



**Всероссийское
Научное
Общество
Кардиологов**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор **Люсов В.А.**
Зам. гл. редактора **Евсиков Е.М.**
Отв. редактор **Некрасова Л.И.**
Отв. секретарь **Шевченко Н.М.**
Аронов Д.М.
Белоусов Ю.Б.
Бритов А.Н.
Горбаченков А.А.
Гуревич М.А.
Джанашия П.Х.
Задионченко В.С.
Колпаков Е.В.
Оганов Р.Г.
Орлов В.А.
Поздняков Ю.М.
Шабалкин Б.В.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А.А. (Махачкала)
Александровский А.А. (Саранск)
Аникин В.В. (Тверь)
Арлеевский И.П. (Казань)
Бобров В.А. (Киев)
Волкова Э.Г. (Челябинск)
Габинский Я.Л. (Екатеринбург)
Говорин А.В. (Чита)
Довгалецкий П.Я. (Саратов)
Калев О.Ф. (Челябинск)
Кательницкая Л.И. (Ростов-на-Дону)
Либензон Р.Т. (Владивосток)
Лещинский Л.А. (Ижевск)
Медведев О.С. (Москва)
Минаков Э.В. (Воронеж)
Ревитшвили А.Ш. (Москва)
Симоненко В.Б. (Москва)
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 Kosinskas (Вильнюс, Литва)
V. Gabinsky (Атланта, США)
Hans K. Breddin (Франкфурт, Германия)
Roman Serbak (Брно, Чехия)
V. Ruthishaur (Женева, Швейцария)
Sime Mihaton (Загреб, Хорватия)
Тихомир Даскалов (София, Болгария)
Vaclav Serelak (Пльзень, Чехия)

Перевод англ. Вихиревой О.В.

ISSN 1560-4071

Научно-практический медицинский журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

№ 1 (45)

2004

Адрес редакции: 111539, Москва, Вешняковская ул., д. 23, ГКБ № 15
Терапевтический корпус — кафедра терапии. Телефон/факс: (095) 375-12-30,
e-mail: nauka@rinet.ru

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией

Подписной ИНДЕКС каталога Роспечати: 79210 — для индивидуальных подписчиков, **81196** — для предприятий и организаций

Подписные ИНДЕКСЫ Российского медицинского каталога на 2004 г.:
полугодовой для медработников — **КМ2927**, полугодовой для медучреждений — **КМ2928**, годовой для медработников — **КМ3513**, годовой для медучреждений — **КМ3514**

Зарубежная подписка: To enter subscription it is necessary to address to one of the partners of JSC "MK-Periodica" in your country or to JSC "MK-Periodica" directly: Russia, 129110 Moscow; 39, Gilyarovsky Street, tel. +7 (095) 281-91-37; 281-97-63; fax. +7 (095) 281-37-98, 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****CONTENTS****ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ****A BREAKTHROUGH ARTICLE**

- 5** Хрипун А.В., Дюзиков А.А., Шлык С.В.
Особенности течения послеоперационного периода у больных ишемической болезнью сердца, перенесших различные операции по восстановлению коронарного кровотока

- 5** Khripun A.V., Duzhikov A.A., Shlyk S.V.
Post-operative period in coronary heart disease patients after revascularisation procedures

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**ORIGINAL STUDIES**

- 8** Искендеров Б.Г., Люсов В.А., Вакина Т.Н.
Особенности клинического течения ишемической болезни сердца у больных с искусственным водителем ритма и выбор оптимального режима электрокардиостимуляции

- 8** Iskenderov B.G., Lusov V.A., Vakina T.N.
Coronary heart disease clinic in patients with pacemaker, and selection of optimal electrostimulation regimen

- 13** Ибатов А.Д.
Вариабельность ритма сердца при ортопробе и показатели центральной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей артериальной гипертензией

- 13** Ibatov A.D.
Heart rate variability during orthostatic test, and central hemodynamic parameters in coronary heart disease patients with arterial hypertension

- 19** Аникин В.В., Калинин М.Н., Вороня Ю.Л.
Особенности неспецифической резистентности организма у больных ишемической болезнью сердца с экстрасистолией

- 19** Anikin V.V., Kalinkin M.N., Voronaya Yu.L.
Unspecific resistance in patients with coronary heart disease and extrasystolia

- 24** Уметов М.А., Инарокова А.М., Хадзегова С.А., Вок Э.К., Кодзоев З.М.
Метаболические и иммунные аспекты сердечно-сосудистых заболеваний у водителей автотранспорта

- 24** Umetov M.A., Inarokova A.M., Khadzegova S.A., Vok E.K., Kodzoev Z.M.
Methabolic and immune aspects of cardiovascular disease in car drivers

- 28** Новикова И.А., Соловьев А.Г., Сидоров П.И.
Психологические особенности больных с сердечно-сосудистой патологией

- 28** Novikova I.A., Solovjev A.G., Sidorov P.I.
Psychological features in cardiovascular patients

ПЕДИАТРИЯ**PEDIATRICS**

- 33** Малявская С.И., Торопыгина Т.А., Триль В.Е., Терновская В.А.
Особенности спектра липопротеидов у девочек с бессимптомной гиперурикемией

- 33** Maljavskaya S.I., Toropygina T.A., Tril V.E., Ternovskaya V.A.
Lipoprotein profile in girls with asymptomatic hyperuricemia



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- 38** Намсараев Ж.Н., Тхостова Э.Б., Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Абильдинова А.Ж., Глезер М.Г.
Клиническая эффективность и вазопротективное действие препаратов из группы ингибиторов АПФ и бета-адреноблокаторов у больных артериальной гипертонией
- 45** Татарский Б.А.
Протекторный эффект пропafenона при пароксизмальных реципрокных атриовентрикулярных тахикардиях
- 54** Радзевич А.Э., Инчина В.И., Столярова В.В., Коняхин А.Ю.
Коррекция электрической нестабильности миокарда препаратами с антиоксидантной активностью
- 60** Бояринов Г.А., Военнов О.В., Баранов Е.А., Шевцова Н.Ю., Шамелашвили И.Н.
Влияние инфузий хлорида калия с актовегином на кардиогемодинамику и энзимемию в остром периоде инфаркта миокарда у больных с систолической дисфункцией левого желудочка

- 38** Namsaraev Zh.N., Tkhostova E.B., Leonova M.V., Belousov Yu.B., Abildinova A.Zh., Glezer M.G.
Clinical efficacy and vasoprotection of ACE inhibitors and beta-blockers in patients with arterial hypertension
- 45** Tatarsky B.A.
Protective effect of propafenone in paroxysmal reciprocal atrioventricular tachycardia
- 54** Radzevich A.E., Inchina V.I., Stoljarova V.V., Konjakhin A.Yu.
Correction of myocardial electric instability by antioxidant agents
- 60** Bojarinov G.A., Boennov O.V., Baranov E.A., Shevtzova N.Yu., Shamelashvili I.N.
Effect of potassium chloride and actovegin infusions on cardiohemodynamics and enzymemia in acute period of myocardial infarction among patients with left ventricular systolic dysfunction

