных артерий мера вынужденная. Тем важнее определить критерии отбора в эту группу больных, у которых остаются возможности успеха.

Основным инструментальным критерием положительного ответа функции миокарда на ЧТКА у наших больных стали показатели диастолической функции, оцененные синх ОЭКТ. Диастолические параметры синх ОЭКТ уже сравнивали с параметрами ультразвуковых исследований [8] и радионуклидной вентрикулографии [9], и они показали высокую воспроизводимость и корреляцию с этими, уже давно общепринятыми, методами оценки диастолической функции миокарда. Факт развития рестриктивного типа нарушения диастолической функции у больных, перенесших инфаркт миокарда, сегодня не новость. Больным с рестриктивным типом наполнения ЛЖ сразу после

переднего ИМ угрожает плохой прогноз даже в случае выполнения ангиопластики в раннем периоде [10]. Восстановление же параметров позднего наполнения после ангиопластики в отдаленном периоде после ИМ у наших больных свидетельствует о динамичности этих нарушений и прямой их зависимости от кровоснабжения миокарда. С одной стороны, восстановление параметров позднего наполнения подчеркивает улучшение податливости миокарда [11], а с другой — тяжесть его поражения. Восстановление параметров позднего наполнения в нашем случае создает картину псевдонормального типа наполнения (пользуясь терминологией, принятой в эхокардиографии). А признаки псевдонормального типа наполнения после первого инфаркта миокарда связаны с прогрессивной дилатацией левого желудочка. [12]. С другой стороны, улучшение податливости миокарда ЛЖ может способствовать облегчению наполнения ЛЖ, что у наших больных проявилось в снижении давления в системе легочной циркуляции и привело к снижению клинических признаков сердечной недостаточности. Вероятно, перевод рестриктивного типа диастолической дисфункции в псевдонормальный посредством коронарной ангиопластики у наших больных можно считать удачей. Отчетливое обратное ремоделирование в виде уменьшения сферичности также свидетельствует о положительном результате коронарной ангиопластики в группе больных с исходно более сохранным миокардом [2,13]. Полученные нами результаты показывают, что при исходно функционирующем миокарде, занимающем более 50% всего объема, левый желудочек способен в ответ на уменьшение венозного возврата нитроглицерином уменьшать объемы и увеличивать ФВ. Когда же исходно функционирующего миокарда менее 50% (группа с полной реваскуляризацией) в ответ на прием нитроглицерина левый желудочек не способен уменьшать свою полость. После реваскуляризации это различие между группами становится еще больше.

Важно подчеркнуть, что значимых объемов жизнеспособного миокарда (исходно дисфункционального, но восстановившего свою функцию после реваскуляризации) у наших больных не было. Реваскуляризовали исходно функционировавший миокард.

Значительное улучшение клинического состояния после реваскуляризации у больных с исходно большими объемами функционировавшего миокарда свидетельствует о том, что при выборе больных с многососудистым поражением эпикардального отдела коронарного русла и выраженной дисфункцией миокарда для реваскуляризации, важным критерием является не только возможность выполнения полной реваскуляризации, но и объем исходно функционировавшего миокарда [14].

Возможность обратного ремоделирования ЛЖ в виде уменьшения его шарообразности после реваскуляризации, даже без увеличения ФВ, также зависит от объема миокарда, который функционировал до реваскуляризации.

Выводы

1. Улучшение клинического состояния больных ИКМП без жизнеспособного миокарда наступает в том случае, если количество исходно функционирующего миокарда более 50%.

Литература

- Boersma E, Maas AC, Deckers JW, et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour // *Lancet* 1996;348:771–5.
- Bellenger N G, Yousef Z, Rajappan K, et al. Infarct zone viability influences ventricular remodelling after late recanalisation of an occluded infarct related artery // *Heart* 2005;91:478–483.
- Бокерия Л.А., Беришвили И.И., Асланиди И.П., Вахромеева М.Н. Трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация: перфузия, функция и метаболизм // Изд. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва - 2004.
- Horie H., Takahashi M., Minai K., et al. Long-term beneficial effect of late reperfusion for acute anterior myocardial infarction with percutaneous transluminal coronary angioplasty // *Circulation* 1998;98:2377–82.
- Yousef ZR, Redwood SR, Bucknall CA, et al. Late intervention after anterior myocardial infarction: effects on left ventricular size, function, quality of life, and exercise tolerance: results of the open artery trial (TOAT study) // *J Am Coll Cardiol* 2002;40:869–76.
- Silva J C., Rochitte C E., Jurnior J S., et al. Late coronary artery recanalization effects on left ventricular remodelling and contractility by magnetic resonance imaging // *Eur. Heart J.*, 2005, vol.26, n.1, 36–43.
- Bonow R.O. Identification of viable myocardium // *Circulation*, 1996;94, n11, 2674–2680.
- Druz R.R.S., Nichols KJ, Gopal AS. et al. Evaluation of diastolic function by gated SPECT: comparison with 2D echocardiography // *J. Nucl. Cardiol.* 2005 ; 12, n 2, S13, 1.51 Abstracts.
- Kumita S, Cho K, Nakajo , et al. Assessment of left ventricular diastolic function with electrocardiography-gated myocardial perfusion SPECT: Comparison with multigated equilibrium radionuclide angiography // *J. Nucl. Cardiol* 2001;8:568–574.
- Cerisano G., Bolognese L., Buonamici P., et al. Prognostic Implications of Restrictive Left Ventricular Filling in Reperfused Anterior Acute Myocardial Infarction // *JACC.*;2001; 37, n. 3, 793–799).
- Zile M. R., Brutsaert D.L. New Concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part I // *Circulation*. 2002; 105: 1387 –1393.
- Moller J. E., Sondergaard E., Poulsen S. H., et al. Pseudonormal and Restrictive Filling Patterns Predict Left Ventricular Dilation and Cardiac Death After A First Myocardial Infarction: A Serial Color M-Mode Doppler Echocardiographic Study // *JACC* 2000; 36, n 6, 1841– 1846.
- Bolognese L; Neskovic A N.; Parodi G; et al. Left Ventricular Remodeling After Primary Coronary Angioplasty Patterns of Left Ventricular Dilation and Long-Term Prognostic Implications // *Circulation*. 2002;106:2351–2357.
- Casey C, Faxon D. P. Multi-vessel coronary disease and percutaneous coronary intervention // *Heart* 2004;90:341–346.

2. Первым клиническим эффектом ангиопластики у больных ИКМП является исчезновение или уменьшение одышки.

3. Улучшение клинического состояния больных ИКМП после коронарной ангиопластики происходит за счет увеличения податливости миокарда, что сопровождается снижением давления в легочной артерии.

4. Обратное ремоделирование ЛЖ в виде уменьшения его шарообразности после реваскуляризации может происходить без увеличения ФВ.

Александров Андрей Алексеевич

- 1971-1973 — ординатор
- 1973-1976 — младший научный сотрудник
- 1990 — профессор
- В настоящее время — заведующий кардиологическим отделением Эндокринологического научного центра РАМН

МИКРОСОСУДИСТАЯ ИШЕМИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: РОЛЬ СТАТИНОВ

Александров Ан. А¹, Чукаева И.И.²

Эндокринологический научный центр РАМН¹, Российский государственный медицинский университет², Москва

По данным кардиологического отделения ЭНЦ РАМН, среди больных сахарным диабетом 2 типа без клинических признаков ИБС, примерно у 31% пациентов нарушения сегментарной сократимости левого желудочка сердца при нагрузке возникают на фоне ангиографически не измененных эпикардиальных коронарных артерий сердца (рис.1). Чреспищеводная доплерографическая оценка коронарного резерва с дипиридамолом свидетельствует, что у большинства из этих больных коронарный резерв значительно снижен.

Выраженное снижение коронарного резерва в связи с патологией микрососудистого циркуляторного русла миокарда является характерной чертой ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2 типа [1-3]. По данным позитрон-эмиссионной томографии коронарный резерв у больных сахарным диабетом 2 типа даже при отсутствии атеросклеротического поражения основных коронарных артерий на 37% ниже, чем соответствующий показатель у здоровых лиц того же возраста. При этом степень снижения коронарного резерва достоверно связана с уровнем глюкозы натощак и концентрацией в крови HbA1c и не зависит от липидного профиля крови. Снижение коронарного резерва у больных сахарным диабетом тем сильнее выражено, чем более выраже-

ны у них другие проявления микроангиопатии, в частности, ретинопатия [4].

Изолированное поражение микрососудистого русла миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа встречается достаточно часто.

Миокардиальная ишемия в результате первичной микрососудистой впервые была описана в 1973 году R. Argobogas и M.G. Bourassa. Авторами была выделена отдельная группа больных, у которых развивались типичные стенокардитические боли в грудной клетке при нагрузке, несмотря на ангиографически нормальные эпикардиальные коронарные артерии сердца. При этом у больных отмечалась выраженная депрессия интервала сегмента ST на ЭКГ, а введение эрготомина не провоцировало у них развитие коронарного спазма. Кроме того у больных отсутствовали сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, которые могли бы вызвать появление вторичной стенокардии. Авторы назвали подобную клиническую ситуацию кардиальным синдромом X [5, 6].

Наличие первичных нарушений кровотока в микроциркуляторном русле миокарда у больных с кардиальным синдромом X впоследствии было неоднократно подтверждено с помощью рентгеноденситометрических исследований [7], инвазивного изучения скорости кровотока в коронарном синусе [8], ви-

зуализации кровотока с помощью ядерно-магнитного резонанса [9] и радиоизотопных методов [10]. Повышение содержания лактата в коронарном синусе при физической нагрузке доказывало, что у пациентов с синдромом Х нарушение перфузии миокарда действительно приводит к развитию ишемии миокарда [7]. В результате некоторые авторы при описании больных с кардиальным синдромом Х стали использовать термин «микрососудистая стенокардия» [8]. Чем чаще стала проводиться коронарография больным с классической клиникой ИБС, тем чаще врачи стали сталкиваться с наличием кардиального синдрома Х [7].

К настоящему времени явные нарушения коронарного кровотока при ангиографически нормальных коронарных артериях сердца обнаружены не только у больных с кардиальным синдромом Х. Они характерны для больных с такой сердечно-сосудистой патологией как застойная сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь, кардиомиопатии. Интересно, что у больных с ишемической болезнью сердца значительные нарушения микроциркуляции обнаружены в зонах миокарда, снабжаемых ангиографически интактными коронарными артериями [11]. Очевидно, что эти микроциркуляторные нарушения не вызваны наличием вышерасположенной окклюзии и их развитие связано с действием какого-то другого патофизиологического механизма. Особенно часто нарушения микроциркуляции при ангиографически нормальных коронарных сосудах отмечаются у больных сахарным диабетом, женщин и пожилых больных [12].

Клиническая значимость выявляемых нарушений коронарной микроциркуляции стала очевидной после публикации результатов исследований DEBATE I, DEBATE II [13,14,15] и DESTINI [16]. Эти исследования были посвящены оценке результатов чрескожной ангиопластики коронарных сосудов у больных с ишемической болезнью сердца. Уникальность данных исследований заключалась в том, что одновременно с баллонной ангиопластикой или постановкой стента в месте окклюзии у больных в зоне вмешательства производилось измерение скорости базального и стимулированного кровотока. Их соотношение характеризует резерв коронарного кровообращения [17].

Результаты исследований DEBATE I, DEBATE II и DESTINI показали, что адекватное расширение стенозированной коронарной артерии у большого процента больных не может само по себе однозначно гарантировать хорошие отдаленные клинические результаты вмешательства [13-16]. Оказалось, что длительный сердечно-сосудистый прогноз этих больных в значительной мере зависит от того, насколько восстановление просвета стенозированной артерии улучшает кровоток на уровне микроциркуляции. Эти

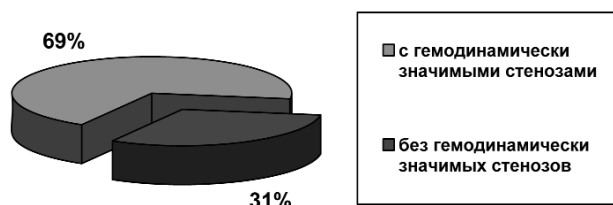


Рис. 1 Частота гемодинамически значимых поражений коронарных эпикардиальных артерий сердца (по данным коронарной ангиографии) у больных сахарным диабетом 2 типа с наличием нагрузочных нарушений сегментарной сократимости левого желудочка (по данным стресс-ЭхоКГ). Александров Ан.А. и соавторы (личное наблюдение), ЭНЦ РАМН, кардиологическое отделение, 2003 г.

данные подчеркивают, что степень сохраняющихся нарушений микроциркуляции остается ключевым звеном, определяющим в последующем клиническое состояние больных и их долговременный прогноз. Таким образом, величина коронарного резерва оказалась независимым предиктором риска развития серьезных кардиальных осложнений [18].

Клинические и экспериментальные исследования последних 10 лет показали, что выраженные функциональные нарушения микрососудистого русла в виде снижения коронарного резерва отмечаются уже на ранних стадиях сахарного диабета, задолго до появления тощачковой гипергликемии [19]. Более того, пионерские работы Tooke с соавт. [20] показали, что многие нарушения микроциркуляции присутствуют уже при нормогликемической фазе инсулинорезистентности. Установлено, что различные состояния, связанные с нормогликемической инсулинорезистентностью (пожилой возраст, курение, акромегалия, низкий вес при рождении, талассемия, послеоперационный период и т.д.), характеризуются наличием микроциркуляторных нарушений.

С одной стороны, эти нарушения не достигают выраженности классических микроангиопатий, выявляемых при диабетической ретинопатии или нефропатии [2,3]. С другой стороны, раннее появление утолщения базальной мембраны капилляров лимитирует их вазореактивные способности, препятствуя развитию адекватной функциональной гиперемии. Уже сейчас функциональная микроангиопатия некоторыми авторами рассматривается как составная часть метаболического синдрома [21,22].

Последние работы показали, что присоединение гипергликемии утяжеляет расстройства микроциркуляции, переводя их с функционального на морфологический уровень. В настоящее время все более утверждается точка зрения, что микроциркуляторная дисфункция появляется одновременно с развитием инсулинорезистентности [20,23,24]. При переходе инсулинорезистентности в явный диабет функцио-

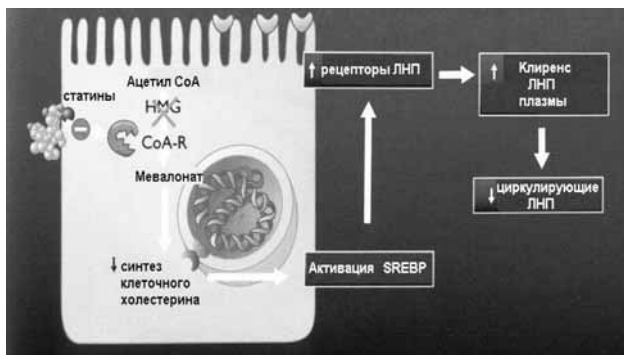


Рис. 2. Молекулярные механизмы действия статинов.

нальные микроциркуляторные нарушения переходят в структурные изменения, делая их практически необратимыми [25,2,3].

Теоретически, медикаментозное воздействие на коронарный резерв может основываться на применении различных лекарственных средств. Особое место среди них занимают такие группы препаратов, «нормализующих» функции эндотелиальных клеток, как статины и АПФ-ингибиторы. Представляется, что специфический интерес в данном случае вызывают статины. Во-первых, статины за счет гиполипидемического действия уменьшают атеросклеротическое поражение эпикардиальных артерий сердца (рис. 2). В данном случае это имеет особое значение, так как появление гемодинамически значимого стенозирования больших коронарных сосудов резко ухудшает прогноз у больных с «микрососудистой ишемией» [26]. Во-вторых, эти препараты препятствуют распаду «взрывающихся» атеросклеротических бляшек в крупных эпикардиальных сосудах, что помогает блокировать механизмы эмболического выключения микроциркуляторной цепи. Кроме того, снижая количество холестерина ЛПНП, они прямо воздействуют на баланс вазодилатирующих и вазоспастических субстанций. Известно, что эндотелий-зависимая дилатация коронарных артерий человека прямо зависит от количества окисленных ЛПНП. Воздействуя на специфические рецепторы (LOX-1), эти липопротеиды уменьшают экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота и нарушают эпителиальный синтез NO.

Статины, уменьшая чувствительность липидов к окислению и уменьшая экспрессию LOX-1 рецепторов, препятствуют нарушениям синтеза NO-основного эндотелиального вазодилатора. К тому же окисленные ЛПНП увеличивают экспрессию и освобождение из эндотелия воспалительных клеток эндотелина, обладающего выраженным вазоконстрикторным действием. Статины препятствуют вазоконстрикции, снижая экспрессию пре-про эндотелин mRNA в эндотелии сосудов (рис. 3).

Окислительный стресс и воспаление драматически увеличивают повреждение эндотелиальных клеток. Статины препятствуют развитию этих процес-

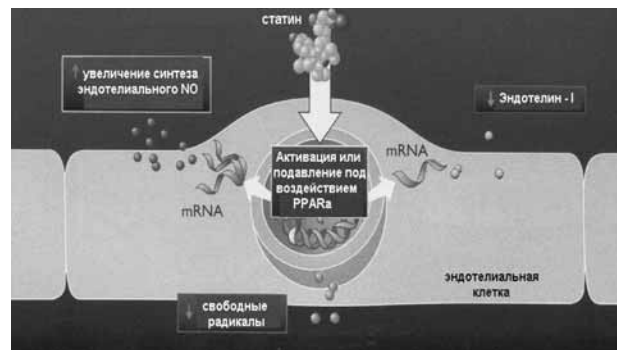


Рис. 3. Сосудистые эффекты статинов.

сов. Снижение под влиянием статинов уровня супероксид-радикалов мало связано с их влиянием на ЛПНП. Показано, что статины снижают ангиотензин II-зависимую генерацию свободных радикалов сосудистыми гладкомышечными клетками и полиморфнонуклеарными клетками, подавляя NADPH оксидазные субединицы p22phox и p47phx. Уменьшению окислительного стресса способствует свойство статинов увеличивать активность антиоксиданта параоксаназы, ассоциированного с ЛПВП.

Кроме того, снижая экспрессию рецептора LOX-1, статины уменьшают стимуляцию окисленными ЛПНП выделения ядерного фактора-каппа Б (NF-κB) - главного регулятора воспалительного ответа клеток.

Холестерин-независимые эффекты статинов связаны с индуцированием угнетения Rho/Rho киназы. Необходимым этапом активации Rho является посттрансляционное присоединение геранилгеранола (рис 4). Статины подавляют формирование изопреноидных продуктов холестеринного биосинтеза, каким является геранилгеранол и, таким образом, подавляют активность Rho/Rho киназы. Процессы, запускаемые Rho-киназой, играют центральную роль в развитии эндотелиальной дисфункции и гиперспазмировании сосудистых гладкомышечных клеток. Экспрессия и активность эндотелиальной NO-синтазы угнетается Rho/Rho киназой, и это угнетение блокируется статинами. Внутрикoronарное введение ингибитора Rho-киназы больным с «микрососудистой стенокардией» ликвидирует стенокардитические приступы, депрессию ST и продукцию лактата при инфузии ацетилхолина. Таким образом, подавление статинами формирования промежуточных продуктов биосинтеза холестерина способствует ликвидации сосудистого вазоспазма. В результате холестерин-независимый эффект статинов может оказаться полезным для лечения микрососудистых расстройств [27].

Адекватное клиническое подтверждение благоприятного воздействия статинов на показатели микроциркуляции были недавно получены при исследовании 40 больных с кардиальным синдромом X [28]. Больные были весьма тщательно отобраны. У всех

был подтвержден кардиальный синдром Х, причем такие заболевания как артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка сердца, сахарный диабет были исключены из-за известного воздействия этих состояний на микрососудистую циркуляцию. Ни у кого из включенных исследуемых больных не было повышенного уровня холестерина и ангиографических данных за наличие коронарного атеросклероза.

Обследованные больные – преимущественно женщины средних лет, которые не нуждались в проведении холестерин-снижающей терапии по критериям экспертных рекомендаций. Больные были рандомизированы для терапии провастатином (40мг/день) или плацебо. Через 3 месяца терапии больные, леченные провастатином, имели снижение концентраций холестерина-ЛПНП на 16%. Других значительных изменений в уровне липидов отмечено не было. Терапия статинами привела к значительному улучшению кровотоков-обусловленной вазодилатации, длительности нагрузочного теста и времени до снижения депрессии интервала ST. У 26% больных, леченных статинами, приступы стенокардии полностью исчезли. Шестимесячный прием статина привел к достоверному улучшению микроциркуляторного резерва.

Аналогичный эффект статинов у больных кардиальным синдромом-Х в сочетании с гиперхолестеринемией обнаружили Fabian E. и Varga A et al. [29]. Применение симвастатина эффективно улучшало эндотелий-зависимую вазодилатацию и ликвидировало стенокардию напряжения у этих больных.

Особенно интересны результаты применения статинов у больных, подвергшихся ангиопластике коронарных артерий сердца по поводу ИБС.

Терапия статинами привела к существенному (на 22%) снижению риска развития осложнений – таких, как коронарная смерть, нефатальный инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия [30]. Интересно, что применение статинов после ангиопластики снижало на 47% риск осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа. В сопоставимой по тяжести коронарного поражения группе лиц без диабета улучшение было также значительным, но не превышало 33% [30]. Хотя данное исследование не сопровождалось специальными исследованиями коронарного резерва, полученные результаты могут рассматриваться как еще одно косвенное подтверждение благоприятного воздействия статинов на функцию микрососудистого коронарного русла.

Снижение осложнений после стентирования при применении статинов связывают с уменьшением под их воздействием проявлений воспалительного процесса [31].

Есть основания полагать, что выраженность воздействия статинов на микроциркуляторное русло не-

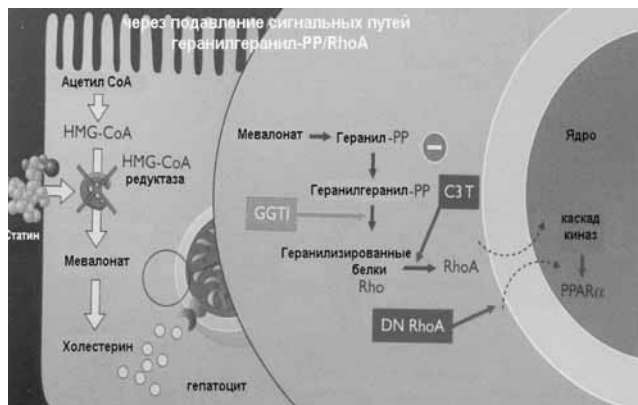


Рис. 3. Влияние статинов на активность PPARα-рецепторов.

одинакова у различных препаратов этой группы. В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом прямом сравнительном исследовании PROVE-IT у 4162 больных с острым инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией сравнивалось воздействие 40 мг/сутки провастатина и 80 мг/сутки аторвастатина на развитие сердечно-сосудистых осложнений. Оказалось, что аторвастатин достоверно более выражено улучшает выживаемость больных с острым коронарным синдромом, чем правастатин. При этом благоприятное воздействие аторвастатина можно было обнаружить уже через 30 дней от начала лечения. Столь быстрый клинический эффект трудно связать с гипوليцидемическим действием препарата. Скорее, это – проявление влияния препарата на тканевые воспалительные процессы, резко активизированные у больных острым коронарным синдромом и неблагоприятно воздействующие на уровень миокардиальной микрососудистой циркуляции. Наиболее выражены эти нарушения у больных сахарным диабетом.

Нет сомнения в том, что изучение взаимодействия статинов и микроциркуляторного русла у больных сахарным диабетом особенно актуально и перспективно. Эти больные уже сейчас составляют 25-30% больных ишемической болезнью сердца, в том числе подвергающихся оперативному лечению. Учитывая рост заболеваемости сахарным диабетом, вряд ли можно ожидать уменьшения процента подобных больных. По экспертным оценкам, наоборот, в ближайшем будущем их количество резко возрастет. И уже сейчас надо готовиться к ответам на вопросы о возможности и эффективности раннего применения статинов для профилактики поражения микрососудистого русла при 1 типе сахарного диабета у молодых людей. Известно, что у детей пока применение этой группы лекарственных средств не рекомендовано.

У больных 2 типом сахарного диабета рекомендация по приему статинов хорошо известна. Снижение под влиянием симвастатина уровня воспалительных маркеров у больных сахарным диабетом 2 типа описа-

но недавно российскими исследователями [32]. Таким образом, применение этого препарата для воздействия на микроциркуляторный резерв миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа, перенесших ангиопластику коронарных сосудов, представляется вполне целесообразным.

Особый контингент для раннего применения статинов в целях микрососудистой профилактики могут

составить лица с ожирением, артериальной гипертензией, низким весом при рождении, женщины с поликистозом яичников. Всем им грозит развитие сахарного диабета. У всех высок риск развития нарушения коронарной микрососудистой циркуляции еще на стадии нормогликемической гиперинсулинемии. Смогут ли им помочь статины — вопрос ближайшего будущего.

Литература

1. Meyer C, Schwaiger M. Myocardial blood flow and glucose metabolism in diabetes mellitus // *Am J Cardiol.* - 1997. - Vol. 80 (3A). - P. 94A-101A.
2. Wiernsperger N, Bouskela E. Microcirculation: a preferred target for metformin looking beyond glycaemic control // *J. Expert Opin Pharmacother.* - 2003. - Vol. 4. - P.525-32.
3. Wiernsperger N.F., Bouskela E. Microcirculation in insulin resistance and diabetes: more than just a complication // *Diabetes Metab* -2003- Vol.23- P. 6S77-6S87.
4. Kalliokoski KK, Nuutila P., Laine H. et al. Myocardial perfusion and perfusion reserve in endurance-trained men // *Med. Sci Sports Exerc.* -2002-Jun Vol.34(6)- P.948-53.
5. Kemp HK Jr. Syndrome-X revisited // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1991. - Vol.17. - P.507-8.
6. Rosenson R.S. Statin therapy: new therapy for cardiac microvascular dysfunction // *Eur. Heart J.* - 2003- Vol.24- P.1993-1994.
7. Васильева У.Ю., Скрыпник Д.И., Артамонова Ю.В. и др. Кардиальный синдром X. Бюллетень НЦССХ им.А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. Креативная кардиология. Новые технологии в диагностике и лечении заболеваний сердца. 2004. - Том 5, №3. - С. 134-139.
8. Cannon R.O., Epstein S.E. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries // *Amer. J. Cardiol.* - 1988. - Vol. 61. - P. 1338.
9. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging // *N. Engl. J. Med.* - 2002. - Vol. 346. - P.1948 — 53.
10. Hsu H.B., Shiau Y.C., Kao A et al. Technetium-99m tetrofosmin myocardial perfusion single photon emission computed tomography in syndrome X: A preliminary report // *Jap.Heart J.* - 2003. - Vol. 44, № 2. - P.153-162.
11. L'Abbate A, Sambucetti G., Haunso S et al. Methods for evaluating coronary microvasculature in humans // *J. Eur. Heart.* - 1999. - Vol.20. - P. 1300-1313
12. Kern MJ. Focus for the new millennium: diffuse coronary artery disease and physiologic measurements of severity // *ACC Current J. Review.* - 2000. - March/April. - P. 13-9.
13. DiMario C, Moses JW, Anderson TJ et al. Randomize comparison of elective stent implantation and coronary balloon angioplasty guided by online quantitative angiograph and intracoronary Doppler // *J. Circulation.* - 2000. - Vol. 102. - P. 2930-7.
14. Serruys PW, de Bruyne B, Carlier S et al. Randomize -comparison of primary stenting and provisional balloon angioplasty guided by flow velocity measurement // *J. Circulation.* - 2000. - Vol. 102. - P. 2938-44.
15. Albertal M., Regar E, Van Langenhove G et al. on behalf of the DEBATE investigators. Flow velocity and predictors of suboptimal coronary flow velocity reserve after coronary balloon angioplasty // *J. Eur. Heart* - 2002Vol. 23. - P. 133-8.
16. Nishida T, Di Mario C, Kern MJ et al. Impact of final coronary flow velocity reserve on late outcome following stent implantation // *J. Eur. Heart* 2002.-Vol. 23.-P. 331-40.
17. Brener S.J., Topol E.J.. Epicardial versus microcirculatory dissociation. // *Eur. Heart J.* - 2002. - Vol.23. - P.274-276.
18. Dupouy P, Pelle a, aarot P et al. Physiologically guided «; angioplasty in support to a provisional stenting strategy: (immediate and six-month outcome. // *J Cardiovasc Interven.* - 2000. - Vol. 49. - P. 369-75.
19. Yu Y, Ohmori K, Kondo I et al. Correlation of functional and structural alterations of the coronary arterioles during development of type II diabetes mellitus in rats // *J. Cardiovasc. Res.* - 2002. - Vol. 56. - P. 303.
20. Jaap AJ, Tooke JE. Pathophysiology of microvascular disease in noninsulin-dependent diabetes // *J. Clin. Sci.* - 1995. - Vol.89. - P. 3-12.
21. Baron AD. Insulin resistance and vascular function.//*J.Diabetes Complic.*-2002.-Vol.16.-P.92-102.
22. Wiernsperger N. Defects in microvascular haemodynamics during prediabetes contributor or epiphenomenon? // *J. Diabetologia.* - 2000. - Vol. 43. - P.1439-48.
23. Caballero AE, Arora S, Saouaf R, et at. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes // *J. Diabetes.* - 1999-Vol.48. - P.1856-62.
24. Irving RJ, Walker BR, Noon JP et al. Microvascular correlates of blood pressure, plasma glucose, an insulin resistance in health // *J. Cardiovasc Res.* -2002.-Vol.-53.-P. 271-6.
25. Tooke JE. Goh KL. Endotheliopathy precedes type 2 diabetes // *J.Diabetes Care.*-1998.-Vol. 21.-P.2047-9.
26. Lichtlen PR, Bargheer K.,Wenzlaff P. Long-term prognosis of patients with anginalike chest pain and normal coronary angiographic findings // *J. Amer. Coll. Cardiol.* -1995. -Vol. 25, № 5. - P.1013-1018.
27. Rosenson R.S. Statin therapy: new therapy for cardiac microvascular dysfunction // *Eur. Heart J.* - 2003- Vol.24-P.1993-1994.
28. Kayikcioglu M, Payzin 5, Yavuzgil 0 et al. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X // *Eur. Heart J.* - 2003. - Vol. 24. - P. 1999-2005.
29. Fabian E, Varga A. Effect of simvastatin therapy on endothelial function of hypercholesteremic patients with syndrome-X // *Orv. Het. J.* - 2002. - Vol.143. - P.2067-71.
30. Lee CH, de Feyter P, SerruysPW et al. Beneficial effects of fluvastatin following percutaneous coronary intervention in patients with unstable and stable angina: results from the Lescol intervention prevention study (LIPS) // *Heart* -2004- Vol.90-P.1156-1161.
31. Walter DH, Fichtlscherer S, Britten MB et a/. Initiation of statin therapy immediately after stent implantation: profound benefit in patients with acute coronary syndromes (Abstr) // *J. Circulation.* - 2000- P. 244.
32. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Суслов Т.Е. и др. Журавлева О.А. Исследования клинической эффективности гиполипидемической терапии симвастатином у больных сахарным диабетом, получающих комбинированную антигипертензивную терапию // *РМЖ*, 2005, 12.



Соломонова Людмила Николаевна

- 1954-1959 – аспирант
- 1959-1967 – ассистент
- Доцент кафедры госпитальной терапии № 2 л/ф РГМУ (зав. кафедры – проф. Сторожаков Г.И.)

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХСН

Соломонова Л.Н., Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Мелехов А.В., Светлаков В.И.

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии №2 (зав. кафедрой – проф. Сторожаков Г.И.), клиническая больница МСЧ №1 АМОЗИЛ

В странах с развитым здравоохранением оценка тяжести заболевания и стратификация риска больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) направлены на своевременное выявление больных, в первую очередь нуждающихся в трансплантации сердца. В то же время количество трансплантаций в развитых странах, по понятным причинам, не увеличивается, в то время как количество пациентов с ХСН постоянно возрастает. Таким образом, имеется множество больных, которым невозможно помочь радикально. В этой ситуации крайне важно попытаться улучшить их качество жизни, воздействуя на основные симптомы ХСН.

Однако механизмы происхождения симптомов сердечной недостаточности до сих пор точно не определены, что подчеркивается в последнем европейс-

ком руководстве по диагностике и лечению этого заболевания [1]. Имеется несколько версий о причинах ключевого и наиболее тягостного симптома ХСН – одышки, причем расстройства центральной гемодинамики в этом случае играют лишь пусковую роль. Именно ее выраженность во многом определяет качество жизни и переносимость физической нагрузки у этих больных. Каковы же механизмы, определяющие выраженность одышки при ХСН?

Хорошо известно о вторичных расстройствах биомеханики дыхания при ХСН [2]. Венозный застой в легких приводит к формированию интерстициального отека, прогрессирующего фиброза. С прогрессией заболевания и развитием структурных изменений альвеоларно-капиллярной мембраны ухудшается и диффузионная способность легких. Развиваются па-

тологические изменения и в скелетной (в том числе, и дыхательной) мускулатуре, изменяется распределение легочного кровотока, контроль дыхания со стороны нервной и гуморальной систем. Вместе с тем, эта актуальная проблема не получила должного освещения. В нашей стране имеются лишь единичные работы, касающиеся этого вопроса.

Расстройства функции внешнего дыхания, такие как рестриктивные и обструктивные нарушения вентиляции, снижение диффузионной способности легких и слабость дыхательной мускулатуры (ДМ), часто встречаются у больных с ХСН [3,4,5]. Судя по данным последних исследований, именно слабость ДМ связана с переносимостью физической нагрузки и выраженностью ощущения одышки [3,4,5,6]. Причины ее развития не определены, но наиболее важным фактором, по-видимому, является снижение перфузии ДМ вследствие снижения сердечного выброса [3,4,7].

Кроме того, имеются данные о том, что расстройства биомеханики дыхания, нарушение диффузионной способности легких и развитие слабости дыхательной мускулатуры могут в большей мере влиять на переносимость нагрузок, нежели параметры центральной гемодинамики. Это показано в исследовании, проведенном на 161 больном (мужчины, средний возраст — 59 ± 9 лет с ХСН II–IV функционального класса и фракцией изгнания (ФИ) $23 \pm 7\%$) [8].

Однако, есть и исследования, в которых продемонстрировано отсутствие влияния вентиляционной функции легких на ограничение переносимости нагрузок у больных с ХСН [9]. Chauhan и соавторы на 7 больных с ХСН и ФИ $27 \pm 3\%$ показали, что они могут существенно увеличивать максимальную минутную вентиляцию при нагрузке при увеличении мертвого пространства, что говорит о существовании значительного вентиляционного резерва. Сходные выводы получены и в работе Dimoroulou I и соавторов [10].

Методы исследования состояния дыхательной мускулатуры.

У больных со сниженной силой дыхательной мускулатуры ЖЕЛ и максимальная вентиляция легких (МВЛ) обычно снижена, однако эти показатели малочувствительны и малоспецифичны. Кроме того, МВЛ в большей мере связано со снижением статических объемов, чем с силой дыхательных мышц.

Наиболее простым методом оценки функционального состояния ДМ является измерение максимальных статических уровней давления на уровне рта, которые пациент создает во время усилия при закрытых дыхательных путях в период вдоха (маневр Мюллера) и выдоха (маневр Вальсальвы) при закрытых дыхательных путях — максимальное инспираторное давление (P_Imax) и максимальное экспираторное давление (P_Emax) в полости рта, соответственно. Для

этого больной делает максимальный вдох (или выдох) через загубник или лицевую маску из замкнутой клапанной коробки. Задержка дыхания на высоте вдоха или выдоха должна быть не менее 1 с.

На практике уровни P_Imax более 80 см H₂O у мужчин и более 60 см H₂O у женщин исключают наличие значимой слабости дыхательных мышц. Серийные измерения P_Imax и P_Emax позволяют изучать прогрессирование или уменьшение слабости дыхательной мускулатуры [11]. Они могут контролироваться у каждого больного в динамике в виде абсолютных значений или сопоставляться с должными величинами соответственно полу и возрасту. Эти показатели зависят от кооперации больного и поэтому могут быть плохо воспроизводимы (средний коэффициент вариабельности до 25%). Несмотря на это, данные тесты получили наибольшее распространение в нашей стране.

В исследовании Meyer и соавторов на 244 больных показано, что прогностическое значение P_Imax не зависит от уже известных предикторов прогноза — ФИ, пикового потребления кислорода и уровня норадреналина. Сила мышц именно вдоха (а не выдоха) коррелировала с емкостью вдоха, функциональным классом ХСН, пиковым потреблением кислорода, достигаемым при физической нагрузке и уровнем норадреналина, но не с ФИ. Кроме того, она не зависела от причины ХСН, вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) или дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). В этой работе также отмечается отсутствие изменений у больных с ХСН нейрореспираторного драйва (НРД) и его отношения к P_Imax [12].

НРД оценивается при перекрытии вдоха в первые 100 мс по разрежению, возникающему в дыхательных путях в связи с продолжающейся работой ДМ вдоха. Это разрежение характеризует импульс, идущий к ДМ из центральной нервной системы. Таким образом, НРД зависит только от центральной регуляции дыхания, потому что в первые 100 мс происходит только изометрическое сокращение дыхательных мышц и их сила или слабость не отражаются на величине окклюзионного давления в этот момент. Величина давления зависит от интегральной нейрохимической стимуляции, которая передается от мотонейронов дыхательного центра до дыхательных мышц приблизительно за 100 мс.

Состояние поперечно-полосатой мускулатуры при ХСН. При тяжелой ХСН известно о прогрессирующей атрофии скелетной мускулатуры и потере ее массы, т.е. развитии кахексии [13]. Поражение периферических мышц может наблюдаться даже в ранние стадии ХСН [14]. Исследования с проведением биопсии показали большое разнообразие гистологических нарушений при ХСН [15].

У больных с ХСН описаны гистохимические (ат-

рофия волокон, увеличение содержания гликолитических легкоутомляемых волокон типа IIb, снижение активности окислительных и липолитических ферментов), метаболические (снижение окислительных процессов, более ранний переход на гликолитический метаболизм) и сосудистые (снижение перфузии при нагрузке) нарушения в мышцах конечностей [16,17,18].

Снижена также и выносливость мускулатуры конечностей [19]. Скорее всего, эти изменения не ограничиваются только скелетной мускулатурой, а имеют генерализованный характер [20], что в сочетании с хронически повышенной работой приводит к снижению силы и выносливости дыхательной мускулатуры [21].

Состояние дыхательной мускулатуры при ХСН. Показана атрофия волокон I типа в диафрагме крыс с экспериментальной ХСН [22], различные гистохимические аномалии в диафрагме у больных, ожидающих пересадку сердца [23], так же, как это бывает у пациентов с хроническими обструктивными болезнями легких [24,25].

Аномалии функции ДМ, описанные при ХСН, включают в себя повышенную деоксигенацию при нагрузке [6,26], гистохимические аномалии [27], снижение выносливости [28] и силы [3,29,23]. Симптомы ХСН, например одышка и слабость при нагрузке, могут быть следствием этих расстройств.

Считается, что у больных с ХСН снижена сила и выносливость, прежде всего, мышц вдоха [30,31]. Снижение силы дыхательной мускулатуры при ХСН отражается в повышении работы дыхания [6]. Рестриктивный тип биомеханики дыхания, неэффективность вентиляции и повышение вентиляции мертвого пространства, возникающие при ХСН, частично объясняют перегрузку дыхательной мускулатуры. При этом НРД, оцениваемый по $P_{0.1}$ и парциальному напряжению углекислого газа в крови в покое, не увеличиваются [21].

Снижение P_{Imax} при ХСН может происходить из-за генерализованного поражения мышц [13,14,34], однако, отсутствие изменений со стороны P_{Emax} — серьезное возражение против этой гипотезы.

В исследовании Daganou на 60 больных с ХСН (30 пациентов с ИБС и 30 с ДКМП, группы сопоставимы по полу, возрасту, функциональному классу и ФИ) показано отсутствие достоверных отличий в этих группах параметров ФВД. При этом показатели, характеризующие силу ДМ — P_{Emax} и P_{Imax} — были статистически более низкими в группе больных с ДКМП. Кроме того, P_{Emax} у этих больных было достоверно ниже, чем в контрольной группе [33].

Изменения типа волокон, размера и ферментного состава миоцитов, по-видимому, не связаны с детренированностью [34], нарушениями питания или

электролитными аномалиями [35]. Поскольку, по данным некоторых исследований [4,5], выраженность слабости ДМ коррелирует с тяжестью ХСН, предполагается, что ключевую роль в развитии миопатии всех скелетных мышц играет снижение перфузии [4,7,23].

Однако, слабость ДМ не является только проявлением общей миопатии, сила дыхательных мышц и мышц конечностей могут не коррелировать [35,23,36]. Кроме того, снижение P_{Emax} и P_{Imax} прогрессирует быстрее, чем слабость ДМ. Встает вопрос о том, почему ДМ более чувствительна, чем скелетная мускулатура к повреждающим воздействиям ХСН [34].

Одышка при нагрузке имеется у больных с повышенной активностью ДМ, приводящей к ее слабости [37]. Одышка может быть в большей мере связана с нарушениями НРД. Повышенная работа дыхания и слабость ДМ сопровождаются повышением НРД и связаны с выраженностью одышки [38].

На 18 пациентах со стабильной ХСН на фоне приема 4 мг периндоприла в течение 6 месяцев, наряду с увеличением ФИ и ФК, показано достоверное улучшение показателей P_{Emax} и P_{Imax} (последний показатель увеличился в большей мере). При этом оба этих показателя не коррелировали с ФИ и ФК, а легочные объемы на фоне терапии не изменились [39].

Собственные данные.

Для изучения состояния системы внешнего дыхания при ХСН и ее связи с выраженностью симптоматики заболевания нами изучена группа из 51 больного с сердечной недостаточностью II-III функционального класса, дилатацией левого желудочка сердца и ФИ <40%. ХСН была компенсирована на фоне терапии диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, антагонистами альдостерона и дигоксидом при мерцательной аритмии. Дозу бета-адреноблокатора начинали титровать после обследования больных.

Больным проводилось стандартное ЭхоКГ исследование на аппарате Acuson Sequoia 512 (США), исследование функции внешнего дыхания на аппарате Flowscreen Pro (Германия) и изучение выраженности клинической симптоматики с помощью опросника, применяемого на кафедре [40], и некоторых пунктов Канзасского опросника. После окончания срока наблюдения (медиана 10,9 месяцев) 30 больных были обследованы по этой схеме повторно. За это время умерло 11 больных.

Исходно средние значения показателей функции внешнего дыхания говорили о наличии у наших больных ее легких нарушений по рестриктивному типу.

Показатели биомеханики дыхания не обладали предиктивным значением — достоверных отличий в группах выживших и умерших больных не было. Сре-

Таблица 1

Показатели биомеханики дыхания в зависимости от выраженности одышки

Выраженность одышки		ЖЕЛ	ОФВ ₁	Индекс Тиффно	Сопротивление в дыхательных путях
Кафедральный опросник	1 балл	87,7 (77,6-98,4)	99,6 (88,0-109,0)	110,0 (104,0-114,0)	52,9 (46,9-64,5)
	2-4 балла	68,5 (61,6-85,9)	80,8 (66,4-95,0)	105,0 (99,5-115,0)	60,7 (50,0-88,6)
	p<	0,02	0,005		
Канзасский опросник	Балл > 3	91,2 (82,1-94,4)	99,8 (89,5-107,0)	108,5 (104,5-112,5)	56,8 (47,0-64,0)
	Балл ≤ 3	68,5 (62,7-85,4)	82,0 (66,4-95,0)	110,0 (100,0-114,0)	66,2 (47,5-91,6)
	p<	0,003	0,03		

ди больных было мало курящих (только мужчины), поэтому курение не имело значимого влияния на параметры вентиляционной функции. Отмечены достоверно большие значения сопротивления в дыхательных путях у женщин по сравнению с мужчинами — 88,6 (87,5-109,0) и 56,8 (46,8-75,0) % от должного, $p<0,02$ (здесь и далее данные представлены в виде медианы и квартильного размаха, достоверность рассчитана с помощью критерия Манна-Уитни).

При разделении больных на группы по величине ФИ — выше и ниже медианы, обнаружены достоверные отличия жизненной емкости легких (ЖЕЛ) — 87,6 (80,2-92,7) и 73,5 (61,6-85,9) % от должных величин, $p<0,05$. Это свидетельствовало о параллелизме изменений, протекающих в сердечно-сосудистой и дыхательной системе при ХСН.

В то же время исследование показало, что выраженность одышки в значительной мере связана с параметрами биомеханики дыхания, а не гемодинамики. По данным опросника, разработанного на кафедре, мы разделили больных на 2 группы — с минимальной выраженностью одышки, оценивших ее в 1 балл, и с выраженностью одышки в 2 балла и выше. При этом получены значимые статистические и клинические различия объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и ЖЕЛ (табл. 1). Сходные данные получены и в анализе данных Канзасского опросника при разделении больных на группы, оценивших одышку выше и ниже среднего балла. В применяемых опросниках одышка рассматривается в разных аспектах: в созданном на кафедре опроснике она оценивается как фактор, лимитирующий нагрузку, а в Канзасском — с точки зрения ухудшения качества жизни.

Мы провели факторный анализ влияния показателей центральной гемодинамики, биомеханики дыхания и табакокурения на выраженность одышки. Единственным достоверно влияющим на выраженность одышки параметром оказался ОФВ₁ ($\beta = 2,1$, $p<0,05$). Множественная линейная регрессия подтвердила полученные данные.

Таким образом, при ХСН ощущение одышки тесно связано с расстройствами биомеханики дыхания, вторичными по отношению к гемодинамическим нарушениям. При нормальных значениях индекса Тиф-

фно снижение ОФВ₁ скорее всего, свидетельствует о неспособности дыхательной мускулатуры создать необходимую мощность выдоха, что может влиять на выраженность одышки.

Далее мы продолжили наше исследование, увеличив группу больных до 58 человек. Помимо вышеперечисленных процедур, в комплекс диагностических мероприятий мы включили бодиплетизмографию, изучение диффузионной способности легких и силы дыхательной мускулатуры на диагностическом комплексе Master Screen Body (Германия) и определение переносимости физической нагрузки на тредмиле Yaeger LE 200 C (Германия).