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

METHODS OF INVESTIGATIONS

- 64** Котельникова Е.В., Гриднев В.И., Довгалецкий П.Я., Беспятов А.Б.
Взаимосвязь персонального риска и коронарного атеросклероза при прогнозировании ишемической болезни сердца
- 70** Шугушев Х.Х., Хадзугов А.Б., Энеева Л.С.
Показатели спектрально-временных карт желудочкового комплекса под влиянием антиангинальной терапии

- 64** Kotelnikova E.V., Gridnev V.I., Dovgalevsky P.Ya., Bespyatov A.B.
Interrelation of individual risk and coronary atherosclerosis in coronary heart disease prognosis
- 70** Shugushev Kh.Kh., Khadzugov A.B., Eneeva L.S.
Spectral temporal mapping parameters of ventricular complex during antianginal therapy

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

- 73** Джанашия П.Х., Селиванова Г.Б.
Артериальная гипертензия при тиреотоксикозе: вопросы нейрогуморальной активации, гемодинамических и метаболических изменений

- 73** Dzhanashija P.Kh., Selivanova G.B.
Arterial hypertension in thyrotoxicosis: neuro-humoral regulation, hemodynamic and metabolic changes



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

- 80** Аракелянц А.А. , Горохова С.Г.
Поражение сердца при сахарном диабете
- 87** Клеменов А.В.
Внекардиальные проявления дисплазии
соединительной ткани при пролапсе
митрального клапана

- 80** Arakeljantz A.A., Gorokhova S.G.
Heart pathology in diabetes mellitus
- 87** Klemenov A.V.
Extracardiac manifestations of connective tissue
dysplasia in mitral valve prolapse

ЮБИЛЕИ

JUBILEES

АНАТОЛИЙ НИКОЛАЕВИЧ БРИТОВ

ANATOLY NIKOLAEVICH BRITOV

ИНФОРМАЦИЯ

INFORMATION

Кардиология-2004, пресс-релиз

О Российском национальном конгрессе кардиологов, 12-14 октября 2004 г., Томск

О Третьем съезде кардиологов Южного федерального округа, 26-27 апреля 2004 г., Ростов-на-Дону

К сведению авторов

Читайте архив нашего журнала в сети Интернет на медицинском сервере MEDI.RU
<http://medi.ru/card>

Издатель: ООО «Силиция-Полиграф»

Адрес издательства: 115478, Москва, а/я 509, тел. (095) 323-53-88; факс. (095) 324-22-34, e-mail: nauka@rinet.ru

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПЕРЕНЕСШИХ РАЗЛИЧНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПО ВОССТАНОВЛЕНИЮ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА

Хрипун А.В.¹, Дюжиков А.А.¹, Шлык С.В.²

Ростовский центр кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии¹, Ростовский государственный медицинский университет²

В начале 21 века сердечно-сосудистые заболевания продолжают занимать лидирующее место в структуре смертности населения индустриально развитых стран мира. В то же время, тенденции смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в разных странах различны. Так, в Западной Европе, США, Канаде, за последние 20-30 лет отмечалось стабильное снижение смертности от ССЗ, в то время как в странах Центральной и Восточной Европы эти показатели повышались [7]. Не является исключением и Россия: в 2002 году у 55,9% умерших причиной смерти были ССЗ [8]; при этом, более чем в 90% случаев смерть от сердечно-сосудистых заболеваний была обусловлена ишемической болезнью сердца и мозговым инсультом [6].

В настоящее время в нашей стране, наряду с медикаментозным лечением, стало широко использоваться хирургическое лечение ишемической болезни сердца (ИБС). Основными операциями прямой реваскуляризации миокарда являются аортокоронарное шунтирование (АКШ) с использованием искусственного кровообращения (ИК), а также минимально-инвазивное коронарное шунтирование (МИКШ) [2, 3]. Эффективность хирургического лечения ИБС, по сравнению с медикаментозной терапией, не вызывает сомнения. Так, при мета-анализе 7 рандомизированных и контролируемых исследований (S. Yusuf и соавт.), установлено, что летальность в течение 5 лет у больных, перенесших АКШ, в 1,5 раза ниже, чем у пациентов с медикаментозной терапией [5].

Целью данной работы был анализ течения позднего послеоперационного периода у больных ИБС, перенесших операцию АКШ с ИК и МИКШ, при этом не оценивали в динамике функциональную состоятельность шунтов и не сопоставляли ранний послеоперационный период, так как объем операций и использование ИК при АКШ делают это сравнение неправомерным [2]. Задача состояла в оценке состояния больных при выписке из стационара, когда оно должно быть сопоставимо.

Материалы и методы

Нами проанализированы результаты хирургического лечения 182 больных с ИБС, прооперированных в Ростовском центре кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии с 1997 по 2002 год. Для исследования были выбраны 33 пары больных, сопоставимых по возрасту, полу, функциональному классу ИБС, характеру поражения коронарного русла, но прооперированные различными методами: 1 группа – больные с МИКШ коронарных артерий и 2 группа – больные с АКШ с ИК.

Средний возраст больных 1 группы составил $55,7 \pm 1,7$ лет, а 2 группы – $54,9 \pm 1,2$ лет. Функциональный класс стенокардии, который наблюдался у больных 1 и 2 группы, был сопоставим – $3,2 \pm 0,11$ и $3,3 \pm 0,12$, соответственно. Функциональный класс сердечной недостаточности в обеих группах также не отличался и соответствовал $2,6 \pm 0,7$ и $2,6 \pm 0,4$. Наличие инфаркта миокарда в анамнезе наблюдалось у больных 1 группы в 67% случаев, а во 2 группе в – 73%. Артериальная гипертензия отмечалась в 33% случаев в каждой группе. Группы также были сопоставимы по длительности течения ИБС – $2,21 \pm 1,4$ в 1 группе и $3,8 \pm 1,2$ – во второй.

Программа обследования каждого пациента до и после операции, а также при выписке из стационара, включала клиническую оценку состояния больного, согласно разработанной карте динамического наблюдения. При оценке клинической картины обращали внимание на такие показатели, как количество приступов стенокардии в сутки, количество таблеток нитроглицерина в сутки. По оригинальной 4-балльной шкале больными субъективно оценивались: интенсивность болевого синдрома, общее самочувствие, а также наличие одышки, отеков и других признаков сердечной слабости [10].