Мы подобрали пациентов таким образом, что систолическая функция ЛЖ в изучаемой группе была достаточно однородна — ФИ составила 29,1 (24,5-32,9)%. Несмотря на это, по данным опросников выраженность одышки и способность передвигаться пешком имела существенный разброс внутри группы.

Так, у пациентов с показателями ЖЕЛ и ОФВ₁ больше медианы их значений самостоятельная оценка переносимости нагрузки (ходьбы) была достоверно лучше: 3 (3-4) и 2,5 (1,5-3), $p<0,01$ и 3 (2-4) и 2,5 (2-3), $p<0,04$ соответственно. Параметры, объективно характеризующие толерантность к физической нагрузке, также достоверно отличались при разделении пациентов по медиане ОФВ₁, ЖЕЛ и сопротивления дыхательных путей (табл. 2). Различия также оказались более существенными, чем в сравнительном анализе, где группирующим фактором была ФИ.

Снижение силы дыхательной мускулатуры, имевшееся у наших больных, также соответствовало выраженности одышки. Максимальное усилие выдоха (РЕМАХ) у больных, оценивших выраженность одышки в 1, 2 и 4 балла (3 балла не поставил ни один из пациентов) составило, соответственно, 87,0 (73,0-100,4), 77,2 (53,0-112,0) и 72,5 (50,6-77,3) % от должных значений (рис. 1).

При разделении больных на группы по степени ограничения пешего передвижения (1, 3 и 4 балла по данным опросника) получены сходные данные — сила дыхательной мускулатуры снижалась параллельно этому показателю: 86,0 (78,0-112,0), 88,0 (66,8-95,6) и 62,5 (47,9-76,8) % от должных значений, $p<0,03$ по χ^2 -квadrat.

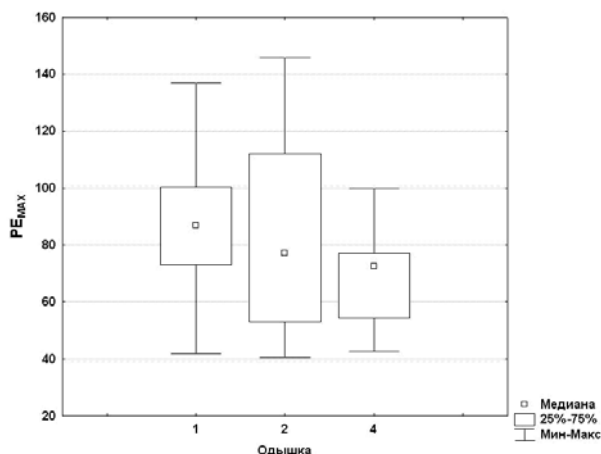


Рис. 1. Максимальное экспираторное давление в полости рта (PEmax) у больных с различной выраженностью одышки.

Отношение остаточного объема к общей емкости легких, рассчитанное с помощью метода разведения гелия, наоборот, статистически значимо повышалось по мере снижения переносимости нагрузки: 96,0 (92,7-102,0), 108,0 (103,0-113,0) и 118,0 (98,4-125,0) % от должных значений, $p < 0,03$ по χ -квадрат. Это происходило, прежде всего, за счет уменьшения общей емкости легких, а не из-за увеличения остаточного объема, как мы наблюдали у пациентов с ХОБЛ.

Таким образом, тяжесть симптомов ХСН у наших больных определялась в значительной мере выраженностью вентиляционных нарушений вследствие изменений в дыхательной мускулатуре.

Все вышесказанное определяет необходимость дальнейшего изучения этой проблемы с целью разработки методов воздействия на такие механизмы развития симптомов ХСН, как поражение аппарата внешнего дыхания и ДМ. Наиболее рациональными методиками представляются тренировки поперечно-полосатой, прежде всего, дыхательной, мускулатуры и кислородотерапия.

Возможные пути немедикаментозного воздействия. Тренировки у больных с ХСН увеличивают переносимость нагрузок, прежде всего, за счет улучше-

ния функции эндотелия и аэробного метаболизма скелетной мускулатуры. Менее изучено их воздействие на центральную гемодинамику. Есть данные о снижении периферического сопротивления, небольшом увеличении ударного объема и уменьшении кардиомегалии у 36 больных с ХСН под влиянием длительных тренировок на велоэргометре (уровень нагрузки 70% от пикового потребления кислорода) по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию (37 человек) [41].

Аэробные тренировки при ХСН могут приводить к частичному регрессу метаболических расстройств в ДМ [42,43], повышают переносимость максимальных нагрузок [44, 45, 46] и уменьшают избыточную вентиляцию при нагрузке [45, 46].

Показано улучшение переносимости физических нагрузок и уменьшение выраженности одышки у больных с ХСН на фоне улучшения функции мышц нижних конечностей после их длительных тренировок [47].

Безопасность и эффект тренировок (велотренажер, ходьба, игры с мячом 3 раза в неделю, 3 подхода по 10 минут с 5-минутным перерывом) в отношении улучшения качества жизни и переносимости нагрузок показан на 80 больных с ХСН II-III ФК (средний возраст — $56,6 \pm 8,3$ лет, ФИ — $26,5 \pm 9,6\%$). В этом исследовании также показано, что тренировки неэффективны у больных, продолжительность нагрузки у которых исходно менее 7 минут (тредмил-тест по модифицированному протоколу Naughton'a) [48].

Тренировка дыхательной мускулатуры.

Частично вышеуказанные изменения ДМ можно объяснить детренированностью. На животных показан тренирующий эффект перегрузки дыхательных мышц [49,50].

Тренировки, направленные на увеличение как силы, так и выносливости ДМ, приводят к улучшению функционального статуса пациентов с ХСН. Такие тренировки рассматриваются как дополнение к стандартной терапии.

Так, в работе Martinez A. (20 больных с ХСН, возраст $58,3 \pm 3$ лет, ФИ $28 \pm 9\%$) продемонстрирована эффективность тренировок мышц вдоха в отношении

Таблица 2

Переносимость физической нагрузки у пациентов с различной степенью нарушения вентиляционной функции легких

Показатели	Сопр. дыхат. путей, % от должного		p<	ОФВ ₁ , % от должного		p<	ЖЕЛ, % от должного		p<
	>84,8 (n=16)	≤84,8 (n=16)		≤91,9 (n=16)	>91,9 (n=16)		≤68,4 (n=16)	>68,4 (n=16)	
Максимальная мощность, Вт	138 (100-138)	70 (50-110)	0,02	83,5 (50-138)	114 (100-138)		84 (55-138)	120 (90-138)	
Максимальная работа, кДж	118 (87-165)	61 (43-96)	0,03	66 (43-130)	100 (70-150)		67 (52-97)	130 (70-160)	
Пройденная дистанция, м	244 (191-330)	145 (120-185)	0,003	141 (130-227)	207 (178-330)	0,03	150 (135-195)	212 (156-298)	
Время нагрузки, мин	4,35 (3,05-5,75)	2,25 (2,08-3,0)	0,001	2,3 (2,2-3,1)	3,46 (3,0-5,5)	0,02	2,5 (2-3,1)	3,4 (2,3-5,5)	0,05

уменьшения одышки и увеличения переносимости субмаксимальных (но не максимальных) нагрузок [30].

В другом исследовании те же результаты показаны на 10 пациентах с ХСН II-III ФК в сравнении с 10 больными, получавшими плацебо-тренировки [31].

Mancini и соавторы показали, что тренировки дыхательной мускулатуры (как мышц вдоха, так и выдоха) повышают ее силу и выносливость (14 больных с ХСН, 6 с ИБС и 8 — с ДКМП, возраст — 55 ± 14 лет, ФИ — $22 \pm 9\%$). Это выражается в улучшении переносимости субмаксимальных и максимальных нагрузок, а также в уменьшении выраженности одышки [51]. Однако, в этом исследовании не оценивались преимущества воздействия на различные группы мышц, всем пациентам тренировки проводились по одинаковому протоколу. Повторяющиеся максимальные устойчивые сокращения на вдохе и выдохе в комбинации с дыханием с повышенным сопротивлением были направлены на повышение силы ДМ. Изокапническая гипервентиляция и дыхание с повышенным сопротивлением в большей мере тренируют выносливость ДМ. Кроме того, использовалась классическая дыхательная гимнастика. Причем, прирост PE_{max} был больше, чем прирост PI_{max} , т.е. такой режим тренировок в большей мере воздействовал на мускулатуру выдоха. Надо отметить, что в этом исследовании контрольную группу составили больные, отказавшиеся от тренировок, т.е. пациенты с меньшей мотивацией к лечению.

Селективные тренировки ДМ у больных с ХСН последнее время привлекают внимание исследователей. Они могут оказаться полезными, т.к. ряд исследований показали неблагоприятное воздействие аэробных тренировок на ремоделирование ЛЖ после обширных ИМ [52,53].

Кислородотерапия.

Известно, что ингаляция кислорода может восстанавливать силу ДМ [57].

Больным с ХСН часто назначается кислородотерапия для уменьшения гипоксии и одышки. Однако, ингаляция кислорода у таких больных увеличивает общее периферическое сопротивление [55,56,57].

Механизмы этого не вполне понятны; в качестве причины повышения сосудистого сопротивления рассматривается увеличение симпатического тонуса, уровня циркулирующих катехоламинов и других вазоконстрикторов (ренин, ангиотензин II, вазопрессин, эндотелин), нарушение метаболической вазодилатации [59]. Однако, в некоторых работах показано отсутствие зависимости вазоконстрикции от состояния симпатической нервной системы [55,59,60].

Ингаляция 100% кислорода нарушает постокклюзионную потокзависимую дилатацию на предплечье как у здоровых [59], так и у больных с ХСН [56], что говорит о том, что оксид азота эндотелиального происхождения играет существенную роль в вазоконстрикторном ответе на ингаляцию O_2 . По-видимому, гипероксия увеличивает продукцию кислородных радикалов [61,62] и инактивирует NO [63].

Однако, в работе Murchie KJ на 10 больных с ХСН показано отсутствие увеличения сосудистого сопротивления и снижения кровотока в предплечье в ответ на ингаляцию 100 % кислорода [58].

О положительном влиянии ингаляции кислорода у больных с ХСН и дыханием Чейн-Стокса известно с 1907 г. [64]. Необходимость лечения дыхания Чейн-Стокса, часто встречаемого у больных с ХСН, с помощью назальной ночной ингаляции кислорода не вызывает сомнения [65]. Такая терапия способствует увеличению переносимости нагрузок и снижению выделения норадреналина с мочой [66,67].

Тем не менее, по данным Restrict LJ и соавторов, полученным на 12 больных с ХСН, амбулаторная кислородотерапия не влияет на переносимость нагрузок и не может быть рекомендована для лечения таких больных [68].

Таким образом, нами, так же, как и некоторыми другими исследователями, выявлен один из механизмов развития одышки, что открывает возможности воздействия, направленного на уменьшение ее выраженности, что могло бы повысить качество жизни пациентов с тяжелой ХСН.

Работа выполнена в рамках гранта НШ-2241.2006.7.

Литература

- Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology// Eur Heart J 2005 26: 1115-1140.
- Мухарлямов Н.М. Ранние стадии недостаточности кровообращения и механизмы ее компенсации// М., Медицина, 1978, 248 стр.
- McParland C, Krishnan B, Wang Y, et al. Inspiratory muscle weakness and dyspnea in chronic heart failure// Am Rev Respir Dis 1992;146:467-72.
- Nishimura Y, Maeda H, Tanaka K, et al. Respiratory muscle strength and hemodynamics in chronic heart failure// Chest 1994;105:355-9.
- Evans SA, Watson L, Hawkins M, et al. Respiratory muscle strength in chronic heart failure// Thorax 1995;50:625-8.
- Mancini DM, Henson D, LaManca J et al. Respiratory muscle function and dyspnea in patients with chronic congestive heart failure// Circulation. 1992 Sep;86(3):909-18.
- Wilson JR, Mancini DM, McCully K, et al. Noninvasive detection of skeletal muscle underperfusion with nearinfrared spectroscopy in patients with heart failure// Circulation 1989;80:1668-74.
- Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni et al. Relative contribution of resting haemodynamic profile and lung function to exercise tolerance in male patients with chronic heart failure. Heart 2001;85:179-184.
- Chauhan A, Sridhar G, Clemens R et al. Role of Respiratory Function in Exercise Limitation in Chronic Heart Failure// Chest 2000; 118:53-60.
- Dimopoulou I, Tsintzas OK, Daganou M, et al. Contribution of lung function to exercise capacity in patients with chronic heart failure. Respiration 1999; 66:144-149.

11. Швайко С.Н., Абросимов В.Н., Глотов С.И. К вопросу взаимоотношения одышки и дисфункции дыхательной мускулатуры. Сборник тезисов 15 Национального конгресса по болезням органов дыхания. I Учредительного конгресса Евроазиатского респираторного общества. Москва. 29.11 – 02.12.2006 г. стр. 218, Тезис № 806.
12. Meyer FJ, Borst MM, Zugck C et al. Respiratory Muscle Dysfunction in Congestive Heart Failure. Clinical Correlation and Prognostic Significance//Circulation. 2001;103:2153-2158.
13. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure// Lancet. 1997;349:1050–1053.
14. Coats AJS. The “muscle hypothesis” of chronic heart failure// J. Mol. Cell. Cardiol. 1996;28:2255–2262.
15. Lindsay DC, Lovegrove CA, Dunn MJ, et al. Histological abnormalities of muscle from limb, thorax and diaphragm in chronic heart failure. Eur Heart J. 1996;17:1239 –1250.
16. Wilson JR, Fink L, Maris J et al. Evaluation of energy metabolism in skeletal muscle of patients with heart failure with gated phosphorus-31 nuclear magnetic resonance// Circulation. 1985;71:57-62.
17. Weiner DH, Fink LI, Maris J et al. Abnormal skeletal muscle bioenergetics during exercise in patients with heart failure: role of reduced muscle blood flow//Circulation. 1986;73:1127-1136.
18. Mancini DM, Ferraro N, Tuchler M et al. Calf muscle metabolism during leg exercise in patients with heart failure: a ³¹P NMR study. Am J Cardiol. 1988;62:1234-1240.
19. Minotti J, Pillay P, Chang L et al. Neurophysiological assessment of skeletal muscle fatigue in patients with congestive heart failure//Circulation. 1992;86:903-908.
20. Mancini DM, Coyle E, Coggan A et al. Contribution of intrinsic skeletal muscle changes to ³¹P NMR skeletal muscle metabolic abnormalities in patients with heart failure// Circulation. 1989;80:1338-1346.
21. Meyer FJ, Zugck C, Haass M, et al. Inefficient ventilation and reduced respiratory muscle capacity in congestive heart failure// Basic Res Cardiol. 2000;95:333–342.
22. Stassijns GA, Gayan-Ramirez G, DeLeyn P, et al. Effects of dilated cardiomyopathy on the diaphragm in the Syrian hamster. Eur Respir J. 1999;13:391–397.
23. Hammond M, Bauer K, Sharp J, Rocha R. Respiratory muscle strength in congestive heart failure. Chest. 1990;98:1091-1094.
24. Arora N, Rochester D. Effect of body weight and muscularity on human diaphragm muscle mass, thickness, and area// J Appl Physiol. 1982;52:64-70.
25. Thurlbeck W. Diaphragm and body weight in emphysema. Thorax. 1978;33:483-487.
26. Mancini D, Nazzaro D, Ferraro N et al. Demonstration of respiratory muscle deoxygenation during exercise in patients with heart failure// J. Am. Coll. Cardiol. 1991;18:492-498.
27. Lindsay D, Lovegrove C, Dunn M et al. Histological abnormalities of diaphragmatic muscle may contribute to dyspnea in heart failure// Circulation. 1992;86:515.
28. Mancini DM, LaManca J, Levine S et al. Respiratory muscle endurance is decreased in patients with heart failure//Circulation. 1992;86(suppl I):I-515.
29. DeTroyer A, Estenne M, Yernault J. Disturbance of respiratory muscle function in patients with mitral valve disease//Am. J. Med. 1980;69:867-873.
30. Martinez A, Lisboa C, Jalil J et al. Selective training of respiratory muscles in patients with chronic heart failure// Rev. Med. Chil. 2001 Feb;129(2):133-9.
31. Weiner P, Waizman J, Magadle R et al. The effect of specific inspiratory muscle training on the sensation of dyspnea and exercise tolerance in patients with congestive heart failure// Clin/ Cardiol. 1999 Nov;22(11):727-32.
32. Opasich C, Ambrosino N, Felicetti G, et al. Heart failure-related myopathy// Eur. Heart. J. 1999;20:1191–1200.
33. Daganou M, Dimopoulou I, Alivizatos PA et al. Pulmonary function and respiratory muscle strength in chronic heart failure: comparison between ischaemic and idiopathic dilated cardiomyopathy//Heart 1999;81:618–620
34. Stassijns G, Lysens R, Decramer M. Peripheral and respiratory muscles in chronic heart failure//Eur. Respir. J. 1996;9:2161–7.
35. McParland C, Resch EF, Krishnan B, et al. Inspiratory muscle weakness and dyspnea in chronic heart failure//Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 1995;151:1101–7.
36. Chua TP, Anker SD, Harrington D, et al. Inspiratory muscle strength is a determinant of maximum oxygen consumption in chronic heart failure//Br. Heart. J. 1995;74:381–5.
37. Killian K, Jones N. Respiratory muscle and dyspnea//Clin. Chest. Med. 1988;9:237-248.
38. Killian K. Dyspnea: implications for rehabilitation. In: Casaburi R, Petty TL, eds. Principles and Practice of Pulmonary Rehabilitation. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1993:103-114.
39. Coirault C, Hagege A, Chemla D et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy Improves Respiratory Muscle Strength in Patients With Heart Failure//Chest. 2001; 119:1755–1760.
40. Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Самсонова Е.В. и др. Методики исследования качества жизни у больных хронической недостаточностью кровообращения//Ж. серд. нед., 2000, т.1, №2, стр. 74-80.
41. Hambrecht R, Gielen S, Linke A et al. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: A randomized trial// JAMA. 2000 Jun 21;283(23):3095-101.
42. Minotti J, Johnson E, Hudson T et al. Skeletal response to exercise training in congestive heart failure// J. Clin. Invest. 1990;86:751-758.
43. Adamopoulos S, Coats A, Arnolda L, Brunnoto F et al. Effects of physical training on skeletal muscle metabolism in chronic heart failure: ³¹P NMR spectroscopy study//J. Am. Coll. Cardiol. 1993;21:1101-1106.
44. Sullivan M, Higginbotham M, Cobb F. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction: hemodynamic and metabolic effects// Circulation. 1988;78:506-515.
45. Sullivan M, Higginbotham M, Cobb F. Exercise training in patients with chronic heart failure delays ventilatory anaerobic threshold and improves submaximal exercise performance// Circulation. 1989;79:324-329.
46. Coats A, Adamopoulos S, Radaelli A et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure// Circulation. 1992;85:2119-2131.
47. Beniaminovitz A, Lang CC, LaManca J et al. Selective low-level leg muscle training alleviates dyspnea in patients with heart failure// J. Am. Coll. Cardiol. 2002 Nov 6;40(9):1602-8.
48. Wielenga RP, Huisveld IA, Bol E et al. Safety and effects of physical training in chronic heart failure. Results of the Chronic Heart Failure and Graded Exercise study (CHANGE)// Eur. Heart J. (1999) 20, 872–879
49. Keens T, Chen V, Patel P et al. Cellular adaptations of the ventilatory muscles to a chronic increased respiratory load//J. Appl. Physiol. 1978;44:905-908.
50. Akabas S, Bazy A, DiMauro S et al. Metabolic and functional adaptation of the diaphragm to training with resistive loads//J. Appl. Physiol. 1989;66:529-535.
51. Mancini DM, Henson D, La Manca J et al. Benefit of Selective Respiratory Muscle Training on Exercise Capacity in Patients With Chronic Congestive Heart Failure// Circulation. 1995;91:320-329.
52. Jugdutt B, Michorowski B, Kappagoda C. Exercise training after anterior Q wave myocardial infarction: importance of regional left ventricular function and topography// J. Am. Coll. Cardiol. 1988;12:362-372.
53. Gaudron P, Hu K, Schamberger R et al. Effect of endurance training early or late after coronary artery occlusion on left ventricular remodeling, hemodynamics, and survival in rats with chronic transmural myocardial infarction// Circulation. 1994;89:402-412.
54. А.П. Зильбер, Респираторная медицина, том 2, Петрозаводск, 1996 г., стр. 89-116.
55. Haque, W. A., Boehmer, J., Clemson, B. S. et al. Hemodynamic effects of supplemental oxygen administration in congestive heart failure//J. Am. Coll. Cardiol. 27, 353±357
56. Mak, S., Azevedo, E. and Newton, G. (1998) Adverse effects of oxygen on cardiac function//Circulation 98,574±575
57. Silance, P., Mojdehian, N. and Vandenbossche, J. (1998) Hyperoxia impairs flow-related endothelial function in patients with heart failure//Circulation 98, 665±666

С остальными источниками (58-65) можно ознакомиться в редакции



**Байкова
Оксана
Алексеевна**

1986-1988 — ординатор
1988-1991 — аспирант
1991-1998 — ассистент
1998-2006 — доцент
с 2006 — профессор



**Отарова
Светлана
Мажитовна**

1992-1994 — ординатор
1994-1997 — аспирант
1995-2004 — ассистент
с 2004 — доцент



**Тебоева
Роза
Бисултановна**

1987-1989 — ординатор
1989-1993 — аспирант
1993-2003 — ассистент
с 2004 — доцент



**Соболева
Валентина
Николаевна**

1980-1982 — ординатор
1982-1985 — аспирант
1987-1997 — ассистент
с 1997 — доцент

ХАРАКТЕР НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВотоКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Байкова О.А., Отарова С.М., Соболева В.Н., Тебоева Р.Б.

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета (зав. — проф. В.А. Люсов), Москва

Артериальная гипертензия (АГ) остается до настоящего времени одной из самых распространенных форм сердечно-сосудистой патологии, причин инвалидизации и смертности населения в России и в зарубежных странах. Разработка эффективных мероприятий по профилактике и лечению АГ невозможна без знания основных причинных факторов и звеньев патогенеза заболевания. К настоящему времени имеется строгое научное обоснование того факта, что в развитии, патогенезе и прогрессировании АГ существенное значение имеют ожирение и так называемые метаболические факторы (базальная гиперинсулинемия, нарушенная глюкозотолерантность, инсулинорезистентность, сахарный диабет, гиперурикемия, дислиппротеидемия и др.). Однако, конкретные механизмы патогенеза сердечно-сосудистых поражений

при ожирении остаются невыясненными. Изменения мозгового кровотока могут быть причиной развития так называемой «нейрогенной» гипертензии. В эксперименте гипертензии такого типа получают при стенозировании и перевязке сонных и позвоночных артерий, повреждении барорецепторной зоны бифуркации аорты, повреждении сосудодвигательного центра продолговатого мозга [1]. Ожирение и комплекс метаболических изменений могут принимать участие в развитии сходных гемодинамических механизмов АГ у человека за счет интенсификации процессов атерогенеза, нарушения артериального притока крови к мозгу по позвоночным артериям в результате деформации шейного отдела позвоночника.

Мозговой кровоток у больных АГ с ожирением и компонентами метаболического синдрома (МС), воз-

можно, изменяется более часто, чем у больных АГ не имеющих метаболических нарушений, так как именно у них была отмечена более высокая частота развития мозговых инсультов [1]. Немногочисленные клинические исследования показали, что у больных АГ с ожирением чаще, чем у больных АГ с нормальной массой тела, отмечаются головные боли, головокружения и гипертонические кризы.

Влияние ожирения на состояние мозгового кровотока у больных АГ к настоящему времени практически не изучено. В единичных работах было показано, что у больных АГ с абдоминальным ожирением повышен тонус церебральных сосудов по данным реографии мозга [2]. И.А.Романенко и соавт. отметили, что при сочетании сахарного диабета с ожирением и другими компонентами МС наблюдается более выраженные сосудистые изменения на глазном дне — стазы эритроцитов, периваскулярный отек и геморрагии [3]. В отдельных исследованиях было отмечено, что избыток массы тела у больных АГ тесно коррелирует с растяжимостью артерий кровоснабжающих мозг [4]. Основная информация о состоянии мозгового кровотока у больных АГ в этих работах была получена реографическим методом. Практически все авторы его применявшие отметили, что хроническое повышение АД приводит к увеличению тонуса мозговых сосудов и нарушению венозного оттока от полушарий мозга [5-7].

С помощью другого метода исследования мозгового кровотока, а именно его регионарного распределения радионуклидным методом с ингаляцией радионуклида ^{133}Xe удалось установить значимую тенденцию к снижению регионарного кровотока в бассейнах средней и задней мозговых артерий при нарастании тяжести гипертензии, развитии таких метаболических нарушений, как дислипотеидемии, гиперурикемия, гипергликемия [8,9]. Широкое применение доплеровского исследования шейных сосудов мозга у больных АГ позволило выявить у части больных значительное увеличение толщины медиа-интимальной части артериальных сосудов кровоснабжающих головной мозг, в первую очередь сонных артерий [10]. В основном, эта патология встречается у больных АГ с выраженной гипертрофией миокарда левого желудочка.

Одним из нерешенных вопросов в проблеме причинности изменений мозгового кровообращения у больных АГ является вопрос об основных факторах возникновения у них головных болей. К ним относят процессы, приводящие к продолжительному ангиоспазму, нарушениям ликвородинамики головного мозга и оттока венозной крови от полушарий [11]. Важность изменения соотношений между притоком крови к мозгу и объемом венозного оттока от полушарий в развитии цефалгического синдрома была по-

казана в исследовании сотрудников НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева [12].

У больных АГ с ожирением и компонентами метаболического синдрома, возможно, чаще, чем у больных без ожирения имеются изменения мозгового кровотока и проявления цефалгического синдрома, однако такие предположения нуждаются в дополнительной оценке и проведении направленных исследований.

Недостаточность знаний о механизмах изменения мозгового кровотока у больных АГ с ожирением и другими компонентами МС послужила основанием для проведения этого исследования.

Материал и методы

Для анализа изменений мозгового кровотока у больных АГ с ожирением нами были выделены 2 группы исследованных: I группа — 58 больных АГ без ожирения, в т.ч. 37 женщин и 21 мужчина в возрасте от 34 до 68 лет, в среднем — $45,8 \pm 1,4$ года, индекс массы тела (ИМТ) от 18,2 до 24,8 кг/м², в среднем — 22,9 кг/м²; с АГ I ст. — 11 больных (7 женщин и 4 мужчины), с АГ II ст. — 34 больных (женщин — 18, мужчины — 16), с АГ III ст. — 13 больных (12 женщин и 1 мужчина). Вторая группа — 58 больных с ожирением, ИМТ от 25,3 до 45,1 кг/м², в среднем — $34,7 \pm$ кг/м² (женщин — 32, мужчин — 26), возраст от 28 до 65 лет, в среднем — $46,5 \pm 1,5$ года, с АГ I ст. — 17 больных (женщин — 9, мужчин — 8), с АГ II ст. — 32 больных (18 женщин и 14 мужчин), с АГ III ст. — 9 больных (5 женщин и 4 мужчины).

Исследование сонных и позвоночных артерий проводили на доплеровском комплексе «Ангиодин-Классик» фирмы «БИОСС» (Россия), работающем с постоянной частотой 2-8 МГц. Для оценки состояния сосудистой стенки сонных артерий использовали линейный датчик 4-5 МГц прибора LOGIQ 400 (Германия). Исследование сонных артерий проводили в постоянно-волновом и импульсном режимах. Ультразвуковая доплерография сосудов позволяет оценить состояние кровотока на всем протяжении сосудистого русла и в отдельном сегменте, а также состояние сосудистой стенки в зависимости от сердечного цикла. Ни один из других применяемых в клинике методов не обладает подобными возможностями. Суть метода состоит в изучении спектральных характеристик доплеровского сигнала при непосредственной локализации сонной артерии, т.е. позволяет качественно оценить степень поражения сонных артерий. Математическая обработка спектрограммы дает ряд дополнительных критериев, основным из которых, является Smax — максимальная систолическая амплитуда, отражающая наибольшую систолическую скорость кровотока в точке локализации. Smax является основным критерием при каротидной доплерографии.

У здоровых лиц определение кровотока в общей сонной артерии (ОСА) $S_{\max}$ составляет от 1 до 4 кГц; внутренней сонной артерии (ВСА) $S_{\max}$ — менее 4 кГц.

Стенотическое поражение глазничной артерии (ГА) можно заподозрить при асимметрии кровотока более 30% для одностороннего поражения. Снижение скорости кровотока до 2-10 см/сек., несомненно, свидетельствует о наличии стеноза ГА (экстравазальной компрессии или извитости). Нормальными показателями скорости кровотока по ГА является > 18 см/сек.

Для оценки состояния сосудистой стенки коротидных артерий нами использовался дуплексный метод ультразвукового исследования сосудов по методике описанной в монографии R.A.Walker et al. [5]. Метод дуплексного сканирования позволяет получить качественную визуальную информацию о состоянии сосудистой стенки и просвета сосудов (?-режим), оценить качественные и количественные характеристики скорости мозгового кровотока с использованием цветного доплеровского кодирования и спектрального доплеровского режима. Метод дуплексного сканирования позволяет оценить проходимость исследуемого сосуда, изменения сосудистой геометрии, наличие областей турбулентного кровотока.

Большое диагностическое значение для ранних стадий поражения сосудов имеет измерение толщины комплекса интима-медиа ОСА, которое проводится на 1,5 см проксимальнее бифуркации ОСА. Данная аппаратура регистрирует изменение ультразвукового сигнала под воздействием потока крови и колебания волны в единицах частоты (кГц, МГц). Получаемые кривые отражают состояние кровотока в точке измерения и косвенно отражают состояние сосудистой стенки в зависимости от сердечно-сосудистого цикла.

Радиоизотопное исследование мозгового кровотока производилось нами с использованием сцинтилляционной гамма-камеры «МБ-9200» фирмы «Гамма» (Венгрия). Исследование выполняли по методике, описанной в работе К. Tagawa, М. Yamamoto с с внутривенным введением радиофармакологического препарата пертехнетата- ^{99m}Tc с периодом полураспада нуклида 6 часов [20]. На одно исследование внутривенно вводили препарат в общей дозе 1000 МБк. При введении однократно активности 1000 МБк ^{99m}Tc лучевая нагрузка на головной мозг составляет 9,0 МЗв, на все тело — 0,16 МЗв. При этом оценивается состояние регионального мозгового кровотока (ОКМ).

Патологическими считали параметры кровотока при асимметрии по полушариям более 15%.

Результаты исследований

В первой группе у 28 больных АГ были отмечены признаки цефалгического синдрома, из них у 23 это были головные боли, возникавшие при повышении АД выше значений 155/90 — 170/110 мм рт.ст. и сохранявшиеся вплоть до нормализации или значительно-го снижения АД. У 5 из 28 больных АГ с цефалгическим синдромом головные боли возникали с частотой более 1 раза в неделю и при нормальных значениях АД, а в период его повышения — значительно усиливались. У двух из этих 5 больных ранее был диагностирован гайморит, фронтит, хронический ринит, еще у 2 — был выставлен диагноз посттравматической энцефалопатии. Наиболее частой локализацией головных болей у данных 28 больных была теменная и затылочная области — у 19, вся голова — у 7 больных, различная локализация болей — у 2 больных. Другая неврологическая симптоматика была выявлена у 9 больных из 58 в этой группе: головокружение (у 7), шаткость походки (у 3), изменения зрения (у 7), сильная тошнота (у 4), рвота (у 2), что при осмотре невролога было трактовано, как проявление гипертензивной энцефалопатии. Ни у одного из больных этой группы не было в анамнезе признаков перенесенного инсульта и транзиторных церебральных ишемических атак. У 7 из 58 больных этой группы имелись признаки деформирующего остеоартроза шейного отдела позвоночника: сужение межпозвонковой щели и осификация межпозвонкового диска — у 5 больных, деформация и остеопороз тела шейных позвонков — у 1, подвывих шейного позвонка травматического генеза — у одного больного. Признаки нарушений углеводного обмена были выявлены у 11 из 58 больных этой группы: у 9 — нарушение толерантности к глюкозе, у двух — сахарный диабет легкого течения, у трех — базальная гиперинсулинемия.

Во второй группе больных АГ с ожирением и компонентами метаболического синдрома признаки цефалгии были выявлены в 34 случаях из 58, из них у 25 больных наблюдались головные боли, возникавшие в период быстрого повышения АД выше 140/90 — 170/100 мм рт.ст., продолжавшиеся до нормализации АД или его значительного снижения. В 9 случаях из 34-х головные боли с частотой более 1 приступа в неделю возникали и при нормальном АД, при этом у 4-х больных из 9 были диагностированы хронические заболевания ЛОР-органов (фронтиты, гаймориты, синуситы), у 2-х — посттравматическая энцефалопатия, у 3-х — мигрень. В этой группе не было больных АГ, перенесших мозговой инсульт. Чаще головные боли локализовались в теменной и затылочной областях — у 26 больных из 34-х, реже — лобной области (3 случая), по типу гемикрании — 3 случая. Другая неврологическая симптоматика была выявлена еще у 14 больных в группе: головокружение, шаткость походки,

Таблица 1

Частота признаков асимметрии артериального кровоснабжения мозга и венозного оттока из полушарий в группах больных артериальной гипертензией без ожирения и с избыточной массой тела по данным радионуклидной сцинтиграфии мозга

Различие кровотока между левым и правым сосудом (в %)	Группа I (АГ без ожирения) (n=58)	Группа II (АГ с ожирением) (n=58)
Асимметрия кровотока по позвоночным артериям:		
1) менее 5%	33 (56,9%)	26 (44,8%)
2) 6-12%	11 (19%)	9 (15,5%)
3) свыше 15%	14 (24,1%)	23 (39,6%)
По артериям бассейнов средней и задней мозговых артерий:		
1) менее 5%	38 (65,5%)	33 (56,9%)
2) 6-12%	9 (15,5%)	17 (29,3%)
3) свыше 15%	11 (19%)	8 (13,8%)
Асимметрия оттока крови из полушарий мозга:		
1) менее 15%	42 (72,4%)	30 (51,7%)*
2) свыше 15%	16 (27,6%)	28 (48,3%)*

Примечание: * - отмеченные величины достоверно различаются в группах I и II ($p < 0,05$).

нарушение координации движений, признаки офтальмопатии — у 11 больных; мнестопатия и нарушения кожной чувствительности — у 3 больных. Признаки шейного деформирующего остеоартроза были выявлены более чем у половины больных в группе — у 32 человек, в том числе — сужение межпозвонковых пространств, кальцификация дисков, остеофиты — у 26 больных, подвывих позвонка — у 2, анкилоз двух позвонков — у одного больного. Ожирение I ст. было диагностировано у 23 больных, (у 17 женщин и 6 мужчин), ожирение II ст. — у 20 (у 11 женщин и 9 мужчин), и III ст. — у 13 больных (у 4 женщин и 9 мужчин). Признаки метаболического синдрома были выявлены у 52 больных из 58, в т.ч. у 47 — базальная гиперинсулинемия и патологические значения индекса Каро, у 29 — нарушение толерантности к глюкозе, у 14 — гипергликемия натощак, у 9 — сахарный диабет, в т.ч. у 6 — легкий и у 3 — средне-тяжелый.

Примененная нами радионуклидная методика оценки симметричности артериального и венозного кровообращения мозга позволяла получать информацию о скорости и интенсивности накопления РФП в позвоночных артериях, бассейнах задней и средней артериях мозга и венозном синусе, так как во время исследования больной располагался затылком к сцинтилляционному датчику гамма-камеры.

По данным использованной нами программы компьютерной обработки показателей мозгового кровотока, патологическими считаются различия артериального кровоснабжения, превышающие 5% и венозного оттока — более 15%.

Проведенное нами сопоставление показателей, отражающих частоту выявления асимметрии артериального кровоснабжения мозга у больных АГ с ожирением и нормальной массой тела позволило выявить некоторое преобладание вариантов с патологической асимметрией кровотока по позвоночным артериям,

на 12% ($p > 0,2$), во II группе больных с ожирением (табл. 1).

Различие в частоте патологических случаев асимметрии в бассейнах средней и задней мозговых артерий были еще меньшими, на 8,6% ($p > 0,3$) выше во II группе больных с ожирением. Наиболее частыми и значительными были отличия в частоте признаков асимметрии венозного оттока от полушарий мозга. В группе II больных АГ с ожирением патологические значения асимметрии оттока выявлялись достоверно чаще, в 1,75 раза ($p < 0,03$), чем в группе больных АГ без ожирения.

У 30 больных АГ в группе I без ожирения и у 34 больных АГ в группе II с ожирением исследование было дополнено доплеровским сканированием общей сонной (ОСА), внутренней и наружной сонных (ВСА и НСА) артерий, позвоночных артерий (ПА) для оценки линейной скорости кровотока. Сравнение показало, что наиболее значимыми были отличия в группах больных АГ по показателям, отражающим линейную скорость кровотока по общей и внутренней сонным артериям, которые на 9,3-12,9% были выше у больных без ожирения, однако эти различия не были статистически достоверными (табл.2).

Изучение с помощью этого метода размеров (диаметра) сонных артерий в двух группах больных также не позволило нам выявить существенных и достоверных различий (табл. 3). Толщина стенки общей сонной артерии (интима-медиа) была существенно и достоверно выше, в среднем на 22% и справа и слева в группе больных с ожирением.

Для уточнения значимости выявленных изменений церебральной гемодинамики в развитии неврологической симптоматики мы провели анализ в подгруппах больных АГ с цефалгическим синдромом и отсутствием частых головных болей при повышении АД. В первую подгруппу мы включили 62 больных АГ

Таблица 2

Показатели, отражающие скорость кровотока по общей, внутренней, наружной сонной и позвоночной артериям по данным УЗДГ, у больных артериальной гипертензией в группах без ожирения (1) и с избыточной массой тела (2)

Группа больных АГ	ОСА (КГц)		ВСА (КГц)		НСА (КГц)		ПА (см/сек)	
	Слева	Справа	Слева	Справа	Слева	Справа	Слева	Справа
1. Больные без ожирения (n=30)	2,63±1,17	2,66±1,16	2,87±1,24	3,02±1,23	2,74±1,18	2,68±1,19	30,08±3,5	30,12±3,1
2. Больные с ожирением (n=34)	2,33±1,19	2,36±1,18	2,50±1,19	2,74±1,34	2,70±1,17	2,66±1,18	29,11±3,4	29,24±3,3
Различие в %	+11,4%	+11,3%	+12,9%	+9,3%	+1,4%	+0,7%	+3,3%	+3,0%
p1-2	p>0,3	p>0,3	p>0,3	p>0,3	p>0,5	p>0,5	p>0,5	p>0,5

с цефалгическим синдромом (28 без ожирения и 34 с ожирением I-III ст.) и 54 больных с редкими головными болями и без выраженной неврологической симптоматики – 2-я подгруппа. В первую подгруппу вошли 39 женщин и 23 мужчины, во вторую – 30 женщин и 24 мужчины. Сравнение показателей мозгового кровотока позволило отметить, что в 1-й подгруппе чаще, чем во второй встречались варианты с признаками патологической асимметрии кровотока по позвоночным артериям, в среднем на 19,2% ($p<0,05$) и по венам мозга, в среднем на 25,9% ($p<0,01$), табл.4. Показатели асимметрии артериального кровотока в бассейнах средней и задней мозговых артерий отличались в подгруппах менее значимо, показатель был выше в подгруппе больных с цефалгиями на 13,7% ($p>0,1$), что было статистически недостоверно. Средние значения линейной скорости кровотока по общей сонной и позвоночной артериям были несколько ниже, но незначительно и недостоверно ниже, чем в 1-й подгруппе больных с наличием неврологической симптоматики; скорость кровотока по ОСА – на 9,3-16,2% ($p>0,2$), скорость кровотока по ПА – на 9,8-12,9% ($p>0,1$). Не выявили мы в подгруппах и существенных различий в толщине стенки ОСА – комплек-

са интима-медия, которые составляли, в среднем, слева 4,4% ($p>0,1$), справа 5,1% ($p>0,3$).

Тем самым, наши данные свидетельствуют о том, что в развитии цефалгического синдрома у больных артериальной гипертензией с ожирением и компонентами метаболического синдрома в виде базальной гиперинсулинемии, признаков инсулинорезистентности, нарушенной глюкозотолерантности, транзиторной гипергликемии и сахарного диабета основная роль принадлежит процессам, приводящим к ухудшению артериального притока к мозгу больных по позвоночным артериям и оттока венозной крови от полушарий мозга. Меньшую роль в формировании синдрома цефалгии у больных АГ с ожирением играют, по нашим данным, факторы притока артериальной крови к мозгу, изменения толщины комплекса медия-интима сонных артерий и наличия гемодинамических препятствий току артериальной крови в артериях бассейна средней и задней мозговых артерий. Предполагаем, что имеется связь таких нарушений кровотока мозга с вертеброгенными причинами в виде остеоартроза, деформаций смещений шейных позвонков, которые закономерно выявляются у больных с ожирением. Соответственно, в I группе больных без

Таблица 3

Диаметр и толщина комплекса интима-медия сонных артерий у больных АГ в зависимости от наличия ожирения по данным доплерографии

Диаметр и толщина артерий мозга	Группы больных		Различие в %	p1-2
	1. Больные без ожирения (n=30)	2. Больные с ожирением (n=34)		
Диаметр (мм):				
Общая сонная артерия				
Справа	5,0±1,7	5,1±1,8	2,0%	>0,5
Слева	4,9±1,8	5,0±1,9	2,0%	>0,5
Внутренняя сонная артерия (мм)				
Справа	4,7±1,8	4,6±1,7	2,1%	>0,5
Слева	4,4±1,7	4,3±1,8	2,1%	>0,5
Наружная сонная артерия (мм)				
Справа	3,8±1,7	3,9±1,8	2,6%	>0,3
Слева	3,7±1,5	3,9±1,7	5,1%	>0,3
Толщина комплекса интима-медия (мм)				
Общей сонной артерии				
Справа	1,12±0,07	1,44±0,12	22,2%	<0,05
Слева	1,13±0,06	1,46±0,12	22,6%	<0,05

ожирения признаки остеоартроза были диагностированы у 7 из 58 (12,1%), во II группе – с ожирением – в 4,6 раза чаще – у 32 из 58 (55,2%).

Таким образом, сопоставление данных о состоянии мозгового кровотока у больных АГ без ожирения и с избыточной массой тела и компонентами МС позволило нам установить, что при ожирении имеются признаки асимметрии и нарушения венозного оттока от полушарий мозга, утолщение медиа-интимальной оболочки общей сонной артерии, но без выраженных изменений артериального притока крови к мозгу по позвоночным, сонным, средней и задней мозговым артериям.

Изменения типа асимметрии притока по позвоночным артериям и ухудшения венозного оттока из полушарий мозга в несколько раз чаще выявляются у больных АГ с цефалгическим синдромом. Этот вариант нарушения мозгового кровообращения тесно связан и с ожирением, и с остеоартрозом шейного отдела позвоночника.

Обсуждение

У больных АГ с ожирением, в отличие от больных без избытка массы тела, были выявлены существенные изменения кровоснабжения мозга. В наибольшей степени эти отличия касались параметров, отражающих нарушения оттока венозной крови от полушарий мозга, утолщения миоинтимальных слоев общей сонной артерии и в меньшей мере имелись отличия выраженности асимметрии кровонаполнения в бассейнах средней и задней мозговых артерий.

Утолщение миоинтимальных слоев сонных артерий у человека может иметь в своей основе разнообразные причины. Его выявляют при артериальной гипертензии [1], дислипотеидемиях и атеросклерозе брахиоцефальных артерий, эти структуры имеют тенденцию к увеличению их толщины и с возрастом [13].

Мы предполагаем, что основной причиной такого утолщения интимы и медиа у больных АГ с ожирением является повышенная гемодинамическая нагрузка на артериальную сосудистую стенку, приводящая к ее гипертрофии, аналогично тому процессу, который приводит к гипертрофии стенок левого желудочка у таких больных. По нашим данным, сосудистая гипертрофия не приводит у больных АГ с ожирением к формированию гемодинамических препятствий кровотоку по сонным артериям, т.к. доплерографические показатели линейной скорости кровотока в среднем по группе у них не отличались от нормальных.

Другой важной особенностью изменений мозгового кровотока у исследованных нами больных АГ с ожирением были признаки замедления венозного оттока от полушарий мозга. В доступной литературе мы не нашли исследований, в которых был бы изучен

этот вопрос, и поэтому даем только собственную трактовку полученным результатам.

По нашему мнению, причинами таких нарушений венозного кровообращения мозга у больных АГ с ожирением можно считать хроническую компрессию венозных капилляров и сосудов избыточным объемом жировой ткани в области шеи. Такой механизм часто описывается ангиологами у больных с венозной и лимфатической недостаточностью нижних конечностей при больших степенях ожирения [1].

Другой возможной причиной может быть нарушение оттока венозной крови от мозга по системе позвоночных вен, лежащих в узком костном канале, образованном поперечными отростками шейных позвонков. Изменения во взаиморасположении шейных позвонков, толщине межпозвонковых дисков, гиперостоз крючковидных отростков могут приводить к хроническому сдавлению сосудистого-нервного пучка, в том числе с нарушением сосудистого кровотока и формировании симптомокомплекса позвоночной артерии [14].

У больных с хронической артериальной гипертензией развитие шейного остеохондроза и вертебрального синдрома встречается не менее чем в трети случаев [13]. Наиболее частыми формами поражений шейного отдела позвоночника у них являются – скошенность тел позвонков, остеофиты, униковертебральный артроз, уменьшение высоты дисков, склероз замыкательных пластинок, нестабильность шейного отдела позвоночника, уменьшение межпозвонковых пространств, гиперлордоз, уменьшение высоты и склероз тел позвонков. Наличие таких изменений может приводить к таким неврологическим и сердечно-сосудистым изменениям и синдромам, как вертебральный, корешковый, кардиалгический, синдром позвоночной артерии, синдром шейной миелопатии, плечелопаточный периартроз и др. [13].

При ожирении развитие остеоартрита расценивается, как характерный для патогенеза заболевания вид поражений опорно-двигательного аппарата человека.

По данным нашего исследования признаки шейного остеоартроза с неврологической и сердечно-сосудистой симптоматикой были диагностированы у 2/3 больных АГ с ожирением, а в группах больных без ожирения – в 32% случаев, то есть чаще, чем в 2 раза у больных с избыточной массой тела. Наиболее часто имел место корешковый синдром, вертебральный, плече-лопаточный периартрит и боли в левой половине грудной клетки и внутренней поверхности плеча.