Кроме того, проводили регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, велоэргометрию (ВЭМ), эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) и селективную полипозиционную коронарную ангиографию (КАГ) по общепринятому

Таблица 1

**Сравнительный анализ некоторых клинико-функциональных параметров
до и после операции у больных с МИКШ и АКШ с ИК**

Клинико-функциональные показатели		МИКШ (1 группа)	АКШ с ИК (2 группа)
Число больных (n)		33	33
Суммарное поражение коронарных артерий (СПКА)		102,5±6,6	105,5±6,7
Количество шунтов		1,3±0,2	2,6±0,3 ■
Гемодинамически значимые поражения:	1 КА	21,2%	12,1%
	2 КА	33,3%	24,2%
	3 КА	39,4%	42,4%
	4 и более КА	6,1%	21,2%
Общее самочувствие	(до операции)	3,5±0,17	3,64±0,15
	(после операции)	2,4±0,16 *	1,9±0,25 *
Количество приступов в сутки	(до операции)	5±1,4	8,78±3,9
	(после операции)	1,2±0,57 *	0,38±0,26 *
Количество таблеток в сутки	(до операции)	7,9±3	23,8±9,9
	(после операции)	1,7±0,7 *	0,38±0,26 * ■
Интенсивность болевого синдрома	(до операции)	3,27±0,19	3,55±0,21
	(после операции)	2,1±0,31 *	1,7±0,15 *
Одышка	(до операции)	2,8±0,26	3,09±0,37
	(после операции)	2±0,39	1,3±0,26 *
Отеки	(до операции)	1,64±0,43	1,73±0,45
	(после операции)	1,3±0,4	1,6±0,37
ФВ	(до операции)	52,6±2,13%	48,5±2%
	(после операции)	60±2,4% *	53,7±2,5%
Длительность нахождения в отделении реанимации		4±1,13	4,9±1,16
Длительность нахождения в стационаре		32,8±2,7	51,8±4,3 ■

Примечания: * - $p < 0,05$ между показателями в группе до и после хирургического лечения ИБС;

■ - $p < 0,05$ между показателями анализируемых групп (МИКШ и АКШ с ИК).

методу M.Judkins. Суммарное поражение коронарных артерий (СПКА) определяли по классической методике Ю.С.Петросяна и Д.Г.Иоселиани [9].

Результаты и обсуждение

При селективной КАГ у всех больных были выявлены гемодинамически значимые атеросклеротические повреждения (стенозы или окклюзии) основных КА и их ветвей. При сравнении СПКА обе группы были сопоставимы (табл.1). Однако при оценке количества КА с гемодинамически значимыми поражениями, было выявлено, что в 1 группе больных однососудистое и двухсосудистое поражение КА наблюдалось чаще, чем во второй группе. Поражение трех сосудов и более чаще встречалось во 2 группе, чем в первой. Именно исходя из такого соотношения пораженных КА и была выбрана тактика хирургического лечения, и в итоге больным 2 группы было наложено коронарных шунтов в 2 раза больше, чем больным 1 группы ($p < 0,02$).

Объем операции определил характер течения раннего и позднего послеоперационного периода. Длительность операции в 1 группе больных составила, в среднем, $3,3 \pm 0,47$ часа, во второй – $4,5 \pm 1,16$ часа. Больные после МИКШ находились в реанимационном отделении $4 \pm 1,13$ дня, а после АКШ $5 \pm 1,16$ дней. Длительность лечения в стационаре у больных с АКШ была дос-

товерно выше (в 1,6 раза, $p < 0,05$), чем с МИКШ. Послеоперационная летальность у больных 2 группы была в 3,3 раза больше, чем в 1 группе.

Таким образом, стационарная реабилитация больных, перенесших АКШ, была более длительной и протекала тяжелее, чем у больных после МИКШ.

Несмотря на приведенные различия, при выписке из стационара в обеих группах больных отмечалось статистически значимое изменение основных клинических показателей: улучшалось общее самочувствие, снижалось число приступов стенокардии, их интенсивность, уменьшилось среднесуточное количество таблеток нитроглицерина, необходимых для купирования приступов в течение суток.

При этом, уменьшение числа таблеток нитроглицерина, необходимых для купирования приступов стенокардии в течение суток, было более выражено у пациентов, перенесших АКШ ($p < 0,05$). Кроме того, лишь у больных 2 группы в среднем через 50 суток после операции отмечалось статистически достоверное снижение интенсивности одышки.

В то же время, у больных АКШ имело место улучшение субъективного статуса в конце госпитального периода, не всегда сопровождающееся статистически достоверным изменением объективных показателей. У больных после МИКШ, напротив, имело место повы-

шение фракции выброса ($p < 0,05$), снижение конечного диастолического размера левого желудочка на ЭхоКГ. По данным литературы, у больных с АКШ изменение гемодинамических параметров происходит медленнее и достигает оптимального уровня несколько позже, чем у больных с операциями без ИК [1, 4]. Кроме того, при оценке качества жизни после операции МИКШ отмечено, что оно было выше, чем у больных, перенесших АКШ.

Таким образом, техническая сложность проведения операции АКШ, воздействие экстракорпорального кровообращения на организм [3], высокий риск возможных интра- или ранних послеоперационных осложнений, высокая послеоперационная летальность (относительно МИКШ), длительное нахождение больного в стационаре, свидетельствуют о том, что течение послеоперационного периода у больных с АКШ практически всегда протекает сложнее, чем у больных с МИКШ.

Литература

1. Абдуллаев Р.Я. Клиническая эхокардиография при ИБС. Харьков «Факт» 2000г. -239с.
2. Белов Д.Ю. Белов Ю.В. Минимально-инвазивное коронарное шунтирование. //Кардиология.- 1998. №7- С.54-60.
3. Бокерия Л.А., Беришвили И.И., Сигаев И.Ю. Реваскуляризация миокарда: меняющиеся подходы и пути развития // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия -1999. №6-С.102-111.
4. Константинов Б.А., Белов Ю.В. , Каптюхин И.Н., Отдаленные результаты хирургического лечения больных ИБС с низкой сократительной функцией миокарда левого желудочка // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2000- №5 -С.8-10.
5. Коронарное шунтирование. Рекомендации Американской Ассоциации Сердца и Американского Кардиологического Колледжа// Красноярск. 2000-«Платина» -200 с.
6. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболе-

Выводы

1. Использование АКШ с ИК для реваскуляризации коронарного русла у больных ИБС, целесообразно лишь при множественном поражении коронарных артерий, в остальных случаях необходимо использовать операции МИКШ.

2. Учитывая динамику клинической картины, длительность нахождения больных после АКШ в кардиохирургическом отделении и/или кардиологическом отделении интенсивной терапии может быть сокращено на 1/4-1/5 времени.

3. Все больные после хирургического лечения ИБС, несмотря на удовлетворительное клиническое состояние при выписке из стационара, нуждаются в реабилитации в условиях специализированного реабилитационного отделения (санатория) по индивидуальной программе.

7. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Проблемы сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможности их решения // Российский кардиологический журнал 2000 - №4 - С. 7-11.
8. Основные показатели здоровья и здравоохранения РФ (статистические материалы) // Москва-2003год.-30с.
9. Петросян Ю.С., Иоселиани Д.Г // Кардиология. 1976.-№12.-С. 41-46.
10. Хрипун А.В., Дюжиков А.А., Шлык С.В. К оценке коронарного кровотока у больных с ишемической болезнью сердца // Материалы I съезда терапевтов Юга России. Ростов-на-Дону. 2000-С.245-246.

Поступила 26/02-2003

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ИСКУССТВЕННЫМ ВОДИТЕЛЕМ РИТМА И ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО РЕЖИМА ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ

Искендеров Б.Г., Люсов В.А.*, Вакина Т.Н.

Пензенский институт усовершенствования врачей, Пенза; Российский государственный медицинский университет*, Москва

Резюме

Обследовано 154 больных с искусственным водителем ритма (ИВР), страдающих ИБС со стенокардией напряжения II-IV функционального класса, у которых изучено влияние электрокардиостимуляции (ЭКС) на клиническое течение заболевания.

У 72 (46,8%) больных (1-я группа) улучшилась симптоматика заболевания: уменьшилось количество приступов стенокардии, увеличилась толерантность к физическим нагрузкам, сократилось количество и дозы применяемых антиангинальных препаратов. У 30 (19,5%) больных (2-я группа), наоборот, участились приступы болей, изменились характер, локализация и продолжительность их, а также реакция на прием нитроглицерина. Это обусловлено электростимуляционным учащением частоты сердечных сокращений в 1,5-2 раза, повышающим потребность миокарда в кислороде, а также психокардиальным синдромом. У 52 (33,8%) больных (3-я группа) на фоне ЭКС существенных изменений в характере ангинозного приступа не наблюдалось.

Показано, что для оптимизации коронарного резерва необходимо перепрограммирование частоты электроимпульсов, которое зависит от функционального класса стенокардии и хронической сердечной недостаточности, а также от режима ЭКС. В частности, при низком коронарном резерве оптимальная частота составляет 55-65 имп/мин, а при наличии застойной сердечной недостаточности - 75-85 имп/мин.

Ключевые слова: искусственный водитель ритма, ишемическая болезнь сердца, электрокардиостимуляция, стенокардия напряжения.

Создание универсальных искусственных водителей ритма (ИВР) сердца, максимально удовлетворяющих физиологические потребности кардиореспираторной системы, значительно расширило показания к терапевтической электрокардиостимуляции — ЭКС [5]. Показано благоприятное влияние имплантации ИВР при хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии и т.д. [6, 10]. Однако, выживаемость больных во многом зависит от течения основного заболевания, приведшего к нарушениям сердечного ритма, и это требует проведения дифференцированных лечебно-профилактических мероприятий, влияющих на качество жизни и прогноз.

Известно, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) является этиологическим фактором нарушений ритма и проводимости у 64-87% больных, нуждающихся в имплантации ИВР [1, 2]. Нередко показаниями к имплантации ИВР являются атриовентрикулярные блокады, осложняющие течение острого инфаркта миокарда. С учетом этих обстоятельств и преимущественно пожилого возраста больные с ИВР составляют группу высокого риска развития острого коронарного синдрома.

Целью исследования явилось изучение влияния имплантации ИВР на клиническое течение ИБС с приступами стабильной стенокардии напряжения и выбор оптимального режима электрокардиостимуляции для повышения коронарно-миокардиального резерва.

Материал и методы

Обследовано 154 больных (83 женщины и 71 мужчина) в возрасте от 42 до 73 лет (средний возраст — $61,3 \pm 4,5$ года) с ИВР. Из них у 67 (43,5%) больных диагностирован II функциональный класс (ФК) стенокардии напряжения, у 59 (38,3%) больных — III ФК и у 28 (18,2%) — IV ФК, в том числе 63 (40,9%) больных в прошлом перенесли острый инфаркт миокарда. Больным имплантировались мультипрограммируемые кардиостимуляторы с эндокардиальными электродами в предсердную или желудочковую позицию. ЭКС проводилась в режимах «R-запрещаемой стимуляции желудочков» (VVI) и «R-запрещаемой стимуляции предсердий» (AAI).

С учетом влияния имплантации ИВР со стандартной частотой электроимпульсов, равной 70 имп/мин, на клинические проявления ИБС, больные были разделены на 3 группы.

В 1-й группе (72 больных) отмечено улучшение клинической картины: уменьшилось количество приступов стенокардии и увеличилась толерантность к физическим нагрузкам, сократилось количество и дозы применяемых антиангинальных препаратов. Основными факторами положительного эффекта ЭКС являлось снижение и/или нормализация исходно повышенного АД, а также улучшение показателей центральной гемодинамики и регресс признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Во 2-й группе (30 больных), наоборот, наблюдалось ухудшение клинических проявлений ИБС: учащение болевого приступа, изменение характера, локализации и продолжительности болей, а также реакции на прием нитроглицерина. Боли стали беспокоить в покое и в ночное время. В этой группе относительно чаще диагностировался синдром «кардиостимулятора», а также отмечались психопатологические реакции на имплантацию ИВР. Суточное мониторирование ЭКГ показало, что боли в прекардиальной области возникают, как правило, при включении ИВР, и нередко сопровождаются аритмией в результате интермиттирующей ЭКС (психокардиальный симптомокомплекс). Причинами ухудшения клинического статуса являются постоянное беспокойство больного о возможном отказе ИВР, болезненное восприятие импульсов от аппарата, а также электростимуляционное учащение частоты сердечных сокращений в 1,5-2 раза, повышающее потребность миокарда в кислороде, поскольку некоторые больные в течение длительного времени привыкают к редкому сердечному ритму. В 3-й группе (52 больных) в связи с имплантацией ИВР существенных изменений в характере ангинозного приступа не наблюдалось.

Для подбора оптимальной частоты ЭКС у больных изучали коронарно-миокардиальный резерв с помощью нагрузочной эхокардиографии. Нагрузочный тест заключался в учащении частоты электроимпульсов с помощью программатора, начиная со 100 имп/мин до порогового уровня, максимально до 150 имп/мин с дискретным значением 10 имп/мин [1, 3]. На каждой ступени частотного диапазона после двухминутной ЭКС изучали нарушения локальной сократимости (НЛС) левого желудочка как маркера коронарной ишемии миокарда [7, 12] и показатели кардиогемодинамики. При определении НЛС использовали 3-балльную систему (гипокинезия-1, дискинезия-2, акинезия-3), и левый желудочек был представлен 16-ю сегментами. Выраженность НЛС оценивали количественно путем вычисления индекса НЛС.

ЭхоКГ проводили в режиме М - и доплер-эхокардиографии на аппарате Sonos-100 CF (фирма «Hewlett Packard», США). Вычисляли показатели

кардиогемодинамики: сердечный и ударный индексы (СИ, УИ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), среднее артериальное давление (АДср.), конечный диастолический и конечный систолический объемы (КДО, КСО), фракцию выброса (ФВ), скорость циркулярного укорочения волокон миокарда (V_{cf}), «двойное произведение» (ДП), коронарно-миокардиальный показатель (КМП) и конечное диастолическое давление в левом желудочке (КДДлж). В каждом случае определяли частотный порог индуцирования ишемии (ЧПИИ) миокарда. Критериями индуцированной ишемии миокарда являлись: появление зон НЛС и/или увеличение индекса НЛС; возникновение частой желудочковой экстрасистолии, как маркера ишемии миокарда; повышение КДДлж; снижение КМП; падение СИ, несмотря на учащение сердечного ритма и повышение ОПСС; возникновение ангинозного приступа [3]. У больных с ААИ-стимуляцией ЧПИИ определяли также по развитию ишемических смещений сегмента ST и зубца Т и/или преходящей блокады ножек пучка Гиса.