Мы предполагаем, что факторы, связанные с остеоартрозом шейного отдела позвоночника, могут иметь непосредственное отношение к ухудшению венозного оттока по позвоночным венам у больных АГ с ожирением.

По нашим данным, с нарушениями венозного оттока крови от полушарий мозга у больных АГ с ожирением были тесно связаны такие неврологические нарушения, как головные боли, головокружение, неустойчивость в позе Ромберга, шаткость походки, появляющиеся в момент резкого повышения АД. Более чем у половины больных с наличием головных болей имелись признаки выраженного замедления оттока крови по венозной системе из полушарий мозга, напротив, у больных без признаков изменения симметричности оттока венозной крови из полушарий мозга такая неврологическая симптоматика встречалась в 3 раза реже — только у 14% исследованных.

Таким образом, больные АГ с ожирением и метаболическим синдромом имеют существенные отличия состояния мозгового кровотока от больных АГ без избытка массы тела. Это может иметь большое прогностическое значение и требует проведения у них оценки артериального кровоснабжения мозга по позвоночным артериям, состояния венозного оттока

крови от полушарий мозга, в том числе с применением ультразвуковых и радионуклидных методов.

Выводы

1. Для больных АГ с ожирением и метаболическим синдромом характерно наличие асимметрии кровотока по позвоночным артериям, увеличение толщины стенки общей сонной артерии (интимы-медиа) и высокая частота изменений венозного оттока от полушарий мозга.

2. У больных с синдромом упорных головных болей значительно чаще встречались варианты патологического кровоснабжения мозга с асимметрией кровотока по позвоночным артериям и с нарушениями венозного оттока от полушарий головного мозга.

3. Выявление признаков изменения мозгового кровотока у больных АГ с ожирением и метаболическим синдромом приводит к необходимости проведения детальной сосудистой диагностики и исключения вертеброгенных причин нарушений венозного кровообращения мозга.

Литература

1. Варшавский Б.Я., Воробьева Е.Н., Загородникова С.И., Воробьев Р.И. и соавт. Использование сагиттального диаметра в диагностике висцерального ожирения//Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2003,Т.2,№3(Приложение).-С.61.
2. Балахонова Н.П.,Зубарева Т.В. Сравнительная оценка биомикроскопических и реоэнцефалографических изменений при гипертонической болезни у больных молодого возраста// Клиническая медицина.-1985,Т.63,№3.-С.83-86.
3. Белинский В.П. Влияние различного содержания жировой массы тела на гемодинамику у больных гипертонической болезнью//Врачебное дело.-1991.-№4.-С.51-55.
4. Евсиков Е.М. Гормональные гемодинамические и водно-электролитные факторы и механизмы развития и прогрессирования гипертонической болезни у женщин//Автореф.дисс....докт.мед.наук. -М.-1994.
5. Алмазов В.А.,Благосклонная Я.В.,Шляхто Е.В.,Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром //СПб:изд.СПбГМУ. -1999.-202 с.
6. Ахметова Б.Х.,Низамутдинова Р.С.,Игнатьева Т.П.,Трегулова Т.Х. и соавт. Распространенность артериальной гипертензии среди работников химического производства. Гигиенические аспекты охраны здоровья населения.Уфа.-1990.- с.47-49.
7. Баженов Н.Д. Влияние избыточной массы тела на состояние левого желудочка сердца у больных артериальной гипертензией// Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2003,Т.2, №3 (Приложение). -С.19.
8. Гургенян С.В., Адамян К.Г., Ватинян С.Х., Никогосян К.Г. и соавт. Регрессия гипертрофии левого желудочка под влиянием ингибитора ангиотензин-превращающего фермента эналаприла у больных гипертонической болезнью//Кардиология.-1998,№7.-С.7-11.
9. Дюсмиеева Н.Б., Васильева Д.А., Громнацкий Н.И. и др. Влияние некоторых гипотензивных препаратов на структурно-функциональные характеристики миокарда левого желудочка больных артериальной гипертонией//Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2003,Т.2,№3(Приложение).-С.111.
10. Баженов Н.Д.,Мазур В.В.,Мазур Е.С. Избыточная масса тела и состояние левого желудочка сердца у больных артериальной гипертензией//Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2003,Т.2,№3(Приложение).-С.23.
11. Воробьева Е.Н., Мордвинова Н.И., Загородникова С.И., Сорокина М.В. и соавт. Прогностическое значение висцерального ожирения//Кардиология СНГ.-2003,Т.1,№1(Приложение).-С.52.
12. Бокарев И.Н.,Шубина О.И.,Александрова Е.В. Лечение артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом путем подбора специальной диеты//Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2003,№4.-С.62-66.
13. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению//Рус.медицинский журнал.-2001.-№2.-С.56-60.
14. Благосклонная Я.В.,Шляхто Е.В.,Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром//Рус.мед.журнал.-2001.-№2.-С.67-71.



Гордеев Иван Геннадьевич

- 1995-1997 — ординатор кафедры
- 1997-2003 — ассистент кафедры
- 2003 — по настоящее время — доцент кафедры

РОЛЬ МИОКАРДИАЛЬНОЙ ЦИТОПРОТЕКЦИИ В КОРРЕКЦИИ ИШЕМИЧЕСКОГО И РЕПЕРFUЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ТРАНСЛЮМИНАЛЬНУЮ БАЛЛОННУЮ АНГИОПЛАСТИКУ И СТЕНТИРОВАНИЕ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Гордеев И.Г., Бекчиу Е.А., Ильина Е.Е.

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета (зав. — проф. Люсов В.А.), Москва

Баллонная ангиопластика и стентирование широко используется при лечении стабильной стенокардии. Дисфункция миокарда при проведении ТЛБАП развивается вследствие повреждения кардиомиоцитов, возникающего в результате интраоперационной ишемии, а также вследствие реперфузионного повреждения миокарда при восстановлении коронарного кровотока. Также развитие дисфункции миокарда при проведении коронароангиопластики связано с активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижением активности антиоксидантных ферментов и с нарушением процессов метаболизма миокарда.

Целью нашего исследования было оценить влияние триметазидина и милдроната на общую и локальную сократимость миокарда левого желудочка, процессы перекисного окисления липидов при их применении у больных стабильной стенокардией до и после проведе-

ния баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий.

Исходя из целей, были поставлены задачи:

- оценить изменение показателей общей и локальной сократимости миокарда в результате лечения препаратами триметазидин и милдронат до и после проведения баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий;
- оценить изменения показателей перекисного окисления липидов на фоне лечения препаратами триметазидин и милдронат у пациентов до и после проведения баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий.

Нами исследовано 55 больных (50 мужчин, 5 женщин) стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса в возрасте от 41 до 75 лет. Диагноз стенокардии напряжения подтверждали на основании клинической картины заболевания, анамнеза за-

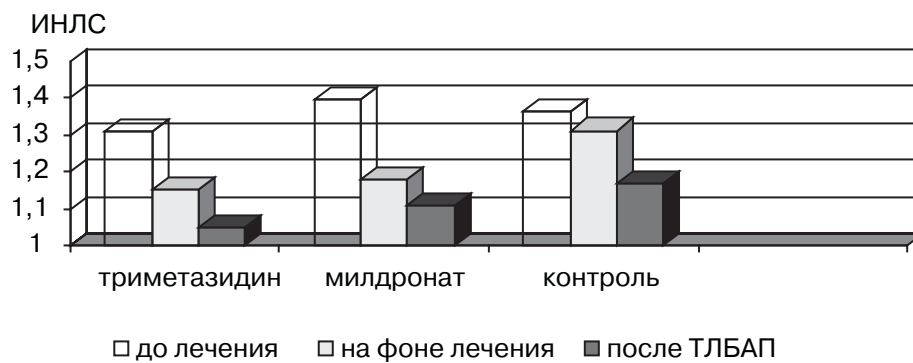


Рис. 1. Динамика показателей локальной сократимости миокарда левого желудочка до и после баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий на фоне лечения триметазидином и милдронатом.

болевания и данных диагностической коронароангиографии, в ходе которой было выявлено поражение коронарных артерий. Показания для проведения баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий определялись клинической картиной заболевания, данными инструментальных методов исследования, характером поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии. Все больные, включенные в исследование, были рандомизированы на три группы, сопоставимые по полу, возрасту и сопутствующей патологии.

Первой группе больных, состоящей из 19 человек, к стандартной терапии ИБС за 8-10 дней до баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий и в послеоперационном периоде был добавлен препарат триметазидин в дозе 70 мг в сутки. Второй группе больных, состоявшей из 18 человек, был добавлен препарат милдронат в дозе 750 мг в сутки в течение трех дней, затем по 750 мг в сутки два раза в неделю. Третья группа больных, состоящая из 18 человек, была контрольной. Всем больным проводили транслюминальную баллонную ангиопластику со стентированием коронарных артерий.

С целью определения показателей общей и локальной сократимости миокарда левого желудочка использовали метод эхокардиографии до включения больных в исследование — за 2-3 дня до ТЛБАП и стентирования

на фоне лечения исследуемыми препаратами и через 10-12 дней после реваскуляризации. Для определения состояния перекисного окисления липидов и защитных антиоксидантных систем брали образцы венозной крови и определяли показатели супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГП) и малонового диальдегида (МДА) исходно за 8-10 дней до реваскуляризации миокарда, за 2-3 суток до ТЛБАП на фоне терапии и в первые сутки после реваскуляризации миокарда.

Оценивая локальную сократимость миокарда при помощи индекса нарушения локальной сократимости (ИНЛС), отмечали достоверное уменьшение последнего у больных, получавших цитопротекторную терапию, по сравнению с контрольной группой. Значение ИНЛС до проведения ТЛБАП и стентирования коронарных артерий в группе больных, принимавших триметазидин, уменьшилось на 14,1% ($p < 0,05$); в группе больных, принимавших милдронат — на 17,1% ($p < 0,001$), в то время как в контрольной группе этот показатель уменьшился на 3,5% ($p > 0,05$) (рис. 1).

После восстановления перфузии миокарда ИНЛС продолжает уменьшаться на фоне терапии кардиопротекторами. На фоне стандартной терапии достоверное улучшение локальной сократимости происходит только после хирургической реваскуляризации миокарда ($p < 0,001$).

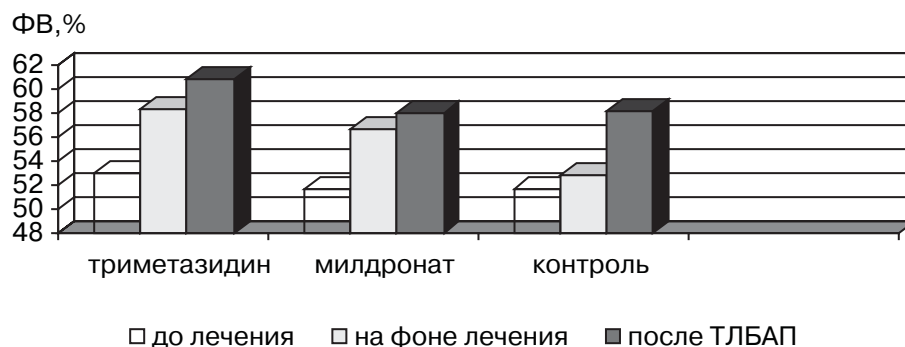


Рис. 2 Динамика показателей фракции выброса левого желудочка до и после баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий на фоне лечения милдронатом и триметазидином.

Таблица 1

Динамика показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантных ферментов на фоне терапии триметазидином до и после проведения ТЛБАП и стентирования коронарных артерий

Показатель	Исходно	На фоне лечения	24 часа после ТЛБАП
Супероксиддисмутаза, ед/мл·эр	401,97±13,8	459,6±13,2 (p<0,001)	476,2±13,1 (p<0,001)
Глутатионпероксидаза, мкмоль/мл·мин	4,1±0,15	4,68±0,13 (p<0,001)	5,33±0,19 (p<0,01)
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	6,23±0,19	4,81±0,14 (p<0,001)	6,2±0,3 (p<0,01)

В нашем исследовании отмечается достоверное улучшение фракции выброса (ФВ) как в группе больных, получавших триметазидин (на 10,1%), так и в группе больных, получавших милдронат — на 10,9% (p<0,001), в то время как после хирургической реваскуляризации миокарда отмечается тенденция к ее увеличению как в группе триметазидина, так и в группе милдроната (p>0,05) (рис.2). В группе пациентов, получавших стандартную терапию, отмечается лишь незначительный прирост фракции выброса на 3,5% (p>0,05), в то время как после проведения баллонной ангиопластики ФВ достоверно улучшается (p<0,05).

Восстановление кровотока в коронарных артериях (реперфузия), а также развитие интраоперационной ишемии влечет за собой появление «оглушенного» миокарда, что способствует развитию послеоперационной дисфункции миокарда и возникновению новых участков гипокинеза. В нашем исследовании было показано, что после проведения баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий на фоне улучшения локальной сократимости миокарда у пациентов всех трех групп было отмечено появление новых участков гипокинеза по данным эхокардиографии. Так, в группе пациентов, получавших триметазидин, появление новых участков гипокинеза было выявлено у 1 больного (5,26%) (p<0,05), в группе пациентов, получавших милдронат — у 2 больных (11,1%) (p<0,05), по сравнению с группой больных, получавших стандартную терапию, где новые участки гипокинеза выявлены у 7 больных (38,8%) (рис.3). Основными факторами ре-

перфузионного повреждения и связанной с ним дисфункции миокарда являются резкий сдвиг метаболизма миокарда в сторону окисления свободных жирных кислот, а также активация свободно-радикальных процессов. Влияние триметазидина и милдроната на ограничение нарушений локальной сократимости миокарда после ангиопластики и стентирования мы связываем с механизмом их действия, основанном на ограничении бета-окисления жирных кислот и активации более приемлемого в условиях ишемии и реперфузии процесса выработки энергии за счет окисления глюкозы, а также с выявленным в нашей работе влиянием данных препаратов на уменьшение процессов ПОЛ на фоне увеличения защитных антиоксидантных систем в крови больных.

В группе больных, получавших триметазидин, на фоне терапии отмечается достоверное снижение МДА (p<0,001) (табл.1) за счет активации СОД и ГП. Повышение уровня антиоксидантных ферментов на фоне терапии триметазидином достоверно (p<0,001). Однако после ТЛБАП и стентирования коронарных артерий не удастся избежать активации ПОЛ, что выражается в повышении уровня МДА (p<0,01). Но одновременно с этим сохраняется достоверное увеличение показателей СОД и ГП по сравнению с таковыми перед реваскуляризацией. При этом в группе больных, получавших триметазидин, отмечается наиболее высокий показатель ГП через 24 часа после баллонной ангиопластики и стентирования.

В свою очередь, ГП, являясь ферментом третьей ли-

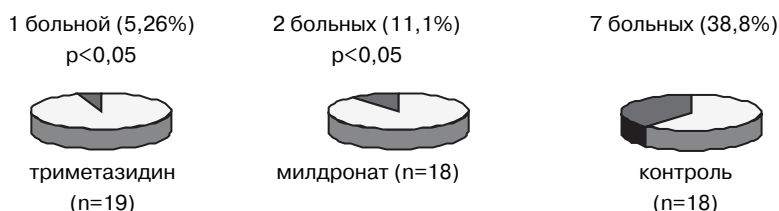


Рис.3. Появление новых участков гипокинеза миокарда у больных стабильной стенокардией до и после проведения баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий.

Таблица 2

Динамика показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантных ферментов на фоне терапии милдронатом до и после проведения ТЛБАП и стентирования коронарных артерий

Показатель	Исходно	На фоне лечения	24 часа после ТЛБАП
Супероксиддисмутаза, ед/мл·эр	404,06±13,6	458,27±11,4 (p<0,001)	488,61±7,2 (p<0,01)
Глутатионпероксидаза, мкмоль/мл·мин	4,12±0,18	4,62±0,16 (p<0,001)	5,04±0,4 (p<0,001)
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	6,02±0,18	4,72±0,2 (p<0,001)	5,26±0,26 (p<0,01)

Таблица 3

Динамика показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантных ферментов до и после проведения ТЛБАП и стентирования коронарных артерий в контрольной группе

Показатель	Исходно	На фоне лечения	24 часа после ТЛБАП
Супероксиддисмутаза, ед/мл·эр	400±10,4	414,78±15,8	443,9±13,7(p<0,01)
Глутатионпероксидаза, мкмоль/мл·мин	4,25±0,0	4,54±0,6 (p<0,01)	4,45±0,17
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	6,03±0,26	5,39±0,32 (p<0,01)	7,19±0,3 (p<0,001)

нии защиты, является более мощным антиоксидантом по сравнению с СОД. Таким образом, можно говорить о том, что триметазидин оказывает непрямой антиоксидантный эффект за счет активации защитных ферментов и снижения активности ПОЛ.

В нашем исследовании в группе больных, получавших милдронат, уже на фоне лечения данным препаратом наблюдается достоверное снижение в крови содержания продуктов ПОЛ — МДА ($p<0,001$), в результате активации защитных антиоксидантных ферментов ГП и СОД, уровень которых достоверно увеличивается ($p<0,001$) (табл.2).

Через 24 часа после проведения баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий так же, как и в группе больных, получавших триметазидин, происходит увеличение МДА ($p<0,01$), однако его показатель остается более низким по сравнению с исходным. Активность антиоксидантных ферментов ГП и СОД продолжает повышаться после проведения ТЛБАП по сравнению со значениями до реваскуляризации миокарда. Полученные данные позволяют судить о том, что милдронат способен уменьшать процессы ПОЛ у больных стабильной стенокардией, а также после баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий за счет активации антиоксидантных ферментов СОД и ГП. В условиях ишемии миокарда активность данных ферментов повышается.

В контрольной группе отмечается достоверное снижение МДА уже на фоне терапии ($p<0,01$), сопровождающееся достоверным повышением активности ГП ($p<0,01$) и увеличением активности СОД (табл.3). Вероятнее всего, это связано с применением больными сопутствующих лекарственных препаратов, назначаемых для лечения стабильной стенокардии (ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, статины). Однако после ТЛБАП у больных в контрольной группе не удается избежать активации процессов ПОЛ, что отражает достоверное увеличение значения МДА ($p<0,001$) через 24 часа после баллонной ангиопластики и стентирования. Значение СОД также достоверно увеличивается к концу первых суток после ТЛБАП ($p<0,01$), что согласуется с данными литературы о наличии прямой корреляционной связи между состоянием продуктов ПОЛ и защитных антиоксидантных систем при ишемии миокарда. Учитывая отсутствие достоверных данных, указывающих на то, что произошла также и активация ГП

($p>0,05$), можно сделать вывод, что одного только повышения активности СОД недостаточно для уменьшения процессов ПОЛ, т.к. ГП является одним из наиболее активных антиоксидантных ферментов. Недостаточная активация защитных ферментов привела к увеличению содержанию продукта ПОЛ — МДА после баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий, сопровождающихся ишемией миокарда.

Полученные нами данные говорят о том, что и триметазидин, и милдронат, являясь ингибиторами бета-окисления жирных кислот в ишемизированных кардиомиоцитах, влияют на ключевое звено метаболизма в условиях ишемии. Так как в процессе ТЛБАП и стентирования коронарных артерий неизбежно возникает интраоперационная ишемия миокарда, это, в свою очередь, способствует активации свободнорадикальных процессов в кардиомиоцитах. Процесс проявляется прямой корреляционной связью между состоянием продуктов ПОЛ и защитных антиоксидантных систем в условиях ишемии. На фоне лечения триметазидином и милдронатом в первые сутки после реваскуляризации наблюдается повышение концентрации защитных ферментов — СОД и ГП, причем наиболее выражено повышение ГП в группе больных, получавших триметазидин; в свою очередь, увеличение активности ГП наиболее выражено в группах больных, получавших кардиопротекторы. Вследствие этого происходит снижение активности процессов ПОЛ и повреждающего действия свободных радикалов на кардиомиоциты.

Выводы

1. У больных стабильной стенокардией II-III ФК при назначении триметазидина и милдроната еще до проведения ТЛБАП отмечается достоверное увеличение фракции выброса и уменьшение индекса нарушения локальной сократимости. После ТЛБАП и стентирования коронарных артерий достоверное улучшение показателей выявлено в контрольной группе

2. У больных стабильной стенокардией II-III ФК применение триметазидина и милдроната до проведения баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий способствует снижению процессов перекисного окисления липидов, достоверному увеличению супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, достоверному снижению уровня малонового диальдегида.



Разумова Екатерина Титовна

- 1966-1968 — ординатор кафедры госпитальной терапии №1 л/ф 2 МОЛГМИ.
- 1968-1971 — аспирант академической группы академика АМН профессора П.Е.Лукомского при институте нормальной и патологической физиологии.
- 1972 — защита кандидатской диссертации на тему «Общий обменоспособный натрий и калий у больных с застойной сердечной недостаточностью».
- 1972 — ассистент
- с 1986 по настоящее время — доцент кафедры госпитальной терапии №1 л/ф РГМУ.

ОПУХОЛЕВЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕРИКАРДА В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Разумова Е.Т., Харченко М.С., Литвинова И.С., Шалыгина Т.А., Отарова С.М., Теплова Н.Н., Хегай С.В., Вергопуло А.А., Козлова Е.В., Каменский Д.З., Обруч В.С., Рогожина О.Б., Вильчек И.А., Котова Т.В., Осипов А.Х.

Увеличение продолжительности жизни больных злокачественными новообразованиями, обусловленное успехами онкологии, приводит ко все более частой диагностике метастатического поражения сердца, в том числе перикарда.

Значительная частота опухолевых поражений перикарда, вариабельность их клинической картины, диагностическая и прогностическая значимость делают опухолевые поражения перикарда актуальной проблемой не только в современной кардиологии, но и в терапевтической клинике в целом.

Целью настоящей работы явилось изучение частоты, этиологической структуры и особенностей клинической картины опухолевых поражений перикарда (по материалам многопрофильной городской клинической больницы). Изучены протоколы вскрытия 3148 умерших в ГКБ №15 больных за 3 года (2001-2003 гг.), а также истории болезни 118 больных раком различной локализации (111 — рак легкого, 4 — рак молочной железы, 1 — рак желудка, 1 — острый лей-

коз, 1 — ангиосаркома сердца), госпитализированных в ГКБ в различное время.

Поражения перикарда (в виде выпота или спаек) выявлены у 40 из 3168 умерших от различных заболеваний в ГКБ №15 (1,3%). Опухолевые поражения перикарда выявлены лишь в 2 случаях из 40 (рак легкого и мезотелиома перикарда). Из 111 больных раком легкого, наблюдавшихся в разное время, поражения перикарда выявлены у 5 больных (4,5%). Четверо больных раком молочной железы поступали в терапевтическое отделение с клиникой тампонады в разные сроки после хирургического лечения. У остальных 3-х больных причиной поражения перикарда явились острый лейкоз, ангиосаркома сердца и рак желудка.

Таким образом, всего поражения перикарда были выявлены у 52 больных. Опухолевые поражения перикарда встретились в 14 из 52 случаев, что составило 27%. Из них было 6 мужчин и 8 женщин, средний возраст которых составил 46 и 56 лет соответственно. Среди опухолевых поражений перикарда первичное

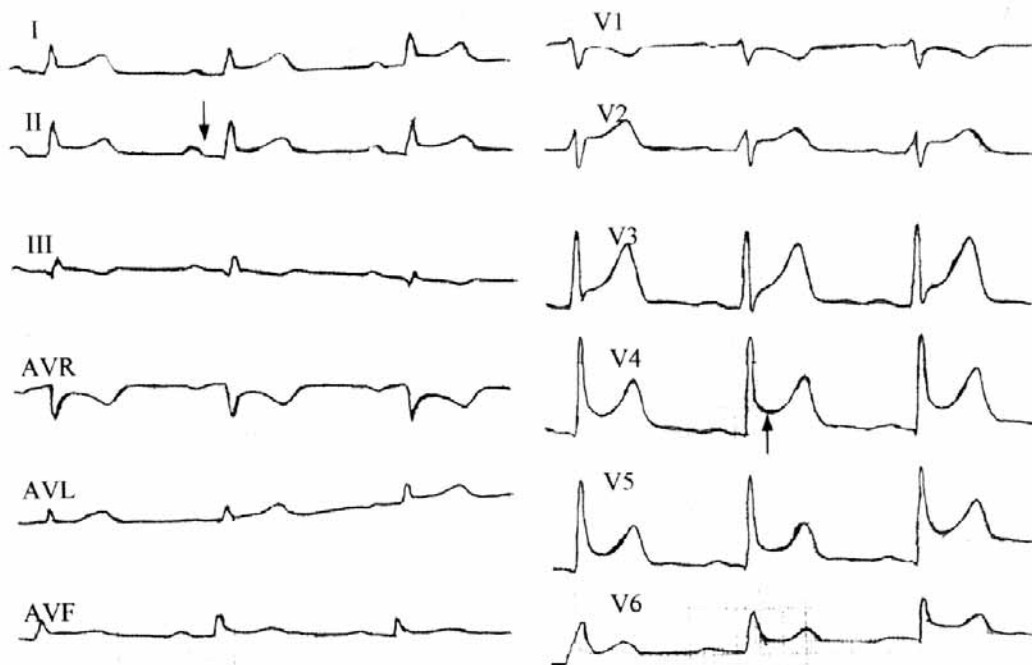


Рис. 1. ЭКГ больного Л. 47 лет, с острым перикардитом (перикардит - дебют острого лейкоза).

- Подъем вогнутого сегмента ST во всех отведениях, кроме aVR и V1, где имеется депрессия сегмента ST. Депрессия интервала PQ в II;
- Диагноз при направлении и поступлении - острый инфаркт миокарда;
- АЛТ - 14,9 ед/л, АСТ - 11,3 ед/л, ЛДГ - 105,6 ед/л, КФК - 274 ед/л;
- Лейкоциты крови - $7,5 \cdot 10^9$, бластные клетки - 33%;
- В пунктате костного мозга бластные клетки - 78,5%;
- После 3-х недельного курса химиотерапии наблюдалась нормализация ЭКГ.

поражение (мезотелиома) выявлено в 1 случае (7%); в остальных 13 случаях выявлено метастатическое поражение перикарда (у 6 больных раком легкого (43%), у 4 — раком молочной железы (29%), у 1 — раком желудка (7%), у 1 — ангиосаркомой сердца (7%), у 1 — острым лейкозом (7%)).

Клинические проявления опухолевого поражения перикарда были разнообразными. Чаще всего течение перикардита было бессимптомным с постепенным накоплением выпота вплоть до тампонады. У двух больных опухолевое поражение перикарда было выявлено лишь на аутопсии. Клиника острого перикардита встречается редко. В нашем наблюдении клиника острого фибринозного перикардита с выраженным болевым синдромом, типичными ЭКГ-изменениями, шумом трения перикарда была у 1 больного острым лейкозом и явилась дебютом заболевания (рис.1). В течение недели больного беспокоили кашель, давящие боли за грудиной при ходьбе, чувство нехватки воздуха. В день поступления был выраженный болевой синдром, потеря сознания. Больной поступил в БИТ ГКБ 15 с диагнозом острый инфаркт миокарда. На ЭКГ: подъем вогнутого сегмента ST во всех отведениях, кроме aVR и V1, где имеется депрессия сегмента ST, депрессия интервала PQ во II отведении. В крови: АЛТ — 14,9 ед/л, АСТ —

11,3 ед/л, ЛДГ — 105,6 ед/л, КФК — 274 ед/л, лейкоциты — $7,5 \cdot 10^9$, бластные клетки — 33%. На фоне химиотерапии, проведенной в гематологическом отделении, через 3 недели отмечалась нормализация ЭКГ.

У остальных больных был экссудативный перикардит. При этом клиника тампонады наблюдалась у большинства больных: у всех больных раком молочной железы (рис.2), у больного мезотелиомой (рис.8), у больной раком желудка и у трех больных раком легкого. У остальных 4 больных небольшой выпот обнаружен на вскрытии и клинически протекал бессимптомно.

Интерпретация клинической картины опухолевых поражений перикарда у некоторых больных затруднялась сопутствующим метастатическим поражением легких (выраженная одышка, лимфогенный отек легких).

Больная О. 49 лет (рис.3), фельдшер скорой помощи. В течение 3 лет страдала язвенной болезнью желудка, периодически осложнявшейся кровотечением. В январе 2004 г. была произведена резекция 2/3 желудка по поводу рецидивирующего желудочного кровотечения. С этого времени отмечала слабость, похудание, персистирующий геморрагический кожный синдром в области ягодиц. В апреле 2004 г. в течение 2 недель беспокоил сухой кашель, субфебрильная



А.

Рис. 2. Метастатическое поражение перикарда и легких при первично-множественном раке обеих молочных желез у больной П. 56 лет, поступившей с клиникой тампонады сердца.

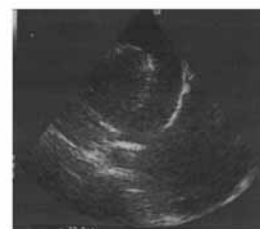
А. - Рентгенограмма легких: кардиомегалия, сглаженность сердечных дуг. Усиление и деформация легочного рисунка в средних отделах.

Б. - ЭхоКГ: Б.1 - до пункции, Б.2 - после пункции.

В. - ЭКГ: электрическая альтернация комплекса QRS.



Б. 1



Б. 2



В.

температура. Лечилась самостоятельно цефазолином в/м с положительным эффектом. В конце июля вновь стал беспокоить сухой кашель, появились одышка, повышение температуры до 37,5°C, боли в левой половине грудной клетки и поясницы. 26 августа 2004г. госпитализирована в ГКБ №54 с подозрением на левостороннюю пневмонию. При первом рентгенологическом исследовании легочный рисунок умеренно обогащен за счет интерстициального компонента, сердце нормальных размеров (рис.3А). Начато лечение антибиотиками. Однако одышка нарастала, появился кашель с прожилками крови. При повторной рентгенографии через 10 дней отмечались кардиомегалия, понижение прозрачности за счет нарастания интерстициального компонента при отсутствии расширения корней легких, которое трактовалось как явления отека легких (рис.3Б). При УЗИ сердца выявлена жидкость в полости перикарда. Произведено дренирование, получено 500 мл геморрагической жидкости. Атипичные клетки в ней не найдены.

8 сентября больная переведена в БИТ ГКБ15. Общективно: состояние тяжелое, гиперемия щек, цианоз губ, притупление перкуторного звука с обеих сторон в нижнебоковых отделах, хрипы не выслушиваются, ЧД 26 в минуту. Тоны сердца приглушены. Сердце расширено влево, тахикардия (ЧСС – 124 в минуту), гипотензия (АД 90/60 мм рт.ст.), на ЭКГ снижение амплитуды зубца R (рис.3В). В анализе крови: гемоглобин – 106 г/л, нейтрофильный лейкоцитоз, СОЭ – 22

мм/ч. Обсуждался диагноз туберкулеза легких, который был отвергнут фтизиатром. Продолжалась терапия антибиотиками, НПВС. На УЗИ сердца 12 сентября выявлено расхождение листков перикарда до 15 мм по передней стенке. Состояние продолжало ухудшаться, и при проведении перикардиоцентеза наступила смерть. Клинический диагноз: выпотной перикардит, гемоперикард, анемия.

При патологоанатомическом исследовании: в нижних долях обоих легких и верхней доле правого легкого отмечается множество бугорков сероватого оттенка, диаметром до 0,3 см, выступающих над поверхностью разреза. Заключение по макроскопическому исследованию: милиарный туберкулез легких. В полости перикарда – 78 мл жидкости розовато-красного цвета без сгустков крови. Листки перикарда тусклые. На задней поверхности наложения сероватого цвета, местами плотноватые, высотой до 0,4 см. При микроскопическом исследовании в препаратах легких и перикарда найдены клетки перстневидноклеточного рака. В области желудка выраженные спайки, на поперечных разрезах среди фиброзной ткани сохранены слои стенки желудка. В кишечнике патологии не выявлено. Так как при аутопсии гистологические препараты культи желудка не были взяты, вновь пересмотрены взятые из архива гистологические препараты удаленного желудка. Данных за наличие атипичных клеток не получено. Обсуждался вопрос о возможной первичной локализации опухоли

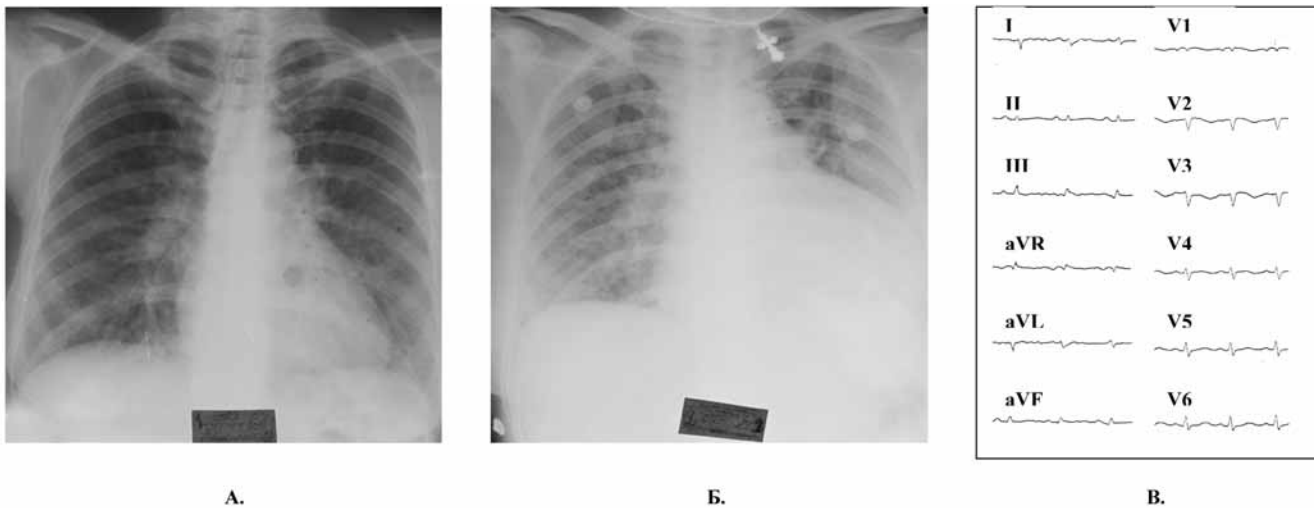


Рис. 3. Метастатическое поражение легких и перикарда при раке желудка у больной О. 49 лет.

А. Рентгенограмма грудной клетки при поступлении. Легочный рисунок умеренно обогащен за счет интерстициального компонента. Тень сердца не расширена.

Б. Рентгенограмма грудной клетки через 10 дней после поступления. Понижение прозрачности легочной ткани за счет нарастания интерстициального компонента. Кардиомегалия (По данным УЗИ - 800 мл жидкости в полости перикарда, при пункции перикарда получено 500 мл геморрагической жидкости, атипичных клеток не найдено).

В. На ЭКГ отмечается низкий вольтаж комплекса QRS при появлении выпота в перикарде.

(первичный рак легких, рак щитовидной железы, желудка, молочной железы) метастазировавшей в перикард и легкие. Для окончательной посмертной верификации диагноза было проведено иммуногистохимическое исследование срезов легкого и перикарда, при котором исключены: рак легкого, рак щитовидной железы, рак молочной железы. Таким образом, источником метастазирования мог быть только рак желудочно-кишечного тракта (т.е., рак желудка).

Особенностью данного случая явилось то, что в клинической картине у больной в начале заболевания доминировали симптомы со стороны легких с нарастающей в течение 5 месяцев одышкой, кашлем. При появлении кардиомегалии и диагностике выпота клиническая картина трактуется как выпотной перикардит с явлениями тампонады (гипотензия, одышка), хотя по данным УЗИ отмечается умеренное расхождение листков перикарда (8-15мм), отсутствует парадоксальный пульс. Рентгенологические изменения в легких трактуются как интерстициальный отек, что не характерно для выпотного перикардита. На вскрытии в полости перикарда обнаруживается лишь 78 мл жидкости.

Затруднительной оказалась и морфологическая диагностика, при макроскопическом исследовании возникает подозрение на туберкулез легких, но очаги обнаруживаются преимущественно в базальных отделах, что больше характерно для метастатического поражения. При микроскопическом исследовании препаратов желудка, взятых во время операции, атипичные клетки не были найдены, а при аутопсии гисто-

логические препараты культуры желудка не взяты. В целом просматривается связь между заболеванием желудка (кровотечение, удаление, ухудшение состояния после удаления) и последующими изменениями в легких и перикарде. Рак желудка явился причиной метастатического поражения перикарда и легких. По данным Европейских рекомендаций рак желудка в 3% случаев является причиной опухолевого поражения перикарда.

Подобная легочная симптоматика с нарастающей одышкой, кашлем, наблюдалась у больной Л., 60 лет с ангиосаркомой сердца (рис.4). Наследственность отягощена — все родственники больной умерли от рака различной локализации. За полгода до поступления — кашель, кровохарканье, субфебрильная температура, нарастала одышка. Похудела на 20 кг. Обследовалась в институте туберкулеза, где диагноз не подтвердился. При поступлении в ГKB 15 состояние средней тяжести, акроцианоз, притупление перкуторного звука в нижнебоковых отделах, дыхание ослаблено, рассеянные сухие хрипы с обеих сторон. При спирографии — рестриктивный тип дыхательной недостаточности, нарушение легочной вентиляции четвертой степени. При томографии множественные очаговые тени, местами сливающиеся в конгломераты, расширение левого корня. Высказано предположение о наличии у больной метастатического поражения легких с первичной локализацией в левом легком или другом органе. Однако при обследовании первичного очага выявлено не было. Обсуждались диагнозы: саркоидоз, экзогенный фиброзирующий



Рис. 4. Метастатическое поражение легких, неспецифический экссудативный перикардит (паранеопластический) у больной Л. 60 лет с ангиосаркомой сердца. Динамическое наблюдение в течение 3 месяцев. В легких нарастание очаговоподобных теней от основания к вершущкам. Появление кардиомегалии.

альвеолит. Пробное лечение преднизолоном — 60 мг/сутки и циклофосфаном — 1г/нед в/в дало лишь временное улучшение. При контрольной рентгенографии — нарастание двусторонней диссеминации, корни не дифференцируются, кардиомегалия. При УЗИ обнаружен выпотной перикардит (500-700 мл). При пункции получено 100 мл геморрагической жидкости. Клинический диагноз: фиброзирующий альвеолит. На аутопсии: листки перикарда шероховатые, тусклые. На задней поверхности — три образования округлой формы, выбухающие над поверхностью. На разрезе — темно-красного цвета, переходящие в миокард правого предсердия и желудочка. При микроскопии — листки перикарда инфильтрированы лимфоцитами. При микроскопии миокарда — злокачественная ангиосаркома правых отделов сердца, множественные метастазы в легкие.

Особенность данного случая в том, что перикардит был неспецифическим (паранеопластическим), то есть явился общей реакцией серозных полостей на опухоль.

У 3 больных раком легкого перикардит явился дебютом заболевания. Больной М. 39 лет (рис.5), паркетчик, курит по 1 пачке в день, страдает хроническим бронхитом. Поступил с жалобами на давящие боли в области сердца и в межлопаточной области, усиливающиеся при кашле, дыхании и в положении больного лежа, одышку при незначительной физической нагрузке, кашель со скудной мокротой, слабость, повышение температуры до 37,5°C. Эти симптомы появились за 2 недели до госпитализации. При осмотре: ортопноэ, дыхание ослабленное. Границы сердца расширены в обе стороны, тоны приглушены, ЧСС — 80 в минуту. АД — 110/70 мм рт.ст. Отмечается гепатомегалия, пастозность голеней, асцит. Поставлен диагноз: экссудативный перикардит, обострение хронического гепатита. При рентгенографии — двусторонний плевральный выпот, кардиомегалия

(рис.5). На УЗИ обнаружен перикардальный выпот, признаки тампонады. При пункции получена геморрагическая жидкость — экссудат (белок — 33 г/л, проба Ривальта положительная), обнаружены атипичные клетки. Клинический диагноз: периферический рак левого легкого, метастазы в перикард. Гемоперикард. Тампонада сердца. На аутопсии в начальном отделе верхнедолевого бронха левого легкого бляшковидное образование с шероховатой поверхностью. Двусторонний выпот в плевральные полости (в правой полости — 2800 мл, в левой — 2500 мл). Тромбоз ветвей легочной артерии мелкого и среднего калибра. Геморрагические инфаркты нижней доли правого и верхней доли левого легкого. В полости перикарда 800 мл геморрагической жидкости. На листках перикарда — белые плотные узелки размером 0,3-0,7 см. Эпикард равномерно утолщен, белый, плотный. При микроскопии: низко дифференцированная аденокарцинома легкого. В эпикарде — разрастание раковых комплексов равномерным слоем. Патологоанатомический диагноз: центральный эндобронхиальный рак левого верхнедолевого бронха с метастазами в бифуркационные и бронхопульмональные лимфоузлы, карциноматоз перикарда, геморрагический перикардит.

Особенность данного случая в том, что метастатическое поражение перикарда, протекающее по типу выпотного перикардита с явлениями тампонады, явилось дебютом рака легкого. Кроме того, у больного имел место паранеопластический синдром, проявившийся тромбозом мелких и средних ветвей легочных артерий, который привел к инфарктным пневмониям нижней доли правого и верхней доли левого легкого. Более того, фокус в верхней доли левого легкого трактовался как периферический рак. Рентгенологические признаки центрального рака легкого (ателектаз) отсутствовали, так как опухоль располагалась в начальной части верхнедолевого бронха. Происхождение плеврального выпота осталось неясным,

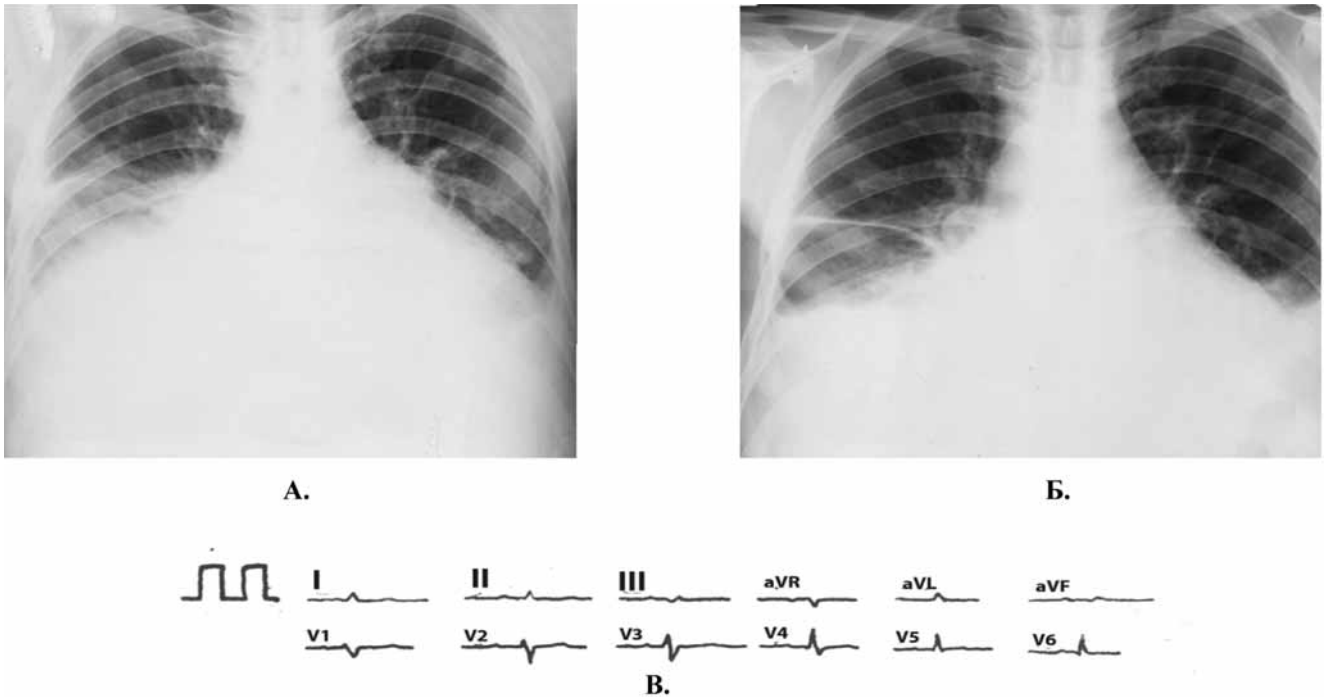


Рис.5. Метастатическое поражение перикарда: экссудативный перикардит - дебют рака легкого у больного М. 39 лет.

А - Рентгенограмма грудной клетки. Кардиомегалия, сглаженность дуг сердца, укорочение сосудистого пучка, корни легких закрыты тенью сердца. Округлое образование в верхней доле левого легкого. Явления застоя отсутствуют. По данным УЗИ в полости перикарда более 1 литра жидкости и признаки тампонады.

Б - Рентгенограмма после пункции: отмечается уменьшение размеров сердца.

В - ЭКГ больного: низкий вольтаж комплекса QRS во всех отведениях.

возможно он был следствием инфарктной пневмонии.

У другой больной — М., 55 лет, на фоне относительного благополучия при физической нагрузке возникла одышка. При обследовании выявлено увеличение шейных, подмышечных лимфоузлов справа, кардиомегалия, выпотной перикардит. При пункции перикарда получена геморрагическая жидкость и найдены атипичные клетки. Обсуждался вопрос о лимфосаркоме. После биопсии лимфоузла поставлен диагноз рака легкого. При КТ — центральный рак нижней доли правого легкого, перибронхиальная форма с метастазами в лимфоузлы средостения и перикард. Особенность случая: экссудативный перикардит — дебют рака легкого.

У третьего больного — Б., 48 лет (рис.6) с аденокарциномой правого легкого Т₃N₀M₀ через три недели после операции (лобэктомия нижней доли правого легкого) возник синдром Труссо в виде тромбоза глубоких вен голени и рецидивирующей ТЭЛА мелких ветвей, а затем мигрирующих поверхностных флебитов периферических вен. Наряду с этим, отмечался рост опухолевых маркеров (NSE и РЭА) при отсутствии изменений в легких. Только через полгода появилась жидкость в перикарде, в которой были выявлены атипичные клетки. В связи с явным прогрессом опухолевого процесса проводилась химиотера-

пия брестомом, платиной-100, мопамином, винкристином, которая не принесла положительного эффекта. На аутопсии: сердечная сорочка перерастянута, на ее задней поверхности имеется изъязвление диаметром 0,7 см с подрытыми краями, в этом месте толщина сердечной сорочки 0,5 см, на протяжении 1 см ткань плотная белесоватая. Перикард с белесоватыми пленчатыми наложениями, в его жировой клетчатке мелкие просовидные участки.