Для количественной оценки тяжести ХСН в сравниваемых группах нами использована балльная шкала. При этом I функциональный класс (ФК), по классификации NYHA, обозначен 1 баллом; II ФК — двумя баллами; III ФК — тремя баллами и IV ФК — 4 баллами.

Результаты обработаны статистически с использованием t-критерия Стьюдента для непарных величин. Использовали компьютерную программу STATISTICA V. 5,0. Показатели представлены как $M \pm m$. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При сравнительном анализе выявлено, что в 1-й группе удельный вес больных, перенесших инфаркт миокарда и имевших стенокардию напряжения III–IV ФК, значительно меньше, чем в остальных группах (табл. 1). В частности, в 1-й группе больные с постинфарктным кардиосклерозом составили 26,4%, во 2-й группе — 80,0% и в 3-й группе — 38,5%.

Изучение структурного состава больных в группах показало, что удельный вес больных с соответствующим функциональным классом стенокардии напряжения отличается несущественно. Однако, с учетом динамики клинической симптоматики ИБС, различия между группами были значительными. Так, из 67 больных со стенокардией напряжения II ФК, в 1-й группе оказались 39 (58,2%) больных, то есть в 3 раза больше, чем во 2-й группе (13 больных; 19,4%). Из этого следует, что положительная динамика клинической симптоматики ИБС после имплантации ИВР во многом определяется благоприятным исходным состоянием.

Таблица 1

Сравнительная клиническая характеристика больных с искусственным водителем ритма сердца, страдающих ИБС со стенокардией напряжения

№	Показатели	Сравниваемые группы больных			Всего, (n)
		1-я группа, (n = 72)	2-я группа, (n = 30)	3-я группа, (n = 52)	
1.	Возраст больных, годы (M±m)	59,0±3,9	62,1±4,2	61,8±4,3	61,3±4,5
2.	Пол: мужчины/женщины	32/40	14/16	25/27	71/83
3.	Стенокардия напряжения:				
	II ФК	39 (54,2%)	13 (43,3%)	15 (28,8%)	67 (43,5%)
	III ФК	25 (34,7%)	12 (40,0%)	22 (42,3%)	59 (38,3%)
	IV ФК	8 (11,1%)	5 (16,7%)	15 (19,9%)	28 (18,2%)
4.	Перенесенный инфаркт миокарда	19 (26,4%)	24 (80,0%)	20 (38,5%)	63 (40,9%)
5.	Атриовентрикулярная блокада II-III ст.	18 (25,0%)	13 (43,3%)	42 (80,8%)	73
6.	Синдром слабости синусового узла	54 (75,0%)	17 (56,7%)	10 (19,2%)	81
7.	Режим ЭКС:				
	VVI-стимуляция	19 (26,4%)	26 (86,7%)	40 (76,9%)	85
	AAI-стимуляция	53 (73,6%)	4 (13,3%)	12 (23,1%)	69
8.	Частота синдрома «кардиостимулятора»	17 (23,6%)	19 (63,3%)	22 (42,3%)	58
9.	Хроническая сердечная недостаточность, баллы (M±m)	1,77±0,12	2,43±0,15	2,09±0,13	2,08±0,12
10.	Артериальная гипертония, %	26,4%	23,3%	42,3%	48

Послеоперационная динамика у больных со стенокардией IV ФК показала, что у 53,5% больных клинические проявления заболевания практически не изменились (3-я группа), у 17,9% отмечалось ухудшение (2-я группа) и у 28,6% наблюдалось, наоборот, улучшение клинической симптоматики (1-я группа). Это означает, что при тяжелой стенокардии напряжения имплантация ИВР на дальнейшее течение болезни существенного влияния не оказывает.

Характер влияния имплантации ИВР на клиническое течение ИБС, кроме функционального класса стенокардии, зависит от гемодинамического эффекта режимов электростимуляции, выраженности ХСН и наличия артериальной гипертонии. Ухудшение клинического статуса, в основном, имело место при компенсированной ХСН и VVI-стимуляции. Также показано, что в 1-й группе преобладают случаи физиологической AAI-стимуляции (73,6%), а во 2-й и 3-й группах, наоборот, удельный вес VVI-стимуляции выше (86,7 и 76,9%, соответственно).

Сравнительное изучение гемодинамических показателей выявило, что в 1-й группе показатели сократительной и насосной функций сердца выгодно отличались от таковых в остальных группах. В частности, в 1-й группе отсутствовали случаи застойной ХСН (III-IV ФК), уменьшение УИ после ЭКС компенсируется за счет учащения частоты сердечного ритма, и поэтому снижения СИ не происходит. При этом также отмечается уменьшение пред- (снижение КДО и КСО) и постнагрузки (снижение системного АД), что приводит к уменьшению внешней работы левого желудочка и снижению потребности миокарда в кислороде. Во 2-й группе пос-

ле начала ЭКС наблюдается, наоборот, ухудшение показателей кардиогемодинамики. Это вызвано негативными гемодинамическими эффектами VVI-стимуляции, особенно осложненной вентрикулоатриальным проведением: отсутствием АВ-синхронизации и гемодинамического вклада систолы предсердий, патологическим межжелудочковым асинхронизмом, диастолической дисфункцией желудочков, атриовентрикулярной клапанной регургитацией крови [8, 11].

Следует отметить, что во 2-й группе преобладали больные с VVI-стимуляцией, оперированные по поводу синдрома слабости синусового узла. Поэтому синдром «кардиостимулятора», характеризующийся выраженным падением систолического АД (более 30% от исходного уровня), прогрессированием ХСН и снижением толерантности к физической нагрузке [9], диагностировался в 2-3 раза чаще, чем в других группах (табл. 1). Возможно, ухудшение клинических проявлений ИБС после имплантации ИВР объясняется эффектом синдрома «кардиостимулятора».

Изучение коронарно-миокардиального резерва показало, что частотный порог индуцирования ишемии миокарда зависит от режима стимуляции, ФК стенокардии напряжения и ХСН. Так, при VVI-стимуляции и ХСН III-IV ФК оптимальная частота ЭКС составила 75-85 имп/мин и в среднем – 79,4±1,7 имп/мин. При AAI-стимуляции и ХСН I-II ФК оптимальная частота ЭКС у разных больных колебалась от 55 до 65 имп/мин и в среднем составила 60,3±1,4 имп/мин.