У двух наблюдаемых больных метастатическое поражение перикарда протекало бессимптомно и выявлено на аутопсии. Так, больной Ш., 43 лет (рис.7), злостный курильщик, поступил в клинику с жалобами на надсадный кашель, кровохарканье, боли в грудной клетке. Кровохарканье впервые появилось полгода назад. Обследовался в стационаре 15 ГКБ (причина кровохарканья не была установлена). Продолжался кашель, нарастала одышка. При поступлении состояние тяжелое, резко выражена кахексия, кожные покровы бледно-серого цвета, пальцы в виде барабанных палочек, ногти имеют форму часовых стекол. Перкуторно над легкими коробочный звук, дыхание жесткое, ослабленное в нижних отделах. Хрипов нет. ЧД — 20 в минуту. Тоны сердца приглушены. ЧСС — 100 в минуту, АД — 100/60 мм рт.ст. Левая граница сердца на 1 см. кнаружи от средне-ключичной линии. На рентгенограмме (рис.7) слева корень

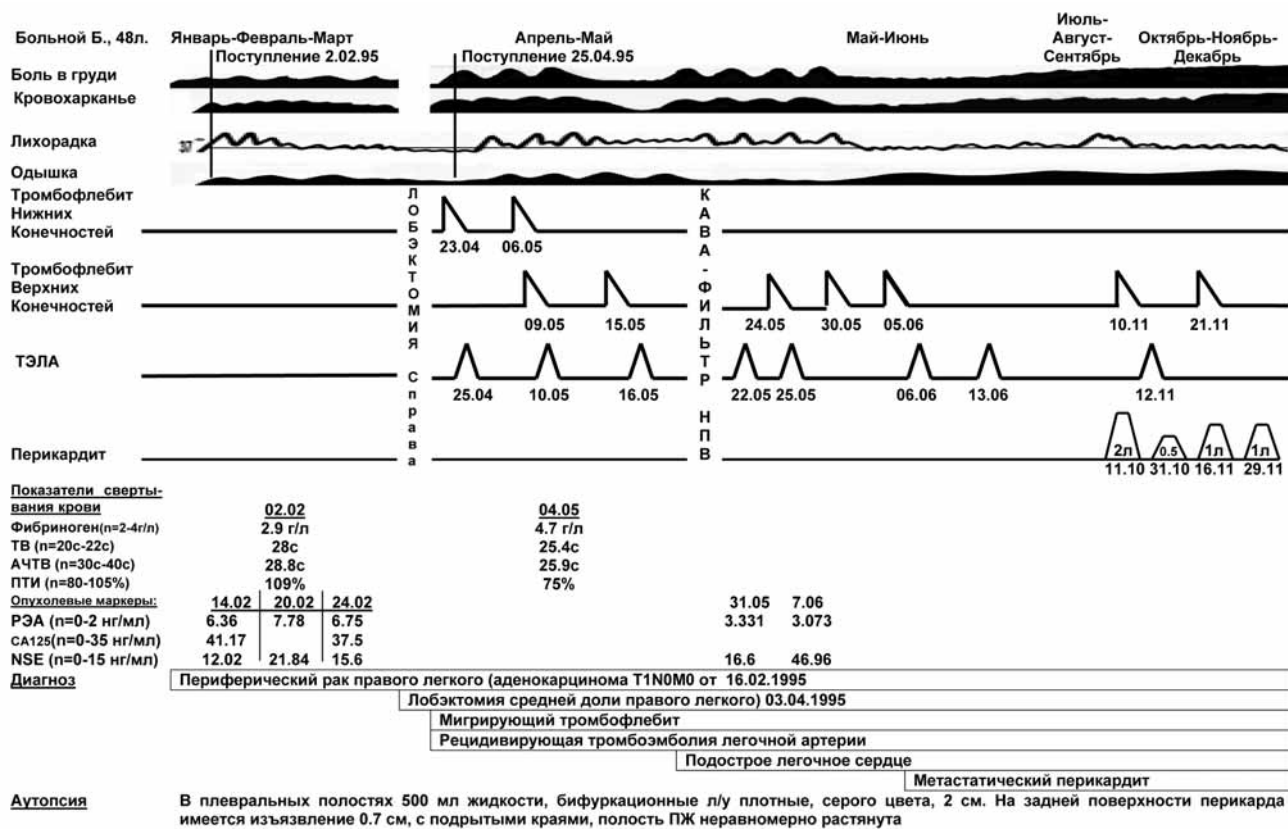


Рис. 6. Больной Б., 48 л.



Рис. 7. Рентгенограмма больного Ш. 43 лет с бессимптомным течением рака легкого, метастатическим поражением перикарда, миокарда (по данным аутопсии) и внезапной смертью.



Рис. 8. Рентгенограмма больного Е. 29 лет с диагнозом «Мезотелиома перикарда, экссудативный перикардит». Двусторонний плевральный выпот. В клинической картине - одышка, сердцебиение, гепатомегалия, отеки. Диагноз установлен при ревизии полости перикарда и биопсии.

расширен, уплощен, в проекции корня имеется образование неправильной округлой формы. Несмотря на проводимую терапию (антибиотики, дезинтоксикационная, сосудистая, бронхолитическая) состояние оставалось тяжелым, сохранялась одышка, слабость. На третий день пребывания больного в стационаре наступила внезапная смерть. Клинический диагноз: центральный рак левого легкого, осложнение — ТЭЛА. На аутопсии в нижней доле левого легкого имеются опухолевые узлы, диаметром около 7 см и 5 см. Ткань их серая, границы нечеткие. Множественные мелкие участки, диаметром до 2 см, расположены хаотично практически во всех долях легких. В средостении и перикарде аналогичная ткань, которая врастает в миокард в области передней стенки левого желудочка сердца. Диагноз: центральный рак нижней доли левого легкого с метастазами в нижний отдел этой же доли, перибронхиальные и бифуркационные лимфоузлы, печень и сердце (миокард и перикард), ткань средостения. Гистологически: бронхиолоальвеолярный рак.

Таким образом, опухолевые поражения перикарда в нашей выборке встретились у 14 из 52 случаев (27%). Это согласуется с данными рекомендаций Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению заболеваний перикарда (2004) [2], где опухолевые перикардиты были выявлены у 91 из 260 случаев (у 35%), т.е. у каждого третьего больного перикардитом. Близкие данные были получены авторами,

изучавшими перикардиты в многопрофильной больнице [3].

Различают три типа опухолевых поражений перикарда.

1) Первичные опухоли

- доброкачественные (липомы, тератомы, фибромы, ангиомы)
- злокачественные (мезотелиомы, саркомы, ангиосаркомы).

2) Вторичные злокачественные поражения перикарда

- вследствие распространения (прорастания) опухоли из близлежащих органов: легкие, пищевод, грудная стенка

- метастатические:

рак легкого — 40%,
рак молочной железы — 22%,
рак желудка и кишечника — 3%
рак другой локализации — 6%
лейкемия или лимфома — 15%
меланома — 3%
саркома — 4%
другие опухоли — 7%

3) Паранеопластические поражения перикарда, обусловленные общим воздействием опухоли на организм.

Кроме того, почти у 2/3 больных с подтвержденными злокачественными опухолями появление пе-

рикардиального выпота может быть обусловлено иной причиной (например, развитием радиационного перикардита после лучевой терапии или оппортунистическими инфекциями) [667]. В связи с распространением ВИЧ-инфекции описываются случаи поражения перикарда при саркоме Капоши и лимфомах [5].

Из первичных опухолей чаще всего встречается мезотелиома. Она может давать все симптомы и признаки метастатических и инфильтративных опухолей и может имитировать идиопатический острый перикардит с выпотом, но с характерным высоким уровнем гиалуроновой кислоты в крови и перикардиальной жидкости. Мезотелиома может расти без большой экссудативной реакции, распространяясь по всему сердцу, вызывая атипичную или классическую констрикцию [18]. При мезотелиоме часто встречаются ложноотрицательные результаты цитологического исследования. Нормальные мезотелиальные клетки пролиферируют в ответ на повреждение и могут показать много фигур митоза, подобно опухолевым клеткам, в частности могут быть похожи на аденокарциному [19].

Распространенность первичных опухолей перикарда в 40 раз ниже, чем метастатических [4]. Метастатическое поражение перикарда наиболее часто протекает бессимптомно и длительно, нежели первичное новообразование перикарда, и может быть первым проявлением злокачественной опухоли любой другой локализации [4, 18]. Изредка опухоли вызывают констрикцию, особенно при экссудативно-констриктивных перикардитах с констрикцией самой опухолевой тканью, спайками или и тем, и другим. В ряде случаев опухолевые перикардиты впервые выявляются на аутопсии [1]. Объем выпота может быть разным. Когда он превышает 500 мл, появляются одышка, кашель, боли в грудной клетке, тахикардия, набухание яремных вен. К важным признакам развития тампонады относятся возникновение парадоксального пульса, артериальной гипотонии, кардиогенного шока, повышение системного венозного давления. Выпот в полость перикарда может представлять собой скопление таких жидкостей, как транссудат, экссудат, гной (пиоперикард) или кровь (гемоперикард). При выраженной фиброзной реакции перикарда течение опухолевых перикардитов будет острым. При этом часто наблюдаются лихорадка, боли в грудной клетке (за грудиной или в левой прекардиальной области; эти боли могут иррадиировать в верхнюю часть трапециевидной мышцы, иметь плевральный или ишемический характер и зависеть от положения тела), одышка. Шум трения перикарда может быть преходящим, одно-, двух- или трехфазным. На ЭКГ могут отмечаться длительно сохраняющийся подъем ST, нес-

пецифические изменения зубца Т, низкий вольтаж, электрическая альтернация (при тампонаде) [1].

Диагностика

Заподозрить опухолевое поражение перикарда у больного с выявленной где-нибудь злокачественной опухолью следует в следующих ситуациях:

- любой большой или рецидивирующий выпот в перикарде
- появление рефрактерной сердечной недостаточности с очень высоким венозным давлением
- синдром сдавления верхней полой вены
- необъяснимая гепатомегалия
- одышка, ортопноэ, необъяснимая боль в грудной клетке и непродуктивный кашель.

В диагностике опухолевых поражений перикарда ведущими являются визуализирующие методы: рентгенография, ЭхоКГ, МРТ, КТ.

Комплексная ЭхоКГ является высоко информативным методом диагностики патологии перикарда, позволяющим даже при отсутствии клинических проявлений точно определить количество перикардиального выпота, его объем, обнаружить опухоль, ее локализацию, размеры и место прикрепления, признаки констрикции и нарушения центральной гемодинамики. В то же время к бесспорным преимуществам метода относится возможность выполнять его у постели больного и использовать для динамического наблюдения за состоянием перикарда в процессе лечения. Наличие выпота и утолщения перикарда подтверждается при КТ и МРТ, при осумкованном выпоте эти методы чувствительнее, чем ЭхоКГ [6]. КТ и, особенно, МРТ позволяют уточнить размеры, форму, состав опухоли и характер ее поверхности. При рентгенологическом исследовании большие выпоты в полость перикарда проявляются в виде шарообразной кардиомегалии с четкими границами, могут быть выявлены расширения средостения, увеличение корня легкого и плевральный выпот.

Цитологическое исследование перикардиального выпота и анализ его на атипичные клетки и опухолевые маркеры (онкофетальный антиген — ОФА, альфа-фетопротейн — АФП, раковый эмбриональный антиген — РЭА, нейронспецифическая энолаза — NSE, углеводные антигены CA 125, CA 72-4, CA 15-3, CA 19-9, CD-30, CD-25 и т.д.) [9, 10].

Перикардиоскопия позволяет обследовать поверхность перикарда, выбрать место выполнения биопсии и обеспечить безопасное взятие образцов тканей [12]. Прицельная биопсия перикарда представляет особую ценность при диагностике опухолевого перикардита [6,7,12]. При гистологическом исследовании биоптатов выявляются атипичные клетки [6,7,12,13].

При сцинтиграфии перикарда в зонах поражения может определяться усиленный захват галлия-67, индия-111, технеция [14].

При диагностике вторичных опухолевых перикардитов необходима идентификация изменений в соседних органах, поиск первичного очага. В оценке имеющихся изменений также необходимо учитывать перенесенные ранее операции.

Лечение. У терминальных больных первым шагом должно быть дренирование полости перикарда [5,11]. При перикардальном выпоте без признаков тампонады рекомендуется последовательное применение следующих вмешательств: системная противоопухолевая терапия, которая почти в 76% случаях может предотвратить рецидивирование выпота [8]; перикардиоцентез, который позволяет уменьшить выраженность симптомов и помогает установить диагноз; внутривнутриперикардальные инстилляции цитостатических склерозирующих препаратов. При выборе препарата для предотвращения рецидивов следует учитывать тип опухоли. Так, при раке легкого наиболее эффективен цисплатин, а при метастазировании рака молочной железы в перикард — тиофосфамид [15]. Несмотря на эффективность классической склеротерапии, проводимой после внутривнутриперикардальной инстилляцией тетрациклина, доксицилина, миноциклина и блеомицина, при большой продолжительности жизни больных подобное вмешательство сопровождается развитием констриктивного перикардита, обусловленного фиброзом [16]. Внутривнутриперикардальное введение радиоизотопных препаратов также достаточно эффективно, но широко не используется из-за трудностей с доставкой радиоактивных веществ [17]. При наличии опухолей, чувствительных к облучению (лимфома, лейкоз), применение лучевой терапии позволяет почти в 93% случаев предотвратить возникновение злокачественного перикардального выпота. Выполнение чрескожной баллонной перикардотомии позволяет создать прямое сообщение между полостью перикарда и плевральной полостью, что обеспечивает отток перикардальной жидкости в плевральную полость.

Выводы

- Основной причиной опухолевых поражений перикарда в терапевтической клинике, по нашим данным, является рак легкого (в 43% случаев). На втором месте — опухоль молочной железы (29%).

- У большинства больных раком легкого отмечался выпотной перикардит, осложнившийся тампонадой перикарда; у двух больных течение было бессимптомным и поражение перикарда было выявлено лишь при аутопсии.

- Важно, что возникновение перикардита в трех случаях явилось дебютом заболевания (у 2-х больных раком легкого и у 1-го больного острым лейкозом), хотя метастазы в перикард чаще всего возникают на далеко зашедшей стадии заболевания и могут выявляться уже после обнаружения первичной опухоли.

- Перикардит при раке легкого в 3-х из 6 случаев сопровождался развитием гиперкоагуляционного паранеопластического синдрома: у одного больного — синдром Труссо, и у 2-х больных — тромбоз ветвей легочной артерии. Гистологическим вариантом во всех случаях была аденокарцинома.

- У одной больной с ангиосаркомой сердца наблюдался неспецифический (паранеопластический) перикардит.

- Течение опухолевых перикардитов отличается бессимптомностью, вплоть до развития тампонады сердца. Поражения перикарда могут быть первым клиническим проявлением опухолей различной локализации.

- Оценка клинической картины метастатического поражения перикарда может быть затруднена из-за сопутствующего метастатического поражения легких и доминирующих симптомов дыхательной недостаточности.

- Прогностическое значение опухолевого перикардита неблагоприятное: средняя продолжительность жизни при раке легкого с момента диагностики перикардита составила около 3-х месяцев.

- Поражение перикарда при раке молочной железы возникало после оперативного лечения, несмотря на проводимую химиолучевую терапию по поводу основного заболевания.

Литература

1. Гиляревский С.Р. Диагностика и лечение заболеваний перикарда: современные подходы, основанные на доказательной информации и клиническом опыте. Москва 2004, 88-92.
2. Европейские рекомендации по диагностике и лечению перикардитов. Журнал Сердце том 3 №4.
3. Панченко В.М., Корытников К.И., Дедова О.А. Перикардиты (по материалам многопрофильной больницы). Клиническая медицина, 5. 1998, 28-31.
4. Spodick D.H. Pericardial diseases. In: Braunwald E., Zipes D.P., Libby P., editors. Heart Disease. 6th ed. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W. B. Saunders; 2001. p.1823-1876.
5. LeWinter M.M., Kabbani S. Pericardial diseases. In: Braunwald E., Zipes D.P., Libby P., editors. Heart Disease. 7th ed. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W.B.Saunders; 2005, p.1757-1780.
6. Millare A., Wurtz A., de Groote P. Malignant pericardial effusions: usefulness of pericardiocentesis. Am Heart J 1992; 124(4): 1030-1034.
7. Porte H.L., Janecki-Delebecq T.J., Finzi L., et al. Pericardiocentesis for primary management of pericardial effusion in cancer patients. Eur J Cardiothorac Surg 1999; 16(3):287-291.
8. Vaitkus P.T., Herrmann H.C., LeWinter M.M. Treatment of malignant pericardial effusion. JAMA 1994;272:59-64.
9. Tomkowski W., Szturmowicz M., Fijalkowska A., et al. New approaches to the management and treatment of malignant pericardial effusion. Support Care Cancer 1997; 5:64-66.
10. Tsang T.S. M., Seward J.B., Barnes M.E. Outcomes of primary and secondary treatment of pericardial effusion in patients with malignancy. Mayo Clin Proc 2000; 75:248-253.
11. Susini G., Pepi M., Sisillo E., et al. percutaneous pericardiocentesis versus subxyphoid pericardiotomy in cardiac tamponade due to postoperative pericardial effusion. J Cardiothorac Vase Anesthes 1993; 7:178-183.
12. Seferovik P.M., Ristic A.D., Maksimovic R., et al. Diagnostic value of pericardial biopsy: improvement with extensive sampling enabled by pericardiocentesis. Circulation 2003; 107:978-983/
13. Maisch B., Ristic A.D., Pankuweit S., et al. Neoplastic pericardial effusion: efficacy and safety of intrapericardial treatment with cisplatin. Eur Heart J 2002; 23:1625-1631.
14. Nambiar C.A., Tareif H.E., Kishore K.U., et al. Primary pericardial mesothelioma: one year event free survival. Am Heart J 1992; 124:802-803.
15. Bishiniotis T.S., Antoniadou S., Katseas G., et al. Malignant cardiac tamponade in woman with breast cancer treated by pericardiocentesis and intrapericardial administration of thiethylenethiophosphoramide (thiotepa). Am J Cardiol 2000; 86(3):362-364.
16. Zwischenberger J. B., Sanker A. B., Lee R. Malignant pericardial effusion. In: Pass HJ, Mitchell JB, Johnson DH, et al., editors. Lung cancer. Principles and practice. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2000. p.1038-1046.
17. Girardi L.N., Ginsberg R.J., Burt M. E. Pericardiocentesis and intrapericardial sclerosis: effective therapy for malignant pericardial effusion. Ann Thorac Surg 1997; 64:1422-1428.
18. Chow WH, Chow TC, Chiu SW. Pericardial metastasis and effusion as the initial manifestation of malignant thymoma. Int. J Cardiol 1992; 37-258-260.
19. Henderson DW, Shilkin KB, Whitaker D. Reactive mesothelial hyperplasia. Am. J Clin Pathol. 1995; 110:397-404.



Кокорин Валентин Александрович

- 1998-2000 — ординатор кафедры
- 2000-2002 — аспирант кафедры
- 2002 — по настоящее время ассистент кафедры



Волов Николай Александрович

- 1976-1978 — ординатор кафедры
- 1978-1981 — аспирант кафедры
- 1981-1995 — ассистент кафедры
- 1995 — по настоящее время — доцент кафедры

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ МЕТОДИКИ ИЗМЕРЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Кокорин В.А., Волов Н.А., Соболева В.Н.

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета (зав. — проф. В.А. Люсов), Москва

Уровень АД является одним из основных показателей центральной и регионарной гемодинамики, отражающий кровоснабжение жизненно важных органов. Повышение АД отмечается уже в детском и подростковом возрасте (у 1-14% детей). В дальнейшем у трети таких детей развивается стойкая артериальная гипертензия. Распространенность артериальной гипертензии в Российской Федерации среди взрослых достигает 40%, а в старших возрастных категориях превышает 80%. Наличие артериальной гипертензии обуславливает высокий риск развития ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и cerebrovasкулярной болезни и повышает общую смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в 2-8 раз. Артериальная гипертензия приводит к формированию почечной недостаточности, способствует поражению периферических артерий, сосудов сетчатки, развитию патологии у беременных и новорожденных. При этом

отмечается неудовлетворительная осведомленность населения о наличии заболевания, низкий процент больных получающих лечение, недостаточный эффект антигипертензивной терапии. В то же время данные многочисленных клинических исследований (ELSA, EWPHE, FACET, HOT, LIFE, MRC, PROGRESS, SHEP, UKPDS и др.) убедительно доказали, что достижение в процессе лечения оптимального уровня артериального давления и воздействие на другие факторы риска улучшает качество жизни, снижает смертность от осложнений артериальной гипертензии, а ежедневный контроль АД снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний почти на 20%.

В настоящее время разработаны международные и национальные рекомендации по профилактике и лечению больных артериальной гипертензией. В зависимости от уровня артериального давления меняются подходы к обследованию и ведению таких пациентов,

течение и исход заболевания. Неотложные состояния в клинике внутренних болезней (кардиогенный шок, кома, синкопальное состояние, гипертонический криз, эклампсия беременных), гемодинамический контроль при анестезии и реанимации, проведение функциональных проб требуют точной оценки величины систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления. Таким образом, определение артериального давления должно быть жестко регламентировано, что предъявляет определенные требования как к условиям его измерения, так и к самим регистрирующим приборам.

Согласно рекомендациям ВОЗ/ МОАГ (1999 г.) и ВНОК (2001 г.) при измерении АД необходимо соблюдать следующие условия:

- пациент должен находиться сидя на стуле с прямой спинкой, в удобной позе, измерение проводится в покое после 5-15 минутного отдыха;
- желательно исключить прием пищи (в предшествующие 1-2 часа), употребление кофе и крепкого чая (в течение часа перед исследованием), курение (в течение 30 мин.), применение симпатомиметиков (включая назальные и глазные капли);
- манжету следует накладывать на плечо на уровне сердца так, чтобы ее нижний край располагался на 2 см выше локтевого сгиба. Резиновая часть манжеты должна составлять не менее 2/3 длины предплечья и не менее 3/4 окружности руки;
- рука должна быть максимально расслаблена, ладонью вверх, под локоть подложена сумочка-футляр или сложенное полотенце, а ноги расслаблены и не скрещены;
- измерение АД на каждой руке следует проводить не менее 3 раз с интервалом не менее минуты, при этом за конечное АД принимается среднее из двух последних измерений;
- воздух в манжету перед измерением быстро нагнетается до величины, превышающей систолическое АД на 30 мм рт. ст. (по исчезновению пульса), а скорость декомпрессии составляет 2 мм рт. ст. в секунду;
- при первичном осмотре давление определяется на обеих руках, а в дальнейшем измерение производится на руке с более высоким АД;
- у пожилых пациентов (старше 65 лет), больных сахарным диабетом и получающих гипотензивную терапию следует также производить измерение АД в положении стоя для исключения ортостатической гипотензии.

Методы измерения АД

Инвазивный (прямой) метод измерения АД применяется только в стационарных условиях при хирургических вмешательствах, когда введение в артерию пациента зонда с гидрофоном необходимо для контроля уровня давления. Преимуществом этого метода явля-

ется то, что давление измеряется постоянно, отображаясь в виде кривой давление/время. Однако пациенты с инвазивным мониторингом АД требуют постоянного наблюдения из-за опасности развития тяжелого кровотечения в случае отсоединения зонда, образования гематомы или тромбоза в месте пункции, присоединения инфекционных осложнений.

Большее распространение в клинической практике получили неинвазивные методы определения АД. В зависимости от принципа, положенного в основу их работы, различают пальпаторный, аускультативный и осциллометрический методы.

Пальпаторный метод предполагает постепенную компрессию или декомпрессию конечности в области артерии и пальпацию ее дистальнее места окклюзии. Один из первых аппаратов, предложенный в 1876 г. S. Basch, позволял определять систолическое АД. В 1896 г. S. Riva-Rocci предложил использовать охватывающую компрессионную манжету и вертикальный ртутный манометр для пальпаторного метода. Однако узкая манжета (шириной всего 4-5 см) приводила к завышению полученных значений АД до 30 мм рт. ст. Через 5 лет F. Recklinghausen увеличил ширину манжеты до 12 см и в таком виде этот метод существует до настоящего времени. Давление в манжете поднимается до полного прекращения пульса, а затем постепенно снижается. Систолическое АД определяется при давлении в манжете, при котором появляется пульс, а диастолическое — по моментам, когда наполнение пульса заметно снижается, либо возникает кажущееся ускорение пульса (*pulsus celer*).

Аускультативный метод измерения АД был предложен в 1905 г. русским врачом Н.С. Коротковым. Типичный прибор для определения давления по методу Короткова (сфигмоманометр или тонометр) состоит из окклюзионной пневмоманжеты, груши для нагнетания воздуха с регулируемым клапаном для стравливания и устройства, измеряющего давление в манжете. В качестве подобного устройства используются ртутные манометры, стрелочные манометры anerоидного типа или электронные манометры. Аускультация производится стетоскопом, либо мембранным фонендоскопом, с расположением чувствительной головки у нижнего края манжеты над проекцией плечевой артерии без значительного давления на кожу. САД определяют при декомпрессии манжеты в момент появления первой фазы тонов Короткова, а ДАД — по моменту их исчезновения (пятая фаза). Аускультативная методика в настоящее время признана ВОЗ как эталон неинвазивного определения АД, несмотря на несколько заниженные значения для САД и завышенные — для ДАД по сравнению с цифрами, полученными при инвазивном измерении. Важными преимуществами метода является более высокая устойчивость к нарушениям ритма сердца и движениям руки во время измерения. Однако у метода есть

и ряд существенных недостатков, связанных с высокой чувствительностью к шумам в помещении, помехам, возникающим при трении манжеты об одежду, а также необходимости адекватного расположения микрофона над артерией. Точность регистрации АД существенно снижается при низкой интенсивности тонов, наличии «аускультативного провала» или «бесконечного тона». Сложности возникают при обучении больного выслушиванию тонов, снижении слуха у пациентов. Погрешность измерения АД этим методом составляет 7-14 мм рт. ст., складываясь из погрешности манометра и точности определения момента считывания показателей.

Осциллометрическая методика определения АД, предложенная Е. Marey еще в 1876 г., основана на определении пульсовых изменений объема конечности, долгое время не получала широкого распространения из-за технической сложности. Лишь в 1976 г. был изобретен первый прикроватный измеритель АД, работавший по модифицированному осциллометрическому методу. По этой методике снижение давления в окклюзионной манжете осуществляется ступенчато (по 6-8 мм рт. ст.), и на каждой ступени анализируется амплитуда микроколебаний давления в манжете, возникающая при передаче на нее пульсации артерий. Наиболее резкое увеличение амплитуды пульсации соответствует систолическому АД, максимальные пульсации — среднему давлению, а резкое ослабление пульсаций — диастолическому. В настоящее время осциллометрическая методика используется примерно в 80% всех автоматических и полуавтоматических приборов, измеряющих АД. По сравнению с аускультативным, осциллометрический метод более устойчив к шумовому воздействию и перемещению манжеты по руке, позволяет проводить измерение через тонкую одежду, а также при наличии выраженного «аускультативного провала» и слабых тонах Короткова. Положительным моментом является регистрация уровня АД в фазу компрессии, когда отсутствуют местные нарушения кровообращения, появляющиеся в период травления воздуха. Осциллометрический метод в меньшей степени, чем аускультативный, зависит от эластичности стенки сосудов, что снижает частоту выявления псевдорезистентной гипертонии у больных с выраженным атеросклеротическим поражением периферических артерий. Методика оказалась более надежной и при суточном мониторинге АД. Использование осциллометрического принципа позволяет оценить уровень давления не только на уровне плечевой и подколенной артерий, но и на других артериях конечностей. Это послужило причиной создания целой серии компактных измерительных приборов с их фиксацией на запястье или пальце руки и упростило измерение уровня АД в дороге, на природе и т.п. Применение осциллометрического метода позволяет полностью исключить влияние человеческого фактора на процесс ре-

гистрации давления, что позволяет снизить погрешность измерения. К недостаткам следует отнести низкую устойчивость к движениям руки и большую погрешность в измерении АД при нарушениях ритма сердца.

Ультразвуковой метод регистрации АД основан на фиксации появления минимального кровотока в артерии после того, когда давление, создаваемое манжетой, становится ниже артериального давления в месте сжатия сосуда. Ультразвуковая доплерография позволяет определить только систолический уровень регионального артериального давления.

Типы приборов, измеряющих АД

В настоящее время манометры должны соответствовать требованиям протоколов ААМІ/ANSI и/или BHS, требующих сопоставления данных, полученных с помощью ртутного тонометра двумя экспертами и тестируемого измерительного прибора. По протоколу Американской ассоциации внедрения медицинской техники, среднее значение отличий в абсолютных величинах АД, зарегистрированных экспертами и тестируемым прибором, не должно превышать 5 мм рт. ст. Протокол Британского гипертонического общества оценивает процент совпадений и отличий АД, измеренного прибором и экспертами, и разрешает к применению аппараты с классом точности А, В или С. Типы измерительных приборов и их основные преимущества и недостатки представлены в таблицах 1 и 2.

Различают ручной, полуавтоматический и автоматический типы приборов, измеряющих АД. В полуавтоматических приборах накачка манжеты происходит путем нагнетания воздуха резиновой грушей, а регулировка скорости спуска воздуха из манжеты производится путем ручной регулировки клапана. Полуавтоматические приборы отличаются высокой надежностью, низкой ценой и большим сроком действия элемента питания. У большинства пациентов самостоятельное ручное нагнетание воздуха сопровождается временным подъемом давления (обычно около 10 секунд), что более выражено в пожилом возрасте.

Автоматические приборы характеризуются наличием встроенного компрессора, обеспечивающего автоматическую накачку манжеты; электронного клапана сброса воздуха, позволяющего поддерживать скорость спуска воздуха из манжеты во время измерения и сбрасывать воздух из манжеты после окончания измерения. Наконец, в большинстве моделей автоматических тонометров предусмотрена функция автоопределения предела накачивания манжеты, что позволяет сократить время измерения и расход батареек. Преимуществами автоматических приборов являются простота применения и высокая точность определения АД у пожилых людей, достигаемой за счет автоматической регулировки скорости травления воздуха. Большим

Таблица 1

**Классификация приборов
для измерения артериального давления**

- | |
|---|
| <p>1. Приборы на основе аускультативного метода</p> <p>1.1. Аппараты с ручной системой накачки воздуха в манжету, регулировкой скорости декомпрессии, выслушиванием тонов Короткова с помощью фонендоскопа, измерением давления в манжете с помощью ртутных или anerоидных манометров.</p> <p>1.2. Приборы с элементами, облегчающими измерение (пневмокомпрессоры, клапаны регулировки скорости декомпрессии, электронные фонендоскопы).</p> <p>1.3. Приборы с частичной или полной автоматизацией определения тонов Короткова и других этапов измерения.</p> <p>2. Приборы на основе осциллометрического метода</p> <p>2.1. Полуавтоматические аппараты с ручной системой накачки воздуха в манжету, механическим клапаном выпуска воздуха, автоматической обработкой сигналов и индикацией значений АД.</p> <p>2.2. Полуавтоматические приборы с ручной системой накачки, электро-механическим клапаном регуляции выпуска воздуха, автоматической обработкой сигналов и индикацией значений АД.</p> <p>2.3. Полностью автоматизированные приборы.</p> <p>3. Приборы, сочетающие аускультативный и осциллометрический методы</p> <p>4. Аппараты, использующие альтернативные методы (инвазивный, доплерография)</p> |
|---|

шагом вперед явилась возможность регистрации точной даты и времени регистрации АД, частоты сердечных сокращений, индикации ошибок, допущенных в ходе измерения. Сохранение в памяти прибора более 10 измерений, возможность распечатки или переноса полученных данных в компьютер привело к созданию метода суточного мониторинга АД. В последнее время удалось снизить ошибку измерения АД при нарушениях ритма сердца за счет использования дополнительной обработки осциллограмм — функции fuzzy logic.

К недостаткам автоматических аппаратов можно отнести необходимость периодического проведения контроля с помощью эталонного измерения АД врачом, относительно высокую стоимость прибора, потребность в замене элементов питания.

Таким образом, необходимо отметить, что требования, предъявляемые к любой измерительной аппаратуре, имеют общие характеристики: точность измерения, воспроизводимость, простоту и удобство в обслуживании, удобную форму регистрации полученных данных, оптимальное соотношение цены и качества, экологическую безопасность. В отношении к аппаратам, измеряющим уровень АД, данное положение в будущем предполагает отказ от использования ртутных тонометров, возрастание процента использования автоматических аппаратов, действующих по принципу «нажатия одной кнопки» и разработку новых методов контроля АД.

Суточное мониторирование АД

Однократное измерение артериального давления сфигмоманометром, чаще всего применяющееся в повседневной клинической практике, не всегда точно отражает величину АД, не дает представление о его суточной динамике, что затрудняет как диагностику артериальной гипертензии, так и оценку эффективности подобранной терапии. По данным ряда авторов, около трети пациентов, измеряющих АД в медицинских учреждениях, имеют более высокие его показатели, что ведет к гипердиагностике гипертонии. В связи с этим целесообразным представляется применение многократного автоматического измерения (мониторирования) артериального давления в течение суток (в т.ч. в амбулаторных условиях), позволяющего получить информацию об уровне и колебаниях АД, выявить больных с ночной гипертонией и аномальной вариабельностью АД, оценить адекватность снижения АД на фоне приема гипотензивных препаратов. Результаты СМАД имеют большую прогностическую ценность, чем разовые измерения и теснее коррелируют с органами поражениями при артериальной гипертензии.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) уже включено в российские и международные рекомендации по ведению больных с артери-

альной гипертензией. Согласно рекомендациям ВОЗ и Международного общества по артериальной гипертензии (1999 г.) показаниями к проведению СМАД являются:

- уточнение диагноза артериальной гипертензии у пациентов с необычными колебаниями АД во время одного или нескольких визитов;
- симптомы, позволяющие заподозрить наличие эпизодов гипотонии;
- выявление реакции «белого халата» у больных с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний;
- подозрение на симптоматический характер артериальной гипертензии;
- контроль эффективности гипотензивной терапии;
- артериальная гипертония, резистентная по данным традиционных измерений АД, к проводимой терапии.

Впервые инвазивное (прямое) суточное мониторирование АД было применено в середине 60-х годов D. Shaw et al. Однако эта методика не получила широкого применения в клинической практике из-за невозможности ее использования в амбулаторных условиях, риска развития осложнений и технической сложности. В начале 70-х годов появились аппараты для неинвазивного суточного мониторирования артериального давления. В основу их работы положены аускультативный или осциллографический способы измерения АД. Оба способа определения АД дают большую погрешность при наличии нарушений ритма сердца (прежде

Таблица 2

Сравнительная характеристика различных методов измерения артериального давления

Характеристики	Ручное измерение	Автоматические приборы	Суточное мониторирование
Оценка ночного АД	невозможна	невозможна	возможна
Оценка эффекта «белого халата»	невозможна	возможна	возможна
Оценка пароксизмальной гипертензии	невозможна	не всегда возможна	возможна
Оценка эффективности терапии и длительности действия препаратов	недостоверна	не всегда достоверна	достоверна
Прогностическая значимость	низкая	средняя	высокая
Отражение поражения органов-мишеней	слабое	среднее	хорошее

всего, мерцательной аритмии), поэтому наиболее перспективным представляется применение систем мониторирования АД, сочетающих в себе и осциллометрический, и аускультативный методы. Основными направлениями работ по изучению СМАД стали: определение границ нормальных показателей; установление взаимосвязи между традиционными измерениями АД и параметрами СМАД; изучение прогностического значения данных, получаемых при суточном мониторировании.

В настоящее время продолжают разрабатываться нормативные показатели и схемы анализа данных СМАД.

Рекомендуемая программа СМАД предполагает регистрацию АД с интервалами 15-20 мин в дневные часы и 30 мин — в ночные. При анализе суточного профиля АД, получаемого при мониторировании, используются четыре основных группы показателей.

- К средним показателям относятся средние значения систолического и диастолического АД за сутки, а также отдельно для дневного и ночного времени.
- Для количественной оценки величины «нагрузки давлением» используются показатели индекса времени (процент измерений с повышенным уровнем АД) и индекс площади (площадь фигуры, ограниченной кривой повышенного и линией нормального АД).
- Показатели суточного ритма АД оцениваются по степени ночного снижения АД или суточному индексу.
- Кратковременная вариабельность артериального АД определяется по величине стандартного отклонения от средней величины, рассчитанной автоматически.

Дополнительно могут оцениваться такие показатели суточного мониторирования, как утренняя динамика АД и индекс времени гипотонии.

Верхней границей нормального уровня среднесуточного АД большинство авторов считают 135/85 мм рт. ст. Для среднесуточных значений предложен уровень 129/84 мм рт. ст., средненочных — 120/70 мм рт. ст. По данным Ohkubo T. et al. при среднесуточном АД более 135/80 мм рт. ст. увеличивается риск кардиоваскулярной смертности, а при АД менее 120/65 мм рт. ст. — риск смертности, не связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

По степени ночного снижения АД выделяют следующие основные типы суточного ритма: “dipper” — с нормальным снижением АД в ночное время на 10-20%, “non-dipper” — при недостаточном ночном снижении АД (менее 10%), “night-peaker” — с более высоким уровнем давления ночью и “over-dipper” — при чрезмерном снижении ночного АД (более 20%). Работы 90-х годов показали, что с поражением органов-мишеней коррелирует как недостаточное, так и чрезмерное ночное снижение АД. Доказано, что при чрезмерном ночном снижении АД увеличивается частота поражения головного мозга, а при недостаточном снижении АД в ночные часы у больных преобладает кардиальная симптоматика. Для определения степени снижения артериального давления ночью чаще всего используют показатели систолического АД.

Для оценки «нагрузки давлением» большинство авторов использует показатель индекса времени (частота измерений с повышенным уровнем АД по отношению к общему количеству измерений), реже оценивают по индексу площади. Диагностически достоверным является значение индекса времени 25% и более. Индекс площади рассчитывается как площадь фигуры, ограниченной сверху кривой повышенного АД, снизу — линией порогового значения АД.

Увеличение вариабельности АД у больных артериальной гипертензией является независимым фактором риска поражения органов-мишеней. В частности, большая вариабельность систолического АД в дневные часы ассоциируется с увеличением риска развития атеросклероза и кардиоваскулярных событий. Нормальными показателями вариабельности систолического АД считаются: менее 15,2 за сутки, менее 15,5 днем и менее 14,8 мм рт. ст. для ночного периода; для диастолического — <12,3, <13,3 и <11,3 мм рт. ст., соответственно.

По мнению экспертов Европейского общества артериальной гипертензии: «В настоящее время суточное мониторирование АД становится обязательной методикой для выявления и лечения артериальной гипертензии, в том числе в клинико-фармакологических работах по оценке эффективности новых гипотензивных средств. Значение СМАД по мере накопления данных будет увеличиваться».

Литература

1. Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Кардиология для врача общей практики. СПб.; т.1; 127.
2. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия. М.; 1999.
3. Аронов Д.М., Лупанов В.В. «Функциональные пробы в кардиологии». М.; 2002; 296.
4. Артериальная гипертензия. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии ВНОК. 2001; 22.
5. Бритов А.Н. Артериальная гипертония. Руководство по кардиологии под редакцией Г.И. Сторожакова, А.А. Горбаченкова, Ю.М. Позднякова. М.; т.2, 286-346.
6. Глезер Г.А., Глезер М.Г. Артериальная гипертония. М.; 1996; 216.
7. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. М., 1997; 400.
8. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты или клиническое значение. М.; 1999; 234.
9. Марини Дж.Дж., Уиллер А.П. Медицина критических состояний. М.; Медицина; 2002; 992.
10. Моисеев В.С., Сумароков А.В. Болезни сердца. Руководство для врачей. М.; 2001; 463.
11. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике // Кардиология; 1999; 39(2); 4-9.
12. Оганов Р.Г. Эпидемиология артериальной гипертонии в России и возможности профилактики // Тер.архив, 1997; т.97, №8; 66-69.
13. Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии // М., 1998; 99.
14. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертонии в Российской Федерации (ДАГ-1) // Клиническая фармакология и терапия; 2000; 9(3); 1-24.
15. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов, 2003г. // Артериальная гипертензия, 2004, №2, 65-97.
16. Рогоза А.Н., Агальцов М.В., Сергеева М.В. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии. Нижний Новгород: ДЕКОМ, 2005; 64.
17. Alderman M.H., Cohen H., Madhava S. Distribution and determinants of cardiovascular events during 20 years of successful antihypertensive treatment // J.Hypertens., 1998; 16: 761-769.
18. Alison T.G., Cordeiro M.A., Miller T.G. et al. Prognostic significance of exercise-induced systemic hypertension in healthy subjects // Am.J.Cardiol. — 1999 — Vol.83 — P.371-375.
19. Association of the advancement of medical instrumentation: American national standards for electronic or automated sphygmomanometers // Virginia, USA; 1987.
20. Gifford R.W. An Algorithm for the Management of Resistant Hypertension // Hypertension — 1998, Vol.11, №3, Suppl.II, p.101-105.
21. Joint National Committee on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI) // Arch.Intern.Med., 1997, 157, p.2413-2446.
22. Konnel W.B. Fifthy years of Framingbam Study contributions to understanding hypertension // J.Hum.Hypertens., 2000, 14, 83-90.
23. Mancia G. Improving the managment of hypertension in clinical practice // J Human Hypertens., 1995, V.9 Suppl. 2, p. S29-S31.
24. O'Brien E., Petrie J., Littler W. et al. The British Hypertension Society protocol for the evaluation of blood pressure measuring devices // J Hypertens. 1993, v.11, S43-63.
25. Ohkubo T., Imai Y., Tsuji I. Et al. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion. The Ohasama Study // Hypertension, 1998; 32:255-259.
26. Spyckerelle Y., Deschamps J.-P. Le "risqu?" cardio-vasculaire chez l'enfant et l'edolescent // Coeur, 1984, 15, 6, p.715-737.
27. Stamler J., Stamler R. Intervention for the Prevention and Control of Hypertension and Atherosclerotic: United States and International Experience // Amer.J.Med., 1984, 76, 2A, p.13-36.
28. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure. Current evidence and clinical implications // Hypertension, 2000; 35:844.
29. World Health Organization — International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension // J Hypertens. 1999; 17:151-183.

Ахметзянова Эльмира Хамитовна

- 1986-1988 — ординатор
- 1988-1991 — аспирант
- В настоящее время докторант кафедры

СИНДРОМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ: ЗНАЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО И СУТОЧНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Ахметзянова Э.Х.

Башкирский государственный медицинский университет, кафедра терапии ИПО, Уфа

Резюме

Клиническое артериальное давление имеет особенности в зависимости от генеза артериальной гипертензии, но не может быть использовано в дифференциальной диагностике гипертензий. Показаны новые аспекты применения суточного мониторирования артериального давления — использование в дифференциальной диагностике артериальных гипертензий.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, диагностика.

Синдром артериальной гипертензии (АГ) часто является одним из ведущих в клинической картине многих заболеваний внутренних органов. Если конкретная нозология формирует этот синдром, количественные параметры гипертензии, вероятно, имеют различия. Известно, что точность диагностики, адекватность и безопасность медикаментозной терапии при АГ во многом определяется объективностью измерения уровней артериального давления (АД). Одним из перспективных методов исследования, значение которого в клинической практике продолжает уточняться, стало суточное мониторирование артериального давления (СМАД) [3, 4]. Показаниями к проведению этого исследования являются уточнение наличия АГ и оценка влияния гипотензивной терапии [10]. Основные направления работ по изучению СМАД — определение границ нормы для показателей; установление взаимосвязи между традиционно измеряемым АД и па-

раметрами СМАД; определение прогностического значения СМАД [5, 8]. Метод суточного мониторирования АД недостаточно используется в дифференциальной диагностике артериальных гипертензий. В федеральной целевой программе «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» (2001 г.) одной из задач является проведение научно-исследовательских работ по созданию новых эффективных методов диагностики артериальной гипертензии [6]. С учетом этого, мы сочли целесообразным оценить возможность использования суточного мониторирования артериального давления в дифференциальной диагностике артериальных гипертензий различного генеза.

Материал и методы

В клиническое исследование включали больных с синдромом артериальной гипертензии при следу-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных с синдромом артериальной гипертензии при гипертонической болезни, хроническом гломерулонефрите, хроническом пиелонефрите, сахарном диабете 1 и 2 типа

Исходные данные	Гипертоническая болезнь	Хронический гломерулонефрит	Хронический пиелонефрит	Сахарный диабет 1 тип	Сахарный диабет 2 тип
Количество	141	95	82	92	97
Женщины/мужчины	66/75	33/65	49/33	28/41	59/38
Возраст, лет	49,5 (45 - 54)	44 (38 - 48)	45 (38 - 50)	40 (26 - 49)	52 (49 - 56)
Длительность АГ, лет	7 (4 - 15)	3,5 (2 - 10)	5 (3 - 15)	6 (3 - 13)	7 (2 - 19)
САД в анамнезе макс., мм рт.ст.	180 (160 - 200)	190 (180 - 240)	190 (165 - 220)	180 (150 - 190)	200 (180 - 220)
ДАД в анамнезе макс., мм рт.ст.	105 (100 - 120)	120 (105 - 140)	120 (100 - 125)	110 (100 - 110)	112 (100 - 120)
САД при поступлении, мм рт.ст.	160 (150 - 170)	170 (150 - 190)	160 (150 - 180)	150 (140 - 160)	160 (150 - 170)
ДАД при поступлении, мм рт.ст.	100 (95 - 110)	110 (100 - 120)	100 (90 - 110)	100 (90 - 100)	100 (90 - 100)
1 степень АГ, абс. (%)	38 (27%)	20 (21,1%)	19 (23,2%)	35 (38,0%)	33 (34%)
2 степень АГ, абс. (%)	91 (64,5%)	19 (20%)	31 (37,8%)	38 (41,3%)	41 (42,3%)
3 степень АГ, абс. (%)	12 (8,5%)	56 (58,9%)	32 (39%)	19 (20,7%)	23 (23,7%)
Креатинин крови, ммоль/л	0,09 (0,08-0,09)	0,11 (0,08-0,16)	0,09 (0,08 - 0,14)	0,10 (0,08 - 0,13)	0,09 (0,08 - 0,10)
СКФ, мл/мин	92,9 (81,4-111,6)	68,7 (49,3-104,8)	80,0 (61,8 - 94,8)	77,1 (53,6 - 89,6)	91,8 (75,7 - 106,5)

ющих заболеваниях: гипертоническая болезнь (n=141), хронический гломерулонефрит (n=95), хронический пиелонефрит (n=82), сахарный диабет 1 типа (n=92), сахарный диабет 2 типа (n=97). Верификация диагнозов проведена в условиях специализированных отделений Республиканской клинической больницы им. Г.Г.Куватова. Диагноз гипертонической болезни (ГБ) устанавливали согласно классификации ВОЗ/МОАГ, 1999 [1] и рекомендациям ВНОК, 2004 [7] при наличии поражения со стороны одного или нескольких органов мишеней. Диагноз хронического гломерулонефрита (ГН), клинические варианты верифицировали согласно классификации И.Е.Тареевой, 1988 [4], хронического пиелонефрита (ПН) - согласно классификации Н.А.Лопаткина, в модификации С.И.Рябова, 1982 [9]. Верификация диагноза сахарного диабета (СД) проводилась в соответствии с диагностическими критериями ВОЗ, 1999 [2]. Наличие артериальной гипертензии и структуру уровней АД оценивали в соответствии с критериями ВОЗ/МОАГ (1999), ВНОК (2004) у всех больных (при измерении АД врачом > 140/90 мм рт.ст., при мониторинге АД, если среднесуточное >125/80 мм рт.ст.) [1, 7]. Оценка функционального состояния почек у всех исследованных лиц проведена в соответствии с диагностическими критериями NKF, K/DOQI, 2002 [11]. Критерии включения больных в исследование: артериальная гипертензия 1–3 степеней; возраст до 60 лет включительно; нерегулярный прием или отсутствие приема гипотензивных препаратов; фракция выброса по данным эхокардиографии не менее 50%. Критерии исключения из исследования: гипертонический криз при поступлении в стационар или при проведении суточного мониторинга АД; наличие сложных нарушений ритма сердца; наличие нестабильной стено-

кардии, острого инфаркта миокарда, нарушение мозгового кровообращения в течение 6 месяцев до исследования; прекоматозные и коматозные состояния; хроническая сердечная недостаточность II А стадии и выше; нарушения функции щитовидной железы. Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. Сравнение групп по протяженным величинам осуществлялось дисперсионным анализом в модуле ANOVA. Использовали ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису, критерий Манна-Уитни, определяли коэффициент корреляции Спирмана, проводили однофакторный регрессионный анализ. Данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). За статистически значимое принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При сравнении группы больных с синдромом АГ (табл. 1) по данным клинического систолического АД (САД), между больными ГБ и нефрогенной артериальной гипертензией (при гломерулонефрите и пиелонефрите) ($p=0,129$), а также больными ГБ и сахарным диабетом 1 и 2 типа ($p=0,103$) различий не выявлено. Причем, если больные ГБ и СД 2 типа имеют одинаковую длительность АГ в анамнезе и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ($p > 0,05$), то больные в группах СД 1 типа, ГН и ПН, по сравнению с группой ГБ, моложе и имеют сниженную СКФ ($p < 0,01$). Больные ГБ не отличались статистически значимо по данным клинического диастолического АД (ДАД) от больных пиелонефритом ($p > 0,05$). В сравнении с группой ГБ больные СД имели статистически значимо меньшие значе-

ния ДАД ($p < 0,05$), а больные ГН - большие ($p < 0,05$). Между группами больных сахарным диабетом различий клинического САД и ДАД не было ($p > 0,05$), хотя по возрасту больные СД 1 типа статистически значимо моложе больных СД 2 типа ($p < 0,01$) и имеют более выраженные нарушения функциональной способности почек ($p < 0,05$), а длительность АГ больше у лиц с СД 2 типа ($p < 0,001$). В нашем исследовании данные о длительности АГ в анамнезе у больных ГБ не имеют различий в сравнении с группой больных СД 2 типа ($p = 0,45$) и хроническим пиелонефритом ($p = 0,06$), но статистически значимо выше, чем у больных хроническим гломерулонефритом и СД 1 типа ($p < 0,001$). При нефрогенной гипертензии у больных пиелонефритом длительность АГ больше в сравнении с больными ГН, но статистически незначимо ($p = 0,051$). Длительность АГ не различалась в группах больных ГН и нефропатией при СД 1 типа ($p = 0,074$). Взаимосвязь стажа основного заболевания с длительностью АГ в исследуемых группах выявлена только у больных хроническим гломерулонефритом ($r = 0,33$, $p = 0,003$); ни при нефрогенной гипертензии у больных ПН, ни у больных СД 1 и 2 типа стаж заболевания не коррелировал с длительностью АГ ($p > 0,05$).

Максимальные значения САД и ДАД в анамнезе у больных ГБ статистически значимо отличались только от показателей больных гломерулонефритом, у последних регистрировались более высокие цифры давления в анамнезе ($p < 0,001$). Анамнестические данные больных ГБ не отличались от данных больных СД 1 типа ($p > 0,05$), больные пиелонефритом не имели различий по данным САД ($p > 0,05$), а больные СД 2 типа - по данным ДАД ($p > 0,05$) в сравнении с группой ГБ. Больные гломерулонефритом и пиелонефритом не различались по величине максимальных значений АД в анамнезе ($p > 0,05$). У больных сахарным диабетом в анамнезе при 2 типе, по сравнению с I типом, регистрировались более высокие значения САД и ДАД ($p < 0,05$). У больных гипертонической болезнью в основном регистрируется АГ 2 степени (64,5%), а у больных хроническим гломерулонефритом - 3-й степени (58,9%), хотя длительность АГ и возраст больных в последней группе статистически значимо меньше, чем при ГБ ($p < 0,001$). Нефрогенная гипертензия при ПН в равной мере представлена 2-й и 3-й степенью (37,8% и 39%, соответственно), реже регистрируется 1-я степень АГ (23,2%). Структура распределения степеней АГ в группах больных СД имеет сходство: преобладают 1-я и 2-я степень, несмотря на меньшую продолжительность АГ у больных СД I типа ($p < 0,001$) и более молодой возраст ($p < 0,001$).

В исследуемой группе больных ГБ длительный

синдром АГ приводит к умеренным изменениям функциональной способности почек, длительность АГ слабо взаимосвязана со степенью снижения СКФ ($r = 0,28$, $p < 0,01$), чаще регистрируется умеренная степень АГ. По данным регрессионного анализа, снижение СКФ статистически значимо зависит от длительности артериальной гипертензии $R^2 = 0,19$, $F(1,91) = 21,5$, $p < 0,001$. Степень АГ имеет сильную зависимость от снижения СКФ $R^2 = 0,998$, $F(1,65) = 14868$, $p < 0,001$.

Синдром АГ у больных хроническим гломерулонефритом формируется в течение короткого периода времени и имеет преимущественно тяжелую степень, но функциональная способность почек не зависит от длительности артериальной гипертензии $R^2 = 0,00$, $F(1,79) = 0,00$, $p = 0,99$. Степень АГ не имеет зависимости от снижения СКФ $R^2 = 0,001$, $F(1,73) = 0,101$, $p = 0,75$.

У больных хроническим пиелонефритом длительность АГ не влияет на степень снижения скорости клубочковой фильтрации $R^2 = 0,078$, $F(1,63) = 0,389$, $p = 0,53$. Степень АГ имеет слабую зависимость от снижения скорости клубочковой фильтрации $R^2 = 0,09$, $F(1,61) = 6,2126$, $p < 0,05$.

В исследуемой группе больных СД 1 типа длительность АГ слабо коррелирует со степенью снижения скорости клубочковой фильтрации ($r = 0,27$, $p < 0,05$). Снижение СКФ слабо зависит от длительности артериальной гипертензии $R^2 = 0,07$, $F(1,58) = 4,47$, $p < 0,05$. Степень АГ имеет зависимость средней силы от снижения скорости клубочковой фильтрации $R^2 = 0,41$, $F(1,67) = 13,87$, $p < 0,001$.

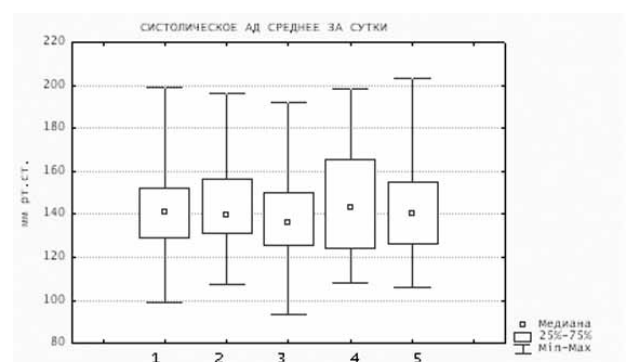


Рис. 1. Среднесуточное систолическое давление у больных с синдромом артериальной гипертензии.

Обозначения:

1. Гипертоническая болезнь;
2. Хронический гломерулонефрит;
3. Хронический пиелонефрит;
4. Сахарный диабет 1 типа;
5. Сахарный диабет 2 типа;

Таблица 2

Статистически значимые различия (p) показателей суточного мониторирования АД по критерию Манна-Уитни у больных гипертонической болезнью (n=141) в сравнении с больными артериальной гипертензией при хроническом гломерулонефрите, хроническом пиелонефрите и сахарном диабете 1 и 2 типа

Показатели СМАД	ГН (n=95)	ПН (n=82)	СД 1 типа (n=92)	СД 2 типа (n=97)
Систолическое АД				
Среднее 24				
Максимальное 24				
Минимальное 24	0,0182**			
Вариабельность 24	0,0020**	0,0040**		
Суточный индекс		0,0188**	0,0010**	0,0000**
Временной индекс 24				
Индекс площади 24				
Временной индекс день				
Индекс площади день				
Временной индекс ночь				
Индекс площади ночь				
Временной индекс 24 (-)	0,0435**			
Индекс площади 24 (-)				
Временной индекс день (-)	0,0441**			
Индекс площади день (-)				
Временной индекс ночь (-)				
Индекс площади ночь (-)				
Утренний подъем	0,0202**			
Скорость утреннего подъема			0,0029**	
Максимальный подъем		0,0308**		
Максимальный спад	0,0007**	0,0009**		
Скорость максимального подъема				
Скорость максимального спада		0,0075**		
Двойное произведение максимальное 24			0,0001**	
Двойное произведение среднее 24			0,0000**	0,0043**
Диастолическое АД				
Среднее 24	0,0003**			
Максимальное 24	0,0484**			0,0183**
Минимальное 24	0,0052**			
Вариабельность 24		0,0006**	0,0003**	
Суточный индекс		0,0139**	0,0007**	0,0001**
Временной индекс 24	0,0001**			
Индекс площади 24	0,0003**			
Временной индекс день	0,0005**			0,0150**
Индекс площади день	0,0054**			0,0078**
Временной индекс ночь	0,0071**			
Индекс площади ночь	0,0008**			
Временной индекс 24 (-)	0,0115**			
Индекс площади 24 (-)	0,0059**			
Временной индекс день (-)	0,0084**			
Индекс площади день (-)	0,0031**			
Временной индекс ночь (-)				
Индекс площади ночь (-)				
Утренний подъем			0,0005**	
Скорость утреннего подъема				
Максимальный подъем 24		0,0266**	0,0066**	
Максимальный спад 24		0,0152**	0,0049**	
Скорость максимального подъема 24				
Скорость максимального спада 24		0,0120**		
Пульсовое АД				
Среднее 24				0,0350**

Показатели СМАД	ГН (n=95)	ПН (n=82)	СД 1 типа (n=92)	СД 2 типа (n=97)
Максимальное 24	0,0109**	0,0127**		
Минимальное 24				0,0160**
Вариабельность 24	0,0003**	0,0040**		
Суточный индекс			0,0218**	0,0080**
Утренний подъем	0,0141**			
Скорость утреннего подъема	0,0106**			
Максимальный подъем 24	0,0008**			
Максимальный спад 24	0,0010**	0,0456**		
Скорость максимального подъема 24				
Скорость максимального спада 24				
Среднее динамическое АД				
Среднее 24	0,0081**			
Максимальное 24				
Минимальное 24	0,0109**			
Вариабельность 24		0,0012**		
Суточный индекс		0,0149**	0,0007**	0,0000**
Утренний подъем			0,0298**	
Скорость утреннего подъема	0,0191**			0,0106**
Максимальный подъем 24		0,0489**		
Максимальный спад 24		0,0178**	0,0307**	
Скорость максимального подъема 24				
Скорость максимального спада 24		0,0246**		
Частота сердечных сокращений				
Среднее 24			0,0000**	0,0005**
Максимальное 24			0,0000**	
Минимальное 24			0,0000**	0,0000**
Вариабельность 24				0,0009**
Суточный индекс			0,0489**	0,0056**
Утренний подъем	0,0402**			0,0334**
Скорость утреннего подъема	0,0091**			
Максимальный подъем 24				0,0349**
Максимальный спад 24				0,0259**
Скорость максимального подъема 24	0,0210**			
Скорость максимального спада 24				0,0471**

Примечание: 24 – сутки, (-) – индексы гипотензии, * и ** – показатель СМАД выше и ниже в сравнении с больными ГБ.

В группе больных СД 2 типа длительность АГ не взаимосвязана со степенью снижения скорости клубочковой фильтрации ($r=0,13$, $p>0,05$), снижение скорости клубочковой фильтрации не зависит от длительности артериальной гипертензии $R^2=0,017$, $F(1,79)=1,398$, $p>0,05$. Степень АГ не имеет зависимости от снижения скорости клубочковой фильтрации $R^2=0,0098$, $F(1,83)=0,82$, $p>0,05$.

Таким образом, независимо от генеза артериальной гипертензии, клиническое САД имеет сходные значения, что не позволяет использовать его в дифференциальной диагностике, хотя клиническое течение синдрома АГ имеет особенности. Больные ГБ старше по возрасту больных нефрогенной АГ (гломерулонефрит и пиелонефрит). При большей длительности синдрома АГ в анамнезе у больных ГБ регистрируется меньшая степень АГ и менее выраженное снижение СКФ. В сравнении с ГБ лица с

гломерулонефритом имеют более высокие значения ДАД, а при сахарном диабете, независимо от типа диабета, – низкие. Влияние снижения СКФ на степень АГ зависит от типа сахарного диабета.

Параметры СМАД больных ГБ сравнили с данными больных нефрогенной АГ и сахарным диабетом 1 и 2 типа. Среднесуточное САД (рис. 1.), а также индексы нагрузки САД времени и площади за сутки, днем и ночью у больных АГ при ГБ, гломерулонефрите, пиелонефрите, СД 1 и 2 типа значимо не различались ($p>0,05$). Вероятно, эти показатели неинформативны с точки зрения дифференциальной значимости, как и клиническое САД.

При сравнении группы больных ГБ с больными гломерулонефритом, пиелонефритом, СД 1 и 2 типа из всех показателей СМАД выбраны те, которые имели статистически значимые различия ($p<0,05$; табл. 2). При сравнении больных ГБ и гломерулонефритом основные различия выявлены по пара-

метрам диастолического АД. Среднее, максимальное и минимальное ДАД за сутки выше у больных ГН, что подтверждают индексы нагрузки времени и площади ДАД за сутки, днем и ночью ($p < 0,01$). Средние и минимальные значения среднего динамического АД за сутки выше при гломерулонефрите за счет ДАД ($p < 0,01$). Индексы времени и площади гипотензии (за сутки и днем) меньше у больных ГН в сравнении с больными ГБ ($p < 0,01$). По-видимому, заслуживает внимания тот факт, что больные ГБ не отличаются от больных гломерулонефритом по данным суточного индекса АД, несмотря на более значимые нарушения скорости клубочковой фильтрации у больных нефрогенной АГ.

При сравнении больных ГБ и хроническим пиелонефритом выявлены различия вариабельности основных параметров (систолического, диастолического, пульсового, среднего динамического АД за сутки); вариабельность выше при ГБ, что подтверждается и другими скоростными показателями. У больных ГБ регистрируются следующие показатели: максимальные подъем и спад САД за сутки; скорость максимального спада САД; величина максимального подъема и спада ДАД, среднего динамического АД; величина максимального спада пульсового АД; скорость максимального спада ДАД. Показатели САД, ДАД и их индексы нагрузки (площади и времени), частота сердечных сокращений за сутки (средняя, максимальная, минимальная), а также двойное произведение не различаются у больных ГБ и пиелонефритом и, следовательно, не являются критериями в диагностике гипертонической болезни и артериальной гипертензии при пиелонефрите.

У больных СД, независимо от типа диабета, регистрируется увеличение частоты сердечных сокращений, за счет чего повышается двойное произведение за сутки. Значимость и постоянный характер тахикардии при сахарном диабете 2 типа демонстрируют меньшая вариабельность за сутки

($p < 0,001$), меньшая величина утреннего подъема ($p < 0,05$), максимального подъема, максимального спада и скорость максимального спада ($p < 0,05$) частоты сердечных сокращений в сравнении с больными ГБ. Суточный индекс САД, ДАД, среднего динамического АД при сахарном диабете меньше в сравнении с больными ГБ, то есть характеризуется недостаточным снижением или парадоксальным повышением ночью. Показатели диастолического АД (среднесуточное, индексы нагрузки временем и площадью) при гипертонической болезни и сахарном диабете 1 типа не имеют значимых различий, хотя и определяется статистически значимое снижение СКФ при СД 1 типа в сравнении с больными ГБ.

Результаты исследования явились предметом заявки № 2005139620/14(044167) от 19.12.2005 г. на изобретение «Способ дифференциальной диагностики гипертонической болезни и артериальной гипертензии при хроническом гломерулонефрите».

Заключение

Таким образом, по данным суточного мониторинга АД выявляются различия в зависимости от генеза синдрома артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия при хроническом гломерулонефрите, в сравнении с ГБ, отличается повышением показателей ДАД (среднесуточных, минимальных за сутки и индексов нагрузки временем и площадью за сутки, днем, ночью), а при хроническом пиелонефрите только снижением скоростных показателей. Среднесуточное, индексы нагрузки времени и площади САД, а также клиническое АД не могут использоваться как дифференциальные критерии. Ведущее отличие артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа от гипертонической болезни — выраженное нарушение суточного ритма АД и увеличение среднесуточного двойного произведения за счет повышенной частоты сердечных сокращений.

Литература

1. Артериальная гипертензия. Рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международного общества по Артериальной Гипертензии (МОАГ) /Под ред. Р.Г.Оганова, Д.В.Небнеридзе, Ю.М.Позднякова. 1999, 18 с.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Методические рекомендации: Национальные стандарты оказания помощи больным сахарным диабетом. — М.: Наука, 2002 — 89 с.
3. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. — М., 1999. — 234 с.
4. Нефрология: Руководство для врачей / Под ред. И.Е.Тареевой. — М.: Медицина, 2000. — 688 с.
5. Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии. — М., 1998. — 99 с.
6. Постановление Правительства Российской Федерации от 17 июля 2001 г. № 540 О федеральной целевой программе «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации»
7. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение. 2004.
8. Рогоза А.Н., Агальцов М.В., Сергеева М.В. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии. Нижний Новгород: ДЕКОМ, 2005 — 64 с.
9. Рябов С.И. Нефрология: Руководство для врачей. — СПб.: СпецЛит, 2000. — 672.
10. O'Brien E., Asmar R, Beilin L. et al. On behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement // J. Hypertension 2003, 21:821 — 848.
11. Levey A., Coresh J, Culleton B. et al. for the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Work Group. CKD: evaluation, classification and stratification. //Am. J. Kidney. — 2002. — V.39 (Suppl 1). — p. S17 — S31.



Харченко Виктор Иванович

- 1971-1973 — ординатор кафедры
- 1973-1976 — аспирант кафедры
- 1977-1990 — ассистент, доцент кафедры
- 1990 — по настоящее время — профессор кафедры профилактической кардиологии ФУВ РГМУ

НА ЧЕМ ДОЛЖЕН ОСНОВЫВАТЬСЯ НАУЧНЫЙ ПОДХОД К НАЗНАЧЕНИЮ ДИУРЕТИКОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В РОССИИ

Харченко В.И.¹, Евсиков Е.М.¹, Корякин М.В.², Вирин М.М.³, Онищенко П.И.⁴, Николайчик Е.И.⁴

Российский государственный медицинский университет¹, Национальный медико-хирургический центр им. Н.И.Пирогова², Академия экономики, финансов и права³, Центральная клиническая больница гражданской авиации⁴, Москва

За период времени от внедрения в клиническую практику резерпина и тиазидных диуретиков в конце пятидесятих годов прошлого века цели и задачи лечения артериальной гипертензии (АГ) значительно и расширились и уточнились.

Примерно с середины 80-х годов достижение устойчивой нормотензии с помощью фармакологической терапии не являются самоцелью. Современная гипотензивная терапия должна удовлетворять строгим международным стандартам:

- иметь выраженный, но постепенный гипотензивный эффект;
- обладать минимумом побочных явлений и осложнений;
- не вызывать неблагоприятных метаболических изменений в организме, связанных с их применением;
- позволять пациенту вести активный образ жизни, нередко выше по качеству, чем до лечения;

— желательно, чтобы такое лечение сопровождалось обратным развитием гипертрофии миокарда и оказывало нефропротекторный эффект. Значительное место отводится мероприятиям и методам нефармакологической терапии АГ как самостоятельным видам лечения, так и в комбинации с лекарственной терапией.

Особое место в лечении гипертензии, в историческом аспекте, по частоте применения в кардиологической клинике, а также по эффективности их применения занимают диуретики различных групп. Дать сравнительный анализ применения этих препаратов при гипертензии, произвести критическую оценку их эффективности и отрицательных моментов их применения, в том числе и тактических, является целью данной работы.

Методические подходы к назначению тиазидных (ТД) и тиазидоподобных (ТПД) диуретиков при лечении больных АГ

Проф.В.Ю. Мареев во второй половине 2004 года на страницах «Журнала сердечная недостаточность» пишет, вступая в дискуссию с известным российским исследователем проблемы проф. А.А.Некрасовой[2] :

«В последние полтора года вспыхнула дискуссия о месте разных классов антигипертензивных препаратов в борьбе с осложнениями АГ. В центре конфликта — дискуссия о месте тиазидных диуретиков и даже их возможном противопоставлении ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). Грубо говоря, кардиологический мир разделился на два лагеря:

— сторонники широкого применения диуретиков, в качестве средств «первой линии» в лечении АГ;

— противники широкого использования диуретиков, особенно в качестве монотерапии.

Наверняка истина лежит посередине и не отдавать должное способности тиазидных диуретиков снижать риск смерти и сердечно-сосудистых осложнений АГ, равно как и забывать о свойственных им побочных реакциях, одинаково неправильно»[1].

Основные вехи истории применения диуретиков при лечении АГ

Первоначальный период применения диуретиков для лечения АГ

Существенная эффективность, но плохая переносимость больными строгой низкосолевой диеты стимулировали проведение исследовательских работ в которых были открыты диуретики: с 1940 года увлечение строгой низконатриевой диетой ослабло, кратковременно применялись ртутные диуретики, наконец с 1957 года в США медики начали применять хлортиазид, а затем гидрохлортиазид Hollander W, Wilkins RW.;Wilkins RW.;Freis ED et al.[3-5].

С 1960 года в клинической практике начал применяться сульфонамидный препарат хлорталидон, известный советским и российским врачам и пациентам как гигротон (Швейцария), а позже как отечественный препарат оксодолин. Примерно в это же время появились калий-сберегающие препараты — спиронолактон (1960 г.), триамтерен (1961 г.), амилорид и позже — комбинация триамтерена с гидрохлортиазидом — препарат триампур, и комбинация амилорида с тиазидным диуретиком — модуретик.

Появление тиазидов в клинической практике в 1957 году и обнаружение у них выраженной гипотензивной активности явилось основанием для разработки и внедрения в практику так называемой «шаговой» («stepped-care») терапии гипертонии, основой которой было обязательное назначение тиазида. При недостаточной его гипотензивной эффек-

тивности рекомендовалось включение в комплексную терапию других препаратов — наиболее часто им был резерпин, который применялся в США с 1952 года, и гидралазин (с 1951 года), реже — гуанетидин (с 1959 года), а позже и другие препараты: метилдофа (1963 г.), клонидин (1966), затем пропранолол, бета-блокаторы более поздних поколений, альфа-блокаторы, препараты группы иАПФ [6,7].

Такой подход позволил значительно снизить эффективные дозировки гипотензивных препаратов, например, резерпина — на 50-70% и значительно уменьшить частоту побочных эффектов от его применения. Эта методика гипотензивной терапии позволила, по данным ряда исследований, значительно уменьшить частоту развития инсультов у больных АГ [6,7].

В проведенных работах была показана возможность снижения дозировок диуретиков при лечении АГ за счет их комбинированного применения с гипотензивными препаратами других групп. По результатам этих работ были разработаны рекомендации по использованию гидрохлортиазидов и хлорталидона в низких среднесуточных дозировках, (примерно 25 мг), с гипотензивной целью [8-11].

В последующих исследованиях было установлено, что гипотензивное действие диуретиков и величина их эффективных дозировок при лечении АГ зависят от величины потребления больным натрия: чем ниже уровень пищевого потребления натрия, тем выше гипотензивная эффективность диуретиков, однако не ясным оставался вопрос об оптимальном уровне потребления натрия при лечении диуретиками [12-13].

В последующих работах было установлено, что не монотерапия, а многокомпонентная комбинированная терапия АГ низкими дозами гипотензивных препаратов является более эффективной при лечении АГ средней и тяжелой степени [14-15], и даже была провозглашена «Новая эра» в лечении АГ низкодозовыми комбинациями [14]. В результате окончательно ушли в историю описания применения монотерапии в лечении АГ индералом до предела терапевтической дозы, например в дозировках до 800 (!) мг/сутки.

Сторонников и пропагандистов многокомпонентной низкодозовой терапии АГ, какими являлись и авторы данной работы, рекомендовавших этот принцип вместо монотерапии большими дозами гипотензивных препаратов, с середины 90-х годов медицинские издания г.Москвы перестали обвинять в пропаганде полипрагмазии.

В 1977 году Объединенный национальный комитет по выявлению, оценке и лечению повышенного АД (США) рекомендовал использовать тиазидные диуретики на первой ступени лечения артериальной

гипертонии. Длительное время диуретики рекомендовались Комитетом экспертов ВОЗ одними из основных препаратов первой ступени наряду с бета-блокаторами на начальных стадиях заболевания и только в последние годы этот тезис стал пересматриваться.

Год спустя (1978) комитет экспертов ВОЗ по артериальной гипертонии в числе средств первого ряда помимо диуретиков рекомендовал применение бета-адреноблокаторов.

Не всех врачей и исследователей проблемы мог удовлетворить такой однозначный подход к назначению диуретиков практически всем больным АГ. Для уточнения вопроса были проведены исследования, целью которых явилась выработка индивидуальных показаний и дифференцированных подходов к назначению диуретиков при АГ.

В результате были выработаны показания к назначению диуретиков, исходя из некоторых особенностей гормональной регуляции при АГ, в частности по оценке уровня активности ренина плазмы крови (АРП). Принцип был предложен Н.Р. Brunner et al. [16] и обоснован в работах J.H. Laragh [17,18]. Основанием для такого подхода к гипотензивной терапии при АГ явились доказательства существования тесной взаимосвязи между активностью ренин-ангиотензиновой (РАС) и симпатико-адреналовой (САС) систем и участия РАС в поддержании водно-электролитного обмена. На таком основании Дж. Лара и Дж. Сили [19], исходя из представлений об аналитической вазоконстрикторно-объемной модели АГ, сочли возможным рекомендовать применение бета-адреноблокаторов у больных с исходно повышенным рениновым индексом, больным с низкорениновой АГ, напротив, предлагались диуретические препараты [20, 21].

Отечественные исследования по этому вопросу подтвердили возможность использования показателя АРП в качестве критерия назначения гипотензивных препаратов различного механизма действия [22, 23]. В работах цитируемых авторов было показано, что у больных с низкой АРП диуретики наиболее эффективно снижали АД, напротив, их гипотензивный эффект был небольшим при высокой АРП [24-26].

Однако не все авторы получили сходные результаты и разделяли эту точку зрения. Так Baer L. et al. сообщили [27], что при лечении АГ с высокой АРП диуретики могут действовать парадоксально, повышая АД, как и бета-адреноблокаторы у больных с реноваскулярной гипертензией. Назначение диуретиков больным АГ не всегда приводило к выраженному гипотензивному эффекту, даже у больных с низкой АРП [28, 29].

В связи с этим, продолжился поиск других, более надежных, критериев для назначения диуретиков

больным с АГ. Так, в нашей стране авторы из ВКНЦ АМН СССР разработали и обосновали возможность применения пробы с фуросемидом у больных гипертонической болезнью (ГБ) для назначения терапии тиазидными диуретиками [30,31]. Целесообразность использования диуретиков определялась по результатам 3-х дневного назначения фуросемида по 120 мг в день. Е.Г. Дьяконова и А.П. Юренев отметили, что у больных с выраженным снижением АД после 3-х дневной пробы с фуросемидом последующая терапия тиазидными диуретиками приводила к нормализации АД в 83% случаев [30].

В том же учреждении А.А. Некрасовой и соавт. в 1983 году была сделана попытка разработать дифференцированный принцип выбора диуретической терапии, позволяющей выделить больных АГ, которые чувствительны к этому виду лечения [32]. Это позволяло авторам достигать целевого снижения уровня АД меньшими дозами диуретика. По разработанным клиническим тестам авторы провели разделение всех больных на три группы: с хорошей — 23%, средней — 40% и плохой — 37%, чувствительностью. При хорошей чувствительности проводилась монотерапия гипотиазидом, при этом поддерживающие дозы составляли в среднем 25-37 мг. Авторы пришли к выводу, что больные с хорошей чувствительностью к диуретикам имели объем-зависимую форму АГ, и диуретики могли играть в их лечении ведущую роль. Больным со средней чувствительностью было, по их мнению, показано лишь периодическое присоединение диуретиков к проводимой гипотензивной терапии [32].

В то же время в работе А.А. Некрасова указывает, что в американской школе клиницистов сложилась другая точка зрения по отношению к диуретической терапии. Тиазидные диуретики и хлорталидон являются первой ступенью лечения АГ, при монотерапии суточная доза препарата не ограничивается. При неэффективности диуретической терапии исследователи переходят на следующие ступени лечения с последовательным присоединением к диуретикам бета-адреноблокаторов, затем других гипотензивных препаратов по схеме. Следовательно, тиазидные диуретики получали больные не только в больших дозах, но они давались и той группе больных, которые не были чувствительны к диуретикам [2].

В середине 80-х годов в список средств первого ряда гипотензивной терапии при АГ в ряде международных документов было предложено включить препараты ИАПФ и антагонисты кальция.

Известный российский исследователь проблемы профилактики и лечения артериальной гипертонии профессор А.Н. Бритов по этому поводу писал: «Все современные рекомендации основаны на том, что

многочисленные, многолетние исследования, относящиеся в основном к 80-м годам прошлого столетия, доказали эффективность диуретиков и бета-адреноблокаторов относительно заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у молодых и пожилых больных. В последние годы наметилась тенденция на первой медикаментозной ступени использовать препараты других групп: иАПФ, блокаторы медленных кальциевых каналов клеточных мембран, блокаторы рецепторов к ангиотензину-1 (АІ), агонисты имидазолиновых рецепторов. Наметился отказ от устоявшегося положительного мнения об эффективности ряда лекарственных препаратов. Это касается бета-адреноблокаторов, которые, возможно, увеличивают частоту конечных точек, в том числе смертельных.» [33].

Можно согласиться с А.Н.Бритовым, что в последнее время происходит пересмотр подходов к выбору терапии артериальной гипертензии, особенно на начальном этапе лечения, однако, фактически такой пересмотр мог быть документально оформлен уже в 1993 году, когда были подведены итоги многолетнего лечения АГ с обязательным назначением ТД и ТПД в ряде стран мира.

В 1993 году в 5 отчете Объединенного национального Комитета по предупреждению, выявлению, оценке и лечению высокого артериального давления США гипотензивными средствами первого ряда были названы уже препараты 6 групп: тиазидные диуретики; бета-адреноблокаторы; антагонисты кальция; ингибиторы АПФ; альфа-адреноблокаторы; альфа, бета-адреноблокаторы [34]. Этот принцип был подтвержден и закреплён в документах в 2003 году [35].

Неоднозначные подходы к оценке роли диуретиков в лечении артериальной гипертензии на современном этапе.

Приводим выдержки из современных Европейских рекомендаций по выбору антигипертензивного препарата («Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Европейское общество по артериальной гипертензии. Европейское общество кардиологов, 2003 »)[35].

- Основная выгода в лечении АГ связана с собственно снижением АД.

- Есть также доказательства того, что определенные классы препаратов имеют преимущества в лечении некоторых особых групп больных и могут различаться в некоторых эффектах.

- Препараты различных классов различаются по побочным эффектам, особенно у конкретного больного.

- Все основные классы антигипертензивных препаратов — диуретики, бета-блокаторы, антагонисты кальция, иАПФ и блокаторы рецепторов к

ангиотензину І) — подходят для начала и поддержания антигипертензивной терапии.

- Важность определения препаратов первой линии терапии несколько уменьшается за счет необходимости использования комбинации двух и более препаратов для достижения целевых значения АД.

- Внутри всего арсенала лекарственных препаратов на выбор конкретного лечения могут оказывать влияние многие факторы:

- предшествующий опыт пациента в отношении конкретных лекарственных средств;

- стоимость препаратов;

- профиль факторов сердечно-сосудистого риска, наличие поражений органов-мишеней или клинически значимых болезней сердца и сосудов, почеч или сахарного диабета;

- предпочтение больного [35].

Особенности клинических подходов к назначению гипотензивных препаратов разных групп даны в таблице.

И в настоящее время для лечения гипертензии у больных со средне-тяжелыми и тяжелыми ее формами, диуретические препараты являются одной из основных компонент комплексной терапии, назначаемыми в сочетании с препаратами иАПФ, бета-адреноблокаторами, антиадренергическими препаратами центрального механизма действия и вазодилататорами.

Анализируя историческую трансформацию представлений о целесообразности применения с гипотензивной целью диуретической терапии, можно отметить, что в настоящее время такой принцип как: «Медикаментозное лечение АГ следует обязательно начинать с диуретиков и/или бета-адреноблокаторов», провозглашенный экспертами ВОЗ в конце 70-х — начале 80-х годов прошлого столетия, был оставлен большинством специалистов по данному вопросу.

Поэтому особый интерес имеют современные научные работы из крупных клиник мира, в которых обосновывается возможность и эффективность монотерапии АГ диуретическими препаратами. В качестве одной из таких работ мы можем процитировать исследование, выполненное в Российском научно-производственном кардиологическом комплексе МЗ РФ и опубликованное в 2005 году, в котором приводятся данные о монотерапии оксодолином АГ [41]. Методика назначения оксодолина (хлорталидона), изложенная в статье Ю.Н. Беленкова и соавт., заключалась в месячном наблюдении за больными АГ 1-3 степени, которым оксодолин назначался как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Как в случае монотерапии, так и при комбинации с другими антигипертензивными препаратами, рекомен-

довалась следующая схема дозирования оксодолина: ежедневная начальная доза 12,5 (25) мг; если в течение 2 недель целевой уровень АД не был достигнут, доза повышалась до 25 (50) мг. Выбор других комбинируемых антигипертензивных препаратов оставался за лечащим врачом. Доза оксодолина — 12,5 мг или 25 мг в день — использовалась примерно с одинаковой частотой у 40-50% больных каждая; 50 мг препарата потребовалось единичным пациентам. Через 1 месяц терапию с применением оксодолина было решено продолжить у 92,3% больных; у 7,7% терапия оксодолином была прекращена в связи с ее неэффективностью, из-за побочных эффектов или по другим немедицинским причинам. Целевой уровень АД (ЦАД) менее 140/90 мм рт.ст. спустя 1 месяц после начала терапии был отмечен у 53,1% больных.» [41].

Основания для применения диуретиков в качестве препаратов первой линии при лечении синдрома АГ нашли отражение и в цитированных выше «Рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Европейское общество по артериальной гипертензии. Европейское общество кардиологов, 2003» [35].

О выборе лекарственного препарата для лечения АГ.

В этом документе указывается, что количество рандомизированных клинических исследований, как плацебоконтролируемых, так и посвященных сравнению антигипертензивных препаратов между собой, убедительно подтвердили положения, приводимые в уже опубликованных рекомендациях Европейских обществ [37,38] и ВОЗ/МОАГ [39] о том, что основная выгода в лечении АГ связана с собственно снижением АД и практически не зависит от используемого препарата [39].

Таким образом, можно заключить, что все основные классы гипотензивных препаратов (диуретики, бета-блокаторы, антагонисты кальция, иАПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II), подходят для начала и поддержания антигипертензивной терапии [35, 37-39]. Однако есть также клинические доказательства того, что определенные классы препаратов имеют преимущества в лечении некоторых особых групп больных [35].

Например, тиазидные диуретики как при монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами могут оказаться более эффективными в отношении профилактики сердечной недостаточности;

— иАПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II способны замедлить прогрессирование диабетической нефропатии и нефропатии другой этиологии;

— антагонисты кальция имеют преимущества перед диуретиками или бета-блокаторами в способ-

ности замедлить проявления атеросклероза сонных артерий;

— иАПФ в этом отношении более эффективны, чем диуретики.

Наконец, препараты различных классов отличаются по побочным эффектам, особенно у конкретного больного, в связи с чем предпочтение пациента является основой хорошей приверженности к лечению и его успеха [35].

«В целом внимание, уделяемое препаратам первого выбора, представляется несколько избыточным, поскольку для достижения целевых значений АД, особенно у больных с высокими начальными цифрами АД, поражением органов — мишеней и с ассоциированными состояниями, как правило, требуется комбинация двух препаратов и более» [35].

Внутри группы сходных по эффекту действия лекарственных препаратов на выбор конкретного лечения могут оказывать влияние многие факторы [35].

1. Предшествующий опыт пациента, позитивный или негативный, в отношении конкретных лекарственных средств.

2. Стоимость препарата как для больного, так и для системы обеспечения, хотя соображения стоимости не должны идти в разрез с эффективностью и переносимостью лечения

3. Индивидуальный профиль факторов сердечно-сосудистого риска.

4. Наличие поражений органов-мишеней, клинически значимых болезней сердца, сосудов, почек или сахарного диабета.

5. Наличие других заболеваний, которые могут либо способствовать, либо ограничивать назначение той или иной группы препаратов.

6. Возможные взаимодействия с препаратами, используемыми по другим показаниям. При назначении лечения следует учитывать все эти факторы, так же, как и предпочтения пациента.

Другие источники временного периода 2002-2003 гг., характеризующие тактику применения диуретических средств в лечении АГ.

В исследовании ALLHAT 2002 г. [39] и в Седьмом отчете Совместной национальной комиссии по предупреждению, выявлению, оценке и лечению высокого артериального давления, США 2003 г. (JNS-7)» [40], в котором прослеживается влияние результатов и выводов исследования ALLHAT, фактически содержатся положения, призывающие к более широкому применению диуретиков при лечении АГ.

По выводам и рекомендациям ALLHAT и JNS-7 среди известных российских исследователей, занимающихся лечением АГ, на страницах периодической печати возникла оживленная дискуссия.

Положения цитируемых исследований с рекомендациями по широкому применению диуретиков для лечения больных АГ, в России поддержали академик РАМН Ю.Н. Беленков, проф. Ф.Т. Агеев и В.Ю.Мареев [1,41,42]. Авторы обосновывают необходимость более широкого применения ТД и ТПД для лечения больных АГ в России.

Мы условно разделили концепции, содержащиеся в публикациях этих авторов, на три наиболее значимых, с нашей точки зрения, «положения».

Положение 1.

«По данным последнего российского эпидемиологического исследования ЭПОХА АГ, эффективное снижение АД до целевого уровня в среднем в популяции осуществляется всего лишь у 5,6% мужчин и 8,3% женщин, страдающих гипертонией, тогда как в США частота достижения целевого АД в популяции больных АГ составляет 34%, что в 4-7 раз выше. Это может быть связано, наряду с причинами социально-экономического характера, с характером проводимой у больных АГ терапии, и в первую очередь это касается частоты использования самых доступных и дешевых антигипертензивных препаратов — тиазидных и тиазидоподобных диуретиков[41].

Положение 2.

В США и развитых европейских странах ТД и ТПД диуретики являются основой медикаментозной коррекции АД у 30-35% больных АГ любой степени тяжести, достигая 60-80% -ной частоты использования при лечении пожилых и больных с изолированной систолической АГ [41].

Положение 3.

А.Проф. В.Ю. Мареев пишет: «Тиазидные диуретики должны применяться у большинства больных с неосложненной АГ в виде монотерапии или в сочетании с другими классами антигипертензивных средств»[1].

Б. При разных осложнениях АГ в качестве средств первой линии могут использоваться также иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), блокаторы адренорецепторов(БАБ) или блокаторы медленных кальциевых каналов(БМКК).

Эти предложения мало отличаются от европейских рекомендаций 2003 года, в которых все пять классов гипотензивных препаратов(те же, что и в JNS-7) выделяются как основные, но первыми в списке все же стоят тиазидные диуретики[41].Далее: «Если уже рассматривать применение малых доз тиазидных диуретиков на фоне иАПФ, нивелирующих возможные побочные реакции первых, то реальных аргументов против максимально широкого использования мочегонных (особенно оксодолина!) в комплексной терапии АГ найти не удастся» [1].

В.«...Неназначение диуретиков в России стало нормой, и об их побочных явлениях (истинных и мнимых) знают все врачи, а о пользе их применения — лишь узкий круг специалистов—кардиологов» [1].

По мнению других известных российских специалистов по диагностике и лечению артериальной гипертонии, проф. Е.В.Шляхто и А.О.Конради [43]: «Рекомендованная в JNS-7[6] тактика медикаментозной терапии является, по нашему мнению, не очень гибкой и слишком подвержена влиянию результатов исследования ALLHAT 2002, которое уже в 2003 году в той же американской прессе было названо “экономической игрой с правдой”».

«В действительности, при сохранении всей степени уважения к диуретикам сегодня нет данных об их существенном превосходстве над другими классами антигипертензивных препаратов, а введение в основу рекомендаций принципа стоимости лечения как ведущего, по сути является отходом от экспертной научной оценки реальной ситуации. Накапливается все больше данных о степени риска развития сахарного диабета (СД) при приеме диуретиков. Большое число побочных действий и неизученные отдаленные последствия негативных метаболических эффектов не позволяют отдать предпочтение этой группе препаратов для молодых пациентов, ожидаемая продолжительность терапии которыми составляет десятки лет. Кроме того, позиция назначения одного класса препаратов всем пациентам предполагает теоретическое признание того, что у всех больных АГ имеется единый ведущий механизм повышения АД, что является, по меньшей мере, странным подходом в начале XXI века...»[43].

Проф. А.А.Некрасова, дискутируя с проф.В.Ю. Мареевым, пишет:

«Диуретики используются в медицинской практике с 1956-1960-х годов.В отношении петлевых диуретиков (фуросемид, лазикс и др.) имеются ясные представления, когда и как их использовать в лечении АГ, а именно — при осложненном ее течении. Однако в отношении гипотиазида (ГД) и тиазидоподобного диуретика хлорталидона (ХТ) такого единого мнения нет» [1].Далее: «После опубликования ряда результатов многоцентровых исследований, и особенно последнего исследования ALLHAT, в нашей стране стали широко использовать в качестве гипотензивных средств диуретики среди больных АГ, имеющих различные факторы риска по сердечно-сосудистым заболеваниям(ССЗ)» [2].

Авторы этой работы, много лет занимавшиеся изучением водно-электролитного обмена и его коррекции при различных болезнях системы кровообращения (В.И.Харченко, Е.М.Евсиков), также решили высказать свою точку зрения по данному вопросу [44-47]. Мы считаем, что «эпоха» широкого

Таблица

Показания и противопоказания для назначения основных классов антигипертензивных препаратов [35]

Класс	Состояния, требующие применения	Противопоказания	
		Абсолютные	Возможные
Диуретики (тиазидовые)	Хроническая сердечная недостаточность Пожилые пациенты Изолированная систолическая гипертензия Больные африканского происхождения Почечная недостаточность Хроническая сердечная недостаточность Хроническая сердечная недостаточность После инфаркта миокарда	Подагра	Беременность
Диуретики (петлевые)			
Диуретики (антагонисты альдостерона)		Почечная недостаточность гиперкалиемия	
Бета-блокаторы	Стенокардия После инфаркта миокарда Хроническая сердечная недостаточность (постепенное повышение дозы) Беременность Тахикардии	Бронхиальная астма Хроническая обструктивная болезнь легких AV-блокада 2-3-й степени Нарушение толерантности к глюкозе	Болезни периферических артерий Спортсмены и физически активные пациенты
Антагонисты кальция (дигидропиридины)	Пожилые пациенты Изолированная систолическая АГ Стенокардия Атеросклероз сонных артерий Болезни периферического артерий Беременность		Тахикардии Застойная сердечная недостаточность
Антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем)	Стенокардия Атеросклероз сонных артерий Суправентрикулярные тахикардии	AV-блокада 2-3-й степени Застойная сердечная недостаточность	
Антагонисты рецепторов к ангиотензину-2 (блокаторы AT1 рецепторов)	Нефропатия при сахарном диабете 2 типа Диабетическая микроальбуминурия Протеинурия Гипертрофия левого желудочка Кашель при иАПФ	Беременность Гиперкалиемия Двусторонний стеноз почечных артерий	
Альфа-блокаторы	Гиперплазия предстательной железы Гиперлипидемия	Ортостатическая гипотензия	Застойная сердечная недостаточность

применения диуретиков при лечении АГ уже имела место с середины 50-х годов до начала 90-х годов XX века. На основании приведенных данных по истории применения диуретиков при АГ, собственного научного и клинического опыта, Европейских рекомендаций по лечению АГ [35], мы считаем, что рекомендации, которые содержатся в исследовании ALLHAT и JNS-7, призывающие врачей к ежедневному, многомесячному назначению диуретиков каждому больному, препаратов, обладающих выраженным калийурезом и рядом других побочных

эффектов, являются приглашением вернуться к тактике лечения АГ 30-летней давности. Мы также согласны, что приводимые в ALLHAT и JNS-7 рекомендации по крайне широкому применению диуретиков при лечении АГ являются «экономической игрой с правдой» [43] и могут иметь в основе интересы компаний, выпускающих диуретики и/или торгующих ими.