Величина КМП позволяет судить о преоблада-

Таблица 2

Результаты нагрузочной эхокардиографии в зависимости от частотного порога индуцирования ишемии миокарда при программируемой электрокардиостимуляции ($M \pm m$)

Показатель	Частотный порог индуцирования ишемии миокарда, имп/мин				
	100 (n = 23)	110 (n = 35)	120 (n = 54)	130 (n = 27)	140 (n = 15)
СИ, л/мин·м ⁻²	2,76±0,11	2,81±0,09	2,84±0,13	2,95±0,15	3,12±0,14
	2,41±0,07*	2,60±0,10	2,65±0,12	2,56±0,11	2,84±0,13
ОПСС, дин·с·см ⁻⁵	1835,2±59,6	1796,3±56,9	1890,1±68,5	1644,0±61,3	1520,5±49,6
	2276,2±78,5**	1923,0±80,3*	2068,1±84,4*	1785,2±71,0	1608,9±59,3
ФВ, %	39,8±2,6	41,7±2,9	44,5±2,2	46,0±2,4	51,3±2,8
	28,7±2,1**	29,6±2,0**	32,0±1,9**	30,9±1,8**	28,4±1,5***
КДДлж, мм рт.ст.	16,4±0,5	14,9±0,4	14,3±0,6	12,0±0,4	10,1±0,4
	20,2±0,7*	18,1±0,5*	17,2±0,7*	16,4±0,6*	16,3±0,5**
ДП, усл. ед.	91,4±4,4	89,5±3,5	92,7±4,6	88,1±4,2	91,8±4,0
	140,2±5,3**	149,0±4,9**	168,4±6,8***	187,6±7,5***	196,0±8,3***
КМП, усл. ед.	25,1±1,7	35,6±2,0	41,5±2,3	28,9±1,4	23,3±1,5
Индекс НЛС	6,5±2,4 10,2±3,5**	6,3±3,1 9,4±4,0**	4,2±2,2 6,7±3,5**	2,4±1,3 4,1±2,4*	1,8±0,9 2,4±1,6

Примечание: в верхней строке для каждого показателя указана величина до проведения нагрузочного теста, в нижней строке – после теста; звездочками обозначена достоверность различий показателей до и после нагрузочного теста: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ и *** - $p < 0,001$.

нии коронарной или миокардиальной недостаточности [4]. Показано, что по мере увеличения частотного порога индуцирования ишемии миокарда величина КМП растет, что означает достаточно высокий коронарный резерв. Также при одинаковом частотном пороге индуцирования ишемии миокардиальный резерв высок, если величина КМП преобладает. Однако, при сбалансированной миокардиальной и коронарной недостаточности, независимо от их выраженности, КМП имеет относительно низкие показатели (табл. 2). Кроме того, между оптимальной частотой ЭКС и частотным порогом индуцирования ишемии миокарда выявлена обратная корреляционная связь, иными словами — при выраженной коронарной недостаточности (III-IV ФК) оптимальная частота ЭКС меньше, чем при достаточном коронарном резерве (I-II ФК). У большинства больных со стенокардией напряжения III-IV ФК оптимальная частота оказалась ниже стандартной и составила 60-65 имп/мин. Показано, что урежение частоты электроимпульсов до 55-50 имп/мин у больных, перенесших инфаркт миокарда и страдающих тяжелой стенокардией, имитирует эффект бета-адреноблокады и снижает потребность миокарда в кислороде [2, 5].

Также выявлено, что по мере нарастания выраженности ХСН увеличивается оптимальная частота ЭКС. Так, если при I-II ФК оптимальная частота электроимпульсов составляет 55-65 имп/мин (в

среднем — 61,3±1,7 имп/мин), то при III-IV ФК — 75-85 имп/мин (в среднем — 79,2±3,2 имп/мин).

Д.Ф.Егоров и соавт. [2] при выборе оптимальной частоты ЭКС у больных со стенокардией напряжения учитывали характер нарушения ритма сердца. Так, критериями выбора оптимальной частоты ЭКС при полной атриовентрикулярной блокаде являются величина пороговой частоты стенокардии и выраженность ХСН, а при синдроме слабости синусового узла — максимальное сохранение собственного ритма. По мнению авторов, при стенокардии напряжения III-IV ФК для выбора оптимальной частоты ЭКС предпочтение отдается показателям центральной гемодинамики, а при II ФК — пороговой частоте стенокардии.

Резюмируя изложенное выше, можно констатировать, что имплантация ИВР может улучшить или усугубить клинические проявления ишемической болезни сердца — в частности, повлиять на частоту и интенсивность ангинозного приступа. С учетом коронарно-миокардиального резерва, режима электростимуляции, характера нарушений ритма и проводимости сердца, а также психологического статуса пациентов, требуется выбор оптимальных параметров электроимпульсов (изменение частоты и/или амплитуды их). При сохранной насосной функции сердца оптимальная частота электроимпульсов, по мере утяжеления функционального класса стенокардии напряжения, уменьшается.

Литература

1. Волков Г.В., Осипов М.А., Башинский С.Е. и др. Способ диагностики ишемии миокарда у больных с имплантированным программируемым электрокардиостимулятором //Вестн. аритмологии. - 1993. - №1. - с. 47-50.
2. Егоров Д.Ф., Нестерко О.А., Подлесов А.М. и др. Применение мультипрограммируемых электрокардиостимуляторов для лечения брадикардий у больных ишемической болезнью сердца //Врач. дело. - 1990. - № 11. - с. 30-33.
3. Искендеров Б.Г., Степкин В.А. Определение коронарно-миокардиального резерва методом нагрузочной эхокардиографии у больных с программируемым кардиостимулятором //Тер. архив. - 2000. - № 4. - с. 24-27.
4. Куимов А.Д., Хомякова Л.И. Определение коронарного и миокардиального резервов у больных инфарктом миокарда с помощью чреспищеводной электростимуляции сердца //Кардиология. - 1995. - № 3. - с. 20-23.
5. Новые перспективы в электрокардиостимуляции/Под ред. Мюжика Ж., Егорова Д., Барольд С. - СПб., 1995.
6. Татарченко И.П., Искендеров Б.Г. Особенности течения артериальной гипертензии у больных с брадикардией после имплантации искусственного водителя ритма сердца //Кардиология. - 1995. - № 8. - с. 33-37.
7. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. - М., 1993.
8. Baig M., Perrins E. The hemodynamics of cardiac pacing: clinical and physiological aspects //Prog. Cardiovasc. Dis. - 1991. - N 33. - p. 283-290.
9. Ellenbogen K.A., Thames M.D., Mohanty P.K. et al. New insights into pacemaker syndrome gained from hemodynamic, humoral and vascular responses during ventriculo-atrial pacing //Am. J. Cardiol. - 1990. - N 65. - p. 53-57.
10. Fananapazir L., Cannon R.O., Tripodi D. et al. Impact of dual-chamber permanent pacing in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy with symptoms refractory to verapamil and beta-adrenergic blocker therapy //Circulation. - 1992. - N 85. - p. 2149-2161.
11. Hammil W., Fyfe D., Gillette P. et al. Comparison of cardiac output and exercise performance during atrial synchronized and ventricular pacing //PACE. - 1991. - N 14. - p. 60-63.
12. Iliceto S., Papa S., D'Ambrosio G. et al. Predication of the extent of coronary artery disease with the evaluation of left ventricular wall motion abnormalities during atrial pacing. A cross-sectional echocardiographic study // Int. J. Cardiol. - 1990. - N 28. - p. 95-103.