Приводим наши комментарии по поводу данных, содержащихся в «Положениях 1-3» [1,41,42].

Положение 1.

Считаем, что гораздо большие успехи в ЭРС по достижению целевого АД при лечении больных АГ скорее связаны с тем фактом, что в России, по данным В.Р.Вебера и А.Н.Бритова, 37,1% мужчин знает о наличии у них АГ, около 21,6% из них лечатся и только 5,7% лечатся эффективно. Среди женщин 58,9% знают о наличии у них АГ; 45,7 — лечатся, из них только 17,5% лечатся эффективно [48].

Приводим данные А.Н.Бритова и соавт. о распространенности АГ среди населения Московской области, осведомленности больных о заболевании, об охвате их антигипертензивным лечением и его эффективности в процентах[33].

Согласно строгим критериям АГ (АД > 160/95 мм рт. ст. или лечение последние 2 недели), распространенность АГ у мужчин составила 15,7%; осведомленность — 94,4%; охват лечением — 60,2%; эффективность лечения — 20,1%. У женщин аналогичные показатели составили 32,1%; 98,6%; 77,2%; 29,1% соответственно[33].

Согласно определению АГ по расширенным критериям (АД > 140/90 мм рт. ст. или лечение последние 2 недели), распространенность АГ у мужчин составила 30,3%; осведомленность — 86,3%; охват лечением — 31,2%; эффективность лечения — 3,5%. У женщин аналогичные показатели составили 40,5%; 99,7%; 61,2%; 6,7%, соответственно[33].

По данным мониторинга (система динамического контроля эпидемиологической ситуации в стране по АГ) распространенность АГ в России составляет 39,7%, при этом информированность населения об АГ составляет 76,6%, количество больных АГ, находящихся на лечении — 59,5% [49].

По данным проф. А.М.Калининой [49], наиболее эффективной формой профилактической работы с больными АГ являются школы здоровья. Благодаря обучению в школе, на территории Московской области в 3 раза сократилось число вызовов скорой медицинской помощи к больным; число больных, принимающих гипотензивные лекарственные препараты «старого поколения», сократилось с 82,3 до 10,7%; повысилась ежедневная физическая активность больных с 22 до 81%; улучшился контроль АД — с 24% до обучения до 63% после обучения в школе. Затраты на снижение и достижение целевого уровня АД у больных, прошедших обучение в школе и получавших различные виды медицинской помощи, с позиций медицинской эффективности ниже в 14,2 раза, социальной эффективности — в 24,2 раза, экономической эффективности — в 21,3 раза, чем в группе больных, не прошедших обучение[49].

Из приведенных данных видно, что до внедрения школ здоровья для больных АГ, а их еще очень немного в стране, доля больных АГ, принимающих

гипотензивные лекарственные препараты «старого поколения», составляла 82,3%. Следовательно, там, где школ здоровья еще нет, лечение морально устаревшими гипотензивными препаратами остается на том же высоком уровне.

Более низкая информированность населения о наличии АГ, более низкая приверженность к лечению, небольшой удельный вес тех, кто имеет возможность лечиться с помощью современных дорогостоящих гипотензивных препаратов, в отличие от населения экономически развитых стран (ЭРС), возможные причины того, что даже в Москве и в Санкт-Петербурге пациенты еще широко принимают устаревшие гипотензивные препараты типа адельфана и клофелина.

Большое значение имеет слабая оснащенность российской кардиологической службы, а общая численность кардиологов в стране составляет всего 10 тыс. человек (1,46% от общей врачебной численности). Врачи-кардиологи сконцентрированы, в основном, в крупных городах, их гораздо меньше в малых городах. Например, не во всех районных центрах есть врачи-кардиологи, и их совсем нет в сельской местности [50].

Положение 2.

Мы разделяем точку зрения таких специалистов, как проф. Е.В. Шляхто и А.О. Конради, предположивших, что «В связи с высокой распространенностью АГ в США среди представителей черной расы, столь широкое использование диуретиков представляется более оправданным, чем в европейской и российской популяциях...»[43], а также согласны с мнением такого глубокого исследователя проблемы, как проф. А.А. Некрасова, высказывающей сомнения: «Правомерно ли так, без критического анализа, переносить результаты исследований, полученных на контингенте больных АГ, различающихся по расовому составу, питанию, условиям жизни? Например, негроидная раса, являющаяся чувствительной по особенностям патогенеза к диуретикам, у нас отсутствует, да и диуретики (гипотиазид, триампур) у нас являются не такими дешевыми препаратами, как в Америке, а хлорталидон в аптеках вообще отсутствует. Целесообразно четко сформулировать показания и противопоказания по лечению ТД в нашей стране»[2]. Особенности применения диуретиков при лечении АГ в России, в отличие от экономически развитых стран мы посвятим отдельное сообщение.

Положение 3.

Мы утверждаем, что назначение диуретиков в России не является неоправданно редким, оно соответствует клинической целесообразности.

По мнению проф. В.Ю. Мареева: «...Неназначение диуретиков в России стало нормой, и об их побочных явлениях (истинных и мнимых знают все врачи, а о пользе их применения — лишь узкий круг специалистов —кардиологов» [1]. С этим тезисом трудно согласиться. Российские врачи хорошо знакомы с гипотензивным эффектом диуретиков и широко их применяют при лечении АГ.

Иллюстрируем этот тезис следующей информацией. По инициативе Российского общества клинических исследователей было организовано фармакоэпидемиологическое исследование ПИФАГОР, проведенное в Москве (РГМУ) и в Санкт-Петербурге (СПГМУ им. И.П.Павлова) в 2001 г. По данным этого исследования, основу назначений больным АГ составили 4 класса препаратов. Доля иАПФ составила 32%; бета-блокаторов — 27%; диуретиков — 22%; антагонистов кальция — 15% [51-52].

Как видим, третье место в структуре используемых ГП, по данным опроса врачей и пациентов, занимал класс диуретиков. В анкету врачей были включены только 2 препарата — гипотиазид и индапамид, в отношении которых приверженность врачей была примерно одинаковой (54 и 46% соответственно). Еще 4,2%, по данным опроса врачей, занимают комбинированные препараты, в состав которых входят диуретики. По данным опроса больных, класс диуретиков был представлен 6 препаратами, при этом удельный вес 2-х препаратов — индапамида и гипотиазида составил 87% от всех назначаемых диуретиков [51-52]. Больные в исследовании использовали 4 торговых наименования индапамида, среди которых 50% составлял дженерик индап и 36% — оригинальный препарат арифон. В группу диуретических средств, используемых пациентами с АГ, оказались включены такие препараты, как фуросемид, верошпирон, триампур и диакарб, которые не относятся к рекомендуемым при лечении АГ, но могут быть оправданы наличием у больных сопутствующей сердечной недостаточности (14,5% опрошенных пациентов с АГ указали на имеющуюся сердечную недостаточность) [51-52].

Таким образом, доля диуретиков среди всех гипотензивных препаратов в России не так уж и мала и составляет в столичных городах 22% против 29% в США (в провинции, особенно в сельской местности, вероятно, эта доля меньше).

Мы также уделили внимание выработке показаний к назначению диуретиков при лечении АГ и тактике их коррекции. В результате комплексного исследования водно-электролитного обмена с помощью радионуклидов, исследования гормональной регуляции и центральной гемодинамики у больных с разными стадиями и тяжестью АГ, мы установили, что задержка натрия (а это основное по-

казание к назначению диуретиков), в том числе и «скрытая», клинически себя не проявляющая в организме больных гипертонической болезнью, зависит от стадии и давности заболевания, его тяжести, характера течения гипертонии (лабильное или стабильное).

Течение лабильной гипертонии (пограничная гипертония, I стадия заболевания) характеризуется сниженным или нормальным содержанием натрия, увеличение его содержания в организме больных ГБ происходит медленно, по мере увеличения длительности заболевания. Стабильное течение гипертонии (II-III стадии ГБ) характеризуется увеличенным содержанием натрия в организме и прогрессирующей его задержкой по мере увеличения продолжительности заболевания. При стабильном течении ГБ у женщин скорость включения радионуклида ^{22}Na в ткани таза и нижних конечностей выше и длительность биологического полувыведения изотопа из этих областей организма продолжительнее, чем у мужчин со стабильным течением заболевания, что указывает на более выраженную способность этих тканей у женщин задерживать натрий.

Задержка натрия в организме мужчин, больных гипертонической болезнью, происходит преимущественно во внеклеточной, а у женщин, больных АГ, в остаточной фракции общего обменного натрия.

Основываясь на результатах этих исследований, нами были изданы методические рекомендации: «Использование радионуклидов в диагностике нарушений кинетики, содержания и распределения воды и электролитов в организме при сердечно-сосудистых заболеваниях», 1987 г. [53] и «Выбор показаний и тактика коррекции водно-электролитных нарушений при гипертонической болезни», 1986 г. [54].

Диуретик, как и любой другой препарат, имеет свои показания и противопоказания к применению. Как и любой другой препарат, его нельзя назначать всем больным АГ «поголовно», по «уставу», как это было рекомендовано ВОЗовскими экспертами в конце 70-х годов. В настоящее время эта тактика оставлена большинством специалистов по лечению АГ.

Коррекция водно-электролитных нарушений при АГ показана больным с задержкой натрия в организме: это больные со стабильным течением АГ, с высоким ДАД (особенно 110 мм рт. ст. и выше), при гипокINETическом варианте центральной гемодинамики, при низкой АРП и низкой экскреции катехоламинов с мочой, при кризовом течении АГ у женщин (часто развивается натрий-объем-зависимый тип АГ) [53,54].

Применение диуретиков особенно показано, и без них фактически невозможно обойтись при ле-

чении тяжелой, резистентной АГ (ДАД 120-130 мм рт. ст. и выше). Мы имеем опыт лечения таких больных с помощью многокомпонентной терапии, включающей диуретики. Таким больным диуретики назначаются в комбинации с 3-4 гипотензивными препаратами разного механизма действия практически ежедневно в течение нескольких дней (при этом желательно жестко контролировать уровень калия, мочевой кислоты, глюкозы и остаточного азота в крови), так как без этого невозможно добиться приемлемого снижения уровня АД. Связанные с таким применением диуретика возможные метаболические нарушения уходят на второй план, так как у таких тяжелых больных очень велик риск развития опасных для жизни осложнений: инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, нарушений зрения [55,56].

Мы считаем, что назначение диуретиков нецелесообразно такой части больных АГ, у которых нет задержки натрия в организме, а назначение им диуретиков приведет лишь к нежелательной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем организма, как это чаще всего имеет место у больных, недавно имеющих признаки АГ, с гиперкинетическим вариантом центральной гемодинамики, с лабильным течением АГ, с высокой АРП, с высоким уровнем экскреции катехоламинов с мочой, с клиническими признаками гиперсимпатикотонии.

Наша позиция в этом вопросе созвучна с выводами проф. А.А.Некрасовой, что при наличии показаний, «тиазидовые диуретики могут присоединяться к проводимой гипотензивной терапии короткими курсами для усиления гипотензивного эффекта...» [2].

В дискуссии на страницах кардиологической периодики проф. А.А.Некрасова [2], не разделяя точку зрения проф.В.Ю Мареева [1], утверждает следующее: «Мы полагаем, что диуретическая гипотензивная терапия показана больным АГ, у которых гиперволемия, задержка натрия в организме играют ведущую роль в механизмах развития гипертензии. Чтобы выделить таких больных, необходимо разработать и ввести в практику клинические, биохимические и инструментальные маркеры»[2].

Проф. Ю.А. Карпов так обосновывает показания к назначению диуретиков больным АГ в пожилом возрасте : « Особенности развития АГ в молодом и пожилом возрасте оказывают влияние на выбор лекарственной терапии. Так, у молодых людей АГ возникает на фоне повышенного сердечного выброса, гиперкинетического состояния кровообращения, у пожилых — увеличенного периферического сосудистого сопротивления, поэтому молодые пациенты более чувствительны к бета-адреноблокаторам, а

пожилые — к вазодилататорам. В пожилом возрасте чаще имеется объем-зависимая АГ с низким уровнем ренина, а в молодом — с нормальной или высокой активностью ренина плазмы. Исходя из этого, можно предполагать, что пожилые больные с АГ будут лучше реагировать на диуретики и антагонисты кальция, а молодые — на бета-адреноблокаторы и иАПФ [57].

В продолжении дискуссии о путях фармакотерапии АГ проф. А.А. Некрасова предупреждает, что: «Контингент пожилых больных крайне разнообразен. У пожилых больных имеются различной степени выраженности возрастные изменения жизненно важных органов, а также сопутствующие заболевания. На фоне лечения диуретиками у пожилых людей могут усиливаться метаболические сдвиги, к которым у них имеется склонность, ухудшаться функция почек из-за снижения почечного кровотока, усиливаться ортостатическая реакция АД из-за атеросклероза аортальной зоны локализации барорецепторов. Для таких больных должна разрабатываться индивидуальная схема лечения»[2].

Среди зарубежных оппонентов, разрабатывающих теоретические основы применения диуретиков в гипотензивной терапии, наиболее близки и созвучны высказывания L.Оrie, который считает, что тиазидные диуретики предпочтительны у пожилых больных, особенно с систолической гипертензией, при необходимости более дешевой терапии, при высоком потреблении поваренной соли, при заболевании почек с задержкой натрия, возможно, у больных с ожирением[58].

По мнению редколлегии журнала «Клиническая фармакология и терапия», предпочтение диуретикам следует отдать при назначении женщинам среднего возраста с избыточной массой тела и отеками и пожилым людям [59].

Мы считаем, что показания к лечению диуретиками в России у пожилых людей должны быть более осторожными, чем в экономически развитых странах, так как пенсионеры у нас в стране получают, в основном, невысокую пенсию, и у них нет достаточных средств на покупку современных гипотензивных препаратов и продуктов, богатых калием, витаминами, микроэлементами, которые выводят диуретики. Это же следует отнести к людям, проживающим ниже прожиточного минимума, больным сахарным диабетом, значительная часть из которых инвалиды.

Следует также учитывать, что в России смертность от болезней системы кровообращения(БСК) в разных возрастных группах в 2,5-3 раза выше, в ЭРС. Во многом это связано с неблагоприятным воздействием на население стрессов, целого комплекса социально-экономических, социально-пси-

хологических и др. факторов риска смертности населения страны [60].

Вышесказанное иллюстрирует отечественная статистика, приводимая в ряде работ академика РАН и РАМН, проф. Е.И.Чазова: «Рост смертности населения в России отмечался в 1989-1994 годах, когда величина ВВП уменьшилась на 50%. Второй пик смертности относится к 1998-1999 годам, когда дефолт привел к разорению миллионов граждан. Вот почему у нас не было сомнений в том, что рост заболеваемости и смертности в связи с болезнями сердца и сосудов связан с психосоциальным фактором, с резким возрастанием психоэмоционального напряжения, стресса и депрессии в обществе. Депрессия в два раза увеличивает смертность среди больных с заболеваниями сердца и сосудов. У больных с депрессией значительно увеличено содержание интерлейкинов 1 и 6, которые могут вызывать повреждение кардиомиоцитов и способствовать изменениям воспалительного характера в стенке сосуда, что, в свою очередь, может вести к формированию атеросклеротических бляшек и переходу их в нестабильное состояние с возможным разрывом и формированием тромба» [61].

Довольно неожиданным было выявление тесной связи социального стресса с изменениями электролитного обмена жителей городских популяций. В условиях хронического стрессового воздействия у определенной части населения развивается, так называемая, «стресс-индуцируемая гипокалиемия» [62-64], которая может быть усилена предварительным назначением диуретиков [62]. Гипокалиемия, в свою очередь, может быть фактором развития злокачественных аритмий, особенно при ишемии миокарда [65,66].

При этом следует учитывать, что значительная часть населения России злоупотребляет алкоголем, нередко суррогатным, так же характерно неполноценное питание и низкий уровень потребления пи-

щевое калия и микроэлементов. Назначение ТД и ТПД при таких состояниях может приводить к опасным для жизни нарушениям ритма.

Эти факторы, несомненно, должны приниматься в расчет при назначении ТД и ТПД больным АГ россиянам.

Таким образом, провозглашенная Mac Mahon в 1984 году «Эра лечения АГ низкодозовой комбинированной терапией» [14], совсем не означает, что она должна быть сведена к примитивной тактике лечения фиксированными комбинациями гипотензивного препарата с тиазидным диуретиком. Такой подход, по нашему мнению, формулирует более интеллектуальную задачу для врача, который управляет уровнем АД у конкретного больного АГ. В данном случае работа врача напоминает работу «настройщика музыкального инструмента», когда он целенаправленно и избирательно воздействует на величину сердечного выброса, на величину ОПСС, на водно-электролитный обмен, на функциональную активность ЦНС и т.д. при наличии объективных показаний. При необходимости врач меняет акценты назначения препаратов, творчески их комбинирует, активно манипулирует дозировками препаратов и, если необходимо, изменяет сам тип гипотензивного средства. В таком контексте тактика применения диуретиков должна быть гибкой, с использованием минимальных дозировок диуретика на фоне ограничения натрия в диете и увеличения приема калия. Коррекция водно-электролитных нарушений при АГ должна, по возможности, проводиться с применением диуретиков, обладающих минимумом побочных явлений, например, индапамидом; если нет противопоказаний, препаратами калий-сберегающего действия в сочетании с минимальными дозировками ТД или ТПД. При выраженной задержке жидкости в организме больных АГ целесообразно использовать адекватные дозы мощных, оказывающих быстрое действие, петлевых диуретиков.

Литература

1. Мареев В.Ю. Должны ли мы сомневаться в перспективах применения тиазидных диуретиков в лечении артериальной гипертонии и каково место хлорталидона? (дискуссия) // Сердечная недостаточность. — 2005. — том 5, №4. — С.154-158.
2. Некрасова А.А. Когда и как использовать тиазидные и тиазидоподобные диуретики в лечении больных артериальной гипертонией (дискуссия) // Сердечная недостаточность. — 2005, том 5, №4. — С. 152-154.
3. Hollander W, Wilkins RW Chlorothiazide: A new type of drug for the treatment of arterial hypertension // Boston Med. Q. — 1957. — №8. — P.69-75.
4. Wilkins RW. New drugs for hypertension with special reference to chlorothiazide // N. Engl. J. Med. — 1957. — V.257. — P.1026-1030.
5. Freis ED, Wanko A, Wilson IM, Parrish AE. Treatment of essential hypertension with chlorothiazide (Diuril). // JAMA 1958; 166:137-140.
6. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, edited by J.H. Laragh and B.M. Brenner. Raven Press, Ltd., New York, 1990, pp.1837-1852.
7. Mc Mahon FG. Management of essential hypertension Mt. Kisko, NY: Futura Publishing, 1978.
8. Bengtsson C, Johnsson G, Sannerstedt R e.a. Effect of different doses of chlorthalidone on blood pressure, serum potassium, and serum urate // Br. Med. J. — 1975; 1:197-199.
9. Korduner I, Kabin I, Hagharth G. Low dose chlorthalidone treatment in previously untreated hypertension // Curr. Ther. Res. — 1981; 29:208-215.
10. Mac Gregor Ga, Bancs RA, Marcandu ND e.a. Lack of effect of beta-blocker on flat dose response to thiazide in hypertension: efficacy of low dose thiazide combined with beta-blocker // Br. Med. J. 1983; 286:1535-1538.
11. Materson BJ, Oster JR, Michael UF. E.a. Dose response to chlorthalidone in patients with mild hypertension: efficacy of a lower dose // Clin. Pharmacol. Ther. — 1978; 24:192-198.
12. Parijs J, Joossens JV, Van der Linden L. e.a. Moderate sodium restriction and diuretics in the treatment of hypertension // Am. Heart J. — 1973, 85:22-34.
13. Ram CVS, Garret BN, Kaplan NM. Moderate sodium restriction and various diuretics in treatment of hypertension: effect of potassium wastage and blood pressure control. // Arch Intern Med. — 1981; 141:1015-1019.
14. Mc Mahon FG. Management of essential hypertension. The new low-dose era. 2nd edition. Mt. Kisko, NY: Futura Publishing, 1984.
15. Pecker MS. Pathophysiologic Effects and Strategies for Long-Term Diuretic Treatment of Hypertension. Chapter 137. In: Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, edited by J.H. Laragh and B.M. Brenner. Raven Press, Ltd., New York, 1990, pp.2143-2167.
16. Brunner H.R., Laragh J.H., Baer L. E.a. Essential hypertension: Renin and Aldosterone heart attack and stroke // N. Engl. J. Med. 1972, 286, 441-446.
17. Laragh J.H. Vasoconstriction volume analysis for understanding and treating hypertension: The use of renin and aldosterone profiles. // Am. J. Med., 1973, 55, 261-274.
18. Laragh J.H. The renin axis a fresh concept in hypertension. Modern approaches to the treatment hypertension. Symposium. Moscow, 1975, 21-59.
19. Лара Дж.Х., Сили Дж.Е. Использование ренин-натриевого профиля для диагностики и лечения артериальной гипертонии. В кн.: Артериальная гипертония. Материалы сов.-амер. Симпозиума. Сочи, 1978. М., 1980, с.215-244.
20. Laragh J.H. Modern system for treating high blood pressure on renin profiling and vasoconstriction-volume analysis: a primary role for beta blocking drugs such as propranolol // Am. J. Med. — 1976, 61, 797-810.
21. Laragh J.H. The meaning of plasma renin measurements: renin and sodium volumemediated (low renin) forms of vasoconstriction in experimental and human hypertension and the oedematous of nephrosis and heart failure // J. Hypertens., 1984, 2, Suppl. 1, 141-150.
22. Королук И.П., Богдан Н.С. Значение радиоиммунного определения активности ренина в плазме крови для дифференцированной терапии гипертонической болезни // Кардиология, 1985, №6, с.33-36.
23. Смоленский В.С., Павлов А.А., Филатова Н.П. и др. Центральная и почечная гемодинамика у больных гипертонической болезнью с высокой, нормальной и низкой активностью ренина в плазме крови // Кардиология, 1980, №9, с.14-18.
24. Carey R.M., Douglas J.C. Schweikert J.R. The syndrome of essential hypertension and suppressed plasma renin activity: normalization of blood pressure with spironolacton // Arch. Intern. Med. 1972, 13, 849-854.
25. Douglas J.C., Hollifield J.W, Liddle G.W. Treatment of low renin essential hypertension // J.A.M.A. 1974, 227, 518-521.
26. Vaughan E.L., Laragh J.H., Gavras J. The volume factor in low and normal renin essential hypertension: its treatment and either spironolactone or chlorthalidone // Am. J. Cardiol., 1973, 32, 523-532.
27. Baer L., Parra-Carrillo J.S., Radicevich I.e.a. Detection of renovascular hypertension with angiotensin II blockade // Ann. Intern. Med. — 1977, 86, 257-260.
28. Distler A.N., Keim H.J., Philipp T.N. e.a. Exchangeable sodium plasma volume and the effects of various diuretics in patients with low renin hypertension. In: Research on Steroids. Ed. H. Breuer e.a. New York, Elsevier-North Holland. 1975, 6, 341-347.
29. Tuck M.L., Sowers J., Dornfeld J. et al. The effect of weight reduction on blood pressure plasma renin activity and plasma aldosterone levels in obese patients // N. Engl. J. Med. — 1981, 304, 930-933.
30. Дьяконова Е.Г., Юренев А.П. Влияние диуретических средств на центральную и внутрисердечную гемодинамику при гипертонической болезни // Кардиология. — 1982, №3, с.50-53.
31. Некрасова А.А., Мергенбаева Т.К., Функциональное состояние ренин-ангиотензинной системы при лечении гипертонической болезни диуретиками // Кардиология. — 1981, №3, с.19-23.
32. Некрасова А.А., Чернова Н.А., Кузьмина А.Е. и др. Некоторые принципы лечения больных гипертонической болезнью диуретиками // Кардиология. — 1983. — т.23; №12. — С.18-23.
33. Бритов А.Н. Оценка сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертонией // Кардиолог. — 2005, №12, с.13-19.
34. Joint National Committee on detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The 5-th report of Joint National Committee on detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. // Arch Intern. Med. — 1993, 153, 154-183.
35. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. Европейское общество по артериальной гипертонии. Европейское общество кардиологов, 2003 // Артериальная гипертония. — Том 10, №2 с.65-90. (J Hypertens 2003; 21:1011-53.)
36. Piorala K, De Backer G, Grabam I.e.a. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension // Eur. Heart. J. — 1994; 15:1300-1331. GL
37. Wood D, De Backer G, Faergeman O e.a. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of the European and other Societies on Coronary Prevention // Eur. Heart. J. — 1998; 19:1434-1503. GL.
38. Guidelines Sub-Committee. 1999 WHO-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension // J. Hypertens. — 1999; 17:151-183. GL.
39. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group— Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme or calcium channel blocker vs diuretic the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT) // JAMA. — 2002; V.288; p.2981-2997.
40. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure / The JNS 7 report. // JAMA, 2003; V.289; p.2560-2572.

41. Беленков Ю. Н. Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. и др. Всероссийская программа пол восстановления навыков применения отечественного тиазидоподобного диуретика препарата оксодолон (хлорталидон) в лечении больных с артериальной гипертензией (Программа «Восток») // Сердце. Журнал для практикующих врачей. 2005, Том 4, №3(21), с. 256-161.
42. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Должны ли измениться взгляды российских врачей на принципы лечения артериальной гипертензии в свете результатов исследования АЛЛХАТ // Сердце. 2003; т.2, №1. с.44-50.
43. Шляхто Е.В., Конради А.О. Анализ "Седьмого отчета Совместной национальной комиссии по предупреждению, выявлению, оценке и лечению высокого артериального давления США" (JNC 7). «Сердце», журнал для практикующих врачей. 2005, том 4, №3(21), с. 154-155.
44. Харченко В.И. Состояние водно-электролитного обмена при ишемической болезни сердца. Дисс. канд...мед.наук. М., 1977.
45. Харченко В.И. Роль электролитных и гормональных нарушений при гипертонической болезни (вопросы патогенеза, диагностики и лечения). Дисс. докт...мед.наук. М., 1988.
46. Евсиков Е.М. Распределение воды, обменных натрия и калия в организме больных гипертонической болезнью. Дисс. канд...мед.наук. М., 1981.
47. Евсиков Е.М. Гормональные, гемодинамические и водно-электролитные факторы и механизмы развития и прогрессирования гипертонической болезни у женщин. Дисс. докт...мед. наук. М. 1994.
48. Вебер В.Р., Бритов А.Н. Профилактика и лечение артериальной гипертензии. Великий Новгород-Москва, 2002.-244с.
49. Совещание главных кардиологов и терапевтов субъектов РФ (« О повышении эффективности реализации федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации», 2005. «Кардиология» (Атмосфера»). Журнал для практикующих врачей. 2005, №2, с.48.
50. Харченко В.И., Вишин М.М., Корякин М.В., и др. Статистические различия уровней смертности от болезней системы кровообращения в России и в экономически развитых странах. Необходимость усиления кардиологической службы и модернизации медицинской статистики в Российской Федерации // Российский кардиологический журнал.— 2005, № 2, с. 6-18.
51. Леонова М.В. Захаревич Ш.А., Мясоедова Н.В. Фармакоэкономический анализ гипотензивной терапии/ Актуальные вопросы клинической фармакологии: Сб. научных трудов кафедры клинической фармакологии / Под ред. Проф. Ю.Б.Белоусова и проф. М.В. Леоновой.— М.: Реглант, 2004.-с.52-61. — Вып.3.
52. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии в России (Пифагор). Там же 53-73.
53. Люсов В.А., Харченко В.И., Евсиков Е.М. и др. «Использование радионуклидов в диагностике нарушений кинетики, содержания и распределения воды и электролитов в организме при сердечно-сосудистых заболеваниях». М., МЗ РСФСР, 1987.
54. Люсов В.А., Харченко В.И., Евсиков Е.М. и др. «Выбор показаний и тактика коррекции водно-электролитных нарушений при гипертонической болезни». М., МЗ РСФСР, 1986.
55. Харченко В.И., Теблов К.И., Дергачева Ю.Г. Многокомпонентная терапия тяжелой артериальной гипертензии в условиях стационара // Сов. Медицина, 1991, №9, с.49-51.
56. Люсов В.А., Евсиков Е.М., Ошнокова А.А. и др. Современные данные о клинике и патогенезе артериальной гипертензии тяжелого и злокачественного течения. // Российский кардиологический журнал.-2005, №4, с.6-18.
57. Карпов Ю.А. Лечение артериальной гипертензии у пожилых: мифический риск и доказанная польза // Клиническая фармакология и терапия, 1995, №4(3), с. 34-36.
58. Opie L. Choosing the correct drugs for the individual hypertensive patient // Drugs, 1992, 44 (suppl.1), 147-
59. «Клиническая фармакология и терапия». От редакции: общие принципы антигипертензивной терапии. 1995, №4(3), с.7-11.
60. Чазов Е.И. Психосоциальные факторы как риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний // Легкое сердце, 2004, №3, с.2-4.
61. Харченко В.И., Вишин М.М., Корякин М.В. и др. Социально-экономические и социально-психологические факторы риска болезней системы кровообращения // Общественное здоровье и профилактика заболеваний. 2005, №5 с.14-22.
62. Struthers AD, Whitesmith R, Reid JL. Prior thiazide diuretic treatment increases adrenaline-induced hypokalemia // Lancet.— 1983; i:1358-1360.
63. Brown MJ, Brown DC, Murphy MB. Hypokalemia from beta-receptor stimulation of circulating epinephrine // N. Engl. J. Med.— 1983; 309:1414-1419.
64. Clausen T, Flatman JA. Beta-2-adrenoceptors mediate the stimulating effect of adrenaline on active electrogenic Na-K transport in rat soleus muscle // Br. J. Pharmacol.— 1980; 68:749-755.
65. Nordrehaug JE. Malignant arrhythmias in relation to serum potassium values in patients with acute myocardial infarction // Acta. Med. Scand.— 1981; Suppl 647:101-108.
66. Nordrehaug JE, Johannessen KA, Lippe G. Serum potassium concentration as a risk factor ventricular arrhythmias early in acute myocardial infarction // Circulation.— 1985; 71:645-649.



Барт Борис Яковлевич

- 1959-1961 — ординатор кафедры
- 1961-1963 — аспирант кафедры
- 1963-1967 — ассистент кафедры
- 1967-1980 — доцент кафедры
- 1980 — профессор кафедры
- 1987 — по настоящее время — заведующий кафедрой поликлинической терапии л/ф с курсом повышения квалификации врачей первичного звена здравоохранения ФУВ

ПЕРВИЧНЫЙ ПОДОСТРЫЙ ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ: СОВРЕМЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ (лекция для практических врачей)

Барт Б.Я.

Российский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии лечебного факультета с курсом повышения квалификации врачей первичного звена ФУВ, (зав. — проф. Б.Я. Барт), Москва

Инфекционный эндокардит (ИЭ) представляет собой заболевание, при котором поражаются пристеночный эндокард, сердечные клапаны и эндотелий аорты и прилежащих крупных артерий вследствие различной инфекции, чаще всего бактериальной и реже — другой (вирусной, риккетсиозной и грибковой).

Возникновение и развитие ИЭ обусловлено тремя группами предрасполагающих факторов, каковыми являются: повреждение эндотелия сердечных клапанов и пристеночного эндокарда вследствие воспалительных и дегенеративных процессов, нарушений

внутрисердечной гемодинамики; транзиторная бактериемия, возникающая в силу различных причин и ослабление естественных защитных сил организма, обусловленное сопутствующими заболеваниями, иммуносупрессией, возрастом больных.

Патоморфологической основой болезни является полипозно-язвенный эндокардит, проявляющийся наличием вегетаций различных размеров на клапанных створках, пристеночном эндокарде с распространением на интиму аорты и крупных сосудов. Во многих органах и системах развиваются воспалительные процессы, васкулиты.

Различают острый и подострый ИЭ. Первый, являясь одним из проявлений сепсиса, встречается значительно реже и, как правило, своевременно диагностируется. Если процесс продолжается более 2-х недель, то речь идет о подостром варианте ИЭ.

В зависимости от того, развился ли патологический процесс на интактных, неизмененных клапанах сердца или на фоне уже имеющихся заболеваний сердца или больших сосудов, различают первичный и вторичный ИЭ. Последний чаще всего развивается у больных с ревматическими и атеросклеротическими (аортальными) пороками сердца, реже — у больных с врожденными пороками сердца, пролапсом митрального клапана, с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии.

Настоящая лекция посвящена первичному подострому ИЭ.

Клинико-секционные данные последних трех десятилетий свидетельствуют о нарастающей частоте первичного подострого ИЭ, который возникает в любом возрасте, включая лиц старше 60 лет. Поэтому в практической деятельности врачей первичного звена здравоохранения он стал встречаться значительно чаще, чем раньше, но трудности его диагностики несколько не уменьшились. При первом обращении к врачу и даже при наблюдении в течение 2-3 месяцев заболевание редко распознается своевременно. В подавляющем большинстве случаев правильный диагноз выставляется поздно, когда появляются уже выраженные изменения сердечно-сосудистой системы или осложнения. К сожалению, у значительной части врачей ИЭ ассоциируется с классической картиной заболевания, приводимой в литературе 50-60-х годов прошлого века, но в последние годы клиническое течение этого заболевания изменилось, должны помнить и знать врачи. Имеющийся собственный практический опыт позволяет утверждать, что распознать или заподозрить первичный подострый ИЭ в ранние сроки заболевания вполне возможно уже в амбулаторно-поликлинических условиях.

Какие же клинические проявления, при наличии многообразия симптомов, должны вызвать у врача предположение о возможном наличии у больного первичного подострого ИЭ? Прежде всего, он должен знать, что наиболее часты 2 варианта его начала: внезапное и постепенное, но независимо от этого и быстроты проявлений, дальнейшего течения заболевания, наиболее ранним и ведущим симптомом является лихорадка, которая может иметь самый разнообразный характер (субфебрильная, фебрильная, гектическая) и различную продолжительность. Она может сохраняться днями, неделями и даже месяцами, быть волнообразной или постоянной. У части больных температура тела повышается только в определенное время суток, оставаясь нормальной в остальные часы,

особенно в часы ее стандартного измерения (утром и вечером). На протяжении какого-то определенного времени лихорадка может оставаться основным или единственным проявлением заболевания. Поэтому при подозрении на ИЭ врач должен рекомендовать больному с неясной лихорадкой проводить 3-4-х разовую термометрию в течение суток на протяжении нескольких дней.

Помимо повышения температуры тела, часто наблюдаются озноб или познабливание, которые могут предшествовать лихорадочному синдрому, либо возникать в момент его появления, усиленное потоотделение, носящее профузный или локализованный характер (голова, шея, передняя половина туловища и др.). Характерно, что потоотделение, возникающее в момент снижения температуры, как правило, не улучшает состояния больного.

У части больных начало болезни не столь внезапно и ярко выражено и проявляется общими симптомами, не имеющими специфических черт: наряду с субфебрилитетом, ознобом могут отмечаться общая слабость, ухудшение аппетита, потеря веса, иногда значительная (10-15 кг). Степень выраженности клинических проявлений заболевания бывает неодинаковой, что проявляется кратковременным повышением температуры, сменяющееся периодами ее нормализации, нерезко выраженными слабостью, недомоганием, повышенной утомляемостью. У отдельных больных на короткий период времени самочувствие даже улучшается.

Начало заболевания, хотя и нечасто, с первых дней лихорадочного синдрома, может проявляться тромбоэмболическими процессами в сосуды большого круга кровообращения, чаще — головного мозга, подвздошно-бедренной системы, реже — почек, селезенки с соответствующими клиническими проявлениями. Практически редко вначале заболевания бывают жалобы кардиального характера: боли в сердце, сердцебиение, перебои, одышка (у лиц пожилого возраста причиной их может быть ИБС).

При объективном осмотре больных часто кожные покровы и видимые слизистые бледные, тогда как периферическая симптоматика (пальцы рук в виде «барабанных палочек», ногти — «часовых стекол», геморрагические высыпания на коже, а также геморрагии на переходной складке конъюнктивы — пятна Лукина-Либмана) в настоящее время наблюдается редко. В подкожной жировой клетчатке, чаще на ладонной поверхности кистей, изредка могут определяться плотные, болезненные, гиперемизированные образования — узелки Ослера.

У большинства больных уже при первоначальном исследовании выслушиваются шумы в сердце, чаще всего — систолический на аорте, в V точке, если эндокардитом поражен аортальный клапан, и на верхушке

сердца — в случае поражения митрального клапана. Появление систолического шума в начальном периоде заболевания объясняется наличием на соответствующих клапанах полипозных разрастаний, приводящих к сужению отверстий. В ряде случаев (зависит от продолжительности заболевания) на аорте и в V точке выслушивается диастолический шум, который вначале носит непостоянный характер, бывает мягким, нежным, но постепенно интенсивность его увеличивается, особенно после физической нагрузки, он становится более постоянным и продолжительным. Появление этого шума на фоне указанных выше клинических проявлений свидетельствует об образовавшемся клапанном дефекте (аускультацию сердца предпочтительнее проводить в вертикальном положении или в положении больного на левом боку) и делает диагноз ИЭ вполне вероятным. Иногда выслушиваются своеобразные звуковые феномены в виде писка, визжания над областью аортального, реже — митрального клапана с одновременным развитием левожелудочковой недостаточности вследствие наступившего прободения, разрушения или отрыва одной из створок соответствующего пораженного клапана, которые также могут служить подтверждением текущего ИЭ.

Наличие лихорадки сопровождается появлением тахикардии. Артериальное давление, как правило, остается без изменения, но с течением времени снижается уровень диастолического вследствие формирования недостаточности аортального клапана, что не всегда сопровождается появлением характерных для него периферических признаков.

Диагностика этого заболевания, особенно своевременная и правильная, до сих пор остается затрудненной. Частота ошибочного распознавания его у лиц до 50-ти лет составляет 25%, а в более старших возрастных группах — 50%. Подавляющее большинство больных госпитализируется в стационар с неверным направительным диагнозом, поэтому для своевременного распознавания первичного подострого ИЭ определенное значение имеет оценка тщательно собранного анамнеза и ряда других фактов. Известно, что источниками или входными воротами для развития ИЭ могут служить различные причины, но чаще всего это повреждение кожи (потертости, гнойнички, фурункулы, инфицированные пролежни), инфекционные заболевания мочеполовых путей, инструментальные урологические исследования, стоматологические манипуляции (удаление зубов, снятие зубных камней), заболевания кишечника, особенно инфицированные раны после оперативных вмешательств на желудочно-кишечном тракте, тонзиллэктомия, наличие внутривенного катетера и др. Нередко выявить определенные входные ворота, явившиеся причиной бактериемии, не удается.

В целях своевременной диагностики заболевания важно не назначать антибиотики больным в первые дни лихорадочного синдрома до установления причины его возникновения. Раннее и особенно бессистемное назначение их может изменить, стусшевать клиническую картину заболевания и показать отрицательные результаты при посеве крови на гемокультуру.

При сохранении у больного лихорадки более 7-10 дней (при исключении, безусловно, пневмонии или других несомненных воспалительных процессов, сопровождающихся температурой) рекомендуется проведение лабораторных исследований, включающих гемограмму и посев крови. При подозрении на ИЭ кровь на гемокультуру желательно брать как можно в более ранние сроки с момента заболевания, многократно, без предварительного, даже однократного назначения антибиотика. Вероятность высеваания возбудителя повышается при взятии крови на высоте лихорадки и (или) озноба, что вполне возможно в амбулаторных условиях, особенно в поликлиниках, в которых созданы стационары на дому и дневные, ибо больной знает время появления у него этих симптомов.

Выявляемые изменения периферической крови не являются специфическими. В качестве важного показателя заболевания может быть анемия различного характера (нормо-гипо-или гиперхромная) и различной степени выраженности: от умеренной до тяжелой, но она наблюдается менее чем у половины больных. Содержание лейкоцитов может колебаться в широких пределах: от нормального до лейкопенического и повышенного. Наибольшую диагностическую значимость сохраняет СОЭ, которая бывает увеличенной (30-70 мм/ч) практически у всех больных.

Изменения белкового спектра сыворотки крови также не носят специфического характера, хотя у подавляющего большинства больных наблюдается гипергаммаглобулинемия с соответствующим снижением уровня альбуминов.

Несомненное диагностическое значение может иметь бактериологическое исследование крови при соблюдении рекомендаций, приводимых выше. Следует учитывать, что однократное выявление гемокультуры должно оцениваться с осторожностью из-за возможного случайного бактериального загрязнения крови во время ее взятия и посева. Вероятность диагноза ИЭ становится более убедительной при получении не менее 2-3-х положительных результатов на гемокультуру и выделении одного и того же микроорганизма. В то же время получение отрицательного результата не позволяет окончательно исключить ИЭ при наличии соответствующих клинических, других лабораторных и ЭхоКГ данных. Установлено, что не всякий выделенный из крови микроорганизм может

считаться возбудителем заболевания, кроме того, у 40-60% больных ИЭ, в силу различных причин, гемокультура не выявляется даже в специализированных лабораториях.

Особое место в диагностике ИЭ отводится трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ). Основной целью применения этих методов считается обнаружение вегетаций на створках клапанов, пристеночном эндокарде, интима аорты и других крупных сосудах, являющихся морфологическим субстратом болезни, частота которых зависит от их величины, структуры, локализации, длительности заболевания к моменту проведения исследования.

Получаемые при трансторакальной ЭхоКГ результаты, как положительные, так и отрицательные, необходимо оценивать при учете клинической картины, течения заболевания и лабораторных данных, ибо возможны ошибки в плане как гипо— так и гипердиагностики вегетаций. Причинами гиподиагностики обычно бывают вегетации небольших размеров (менее 2 мм в диаметре), локализующиеся на глубине, недоступной датчику, и проведение ЭхоКГ в первые дни и даже недели ИЭ. Вегетации в большинстве случаев выявляются через 4-8 недель от начала возникновения заболевания, но при несоответствии клинических данных и результатов ЭхоКГ, последнюю рекомендуется проводить повторно через 7-10 дней после первого исследования. Частота выявления вегетаций повышается при возможности проведения чреспищеводной ЭхоКГ.

Метод ЭхоКГ позволяет получить дополнительные сведения, имеющие отношение к выявляемой патологии (разрывы хорд, перфорации и разрывы клапанов, появление или усиление регургитации).

Дифференциальная диагностика первичного подострого ИЭ в силу однотипности и неспецифичности клинико-лабораторных проявлений при данной патологии и других заболеваниях (лихорадочный синдром, ознобы, познабливания, нарастающая общая слабость, потеря веса, анемия, повышенная СОЭ) остается трудной. При всем многообразии клинических проявлений и неспецифичности лабораторных изменений можно выделить 3 группы заболеваний, которые чаще всего диагностируют на ранних стадиях ИЭ. Первую большую группу составляют острые инфекционные заболевания: грипп, пневмония, пиелонефрит, сепсис и др., когда эти диагнозы ставят с одинаковой частотой лицам всех возрастов. Ко второй группе заболеваний, которые диагностируются в основном у лиц молодого и среднего возраста, относятся острая ревматическая лихорадка, СКВ, первичный антифосфолипидный синдром, пиелонефрит, реже — узелковый периартериит. Третья группа ошибочных диагнозов, в основном у лиц среднего и более старшего возраста, включает лимфопролифе-

ративные заболевания, но чаще — злокачественные опухоли различной локализации. Основанием для ошибочной диагностики у этих больных являются повышение температуры тела, нарастающая общая слабость, потеря массы тела, анемия, повышение СОЭ. Этим, отчасти, объясняется и онкологическая настороженность врачей в отношении этих больных.

Несмотря на имеющиеся трудности в распознавании этого заболевания, можно с уверенностью говорить о том, что своевременная и правильная диагностика его вполне возможна или, по крайней мере, имеется достаточно оснований для того, чтобы его заподозрить с большой долей вероятности в амбулаторно-поликлинических условиях. Для этого надо хорошо знать клинику и особенности течения современного первичного подострого ИЭ, тщательно проводить всестороннее исследование больных. При наличии у больного клинических проявлений (лихорадка, ознобы или познабливание, повышенная потливость) и выслушивании шума в сердце, особенно меняющего свой характер в процессе наблюдения, врачи должны подумать о первичном подостром ИЭ и решить вопрос о госпитализации для подтверждения или исключения этого заболевания.

Течение и прогноз заболевания у больных, не вызывающих сомнения, определяются многими факторами, важнейшими из которых являются вид возбудителя, характер и степень тяжести поражения различных органов и систем, возникающие осложнения. Безусловно, на течении и прогнозе ИЭ сказываются своевременность его распознавания и начатого адекватного медикаментозного лечения.

При первичном подостром ИЭ наиболее часто в процесс вовлекается аортальный клапан и реже — митральный. Поражение клапанного аппарата может проявляться двояко: недостаточностью его, что наблюдается чаще всего, и быстрым разрушением, что приводит к развитию сердечной декомпенсации.

При этом заболевании может развиваться очаговый или диффузный миокардит с соответствующей клинико-электрокардиографической картиной. Диагностика последнего, особенно очагового, в большинстве случаев бывает затрудненной и окончательной — в основном на секционном столе. В последние 10-15 лет миокардиты, особенно тяжело протекающие, развиваются при ИЭ редко.

Легкие поражаются, но чаще при правосердечной локализации эндокардита, в виде повторных эмболий в систему легочной артерии, легочных кровотечений, инфарктов, плеврита, септических осложнений с развитием абсцессов легких.

В патологический процесс может вовлекаться печень, что проявляется ее увеличением у ряда больных и нарушением функциональных проб практически у всех заболевших. Как правило, она бывает умеренно

или незначительно увеличенной, мягкой консистенции, особенно в период выраженного септического процесса. Увеличенной и болезненной при пальпации она может быть при наличии сердечной декомпенсации. Редко развивается тяжелый токсический гепатит с явлениями печеночной недостаточности.

При поражении селезенки (мезенхимальный спленит), что в настоящее время наблюдается реже, чем раньше, она обычно бывает небольших размеров, мягкой или умеренной плотности. Реже стали возникать вследствие тромбозов в системе селезеночных сосудов и инфаркты селезенки, порой протекающие без выраженного болевого синдрома.

При благоприятном течении заболевания под влиянием антибиотикотерапии, особенно рано начатой, наблюдается уменьшение размеров селезенки, печени и улучшение показателей функциональных проб.

Практически редко в последние годы при ИЭ развивается диффузный гломерулонефрит с характерной клинико-лабораторной картиной, что, в свою очередь, привело к значительному уменьшению частоты развития хронической почечной недостаточности, прежде занимавшей немалое место в структуре летальных исходов у этих больных. В то же время достаточно часто у этих больных выявляется мочевого синдром в виде незначительной протеинурии (0,5-1,0 г/л), умеренной эритроцитурии, который рассматривается как проявление очагового нефрита. У лиц пожилого возраста чаще, чем в других возрастных группах, встречаются тромбоэмболические инфаркты почек, которые не всегда проявляются клинически, но распознаются при ультразвуковом исследовании.

При ИЭ довольно часто поражаются сосуды, клинически напоминая картину геморрагического васкулита. В случае поражения сосудов центральной нервной системы может наблюдаться «пестрая» неврологическая симптоматика, укладывающаяся в рамки транзиторной ишемической атаки, но могут быть и более опасные и серьезные осложнения, проявляющиеся ишемическим (60-72%) и значительно реже геморрагическим (8-10%) инсультами. Очень редко развиваются субарахноидальные кровоизлияния. Клиническая картина развивающихся неврологических осложнений соответствует бассейну поражения и не отличается какой-либо специфичностью.

У небольшой части больных ИЭ вследствие образования сгустков, состоящих из тромботических частиц из клапанных вегетаций и (или) обизвествленных клапанных наложений и попадающих в просвет ветвей коронарных артерий, возникают эмбологенные инфаркты миокарда различной локализации и протяженности, отличающиеся у многих больных тем, что они могут протекать без выраженного ангинозного синдрома, проявляясь исключительно острой или прогрессирующей сердечной недостаточностью. Ди-

агностируют их в таких случаях по данным ЭКГ, ЭхоКГ или, чаще всего, на аутопсии. Слабую выраженность или отсутствие болевого коронарного синдрома объясняют поражением мелких коронарных артерий и общим тяжелым состоянием больного.

К числу осложнений, оказывающих влияние на течение болезни и прогноз больных, относятся прободение, разрушение или отрыв одной из створок аортального (чаще), реже — митрального клапанов с одновременным развитием левожелудочковой недостаточности. Сказывается на прогнозе больных развивающаяся в силу различных причин (сформировавшаяся недостаточность аортального клапана, перенесенный инфаркт миокарда, тяжелый миокардит) хроническая сердечная недостаточность, которая наблюдается у 40-60% больных при этом заболевании.

Исходы первичного подострого ИЭ часто непредсказуемы и зависят от многих причин. Заболевание может закончиться благополучно, т.е. наступить выздоровление с формированием порока или без него, что наблюдается нечасто. ИЭ следует считать излеченным, если в течение 2-х месяцев после отмены антибиотиков у больного стойко сохраняются нормальные температура тела, СОЭ и стерильные посевы крови. Эндокардит считается неизлеченным, когда у больного в течение этого периода наблюдается возврат лихорадки, ознобов, бактериемии и других признаков инфекционного процесса. Если же это развивается в более поздние сроки, тогда речь идет о рецидиве ИЭ, что наблюдается у части больных по прошествии многих месяцев или лет после ликвидации первой атаки.

В то же время ИЭ представляет собой заболевание, непосредственно угрожающее жизни больного при некупируемом инфекционном процессе, острой сердечной недостаточности и тромбоэмболических процессах, как первичных, так и повторных, в сосуды жизненно важных органов.

В отдаленные периоды перенесенного ИЭ смерть больных чаще всего наступает от прогрессирования хронической сердечной недостаточности и значительного реже — от хронической почечной недостаточности вследствие развившегося ранее диффузного гломерулонефрита.

У больных любого возраста возможно возникновение в различные сроки после окончания лечения инфекционного процесса рецидивов ИЭ: ранних (через 2-5 месяцев) и поздних (от 1 года и больше). В последние годы частота рецидивирования первичного ИЭ достигает 20-30%, при этом рецидивы могут вызываться тем же возбудителем, что и при первой атаке, но возможно инфицирование другим возбудителем. Они могут быть обусловлены либо активацией колоний бактерий, сохранившихся в вегетациях, либо превращением L-форм в обычную бактериальную

флору. В этих случаях клинические проявления заболевания и лабораторные изменения весьма схожи с ранее наблюдавшимися.

Ранние рецидивы, как правило, возникают в связи с недостаточной эффективностью проведенной терапии (недостаточный курс лечения или малые дозы антибиотиков, неправильно выбранный антибиотик), поздние обусловлены особенностями возбудителя, иммунологической неустойчивостью больного к внедрившемуся микроорганизму.

Лечение больных с установленным диагнозом ИЭ обязательно должно проводиться в стационаре. Основное место в терапии занимают антибиотики, при назначении которых должны быть соблюдены следующие основные принципы. Во-первых, лечение, по возможности, начинать в наиболее ранние сроки и под контролем чувствительности возбудителя заболевания к назначаемому антибиотику, во-вторых, назначать антибиотики, обладающие бактерицидным действием и в достаточно высоких дозах, в-третьих, лечение должно быть длительным, продолжительность которого определяется у каждого больного индивидуально, но не менее 4–6 недель. Наиболее эффективными считаются группы бензилпенициллина, цефалоспоринов и аминогликозидов. Другие антибиотики, как правило, используются в качестве резервных.

По показаниям назначают антистафилококковую плазму в сочетании с антибактериальной терапией,

что может приводить к стойкой ремиссии при стафилококковом эндокардите, которую не удавалось получить при применении одних антибиотиков. Определенный успех может быть получен при применении комплекса иммуноглобулинов.

У некоторых больных антибиотикотерапию сочетают с экстракорпоральными методами лечения — гемосорбцией и плазмаферезом, а также с лазерной терапией.

Доказано отсутствие каких-либо преимуществ в течении и исходе ИЭ при назначении кортикостероидов. Васкулиты, гломерулонефрит, миокардит, рассматриваемые как иммунологические проявления заболевания, обычно поддаются обратному развитию при адекватной антибиотической терапии. Поэтому кортикостероиды в настоящее время для лечения ИЭ назначаются нечасто и в основном больным с высокой аллергической чувствительностью к антибиотикам и возникновении бактериального шока.

При неэффективности консервативного лечения, развитии осложнений и наличии других показаний, больным ИЭ проводится хирургическое лечение, целью которого являются ликвидация внутрисердечных очагов инфекции, расположенных на створках клапанов, хордах, эндокарде и реконструкция клапанов сердца, приводящая к нормализации внутрисердечной гемодинамики.



Лебедева Анастасия Юрьевна

- 1993-1995 — ординатор кафедры
- 1997-2000 — ассистент кафедры
- 2001 — по настоящее время — заведующая отделением неотложной кардиологии с блоком кардиореанимации ГКБ №15 имени О.М.Филатова



Михайлова Ксения Владимировна

- 2000-2002 — староста СНК
- 2002-2004 — ординатор
- 2004 — аспирант

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Лебедева А.Ю.¹, Михайлова К.В.²

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии №1¹ (зав. — проф. В. А. Люсов). Городская клиническая больница № 15², Москва

До настоящего времени сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смертности населения большинства развитых стран Европы, составляя до 40% всех случаев смерти. Несмотря на то, что в последнее десятилетие на изучение патогенеза ишемической болезни сердца (ИБС) направлены значительные усилия, заболеваемость и смертность от данной патологии как в России, так и в некоторых других странах продолжает расти [11]. Вследствие этого, на данный момент изучение механизмов возникновения и прогрессирования ИБС сохраняет свою актуальность.

Своевременное выявление факторов риска развития атеросклероза и тромбоза коронарных артерий, оценка значимости их влияния на течение заболевания открывает реальные пути улучшения сложившейся ситуации. К настоящему времени установлен целый ряд факторов различной природы [6, 10], способствующих развитию и прогрессированию ИБС —

дислипидемия, артериальная гипертензия, избыточная масса тела, курение, гиподинамия, сахарный диабет.

Как показали результаты одного из крупнейших международных исследований MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease), в которое были включены 38 групп обследуемых из 21-й страны мира, классические факторы риска развития атеросклероза не могут полностью объяснить развитие сердечно-сосудистых осложнений, так как их распространенность составляет около 15% у женщин и 40% у мужчин. Вследствие этого, интенсивно продолжается поиск других причин атеротромбоза. Не так давно выделена группа так называемых «новых» факторов риска, к которым, прежде всего, относят увеличение уровня гомоцистеина в крови [13, 12].

Свыше 80 клинических и эпидемиологических исследований подтвердили, что гипергомоцистеинемия

является одним из значимых, самостоятельных факторов риска раннего развития и быстрого прогрессирования атеросклероза [13, 6-9] и тромбоза коронарных, церебральных и периферических артерий и может быть прогностическим маркером летального исхода [26, 27]. Полученные достоверные доказательства послужили основанием для создания гомоцистиновой теории патогенеза развития атеросклероза [3, 4, 15] и выделения ее отдельной строкой в классификации тромбофилий [2].

Первое сообщение о роли гомоцистеина в качестве возможного фактора риска сердечно – сосудистых заболеваний датируется 1964 годом. S.H.Mudd, T.Gerritsen, H.A.Waismann et al. продемонстрировали, что повышенная концентрация гомоцистеина в крови и, соответственно, в моче, приводя к гомоцистинурии, является следствием недостаточности фермента цистатионин-бета-синтетазы [16-18]. Эта наследственная патология сопровождалась атеросклеротическим поражением сосудов и часто встречающимися тромбоэмболическими осложнениями. Более чем у половины пациентов развивались острые сердечно – сосудистые осложнения, 25% больных умирали, не дожив до тридцати лет [19, 16].

В дальнейшем, в 1969 году, K.S.McCully обнаружил, что пациенты с недостаточностью цистатионин-бета-синтетазы имеют поражения артерий, аналогичные таковым у пациентов с другими ферментными нарушениями, приводящими к гипергомоцистеинемии. Учитывая, что эти нарушения объединяло только повышение уровня гомоцистеина в крови, автор пришел к заключению, что именно гомоцистеин или один из продуктов его метаболизма является причиной поражения сосудов и повышенного тромбообразования [21]. Этот постулат стал основой для создания теории о том, что гипергомоцистеинемия – фактор риска развития атеросклероза в общей популяции [22, 23]. Первыми эту гипотезу подтвердили в 1976 году D.E.L.Wilcken и B.Wilcken, обнаружив и доказав, что у пациентов, страдающих ИБС часто встречаются нарушения обмена гомоцистеина [24].

С начала 1990-х годов со стороны исследователей и клиницистов уделяется более пристальное внимание проблеме гипергомоцистеинемии [10-12]. Однако в отечественной литературе вопросы механизма развития гипергомоцистеинемии и ее влияния на сосудистую стенку и систему гемостаза, а также возможную связь с другими нарушениями обмена и факторами атеросклероза освещены недостаточно [10, 7]. Это побуждает нас предоставить широкому кругу читателей информацию об особенностях метаболизма гомоцистеина; причинах, способствующих повышению его концентрации в крови; диагностических аспектах данной проблемы; наиболее достоверных доказательствах связи между гипергомоцистеинемией и

развитием сердечно-сосудистых заболеваний; возможностях фармакологической коррекции.

Гомоцистеин – это серосодержащая аминокислота, образующаяся в процессе обмена метионина и цистеина [1]. Метионин, входящий в состав естественных пищевых белков, в организме человека метаболизируется путем деметилирования с образованием S – аденозилгомоцистеина в гомоцистеин [8]. Реакция деметилирования метионина обратима: так, в печени гомоцистеин реметилюруется при участии фермента гомоцистеинметилтрансферазы. В качестве донора метильной группы в этом случае выступает бетаин [33].

Возможен и другой путь реметилюрования гомоцистеина под действием метионинсинтетазы. Данная реакция невозможна при недостатке витамина B₁₂, представляющего собой кофермент метионинсинтетазы. Донором метильной группы в этом случае является 5-метилентетрагидрофолиевая кислота, коферментная форма известного антианемического витаминного фактора [32]. При недостатке фолиевой кислоты или витамина B₁₂ один из основных путей обмена гомоцистеина может быть блокирован, что приводит к гипергомоцистеинемии.

Гомоцистеин также может катаболизироваться в процессе трансульфурирования путем превращения в цистеин через цистатионин при участии фермента цистатионин-бета-синтетазы [34], коферментом при этом является витамин B₆ [31]. Продукты дальнейшего преобразования цистеина и метионина экскретируются почками. Основные принципы регуляции распределения гомоцистеина между конкурирующими путями реметилюрования и трансульфурирования подробно описаны в серии работ Finkelstein et al. (1984, 1986) [35].

В норме уровень гомоцистеина плазмы крови составляет 5-15 мкмоль/л [36]. В течение жизни средний уровень увеличивается на 3-5 мкмоль/л. Это связано с ухудшением функции почек и других физиологических реакций, влияющих на обменные процессы в организме.

В возрасте 40-42 лет у мужчин и женщин разница в концентрации гомоцистеина составляет примерно 2 мкмоль/л, со средними значениями около 11 и 9 мкмоль/л соответственно [38]. Межполовые различия обусловлены большей мышечной массой у мужчин, так как ее формирование сопровождается синтезом гомоцистеина в связи с образованием креатина и креатинина [51]. Это также может быть следствием действия половых гормонов (Andersson et al., 1992), что было подтверждено в исследовании мужчин и женщин транссексуалов [52]. По данным некоторых исследователей, выявлена достоверная отрицательная корреляция между концентрациями эстрадиола и гомоцистеина у женщин в постменопаузе. У женщин

до менопаузы риск развития сердечно-сосудистых заболеваний невелик, но он также связан с величиной уровня гомоцистеина в плазме крови (Jacques P.F. et al., 1999).

При повышении уровня гомоцистеина более чем 15 мкмоль/л диагностируют умеренную, более 30 мкмоль/л — среднюю, более 100 мкмоль/л — тяжелую гипергомоцистеинемия [14]. До 10% населения имеет умеренную, приблизительно 1% — среднюю и 0,02% — тяжелую гипергомоцистеинемия, в зависимости от популяции (Nygard et al., 1995).

В плазме крови гомоцистеин существует в четырех формах: около 1% циркулирует в свободной восстановленной форме, 70-80% — в связанной с альбумином, оставшиеся 20-30% — в виде дисульфидов [9]. Термином «общий гомоцистеин плазмы» принято обозначать комбинацию всех возможных форм гомоцистеина.

Диагностика гипергомоцистеинемии осуществляется двумя основными методами: хроматографией и иммуноферментным анализом. Классический метод определения концентрации гомоцистеина — высокоэффективная жидкостная хроматография или газовая хроматография с масс — спектрометрией. Это — высокочувствительные и надежные методы детекции, коэффициент вариации менее 5% (хроматограф DS30) [45, 46].

На современном этапе, в связи с необходимостью скринирования большого числа пациентов, в качестве рутинного клиничко — лабораторного анализа уровня гомоцистеина в крови наиболее широкое распространение получил иммуноферментный метод [39]. Суть его заключается в том, что связанный с белком гомоцистеин восстанавливается до свободного и превращается в S — аденозилгомоцистеин ферментным путем с последующей процедурой иммуноанализа [47].

Для дифференциальной диагностики различных форм гипергомоцистеинемии, выявления скрытых нарушений обмена используются нагрузочные пробы с метионином. Наиболее предпочтительно использование данного провоцирующего метода исследования у лиц с наличием других факторов риска сердечно — сосудистой патологии [40]. С этой целью орально применяют метионин (0,1 г на 1 кг массы тела), через 4-6 часов повторно определяют уровень гомоцистеина в крови.

Кроме того, для выявления причин гипергомоцистеинемии проводят ДНК — диагностику наследственных дефектов ферментов, участвующих в обмене метионина и фолиевой кислоты, в частности метилентетрагидрофолатредуктазы, и определение уровня витаминов B₆, B₁₂ и фолиевой кислоты в крови [5].

К настоящему времени описано много факторов, влияющих на концентрацию гомоцистеина в крови.

Основные причины — изменение активности ферментов, обеспечивающих метаболические процессы, а также снижение функциональной способности почек, что способствует нарушению выведения гомоцистеина из организма с мочой [17].

Снижение активности ферментов, по большей части, обусловлено наследственными дефектами — ферментопатиями. Врожденная гомоцистеинурия в сочетании с гипергомоцистеинемией, встречающаяся в 1 случае на 100 000 живых новорожденных, развивается у гомозигот в связи с недостаточностью цистатионин-бета-синтетазы [41]. Это заболевание наследуется по аутосомно — рецессивному типу, клинически проявляется дислокацией хрусталика и другими аномалиями глаз, умственной отсталостью (в 50% случаев), деформациями скелета. Примерно у 50% гомозигот, не получающих лечения, к 30 годам развиваются ИБС и/или нарушения мозгового кровообращения. У гетерозиготных форм, встречающихся в общей популяции с частотой 1 на 150, чаще всего не наблюдается развития гипергомоцистеинемии и каких — либо проявлений сердечно — сосудистой патологии [50].

Недостаточность метионинсинтетазы и нарушение ее активности, связанное с наследственными дефектами, — одна из самых редких генетически обусловленных причин гипергомоцистеинемии [30]. Напротив, наиболее частой ферментопатией, приводящей к повышению концентрации гомоцистеина в крови, является точечная мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы. Данная мутация приводит к образованию термолабильного варианта фермента, обладающего вдвое сниженной активностью по сравнению с нормальным типом [42]. Гомозиготный вариант этой мутации (ТТ-генотип) встречается у 10-13% представителей белой расы, вызывает повышение уровня гомоцистеина в крови (в среднем на 50%) в случае недостаточного поступления фолатов с пищей [43].

Пищевым факторам отводится значимая роль в развитии гипергомоцистеинемии. Диета с низким содержанием фолиевой кислоты, витаминов B₆, B₁₂ может приводить к блокаде соответствующих метаболических путей. До 2/3 всех случаев гипергомоцистеинемии связано с недостатком одного или более выше-названных веществ [30]. Наибольшее значение среди витаминов, принимающих участие в обменных процессах, принадлежит фолиевой кислоте. Фолат является непосредственным донором метильных групп для превращения гомоцистеина в метионин. Витамины B₆ и B₁₂, напротив, не расходуются в процессе метаболизма, а функционируют лишь в качестве кофакторов. По результатам метаанализа 12 рандомизированных исследований, употребление фолатов приводило к уменьшению уровня гомоцистеина (в среднем

на 25%) при приеме фолиевой кислоты в дозировке от 500 до 5000 мкг в сутки независимо от других факторов питания и образа жизни. Эта степень снижения имела место при среднем значении исходной концентрации гомоцистеина — 12 мкмоль/л. В то же время, более высокие значения исходных показателей сопровождались еще большим снижением [44]. Прием витамина В₁₂ в дозе 500 мкг приводил к дополнительному понижению уровня гомоцистеина на 7% (Bostom et al, 1995).

На концентрацию гомоцистеина в крови оказывает влияние употребление кофе [53]. Кофеин способен угнетать метионинсинтазу [54]. В результате проведенного обследования 16000 человек установлено, что среди мужчин 40–42 лет, употребляющих более 6 чашек крепкого кофе в день, концентрация гомоцистеина в крови на 19% выше, чем у непьющих. У женщин эта разница еще больше — она достигает 28% (Nygard O. et al., 1997).

Люди, пьющие много кофе, обычно больше курят и меньше потребляют свежих овощей и фруктов, что может быть причиной еще более высокого уровня гомоцистеина в крови. Однако после исключения подобных сопутствующих различий между группами обследованных, связь между высоким потреблением кофе и повышением уровня гомоцистеина оказалась более сильной [55]. Высокая корреляция между количеством потребляемого кофе и уровнем гомоцистеина плазмы установлена в рамках Фрамингемского исследования (Jacques P.F. et al, 2001).

Среди факторов, располагающих к гипергомоцистеинемии, следует отметить употребление наркотиков, а также психоэмоциональные нагрузки [56]. Повышение уровня гомоцистеина обнаружено у лиц, ведущих малоподвижный образ жизни. Ежедневные физические упражнения, напротив, способствуют нормализации уровня гомоцистеина [20].

Исследование роли гипергомоцистеинемии в формировании психологических факторов, связанных с риском сердечно-сосудистых заболеваний, показало, что имеет место выраженная положительная корреляция между враждебностью, злостью и уровнем гомоцистеина в крови у мужчин. По всей видимости, это одно из первых исследований взаимосвязи гипергомоцистеинемии и психологических факторов риска развития сердечно — сосудистых заболеваний, указывающее на возможное существование механизма, объясняющего повышение сердечно — сосудистого риска при враждебности и злости.

Курение вызывает снижение в крови витаминов В₆, В₁₂ за счет воздействия цианидов, содержащихся в сигаретном дыме, на метаболизм этих витаминов [57]. Курение — один из самых сильных факторов образа жизни, влияющий на уровень гомоцистеина. Количество выкуриваемых в день сигарет непосред-

ственно связано с величиной концентрации гомоцистеина в крови [20]. В исследовании, проведенном в Норвегии, установили, что каждая выкуриваемая за день сигарета увеличивает уровень гомоцистеина на 1% у женщин и на 0,5% — у мужчин [58].

У лиц, страдающих хроническим алкоголизмом, содержание гомоцистеина в плазме крови почти вдвое выше, чем у непьющих. Это связано с тем, что у больных алкоголизмом значительно снижено содержание витамина В₆ в плазме крови и фолатов в эритроцитах, что, возможно, является причиной нарушения трансметилирования и транссульфирования [59]. Кроме того, этанол ингибирует активность метионинсинтазы в печени, способствуя тем самым увеличению концентрации гомоцистеина в плазме крови [60].

К транзиторному повышению уровня гомоцистеина приводит использование некоторых лекарственных препаратов: закись азота при анестезии ингибирует метионинсинтазу [65]; метилпреднизолон снижает концентрацию витамина В₆ [20], эстраген-содержащие контрацептивы [61], противосудорожные препараты нарушают обмен фолиевой кислоты в печени [62, 63], теofilлины — конкурентные ингибиторы фосфодиэстеразы, вызывают снижение метаболизма витамина В₆ [66].

На метаболизм гомоцистеина могут оказывать значимое влияние нарушения функции почек [67]. У пациентов с хронической почечной недостаточностью повышена смертность от сердечно — сосудистых заболеваний, что, возможно, связано со снижением экскреции креатинина и гомоцистеина, нарушением окисления гомоцистеина до СО₂ и сульфатов в клетках почек, увеличением экскреции фолатов, что ведет к гипергомоцистеинемии [68].

Такие пролиферативные заболевания как псориаз, системная красная волчанка, лимфобластный лейкоз, рак молочной железы, яичников, поджелудочной железы сопровождаются повышением концентрации гомоцистеина в крови. Вследствие наличия большого числа делящихся клеток в организме, которые расходуют громадное количество метильных групп, происходит нарушение метаболизма гомоцистеина [64].

К числу заболеваний, сопровождающихся гипергомоцистеинемией, относятся язвенный колит, болезнь Крона, целиакия, энтерит, гастрит, язвенная болезнь. Подобные патологические состояния сопровождаются снижением всасывания витаминов В₆, В₁₂, фолиевой кислоты [69].

С конца 90-х годов интенсивно изучается патогенез повреждений, связанных с повышением уровня гомоцистеина в крови. В мировой научной литературе за эти годы опубликовано несколько сотен оригинальных работ и ряд обзоров, посвященных механиз-

мам повреждения сосудов и дисфункции эндотелия при гипергомоцистеинемии [20].

Наиболее достоверные доказательства связи между гипергомоцистеинемией и развитием сердечно-сосудистых заболеваний получены при проведении таких крупномасштабных исследований как Physicians Health Study, British United Provident Study, Tromso Study и British Regional Heart Study [70]. Так, результаты исследования O.Nygard et al. [71] свидетельствуют о наличии достоверной связи между повышением концентрации гомоцистеина в крови и общей смертностью у пациентов, страдающих ИБС, подтвержденной при коронарографии. Вместе с тем, в некоторых проспективных исследованиях, в частности в Physicians Health Study, достоверной связи между гипергомоцистеинемией и развитием инфаркта миокарда или инсульта выявлено не было [70]. Рандомизированные исследования, в которых изучается эффект снижения гипергомоцистеинемии на клиническое течение сердечно-сосудистых заболеваний проводятся и в настоящее время. В них принимают участие 50 — 60 тысяч человек, включая людей, не имеющих симптомов ИБС, но относящихся к группе высокого риска.

В то же время, недавно проведенный мета-анализ показал, что гомоцистеин может не быть столь опасным для сердечно-сосудистой системы как кажется, несмотря на исследования, свидетельствующие об обратном. Согласно данным мета-анализа, гипергомоцистеинемия — всего лишь признак нездорового образа жизни, который, однако, необходимо учитывать кардиологу при обследовании пациентов [72].

После публикации этого мета-анализа было проведено более 40 различных исследований, в большинстве из них подтверждены результаты O.Nygard и соавт [72]. Так, в European Collaborative Study продемонстрировано, что уровень гомоцистеина в крови представляет собой независимый фактор риска развития атеросклероза [30]. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о наличии связи между повышением концентрации гомоцистеина в плазме крови и увеличением площади поражения сонных [73], коронарных артерий [74], аорты [75] и периферических сосудов [76].

Механизм развития атеросклеротического поражения сосудов при гипергомоцистеинемии остается до конца не ясным. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что продукты аутоокисления гомоцистеина, протекающего с образованием активных форм кислорода, индуцируют формирование атеросклеротической бляшки путем повреждения эндотелия, нарушения целостности сосудистой стенки и стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток меди [77].

Гомоцистеин, благодаря наличию в своем составе

SH-группы, обладает прооксидантной активностью: при высоком уровне гомоцистеина в крови он подвергается окислению, в процессе которого образуются свободные радикалы [78]. Образовавшиеся в процессе окисления гомоцистеина анион $O^{\cdot-}$ и гидроксильный ион $OH^{\cdot}$ инициируют перекисное окисление липидов, что приводит к повреждению эндотелиальных клеток и образованию окисленных липопротеидов плазмы крови [79]. Окислительная модификация липопротеидов низкой плотности способствует образованию пенистых клеток, что, в свою очередь, стимулирует оксидативный стресс.

Через окислительный стресс гомоцистеин инициирует каскад воспалительных реакций, вызванных активацией нуклеарного фактора каппа-B-противовоспалительного фактора транскрипции и экспрессии стресс-зависимых генов [80].

Гомоцистеин также нарушает нормальную продукцию NO эндотелиальными клетками, понижает биодоступность NO, так как уменьшается синтез последнего. Усиление перекисного окисления липидов с участием гомоцистеина приводит как к уменьшению продукции NO ферментом NO-синтазой, так и прямой дегградации NO [81]. Нарушение тонкого баланса системы оксида азота, в первую очередь из-за развития оксидативного стресса, усиливает дисфункцию эндотелия.

Кроме того, гомоцистеин снижает экспрессию глутатион-пероксидазы в эндотелиальных клетках [82], что также усиливает перекисное окисление липидов активными формами кислорода, выделяемыми при окислении.

Предположительно, гипергомоцистеинемия может усиливать процессы, приводящие к накоплению липидов в интима артерий [83].

В некоторых исследованиях установлена связь уровня гомоцистеина с уровнем холестерина у здоровых лиц и у больных ИБС [84]. Н. Li et al. (2002) в исследовании, проведенном на культуре клеток эндотелия человека, получили доказательства того, что гомоцистеин стимулирует экспрессию гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы — ключевого фермента синтеза холестерина. В связи с этим предполагают, что препараты статинов — ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы, могут оказывать положительный эффект у больных с гипергомоцистеинемией.

В исследованиях на животных было продемонстрировано усиление гиперплазии неоинтимы после повреждения сосуда на фоне гипергомоцистеинемии. По-видимому, гомоцистеин усиливает образование воспалительных цитокинов и факторов роста, а также непосредственно влияет на миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток [92]. Предполагается, что гомоцистеин способствует пролиферации гладкомышечных клеток сосудов как непосредственно, так

и путем взаимодействия с факторами гемостаза [20]. В литературе имеются многочисленные сведения о том, что гомоцистеин стимулирует агрегацию и адгезию тромбоцитов [86]. За счет понижения активности антитромбина – III и эндогенного гепарина при гипергомоцистеинемии увеличивается активность тромбина [85]. Угнетение синтеза тромбомодулина вызывает ингибцию тромбомодулинов – зависимой активации протеина C и S, обладающих антикоагулянтной активностью [87]. Повышенный уровень гомоцистеина повышает активность V, XII факторов свертывания крови. Под влиянием гипергомоцистеинемии снижается связывание аннексина II – тканевого активатора плазминогена – с рецепторами эндотелиальных клеток [91].

Таким образом, гипергомоцистеинемия оказывает неблагоприятное влияние на механизмы, участвующие в регуляции сосудистого тонуса, обмена липидов и коагуляционного каскада. Эти патогенетические изменения, по-видимому, обуславливают большую частоту сердечно-сосудистых заболеваний на фоне высокого уровня гомоцистеина в плазме крови.

По данным J.Blacher et al. (2002 г.), гомоцистеин является независимым маркером высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний наряду с систолическим артериальным давлением и уровнем С-реактивного белка. J.Kark et al. в 1999 году, изучив влияние уровня гомоцистеина в плазме крови на смертность, доказали, что уровень гомоцистеина у умерших от сердечно-сосудистых заболеваний выше, чем у выживших в течение периода наблюдения [28].

По результатам C.J.Boushey (1995 г.), каждое повышение уровня гомоцистеина на 5 мкмоль/л сопровождается увеличением риска заболевания мозговых артерий в 1,5 раза и периферических артерий – в 6,8 раз. Увеличение уровня гомоцистеина на 5 мкмоль/л увеличивает риск ИБС в той же степени, что и возрастание уровня холестерина на 0,5 мкмоль/л.

Согласно данным литературы, гипергомоцистеинемия ассоциирована с высоким риском артериальной гипертензии [89, 90].

При обследовании 5665 жителей Великобритании среднего возраста были получены доказательства связи уровня гомоцистеина с развитием мозгового инсульта. При длительном, в течение 12,8 лет, наблюдении оказалось, что уровень гомоцистеина был выше в группе, состоящей из 141 мужчин, у которых развился инсульт, чем в группе контроля того же возраста. Разница в величине относительного риска мозгового инсульта составляла 2,8 между лицами с верхними и нижними квартилями уровня гомоцистеина [88].

У 1041 пожилых мужчин и женщин в рамках Фраммингемского исследования (Framingham Heart Study) было показано, что риск стеноза сонной артерии повышался в зависимости от величины уровня гомо-

цистеина. После исключения влияния других факторов, у лиц с уровнем гомоцистеина 14 мкмоль/л риск сужения просвета артерии на 25% и более был вдвое выше, чем у лиц с содержанием гомоцистеина 9 мкмоль/л и менее [20].

В исследовании NHLBI (Family Heart Study), включающем 1467 лиц, обнаружили, что у обследуемых старше 55 лет, после исключения других факторов риска, имеется достоверная положительная связь толщины стенки сонной артерии с уровнем гомоцистеина [93].

Данные о положительной связи уровня гомоцистеина и толщины слоя интимы-медии сонных артерий были подтверждены в ряде других исследований как у здоровых, так и у больных ИБС [94, 95].

В литературе имеются сведения о высокой частоте развития рестенозов коронарных артерий после выполнения ангиопластики у лиц с гипергомоцистеинемией [96, 97].

По данным Iwama, 2001, при гипергомоцистеинемии более 9 мкмоль/л резко возрастает частота окклюзионных поражений венозных шунтов у кардиохирургических больных [98].

Недавно было показано, что гомоцистеин способен индуцировать экспрессию и синтез тканевого ингибитора металлопротеиназ во многих клетках (гладкомышечных, звездчатых, гепатоцитах) [72]. R. Marcucci (университет Флоренции), высказала предположение об ассоциации неклапанной фибрилляции предсердий с повышенной активностью металлопротеиназ в ткани предсердий, а также об активации этих ферментов гомоцистеином. Было обследовано 310 больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, получавших оральные антикоагулянты. Оказалось, что гипергомоцистеинемия независимо увеличивала риск фибрилляции предсердий в 6,4 раза, даже с учетом возраста, пола и сопутствующей патологии [20].

Кроме того, на данный момент накоплены сведения о том, что наличие гипергомоцистеинемии ведет к увеличению риска развития венозных тромбозов [99, 100]. Тромбогенные свойства избыточного содержания гомоцистеина, прежде всего, связаны с его угнетающим действием на естественные биологические антикоагулянты, выделяемые сосудистой стенкой, – тромбомодулин, антитромбин III, гепарин, простациклин [101]. По результатам мета-анализа, охватившего 72 публикации и 9 контролируемых исследований, было установлено, что при венозных тромбозах уровень гомоцистеина натощак был повышен в 2,95 раз [4].

Эффективным средством снижения уровня гомоцистеина являются добавки фолиевой кислоты, витаминов B₆, B₁₂ [37]. В связи с наличием у фолиевой кислоты способности снижать уровень гомоцистеи-

на, в нескольких исследованиях оценивали действие приёма фолиевой кислоты на различные показатели повреждения сосудов — прежде всего, на эндотелиальную дисфункцию [102]. В целом, по результатам этих исследований, можно заключить, что приём фолиевой кислоты (5-10 мг/день) улучшает или восстанавливает эндотелий-зависимую вазодилатацию и может снижать вероятность тромбоза в результате снижения уровня факторов свёртывания крови у здоровых и у пациентов с высокими концентрациями гомоцистеина. Отмеченные улучшения могут быть объяснены снижением уровня гомоцистеина. В то же время, в одном из исследований, введение 5-метилтетрагидрофолата, натуральной формы фолиевой кислоты, улучшало функцию эндотелия, не оказывая действия на гипергомоцистеинемия [103]. Самостоятельное положительное влияние 5-метилтетрагидрофолата на функцию эндотелия у крыс, страдающих диабетом, было также недавно продемонстрировано в ряде работ [104]. Потенциальный механизм, объясняющий положительное действие фолиевой кислоты на функцию эндотелия, независимо от гомоцистеина, ещё предстоит выяснить. Предполагают, что может иметь значение антиоксидантное действие [105].

В настоящее время доступны результаты трёх неконтролируемых исследований, посвященных медикаментозному лечению гипергомоцистеинемии [106]. В двух исследованиях, проведенных в Голландии, было показано, что употребление фолиевой кислоты (5 мг/сут) и витамина В₆ (250 мг/сут) снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с высокими концентрациями гомоцистеина и наличием ИБС в анамнезе [107]. В другом исследовании оценивали действие фолиевой кислоты (2,5 мг/сут), витамина В₆ (25 мг/сут) и витамина В₁₂ (250 мкг/сут) на регрессию атеросклеротических бляшек в сонных артериях [108]. Приём витаминов снизил скорость прогрессирования роста бляшек у 101 пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Помимо неконтролируемых исследований, есть также данные, полученные в слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях. В обоих исследованиях применялись промежуточные показатели. Vermeulen et al. [46] отметили меньшее число отклонений при проведении нагрузочных проб после двух лет употребления 5 мг фолата и 250 мг витамина В₆ (n=78) по сравнению с группой принимавших плацебо (n=80). Тем не менее, ценность нагрузочных проб в подобной ситуации diskutabelна. Более того, эффект от лечения по результатам других оценивавшихся показателей (голене-плечевой индекс давления и дуплексное сканирование сонных и периферических артерий) не был отмечен [109].

В исследовании Schnyder et al. оценивали эффект

ежедневного приёма фолиевой кислоты (1 мг), витамина В₁₂ (400 мкг) и витамина В₆ (10 мг) на частоту рестенозов после ангиопластики [39]. Через 6 месяцев лечения в группе, получавшей витамины (n=105), отмечено значительное снижение частоты рестенозирования по сравнению с группой плацебо (n=100), что подтвердили данные коронароангиографии [110].

Результаты вышеуказанных исследований свидетельствуют в пользу гипотезы о том, что медикаментозная терапия фолиевой кислотой и витаминами В₆ и В₁₂ позволяет снизить концентрацию гомоцистеина в крови как у здоровых людей, так и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Проводящиеся в настоящее время исследования ответят на вопрос о том, оказывает ли низкая концентрация гомоцистеина, достигаемая в результате приёма витаминов (фолиевая кислота, В₆ и В₁₂), влияние на такие важные показатели как смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [111, 112].

Ещё одним вопросом, ответ на который до сих пор не получен, является вопрос о том, приведет ли снижение концентрации гомоцистеина и приём витаминов к снижению частоты сердечно-сосудистых заболеваний [113].

Ожидая результатов дальнейших исследований, хотелось бы отметить, что проспективные эпидемиологические исследования в настоящее время не являются актуальными, так как они не способны ответить на вопрос о характере взаимоотношений между уровнем гомоцистеина в крови и ИБС. Последующие разработки должны быть нацелены на экспериментальные методы выявления того, какая из форм гомоцистеина (связанная или несвязанная с белком и др.) может приводить к развитию атеросклеротических и/или тромботических процессов и посредством какого этиологического пути. Будущие исследования должны включать большее число здоровых людей. Кроме того, чтобы выяснить, являются ли снижение концентрации гомоцистеина и приём фолиевой кислоты благотворными для эндотелия, интересно было бы исследовать независимое действие бетаина, витаминов В₆, В₁₂ на эндотелиальную функцию.

Также необходимы исследования, нацеленные на выявление оптимальной дозы фолиевой кислоты для достижения положительного воздействия на эндотелий. К примеру, эндотелий-зависимая вазодилатация и другие реакции, связанные с функцией эндотелия, могут быть изучены в экспериментах, участники которых будут получать продукты с определённым содержанием фолиевой кислоты.

Важным является вопрос, в какой степени факторы, определяющие уровень гомоцистеина в крови в общей популяции, влияют на пациентов с высоким риском сосудистых заболеваний. Так, в общей популяции при употреблении 6 чашек кофе в день уровень

гомоцистеина в среднем повышается на 1,3 мкмоль/л [114]. Неизвестно, насколько эти факторы важны для пациентов с ИБС и другими сердечно – сосудистыми заболеваниями.

И, наконец, следует приложить усилия к тому, чтобы стандартизовать оценку лабораторных показателей гипергомоцистеинемии. Если подтвердится тот факт, что уровень гомоцистеина в крови является причиной сосудистых заболеваний, чрезвычайно важной будет точная и достоверная его оценка.

Повышенное внимание к проблеме гипергомоцистеинемии создало потребность в публикации рекомендаций для врачей общего профиля и специалистов, например кардиологов. Так, Нидерландская Ассоциация Сердца (Netherlands Heart Foundation) в 2001 г. опубликовала рекомендации по диагностике, лечению и профилактике гипергомоцистеинемии [115]. К числу лиц, которым показано обследование, включающее определение уровня гомоцистеина в крови, относят тех, у кого имеет место высокий риск ИБС, то есть диагностированы окклюзия сосудов, тромбозы, сахарный диабет, почечная недостаточность и неблагоприятный семейный анамнез в отношении ИБС. Пациентам с выявленной гипергомоцистеинемией (более 15 мкмоль/л) рекомендуется ежедневный прием 500 мкг фолиевой кислоты, так как эта доза не уступает по эффективности большим

дозам [116, 112]. Наблюдение за пациентами включает ежемесячный мониторинг концентрации гомоцистеина в крови. При сохраняющемся высоком уровне последнего увеличивают дозу фолиевой кислоты до 1000 мкг, назначают дополнительный прием 500 мкг/сутки витамина В₁₂. Лечение, предназначенное для устранения гипергомоцистеинемии, должно сопровождаться традиционными методами лечения и профилактики ИБС – такими, как приём препаратов, снижающих уровень холестерина, антигипертензивных препаратов и соблюдение здорового образа жизни.

Для людей, не имеющих повышенного риска развития ИБС, оптимальное суточное потребление фолиевой кислоты также может быть благотворным. Низкая концентрация или недостаточный приём фолата повышает риск развития не только ИБС, но и деменции, рака толстой кишки, осложнений беременности [117, 118]. В связи с этим, необходимо прилагать усилия для пропагандирования среди широких слоев населения увеличения потребления растительных продуктов, которые наиболее богаты фолиевой кислотой. Более того, популяризация здорового образа жизни с ограничением кофе, алкоголя и отказом от курения, также может приводить к уменьшению концентрации гомоцистеина и, соответственно, к снижению распространённости ИБС.

Литература

1. Баранова Е.И., Большакова О.О. Клиническое значение гомоцистеинемии (обзор литературы) // Артериальная гипертензия. – 2004. – №10. – с.
2. Баркаган З.С. Учение о тромбофилиях на современном этапе // Консилиум. – 2000. – №6. – с. 61-65.
3. Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовщикова Е.Ф. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2002. – №1. – с. 65-71.
4. Ефимов В.С., Цакалов А.К. Гомоцистеинемия в патогенезе тромбоваскулярной болезни и атеросклероза // Лаб. мед. – 1999. – №2. – с. 44-48.
5. Котельников М.В. Гипергомоцистеинемия: мост от теории к практике в лечении тромбофилий // Кардиология. – 2004. – №10. – с. 102-106.
6. Кули Д.А. Сердечно – сосудистые заболевания; устранение факторов риска и другие профилактические мероприятия // Междунар. мед. ж. – 1999. – №1. – с.15-19.
7. Лысенко М.Э. Коррекция гипергомоцистеинемии у больных ИБС // Украинский терапевтический журнал. – 2004. – №1. – с.69-73.
8. Марри Р., Греннер Д., Мейес П. и др. Биохимия человека. М.: Мир, 1993. – 305 с.
9. Мухин Н.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития заболеваний сердечно – сосудистой системы // Клиническая медицина. – 2001. – №6. – с. 7-13.
10. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике // Кардиология. – 1999. – №2. – с. 4-10.
11. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Проблемы сердечно – сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможности их решения // Росс. кард. ж. – 2000. – №4. – с.7-11.
12. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т.6. Диагностика болезней сердца и сосудов. – М.: Мед. лит., 2003. – 464 с.
13. Сидоренко Г.И., Мойсеев А.Г., Колядко М.Г. и др. Гомоцистеин – важный фактор риска сердечно – сосудистых заболеваний // Кардиология. – 2001. – №1. – с. 6-11.
14. Шевченко О.П., Олефриенко Г.А. Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение // Лаборатория. – 2002. – №1. – с. 3-7.
15. Шмелева В.М. Гипергомоцистеинемия и тромбоз // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2000. – №4. – с. 26-29.
16. Хубутия М.Ш., Шевченко О.П. Гомоцистеин при коронарной болезни сердца и сердечного трансплантата. – М.: Рефарм, 2004. – 272 с.
17. Хубутия М.Ш., Шевченко О.П., Олефриенко Г.А., и др. Клиническое значение гомоцистеина при трансплантации сердца // Грудная и сердечно – сосудистая хирургия. – 2002. – №2. – с.64-70.
18. Arnadottir M, Hultberg. Homocysteine in renal disease, in Homocysteine in health and disease/Cambridge University Press, Cambridge, UK-2001- pp 321-330.
19. Brattstrom L, Israelsson B, Olsson A et al. Plasma homocysteine in women on oral oestrogen-containing contraceptives and in men with oestrogen-treated prostatic carcinoma// Scand J Clin Lab Investig 52: 283-287
20. Brattstrom L, Landgren F, Israelsson B et al. (1998a) Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. Br Med J 316: 894-898
21. Brouwer IA, Verhoef P and Urgert R. Betaine supplementation and plasma homocysteine in healthy volunteers // Arch. Intern. Med. – 2000. – 160: 2546-2547
22. Brown AA and Hu FB (2001) Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease//Am. J. Clin. Nutr 73: 673-686
23. Chen J, Giovannucci EL and Hunter DJ (1999) MTHFR polymorphism, methyl-replete diets and the risk of colorectal carcinoma and adenoma among U.S. men and women: an example of gene-environment interactions in colorectal tumorigenesis. J Nutr 129:

- 560S-564S
 24. Clarke R., Armitage J. Vitamin supplements and cardiovascular risk: review of the randomized trials of homocysteine-lowering vitamin supplements// *Semin Thromb Hemost* — 2002 - 26: 341-348
 25. Clarke R and Collins R (1998) Can dietary supplements with folic acid or vitamin B6 reduce cardiovascular risk? Design of clinical trials to test the homocysteine hypothesis of vascular disease. *J Cardiovasc Risk* 5: 249-255
 26. Dallongeville J, Marecaux N, Fruchart JC and Amouyel P (1998) Cigarette smoking is associated with unhealthy patterns of nutrient intake: a meta-analysis. *J Nutr* 128: 1450-1457
 27. de Jong SC, Stehouwer CD, van den BM, Geurts TW, Bouter L M and Rauwerda J A (1999) Normohomocysteinaemia and vitamin-treated hyperhomocysteinaemia are associated with similar risks of cardiovascular events in patients with premature peripheral arterial occlusive disease. A prospective cohort study. *J Intern Med* 246: 87-96
 28. De Vriese AS, Verbeke F, Schrijvers BF and Lameire NH (2002) Is folate a promising agent in the prevention and treatment of cardiovascular disease in patients with renal failure? *Kidney Int* 61: 1199-1209
 29. Ermens AA, Refsum H, Ruprecht J, Spijkers LJ, Guttormsen AB, Lindemans J, Ueland PM and Abels J (1991) Monitoring cobalamin inactivation during nitrous oxide anesthesia by determination of homocysteine and folate in plasma and urine. *Clin Pharmacol Ther* 49: 385-393
 30. Giltay EJ, Hoogeveen EK, Elbers JM, Gooren LJ, Asscheman H and Stehouwer CD (1998) Effects of sex steroids on plasma total homocysteine levels: a study in transsexual males and females. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 550-553
 31. Grubben MJ, Boers GH, Blom HJ, Broekhuizen R, de Jong R, van Rijt J, de Ruijter E, Swinkels DW, Nagengast FM and Katan MB (2000) Unfiltered coffee increases plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 71: 480-484
 32. Hackam DG, Peterson JC and Spence JD (2000) What level of plasma homocyst(e)ine should be treated? Effects of vitamin therapy on progression of carotid atherosclerosis in patients with homocyst(e)ine levels above and below 14 micromol/L. *Am J Hypertens* 13: 105-110
 33. Konings EJM (2001) Dietary folates in human nutrition. Thesis pp 1-151, University of Maastricht, The Netherlands.
 34. Netherlands Heart Foundation (2001b) Homocysteine and cardiovascular disease [In Dutch]. The Hague, Netherlands Heart Foundation.
 35. Norlund L, Grubb A, Fex G, Leksell H, Nilsson JE, Schenck H and Hultberg B (1998) The increase of plasma homocysteine concentrations with age is partly due to the deterioration of renal function as determined by plasma cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 36: 175-178
 36. Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Stensvold I, Nordrehaug JE, Kvale G and Vollset SE (1997b) Coffee consumption and plasma total homocysteine: the Hordaland Homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 65: 136-143
 37. Refsum H and Ueland PM (1990) Clinical significance of pharmacological modulation of homocysteine metabolism. *Trends Pharmacol Sci* 11: 411-416
 38. Schneede J, Refsum H and Ueland PM (2000) Biological and environmental determinants of plasma homocysteine. *Semin Thromb Hemost* 26: 263-279
 39. Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, Meier B, Turi ZG and Hess OM Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels//*N. Engl. J. Med.* 2001- 345: 1593-1600.
 40. Schwaninger M, Ringleb P, Winter R, Kohl B, Fiehn W, Rieser PA and Walter-Sack I (1999) Elevated plasma concentrations of homocysteine in antiepileptic drug treatment. *Epilepsia* 40: 345-350
 41. Ubbink JB, van der MA, Delport R, Allen RH, Stabler SP, Riezler R and Vermaak WJ (1996) The effect of a subnormal vitamin B-6 status on homocysteine metabolism. *J Clin Invest* 98: 177-184
 42. Ueland PM and Refsum H (1989) Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease and drug therapy. *J Lab Clin Med* 114: 473-501
 43. Verhaar MC, Wever RM, Kastelein JJ, van Dam T, Koomans HA and Rabelink TJ (1998) 5-methyltetrahydrofolate, the active form of folic acid, restores endothelial function in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 97: 237-241
 44. Verhaar MC, Wever RM, Kastelein JJ, van Loon D, Milstien S, Koomans HA and Rabelink TJ (1999) Effects of oral folic acid supplementation on endothelial function in familial hypercholesterolemia. A randomized placebo-controlled trial. *Circulation* 100: 335-338
 45. Vermeulen EG, Rauwerda JA, Erix P et al. (2000a) Normohomocysteinaemia and vitamin-treated hyperhomocysteinaemia are associated with similar risks of cardiovascular events in patients with premature atherothrombotic cerebrovascular disease//A prospective cohort study. *Neth. J. Med.* 56: 138-146
 46. Vermeulen EGJ, Stehouwer CDA, Twisk JWR, et al. Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B-6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo-controlled trial.// *Lancet* 2000- 355: 517-522
- PS. С остальными источниками (№47-118) можно ознакомиться в редакции РКЖ.