Abstract

One hundred fifty-four patients with artificial pacemaker (APM) and diagnosed CHD with effort angina, functional class II-IV, were included into the trial. The influence of electrocardiostimulation (ECS) on CHD clinic was surveyed.

The symptoms had improved in 72 (46,8%) patients (Group 1), with decreased frequency of anginal episodes, quantity and doses of antianginal drugs taken, and increased exercise capacity. The opposite was observed in another 30 (19.5%) patients (Group 2), with more frequent anginal episodes, changed pain type, localisation and duration, and modified reaction to nitroglycerin. It was explained by electrostimulation associated with 1.5-2-fold increase in heart rate, raising myocardial O₂ demand, as well as by psychocardial syndrome. In remained 52 patients (33.8%) (Group 3), the character of anginal episodes did not react to ECS.

Coronary reserve optimisation requires the flexible programming of electroimpulse frequency, according to angina and/or chronic heart failure functional class, and to ECS regimen. In particular, for patients with low coronary reserve, the frequency of 55-56 impulses per min is optimal, and individuals with congestive heart failure need 75-85 impulses per min.

Keywords: artificial pacemaker, coronary heart disease, electrocardiostimulation, effort angina.

Поступила 8/05-2003

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА ПРИ ОРТОПРОБЕ И ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Ибатов А.Д.

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Резюме

В работе изучена особенность вегетативной регуляции и центральной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей артериальной гипертензией. Обследовано 107 больных ИБС. У больных исследованы кардиоваскулярные тесты, вариабельность сердечного ритма и показатели центральной гемодинамики методом интегральной реографии в покое и при ортопробе. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия сопутствующей артериальной гипертензии. Установлено, что пациенты с ишемической болезнью сердца и сопутствующей артериальной гипертензией, по сравнению с больными без таковой, отличаются более низкой вариабельностью сердечного ритма, исходно более высоким удельным периферическим сопротивлением и реакцией на ортопробу в виде выраженного снижения активности парасимпатического и умеренного снижения активности симпатического отдела ВНС с умеренным снижением систолического артериального давления и незначительным повышением удельного периферического сопротивления. Выявленные особенности изменений вегетативной регуляции и гемодинамики при ортопробе у больных ишемической болезнью сердца с артериальной гипертензией, возможно, могут влиять на продолжительность ангинозного приступа и развитие инфаркта миокарда. Улучшение после ортопробы показателей вариабельности ритма сердца, по сравнению с исходными значениями, свидетельствует о благоприятном влиянии дозированных физических нагрузок на адаптационные механизмы и функциональное состояние больных ишемической болезнью сердца как с сопутствующей артериальной гипертензией, так и без нее, что еще раз подтверждает важное значение умеренных физических тренировок в реабилитации этих пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, вариабельность ритма сердца, гемодинамика

В начале третьего тысячелетия сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться основной причиной смертности и инвалидизации в мире. В течение последних лет в России смертность от ишемической болезни сердца продолжает возрастать [10]. Артериальная гипертензия входит в тройку основных факторов риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца [5, 13, 12]. Наличие повышенного артериального давления ассоциируется с увеличением риска возникновения мозгового инсульта, ишемической болезни сердца, сердечной и почечной недостаточности. Больные с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца по показателям сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности относятся к группе очень высокого риска. Необходимость коррекции артериального давления в этой группе убедительно доказана [5, 3, 13]. Вместе с тем, для коронарного кровотока, особенно при поражении венечных сосудов сердца атеросклерозом, крайне важно поддержание необходимого уровня артериального давления. В этих условиях миокард крайне чувствителен к снижению артериального давления, при этом субэндокард наиболее уязвим при снижении перфузионного давления [6, 9]. Наряду с гормональными и метаболическими факторами большое значение в регуляции коронарного кровообращения

и системной гемодинамики имеет вегетативная нервная система (ВНС) [6, 9]. Показано, что при первой стадии гипертонической болезни преобладает активность симпатической нервной системы по данным вариабельности ритма сердца, в то время как при прогрессировании заболевания наблюдается снижение активности этого отдела ВНС [8].

Цель работы — изучить особенности вегетативной регуляции и центральную гемодинамику у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей артериальной гипертензией.

Материал и методы

Обследовано 107 больных ишемической болезнью сердца (средний возраст — 53,74±7,9 года), среди них 19,3% были женщины. Больным проведено общеклиническое обследование, ЭКГ в покое и при физической нагрузке (велоэргометрия), эхокардиография. Части больным (38 чел.) проведена селективная коронароангиография. Вегетативный статус изучали по анализу вариабельности ритма сердца по 5- минутным записям кардиоинтервалограммы в состоянии расслабленного бодрствования в положении лежа после 15 мин адаптации и при проведении орто- и клинопробы. Проводили временной и частотный анализ записей R-R интервалов с расчетом ЧСС_{ср} —

среднестатистической частоты сокращений сердца (уд/мин); RR_{cp} — среднестатистической величины интервала RR (мс), $SDNN$ —среднеквадратичного отклонения длительности RR -интервалов (мс²); $pNN50$ — доли в процентах измеренных интервалов RR , отличающихся от предыдущих более чем на 50 мс (%); HF — мощности частотных составляющих в диапазоне высоких частот (0,15-0,4 Гц) (мс²); LF — мощности частотных составляющих в диапазоне низких частот (0,04-0,15 Гц) (мс²); VLF — мощности частотных составляющих в диапазоне очень низких частот (0,003- 0,04 Гц) (мс²); TP — суммарной мощности частотных составляющих спектра (мс²); LF/HF — отношения мощности в диапазоне низких частот к мощности в диапазоне высоких частот как меры баланса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [1,2]. Также проводили ручной анализ вариабельности сердечного ритма (кардиоваскулярные тесты по D.Y. Ewing, которые количественно оценивают симпатические и парасимпатические влияния в сердечно-сосудистой системе при нагрузках). Во время записи ЭКГ выполняли следующие пробы: а) 6 дыханий в 1 мин с вычислением коэффициента бд (отношение максимального интервала R-R на выдохе к минимальному на вдохе; б) ортостатическую пробу с вычислением коэффициента 30:15 — отношение тридцатого интервала R-R к пятнадцатому от начала вставания (К 30:15); в) Вальсальвы с вычислением коэффициента Вальсальвы (К Вальсальвы): отношение максимального интервала R-R периода релаксации после нагрузки к минимальному во время нагрузки; г) трехминутную ортостатическую пробу с определением разницы систолического артериального давления (САД) исходно в положении лежа и к концу третьей минуты пробы; д) с изометрическим напряжением и определением прироста диастолического артериального давления (ДАД) во время сжимания динамометра с усилием 30% от максимального в течение 3 мин в сравнении с исходным ДАД в покое. Первые две пробы оценивают парасимпатические влияния в сердечно-сосудистой системе, последние две — симпатические, а проба Вальсальвы характеризует как симпатическую, так и парасимпатическую активность [2]. Центральную гемодинамику оценивали методом интегральной реографии (аппаратно-программный комплекс «Реодин 501», фирмы «МЕДАСС». Россия). Оценивали следующие показатели: УО — ударный объем (мл), МО — минутный объем сердца (л), СИ — сердечный индекс в (л/мин/м²), УдПС — удельное периферическое сопротивление (дин*с/см⁵/м²), ДН — давление наполнения левого желудочка (мм рт.ст.), САД —систолическое артериальное давление (мм рт.ст.), ДАД — диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.), СрАД — среднее артериальное давление (мм рт.ст.).