Колпаков Евгений Васильевич

- 2003 — профессор кафедры
- Заместитель директора по развитию госпрограмм ФГУ НИИ трансплантологии и искусственных органов Росздрава

ЭВОЛЮЦИЯ КАРДИОЛОГИИ

Люсов В.А., Колпаков Е.В.

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии №1 (зав. — проф. В. А. Люсов), городская клиническая больница № 15, Москва

Последние годы клиническая кардиология прошла большой путь от консервативного лечения больного с коронарной патологией до интенсивных и хирургических методов, включающих комбинации лекарственных веществ с длительной инфузией, методов вспомогательного кровообращения и другие радикальные методы восстановления коронарного кровотока.

Этот путь может быть представлен в виде нескольких этапов.

1. Консервативное лечение ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности.

2. Консервативное лечение острой сердечной недостаточности, в частности, при инфаркте миокарда с использованием коронаролитиков, обезболивающих, антикоагулянтов и фибринолитиков, противовоспалительная терапия, начало использования кате-

холаминов, первые опыты по клиническому использованию методов вспомогательного кровообращения при кардиогенном шоке.

3. Активное лечение — вспомогательное кровообращение, восстановление коронарного кровотока медикаментами, хирургические методы реваскуляризации миокарда.

Активное лечение острой и хронической патологии сердца при ишемической болезни и других заболеваниях миокарда, осложняющихся острой и хронической недостаточностью кровообращения, кроме сохранения жизни пациенту, позволяет в 75% случаев восстановить работоспособность заболевших и снизить смертность этих больных до 5-10%. Решение такой задачи является одной из важнейших социально-экономических проблем.

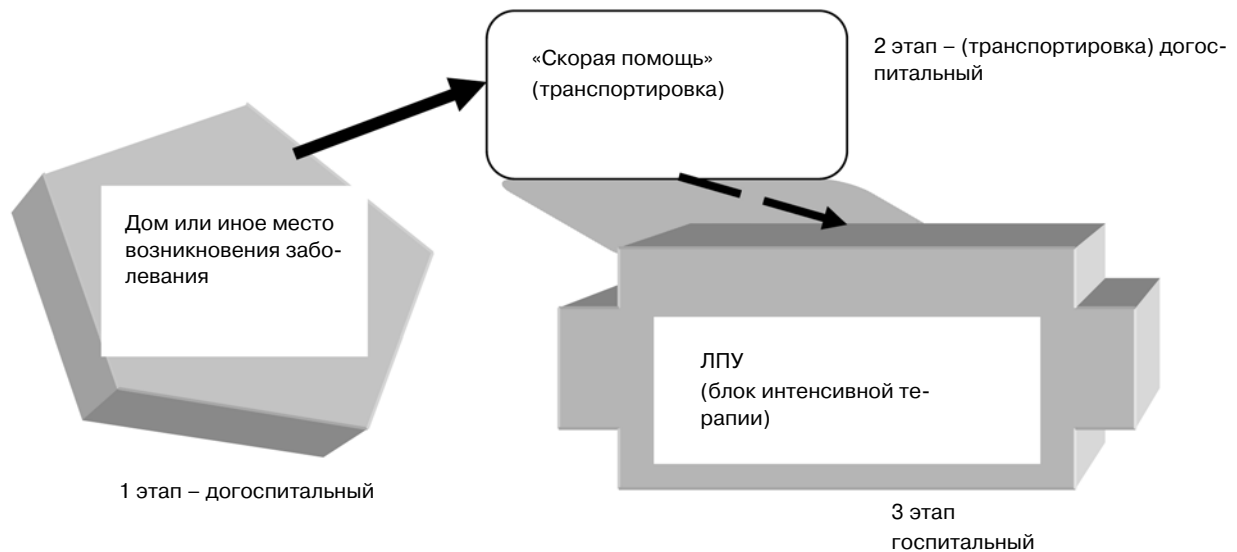


Рис. 1. Схема организации помощи больным с коронарным синдромом, предложенная и разработанная П.Е. Лукомским и его школой.

Поэтому в рассматриваемой проблеме лечения больных с коронарной болезнью сердца можно выделить и социально-экономические аспекты:

- снижение смертности больных с ишемической болезнью сердца;
- уменьшение степени инвалидизации больных, перенесших острый инфаркт миокарда;
- повышение качества жизни пациентов с ишемической болезнью сердца.

Совершенствование методов лечения острой коронарной недостаточности, коррекции нарушения коронарного кровотока являются основными в работе кардиологической службы. Принципы лечения больных с острым инфарктом миокарда были заложены в 60-е годы продолжателем традиций кардиологической школы и создателем нового ее направления академиком П.Е. Лукомским (Государственная премия СССР, 1969). Разработанная тактика активного лечения больных с острым инфарктом миокарда позволила значительно уменьшить догоспитальную и госпитальную смертность больных, увеличить степень их реабилитации.

Созданная академиком П.Е. Лукомским и его школой система лечения острых коронарных заболеваний миокарда и сопутствующих осложнений нуждается в тщательном анализе и формировании на её основе новых подходов к организации этой службы. В основе лечения острого инфаркта миокарда в 60-ые годы было заложено создание специализированных отделений интенсивной терапии и организация непрерывного лечебного процесса на догоспитальном и госпитальном этапах, которые были блестяще решены при самом активном участии П.Е. Лукомского и его школы. Схематически это представляло собой несколько этапов (рис.1).

Первый этап: место возникновения и развития заболевания или доврачебная помощь. Этап, на котором принимаются меры по стабилизации гемодинамики, купированию болевого синдрома и подготовка к транспортировке. Своевременная и достаточная квалифицированная специализированная помощь позволила значительно уменьшить количество случаев внезапной смерти, развития кардиогенного шока и других тяжелых осложнений в несколько раз.

На *втором*, догоспитальном, этапе осуществляется транспортировка пациента в ЛПУ с блоком интенсивной терапии (БИТ). Правильно проведенная догоспитальная подготовка позволила значительно сократить риск доставки больного в специализированный стационар.

Третий этап, начиная с 60-х и до настоящего времени остаётся решающим в лечении больного с острой коронарной патологией. За прошедшие годы методы активного лечения подверглись весьма незначительным изменениям, которые касаются только совершенствования тактики внутрибольничного и послегоспитального лечения и реабилитации.

В системе лечебного стационара выделилось два последовательных этапа: интенсивная терапия с активной комплексной терапией и мониторным контролем с применением активных методов поддержки сократительной функции миокарда и стационарный период долечивания с последующим переводом в санаторий для завершения периода реабилитации.

В последние годы в практику лечения острого инфаркта миокарда вошли хирургические методы лечения и внедрение реанимационных методов лечения (рис. 3).

Всё больше в систему общего клинического лечения острого коронарного синдрома и инфаркта мио-

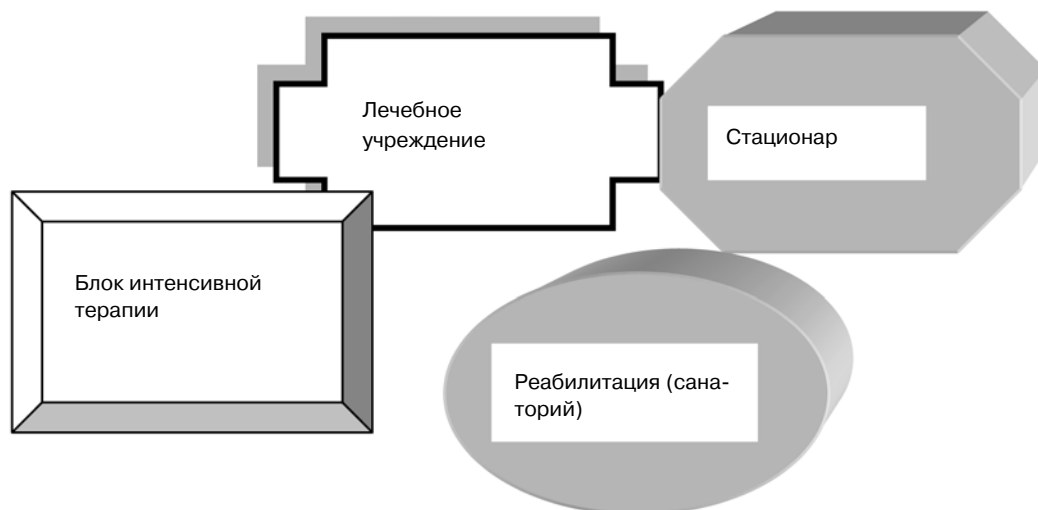


Рис. 2. Схема этапов стационарного и санаторно-курортного лечения.

карда внедряются методы оперативного лечения — такие, как аорто-коронарное шунтирование, внутрисосудистая коррекция патологии кровоснабжения миокарда. Система этапного лечения больных с коронарной болезнью сердца признана во всём мире. Она позволила спасти огромное количество больных, страдающих коронарной болезнью сердца.

До недавнего времени количество пролеченных больных росло экстенсивно, за счёт увеличения количества стационаров, имеющих в своём составе блоки интенсивной терапии. Однако наступил период, когда дальнейшее увеличение количества БИТов в системе городского и регионального здравоохранения стало экономически неэффективно. По мере насыщения количества таких отделений и специализированных коек для лечения больных, на первый план стали выходить экономические аспекты. Причина снижения эффективности работы специализирован-

ных кардиологических отделений с блоками интенсивной терапии в том, что необходимо полностью завершить цикл высокоспециализированной диагностики и лечения больных, включив современные методы хирургической помощи. Следовательно, экстенсивный рост увеличения объёма оказания высокотехнологичной медицинской помощи полностью исчерпал себя.

Для решения этой задачи целесообразно рассмотреть современную схему оказания такой помощи и выявить слабые звенья этой цепочки.

В качестве опорной точки места оказания высокотехнологичной медицинской помощи следует выбрать основной этап в лечении. Совершенно очевидно, что таких мест два: специализированная койка в отделении интенсивной терапии и операционный стол. На койке в отделении интенсивной терапии при всём желании не может изменяться оборот в течение

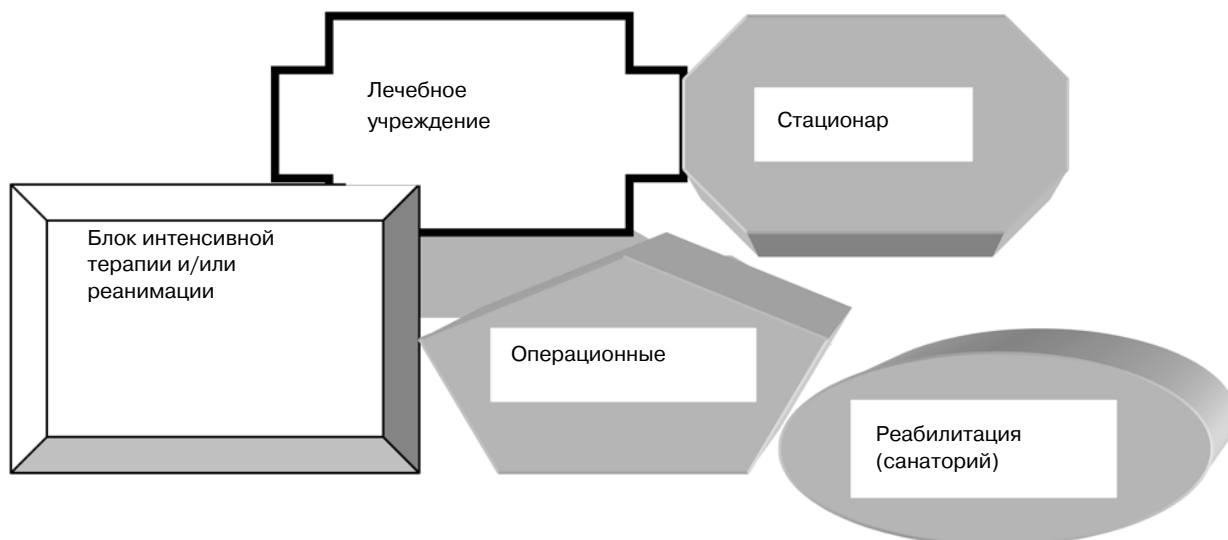


Рис. 3. Схема этапов лечения и реабилитации больных с острым коронарным синдромом в пределах специализированного стационара, включая этап реабилитации (ЛПУ).

месяца, так как этот процесс зависит от нескольких составляющих:

- исходной тяжести больного,
- характера патологического процесса,
- эффективности проведенных лечебных мероприятий.

При простом неосложнённом течении заболевания все манипуляции сводятся к проведению простых консервативных методов обследования и лечения. В течение ближайших часов пациент проходит либо оперативное лечение, либо достаточно короткий курс консервативного лечения и после стабилизации патологического процесса может быть переведен на долечивание в специализированный стационар.

В том случае, если острый инфаркт миокарда протекает с тяжелыми нарушениями гемодинамики, когда для стабилизации кровообращения требуются вспомогательные методы, функция внешнего дыхания поддерживается аппаратами искусственной вентиляции лёгких, для нормализации функции шоковой почки используется гемодиализ и т.д., сроки пребывания такого пациента затягиваются на долгие дни. Поэтому единственное место, которое может быть рассчитано по эффективности нагрузки и даёт возможность увеличить количество радикально вылеченных и сократить сроки пребывания в стационаре — это операционный стол. Поддержание и эксплуатация операционного или рентгенооперационного стола требует больших расходов, также крайне дорого стоит содержание обслуживающего персонала: хирурги, анестезиологи, средний медицинский и технический персонал. Однако, в общем объеме оказания высокоспециализированной медицинской помощи эти затраты становятся незначительными.

К сожалению, существующая система оказания медицинской помощи в существующем варианте не готова к изменению ситуации по интенсификации процесса в положительную сторону:

- система финансирования высокотехнологичной медицинской помощи,
- финансовая и юридическая принадлежность ЛПУ различной квалификационной категории,
- степень технической и кадровой оснащённости,
- механизм финансирования ЛПУ.

Поэтому решение задачи дальнейшего совершенствования лечения острого коронарного синдрома зависит от своевременности и объёма проводимой реформы здравоохранения.

До недавнего времени критики реформы указывали на отсутствие Государственных гарантий на оказание высокоспециализированной медицинской помощи. Приказ Минздравсоцразвития № 220 от 29 марта 2006 г. привёл планы финансирования высокоспециализированной медицинской помощи в соответствии

с потребностями ЛПУ. Однако возникают следующие трудности, которые не могут быть решены в рамках одного лечебного учреждения: изменение состава и количества специализированных коек в кардиологических отделениях, а также полного технического обеспечения всех ЛПУ, в которых есть БИТы, необходимой диагностической и операционной аппаратурой. В то же время, в этом нет необходимости, если решать вопрос с помощью введения дополнительного управляющего звена, которое способно обеспечить и соединить недостающие звенья для полного проведения диагностического и лечебного процесса в рамках не одного, а нескольких стационаров.

В национальной программе «Здоровье» указывается на значительный дефицит, достигающий до 30% от необходимого, высококвалифицированных медицинских и инженерных кадров, как в первичной сети здравоохранения, так и в системе «скорой помощи». В связи с этим уже прослеживаются два критических момента:

- недостаток высококвалифицированных кадров, начиная с младшего и среднего и специально подготовленного медицинского персонала и заканчивая техническим, занимающимся эксплуатацией и ремонтом медицинской техники;
- малая эффективность загрузки операционных и реанимационных отделений при радикальном лечении больных с острым инфарктом миокарда или острым коронарным синдромом.

Следует признать, что в этом случае решение проблемы — в новой организации работы и распределения финансирования. В программных документах Минздравсоцразвития по национальной программе «Здоровье» прописано, что часть функций по организации работы медицинских учреждений различного уровня могут взять на себя автономные некоммерческие организации (АНО), которые совершенно свободно могут объединить и скоординировать возникшие проблемы по оказанию услуг в сфере высокотехнологичной медицинской помощи (рис. 4).

Совершенно очевидно, что решение проблемы увеличения потока пациентов, нуждающихся в специализированной медицинской помощи без значительных дополнительных капиталовложений, легко решают АНО. Функции этого аппарата вполне очевидны, т.к., используя систему договорных отношений в рамках отраслевых стандартов лечения и материально-технического оснащения и обеспечения, возможно решение множества вопросов, которые постоянно возникают в процессе реформы.

Совершенно ясно, что это модель, которая должна быть создана, проверена в течение времени и в последующем использована как один из механизмов реформы здравоохранения.

В этом случае, вероятнее всего, легко может быть

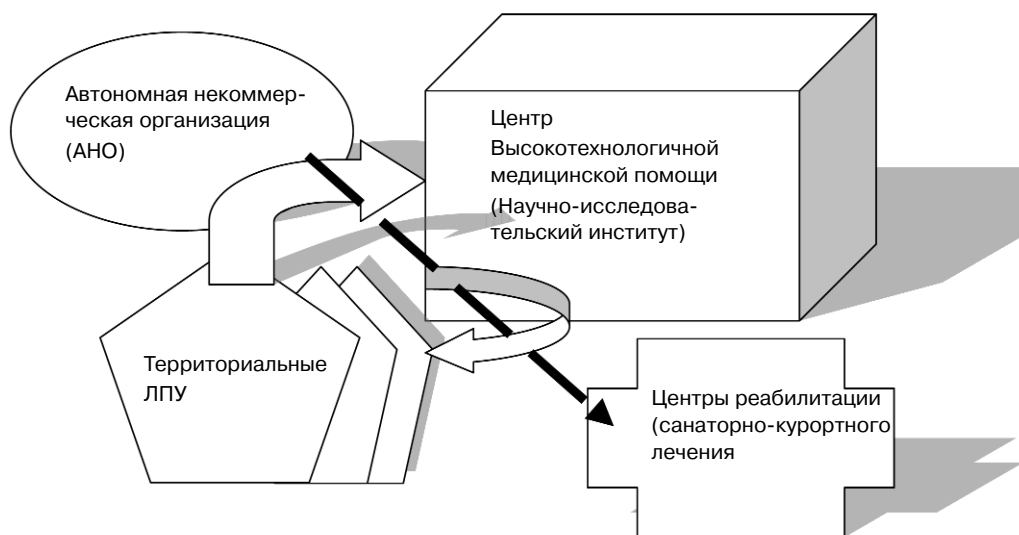


Рис. 4. Схема, иллюстрирующая в общей форме возможности функционирования АНО как объединяющего органа по взаимодействию медицинских учреждений различного уровня подчинённости и финансирования

решена проблема «избыточности сети медицинских учреждений», как было сказано в одном из сообщений Минздравсоцразвития для правительства. Анализ работы существующих высокоспециализированных медицинских учреждений показывает, что их сегодняшняя структура не позволяет повысить эффективность работы. В то же время, создание новых федеральных центров увеличит сроки расширения объёма оказываемой необходимой высокоспециализированной медицинской помощи населению страны, т.к. основным недостатком их практической работы будет недозагруженность основных функциональных подразделений: операционных, реанимационных и диагностических отделений. Причина в том, что на коечном фонде центров будет, как и раньше, проводиться вся черновая работа по обследованию и подго-

товке больных для специализированного лечения, а также долечивание до момента перевода пациента в санаторий и последующей реабилитации.

Организуя работу по обследованию и подготовке больного к операции в ЛПУ на территории по стандартам центра высокотехнологичной медицинской помощи (ЦВТМП), легко увеличить пропускную способность дорогой койки центра. Последующая ранняя выписка больного после операции на долечивание обратно в лечебный стационар повышает оборот койки центра. Всё это полностью вписывается в систему этапного преемственного лечения, разработанного еще Н.И. Пироговым и успешно используемую в России до настоящего времени. Дополняя эту систему постоянным наблюдением за пациентом персонифицированным компьютерным учётом по

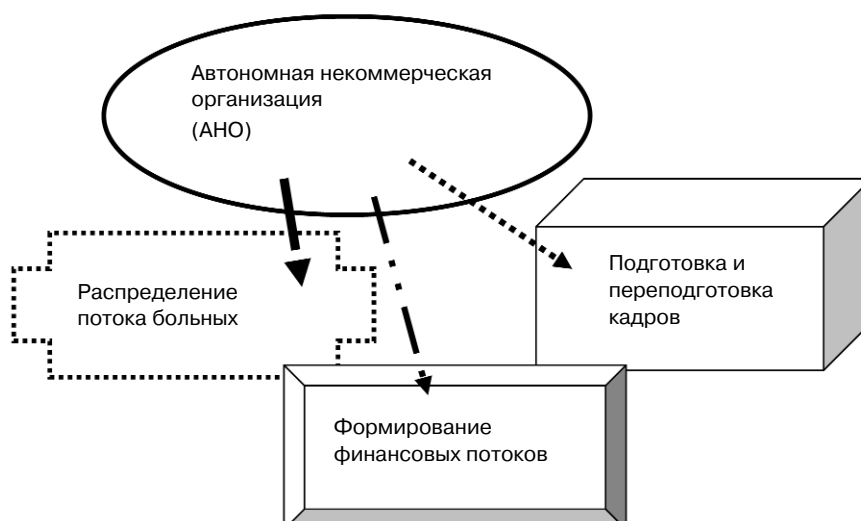


Рис. 5. Схематическое отражение основных функций, которые может взять на себя АНО в реформе здравоохранения.

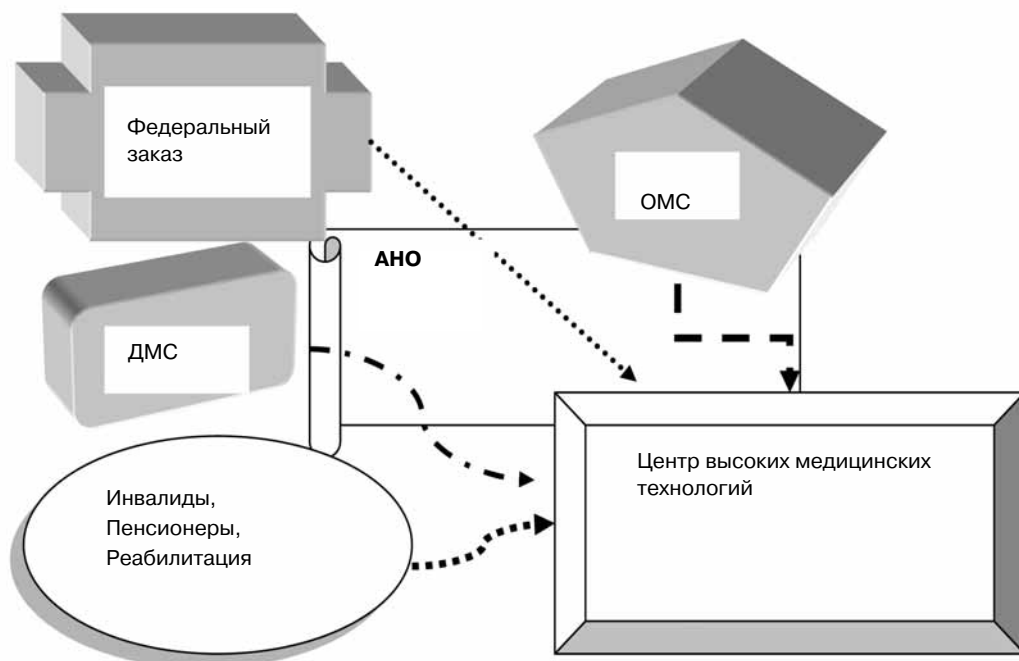


Рис. 6. Система финансирования различных этапов обследования, лечения, реабилитации и диспансерного наблюдения больных с коронарной патологией.

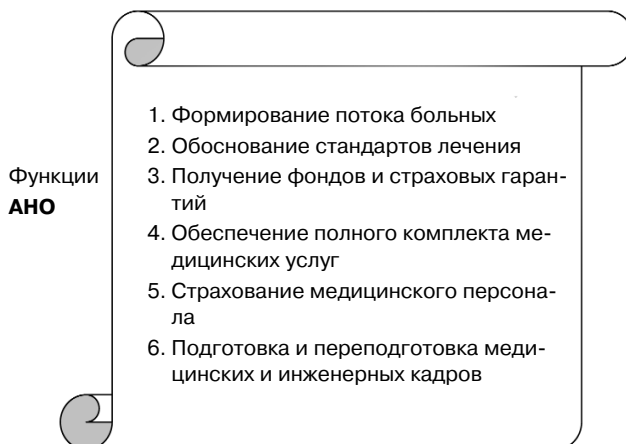


Рис. 7. Предполагаемые функции АНО, как управляющей компании, для улучшения работы ЛПУ, высокоспециализированных медицинских центров и центров повышения квалификации для врачей и инженерных кадров.

диспансерному наблюдению, восстанавливается система здравоохранения, принятая в СССР и называемая «системой Семашко».

Финансовые потоки, как представлено в документах Минздравсоцразвития (рис. 6), должны составляться из федерального бюджета, фонда обязательного медицинского страхования, пенсионного фонда и фонда по реабилитации населения, фондов добровольного медицинского страхования, которые могут быть созданы на основе страхования работающих на предприятиях и в организациях.

Подготовка медицинских и инженерных кадров очевидно, также может быть введена в функции АНО (рис. 7) для обеспечения постоянного потока обучаемых в рамках госзаказа и необходимости всей медицинской сети.

Объём предлагаемой статьи не позволяет полностью рассмотреть все аспекты возможного функционирования АНО в системе здравоохранения. Однако возможность создания такой схемы позволила бы значительно модернизировать систему оказания высокоспециализированной медицинской помощи больным с коронарной патологией, так успешно начатой академиком П.Е. Лукомским.



Шайдюк Оксана Юрьевна

- 1993-1994 — интерн
- 1994-1996 — ординатор
- 1996-1999 — аспирант
- с 1999 года — ассистент



Ильина Елена Евгеньевна

- 2000-2002 — ординатор
- 2002-2005 — аспирант
- с 2005 года — ассистент

ПРИОРИТЕТНЫЕ И НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫЕ СОБЫТИЯ В ЖИЗНИ КАФЕДРЫ ГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ №1 ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА РОССИЙСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Авторы -составители

Шайдюк О.Ю., Ильина Е.Е.

• 1911 г. — создание кафедры госпитальной терапии на медицинском факультете высших женских курсов (первый заведующий кафедрой — профессор Василий Ефимович Предтеченский).

• 1911 г. — первое применение электрокардиографии как клинического метода исследования профессором В.Ф.Зелениным.

• 1915 г. — кафедра (80 коек) совместно с кафедрами хирургии и болезней уха, горла и носа переведена в дом Липскерова (ныне — площадь Лермонтова).

• 1918 г. — в связи с переходом проф. В.Е.Предтеченского в 1-й Московский государственный университет, заведующим кафедрой избран профессор Максим Петрович Кончаловский.

• 1919 г.- кафедра госпитальной терапии вместе с

кафедрой госпитальной хирургии переведена в 4-ю Градскую (бывшую Павловскую) больницу.

• 1922 г. — кафедра госпитальной терапии переведена в 5-ю Советскую больницу.

• 1926 г. — первое применение инсулина в стране сотрудником Р.М.Обакевичем.

• 1928 г. — первое определение в Москве группы крови сотрудниками кафедры — М.С.Авдеевой и М.В.Гриневичем.

• 1928 г — М.П.Кончаловский совместно с Н.П.Золотаревым опубликовал монографию «Сахарный диабет»; на кафедре прошли испытание все, имевшиеся в то время, препараты инсулина.

• 1928 г. — А.Кост написала монографию «Геморрагические диатезы», Н.К.Мюллер — «Питание здо-

рового и больного человека». Р.М.Обакевич провел ряд работ, связанных с применением дуоденального зонда.

- 1929 г. — в связи с переходом М.П.Кончаловского в 1-й Московский университет, заведующим кафедрой избран Владимир Филиппович Зеленин. Число коек возросло до 180.

- 1935-1937 г. — развернута работа по проверке эффективности физиотерапевтических методов лечения и разработке соответствующих методик.

- 1941-1945 гг. — кафедра вместе с институтом эвакуирована в г. Омск. Пять ассистентов и ординаторов кафедры добровольно ушли на фронт. В Омске кафедра не прекращала научной работы и занималась решением актуальных проблем военного времени: алиментарной дистрофии, анемии у раненых, гастрита..

- 1944 г. — В.Ф.Зеленин избран действительным членом АМН СССР и академиком-секретарем клинического отделения; в этом же году назначен директором Института терапии АМН СССР.

- 1945-1946 г. — в преподавание терапии на V курсе было введено посещение студентами больных на дому, участие студентов в работе ВТЭК и ВКК, в клинико-анатомических конференциях, обязательные дежурства.

- 1947 г. — создание В.Ф.Зелениным первого учебника по внутренним болезням — «Учебник частной патологии и терапии внутренних болезней».

- 1950-1952 г. — профессор В.Ф.Зеленин одним из первых поставил вопрос о внедрении кино в преподавание медицинских дисциплин. Под его руководством на кафедре были созданы 3 научно-педагогических звуковых фильма по физиологии и патологии кровообращения.

- 1917 — 1952 гг. — на кафедре было защищено 9 докторских и 6 кандидатских диссертаций.

- Январь 1953 г. — кафедру возглавил профессор Павел Евгеньевич Лукомский.

- 1953 — П.Е.Лукомский работал на посту главного терапевта МЗ СССР.

- 1953 г. — П.Е.Лукомский опубликовал в центральной прессе ряд работ, посвященных вопросам организации и совершенствования терапевтической службы, диспансеризации больных, профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

- 1955 г. — научные исследования на кафедре были посвящены, в основном, актуальным проблемам кардиологии. Большое внимание уделялось патогенезу, профилактике и лечению коронарного атеросклероза и ишемической болезни сердца, особенно инфаркту миокарда. На кафедре велся поиск лекарственных препаратов для лечения атеросклероза.

- 1955 г. — по предложению проф. П.Е. Лукомского, совместно с сотрудниками ВНИФХИ, был синтезирован препарат линетол.

- — изданы «Вопросы кардиологии», выпуск 1-й (М.), в котором были отражены исследования по изучению действия холина, пиридоксина, больших доз никотиновой кислоты, липоевой кислоты, нейротропных, а также некоторых других веществ — метионина, миоколина и др. у больных коронарным атеросклерозом.

- 1957 — программный доклад П.Е.Лукомского совместно с Е.М.Тареевым на XIV Всесоюзном съезде терапевтов, посвященный изучению клиники и патогенеза инфаркта миокарда.

- 1960 г. — одна из первых в стране работ о диагностической ценности повышения активности альдолазы в диагностике инфаркта миокарда (Г.А.Раевская, Т.А.Сорес).

- 1961 г. — проф. П.Е.Лукомский избран членом-корреспондентом АМН СССР.

- 1962 г. кафедра получила новую базу в 59-й городской больнице с 260 терапевтическими койками.

- 1962 г. — П.Е.Лукомский совместно с А.И.Володиным дали описание острых эрозий и язв желудка и 12-перстной кишки у больных острым инфарктом миокарда.

- 1963 г. — проф. П.Е.Лукомский избран академиком АМН СССР.

- На протяжении ряда лет П.Е.Лукомский был членом бюро отделения клинической медицины, а затем членом Президиума АМН СССР, возглавлял Научный Совет по сердечно-сосудистым заболеваниям при Президиуме АМН СССР.

- 1963 г. — организована лаборатория радиоизотопной диагностики (Е.И.Жаров).

- 1962-1968 гг. — опубликованы «Графические методы исследования сердечно-сосудистой системы» (Вопросы кардиологии, вып.2-й, 1962).

- 1966 — профессор П.Е.Лукомский — главный редактор журнала «Кардиология» и член редакции БМЭ и Терапевтического многотомника.

- 1967 г. — создание палаты интенсивного наблюдения в кардиологическом отделении.

- 1967 г. — проф. П.Е.Лукомский удостоен почетного звания заслуженного деятеля науки РСФСР.

- 1967 г. — одними из первых в стране Б.А.Сидоренко и Е.Т.Разумова стали изучать обмен электролитов (количество общего обменоспособного Na и K в организме) с помощью разведения радиоактивных препаратов у больных с недостаточностью кровообращения (НК).

- 1967 г. — первое применение «красителей» для прямого исследования гемодинамики (А.А.Горбаченков).

- 1968 — «Сердце спортсмена» (сотрудник кафедры В.В. Булычев защитил докторскую диссертацию)

- 1968 г. — внедрен метод тромбоэластографии, производилось исследование отдельных факторов свертывания крови

- «Легочное сердце» — Л.Л.Орлов (докторская диссертация).
- 1967 г. — создание первого в стране БИТА (блока интенсивной терапии) в 59-й клинической больнице. / «Путь теперь лежит на площадь Борьбы. Здесь, в 59-й Московской городской больнице, находится противоишемический центр» — В.С.Савельев/.
- 1969 г. — Первое применение внутриаортальной баллонной контрпульсации у больного коронарным шоком в БИТе 59 клинической больницы В.И.Шумаковым (при участии П.Е.Лукомского, В.А.Люсова).
- Первое применение успешных повторных (до 80 раз) дефибрилляций у больных инфарктом миокарда (В.Л.Дощицин).
- 1969 г. — за организацию лечения больных инфарктом миокарда и разработку новых методов терапии, проф. П.Е.Лукомскому в числе небольшой группы кардиологов было присвоено почетное звание Лауреата Государственной премии СССР.
- 1969 г. — за большие заслуги в области здравоохранения и развития медицинской науки П.Е.Лукомскому в 1969 г. было присвоено звание Героя Социалистического труда.
- 1969 г. — В.Л.Дощицин один из первых в стране применил лидокаин внутривенно для лечения и профилактики желудочковых аритмий у больных инфарктом миокарда.
- П.Е.Лукомский — почетный гражданин г.Челябинска. Открытие Мемориальной Доски — Кафедры Москвы и Челябинска.
- 1970-1971 г.г. — П.Е.Лукомский и П.В.Казьмина обобщили опыт кафедры в лечении больных инфарктом миокарда с шоком прессорными аминами и создали оригинальную классификацию кардиогенного шока по тяжести течения.
- 1971 г. — вышел в свет сборник трудов кафедры «Ишемическая болезнь сердца», в котором нашли отражение результаты исследований последних лет по данной проблеме. В последующие годы эти сборники приобрели статус республиканских и выходили регулярно, не менее 1 раза в три года. К 70-летию П.Е. Лукомского вышел международный сборник «Достижения современной кардиологии».
- 1962-1971 гг. — на кафедре были подвергнуты клиническому изучению у больных с недостаточностью кровообращения основные салуретические препараты. Публикации о самых мощных препаратах — фуросемиде и этакриновой кислоте и о препарате калий-сберегающего действия — триамтерене — были первыми в отечественной литературе.
- 1971 — актовая речь П.Е.Лукомского во 2 Медицинском институте — «Инфаркт миокарда».
- 1971-1972 гг. — В.А.Люсов и Ю.Б.Белоусов разработали методику графической регистрации адгезивности и агрегации кровяных пластинок при ИБС.
- 1971-1972 гг.- разработана схема раннего, в том числе догоспитального, лечения прединфарктного состояния (ныне обозначаемого как «острый коронарный синдром») стрептокиназой (стрептаза, кабиназа, авелизин, целиаза, стрептолизин), урокиназой и др. тромболитиками, в том числе — актилизе.
- 1971-1972 гг. — в отечественной и мировой литературе впервые появились кафедральные публикации, представляющие достоверные данные о реологических свойствах крови, определенных с помощью ротационного вискозиметра (В.А.Люсов, В.Н.Захарченко, В.Б.Разумов и др.) у больных различными формами ишемической болезни сердца.
- 1972 — Б.А.Сидоренко и В.А.Люсов подготовили и издали клинические лекции П.Е.Лукомского по вопросам кардиологии.
- 1953-1974 гг. — сотрудниками кафедры было опубликовано свыше 500 научных работ, защищено 7 докторских и 34 кандидатских диссертаций.
- С 1974 г. молодым специалистам РГМУ присуждается ежегодная премия им.П.Е.Лукомского. Кафедральные сотрудники, как правило, побеждают ежегодно, как и в институтских конкурсах на лучшие научные и учебно-методические работы.
- 1974 г. — кафедру возглавил профессор Виктор Алексеевич Люсов, выпускник 2-го МОЛГМИ 1961 года, за 13 лет прошедший путь от студента до заведующего кафедрой.
- 1966-1974 гг. — впервые были представлены оригинальные данные о функции и морфологии тромбоцитов с использованием электронной микроскопии (В.А.Люсов). Разработаны и внедрены в клиническую практику методы определения адгезии и агрегации тромбоцитов с использованием в качестве реагентов аденозиндифосфата (АДФ), серотонина, адреналина, коллагена и др. биологически активных веществ. Впервые функция тромбоцитов была определена с помощью радиоактивных изотопов на базе кафедральной радиоизотопной лаборатории.
- 1975 г. — реализация новаторской идеи кафедры по ранней физической реабилитации больных инфарктом миокарда, начиная с разработки проб с физической нагрузкой (Д.Д.Щербаткин).
- 1978-1979 г.г. — клинические исследования отечественного препарата милдронат у больных ИБС, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца.
- 1979 г. — первое в стране применение с лечебной целью внутривенного введения нитроглицерина у больного инфарктом миокарда (В.В.Евдокимов, К.И.Телблов, Н.И.Катышкина), что было отмечено специальным международным жюри на III Всесоюзном съезде кардиологов.
- 1979 г. — Б.Я.Барт в своей докторской диссертации обобщил диагностическое значение определения

активности сывороточных ферментов при различных патологиях.

- 1979 г. — организация «Коронарного клуба» для больных ишемической болезнью сердца, который действует и в настоящее время (А.А.Горбаченков и др.).

- 1979-1995 гг. — новаторским фрагментом работ по гемостазу и реологии крови у больных инфарктом миокарда явились исследования, посвященные патогенезу аритмий сердца, где ведущим механизмом возникновения аритмий сердца являются нарушения реологических свойств крови, вызывающие ишемию и электрическую нестабильность миокарда. Серия этих работ вошла составной частью в официальные патенты кафедры на изобретения.

- 1980-1982 гг. — одним из первых в стране был внедрен в практику метод эхокардиографии у больных инфарктом миокарда (Н.И. Катышкина).

- 1981 — кафедра в полном составе перешла на базу 15-й городской клинической больницы, число терапевтических коек в которой превышало 500.

- 1981-1996 гг. — изучение влияния продуктов пчеловодства (меда, пыльцы) на физическую работоспособность больных, перенесших инфаркт миокарда.

- 1982 г. — участие кафедры в организации IX Всемирного Конгресса кардиологов, проходившего, в том числе, в 15-й городской клинической больнице г.Москвы.

- 1982 г. — Москва-Лейпциг — совместная научно-исследовательская работа с Клиникой внутренних болезней (профессор Н.Kohler).

- 1982 г. — создание консультативно-диагностического и научно-поликлинического центра при кафедре и ГКБ №15.

- 1983 г. — работы сотрудника кафедры Ю.И. Постнова по исследованию проницаемости мембран эритроцитов для натрия при первичной гипертензии (ГБ и спонтанной гипертензии крыс) и некоторых вторичных гипертензиях.

- 1986 г. по настоящее время — в дни Чернобыльской аварии и после терапевтический корпус из 6 отделений круглосуточно принимал(ет) на лечение ликвидаторов, больных и жителей Брянской области.

- 1986 г. — работы по изучению некоронарогенных заболеваний сердца под руководством профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии №3 РГМУ, Н.И.Щербининой, в Брянской области у ликвидаторов и жителей в зоне Чернобыльской аварии.

- 1986 г. — докторская диссертация А.А. Горбаченкова «Физические тренировки при ишемической болезни сердца».

- 1983-1987 г.г. — В.А.Люсов — декан лечебного факультета РГМУ.

- 1986-1988 гг. — разрабатывались патогенетические и практические схемы оценки дифференцированной физической реабилитации на разных этапах лечения: в стационаре, поликлинике и санатории-профилактории.

- 1981-1990 гг. — создание и выполнение научных и практических республиканских программ для здравоохранения РСФСР по сердечно-сосудистым заболеваниям. Результат — впервые появились позитивные цифры основных показателей сердечно-сосудистых заболеваний.

- 1979-1991 гг. — В.А.Люсов — председатель научного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям МЗ РСФСР.

- 1981-1991 гг. — В.А.Люсов — председатель Всесоюзной Проблемной комиссии АМН СССР «Патология гемостаза».

- 1987-1991 гг. — В.А.Люсов — Главный терапевт IV ГУ МЗ РСФСР.

- 1987-1991 гг. В.А.Люсов — Академик РАЕН, Академик Лазерной Академии Наук, член Европейского и Всемирного общества кардиологов, автор 12 патентов на изобретения, Заслуженный деятель науки РСФСР.

- 1991 г. — В.А.Люсов — Лауреат Государственной Премии РСФСР.

- 1991 г. — создание Всероссийского Научного Общества Кардиологов (ВНОК) (IV Съезд, г. Пенза).

- В.А.Люсов — почетный житель села Верхнее Гаквари (Дагестан). Принят на общем собрании жителей.

- 1979-1994 гг. — В.А.Люсов — Главный кардиолог России.

- 1991-1996 гг. — изучение проблемы гипертрофической кардиомиопатии. Итогом этих работ явилась докторская диссертация Н.И. Щербининой — практически все о патогенезе и лечении этого заболевания сердца.

- 1996 г. — основан «Российский кардиологический журнал», —рецензируемый журнал ВАК, бесценным главным редактором которого является проф. В.А. Люсов.

- 1996 г. — организация и проведение V Всероссийского Съезда Кардиологов (г.Челябинск).

- 1996 г. — организация и внедрение проведенных многоцентровых клинических исследований на базе кафедры в ГКБ №15.

- 1998 г. — создание Некоммерческого Благотворительного Фонда «Сердце России». В.А.Люсов — первый вице-президент, в настоящее время — президент НБ Фонда «Сердце России».

- 1998 г. — Проведение первой Всероссийской Ассамблеи Кардиологов с международным участием (1998 г. — Саратов).

- 1998 г. — по настоящее время — организация и

проведение ежегодных Всероссийских кардиологических конференций.

- 1991-1999 г.г. — В.А.Люсов — первый Президент Всероссийского Научного Общества Кардиологов, с 1999 г. — Почетный Президент ВНОК.

- 1999 г. — актовая речь в Университете — «Инфаркт миокарда» (В.А.Люсов).

- 1999 г. — организация и проведение VI Всероссийского Съезда Кардиологов — г. Москва.

- 1999 г. — организация и проведение Европейской Школы Кардиологов по Сердечной недостаточности.

- 2001 г. — организация и проведение Европейской Школы Кардиологов по Ишемии миокарда.

- 2002 г. — В.А.Люсов награжден дипломом Европейского Общества Кардиологов.

- 2004 г. — изучение механизмов патогенеза и вариантов медикаментозного воздействия у больных

с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией (докторская диссертация О.А.Байковой).

- 2005 г. — В.А.Люсов — Почетный Кардиолог России.

- 2006 г. — сотрудники кафедры И.Г. Гордеев и А.Ю.Лебедева и соискатель кафедры Л.Л.Клыков — победители самой престижной номинации «Дух Экспедиции» первого международного трансконтинентального автопробега-соревнования на внедорожниках «Экспедиция-Трофи-2006».

- В разные годы сотрудники кафедры госпитальной терапии работали в различных странах (Италия, Швеция, США, Индия, Шри-Ланка и др.).

- 2006 г. — вручение серебряной медали Американской Ассоциации Кардиологов профессору В.А.Люсову известным мировым кардиологом Е.Браунвальдом.

ПОЗДРАВЛЯЕМ НАШИХ ДОРОГИХ ЮБИЛЯРОВ!

- Соломонову Людмилу Николаевну — с 80-летием!
- Горбаченкова Анатолия Алексеевича — с 70-летием!
- Александрова Андрея Алексеевича — с 60-летием
- Харченко Виктора Ивановича — с 60-летием

**Желаем вам, наши друзья и коллеги, здоровья,
счастья, радости жизни и творчества!!!**

КАФЕДРА