Результаты подвергали статистической обработке. Достоверность различий между выборками оценивали с применением t- критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Длительность ИБС в среднем по выборке составила $4,61 \pm 0,62$ года. ИБС дебютировала с инфаркта миокарда — в 28,3% случаев, со стенокардии — в 70,8% случаев, с нарушения ритма — в 3,0% случаев. Все больные имели стенокардию напряжения (I-IVФК), средний функциональный класс стенокардии по классификации Канадской ассоциации кардиологов составил, соответственно, $2,64 \pm 0,69$. Инфаркт миокарда перенесли 55,8% пациента в анамнезе. Недостаточность кровообращения I-III класса (по NYHA) выявлена у 22,8% больных, нарушения ритма — у 29,2%. Сопутствующая артериальная гипертензия выявлена у 57,0 % пациентов, сахарный диабет II типа средней степени тяжести в стадии компенсации — у 10,1% больных. По данным коронароангиографии среднее число пораженных гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий составило $2,23 \pm 0,13$: из них в 39,5% случаев выявлено трехсосудистое поражение, в 39,5% случаев — двухсосудистое, в 21,0% случаев — однососудистое поражение.

Выборка была разделена на 2 группы. Первую группу составил 61 пациент (средний возраст — $55,7 \pm 6,87$ лет) с сопутствующей артериальной гипертензией, вторую группу составили 46 человек (средний возраст — $53,5 \pm 7,31$ лет) без артериальной гипертензии. Группы не различались по возрасту, в котором возникла ИБС, наследственной отягощенности, половому составу, числу пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе и по количеству перенесенных инфарктов миокарда, выраженности недостаточности кровообращения, сопутствующему сахарному диабету. Вместе с тем, больные ИБС с артериальной гипертензией при анкетном исследовании ангинозного приступа отметили достоверно более короткую продолжительность болевого приступа — $7,19 \pm 1,07$ мин, чем больные ИБС без артериальной гипертензии — $12,18 \pm 1,57$ мин, хотя интенсивность боли существенно между группами не различалась.

При анализе характера перенесенного инфаркта миокарда установлено, что в 1-й группе в 26,23% случаев был перенесен трансмуральный инфаркт миокарда, во второй группе — в 47,81%, $p < 0,05$; инфаркт миокарда без зубца Q перенесли в 1-й группе 26,23% пациентов, во 2-й группе — 8,68% ($p < 0,05$).

Средний класс стенокардии напряжения в первой группе составил $2,58 \pm 0,71$, во второй группе — $2,65 \pm 0,63$. Группы не различались по результатам нагрузочных проб. В первой группе, по данным ангиографии, трехсосудистое поражение наблюдалось в 28% случаев, двухсосудистое — в 60%, однососудистое

Таблица 1

Показатели вариабельности ритма сердца при ортопробе (M+m)

Исследование		ЧСС	SDNN	PNN50%	TP	HF	LF	VLF	LF/HF
1-я группа Исходный Уровень	М ср	62,42	28,95†	7,74	799,75	269,42	208,83	321,31†	0,78
	m	1,42	1,78	1,97	87,51	56,65	28,57	33,52	0,25
	% срав	3,33	-20,01	-16,81	-18,40	11,23	-27,97	-28,26	-35,24
Ортопроба	М ср	68,53*	24,72†	2,35*	503,83*†	99,47*	145,09†	259,26†	1,46
	m	1,58	1,54	0,95	64,39	25,05	22,37	31,88	0,51
	% срав	-1,86	-25,16	-51,07	-51,96	2,41	-46,37	-61,94	-47,62
	% исх	9,80	-14,61	-69,64	-37,00	-63,08	-30,52	-19,31	88,18
Покой	М ср	59,8	35,34*†	10,29	1059,90†	307,06	277,2†	475,63†	0,90
	m	1,39	2,58	2,19	171,21	57,57	43,63	82,20	0,19
	% срав	1,79	-18,53	-22,29	-37,56	-38,70	-32,03	-39,69	10,89
	% исх	-4,19	22,10	32,94	32,53	13,97	32,74	48,03	16,47
2-я группа Исходный Уровень	М ср	60,40	36,19	9,31	980,02	242,21	289,91	447,90	1,20
	m	1,27	2,54	2,34	94,21	49,24	36,22	41,07	0,27
	% срав	69,83*	33,01	4,80	1048,78	97,13*	270,52	681,13	2,79*
Ортопроба	М ср	69,83*	33,01	4,80	1048,78	97,13*	270,52	681,13	2,79*
	m	1,83	3,35	1,98	227,19	16,31	44,48	206,94	0,67
	% исх	15,60	-8,78	-48,38	7,02	-59,90	-6,69	52,07	132,69
Покой	М ср	58,75	43,38	13,25	1697,44*	500,91	407,83*	788,70*	0,81
	m	1,31	3,12	2,80	264,57	146,65	46,56	95,50	0,15
	% исх	-2,74	19,88	42,32	73,20	106,80	40,67	76,09	-31,98

Обозначения: * - статистически достоверные различия показателей между исходными и при ортопробе внутри группы ($p < 0,05$); † - достоверные различия показателей между группами ($p < 0,05$); М ср - среднее арифметическое, m - стандартная ошибка; % срав - отличие показателя 1-й группы от аналогичного показателя во 2-й группе в процентах, % исх - отличие показателя внутри группы от исходного значения в процентах.

— в 12%, во второй группе трехсосудистое поражение выявлено у 61,5% и однососудистое — у 38,5% пациентов. Среднее число сосудов, пораженных гемодинамически значимыми стенозами, составило в первой группе $2,11 \pm 0,13$, во второй — $2,33 \pm 0,27$ ($p > 0,05$).

Показатели кардиоваскулярных тестов «6 дыханий в минуту», «30:15», «проба Вальсальвы», отражающих состояние парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) находились в пределах нормы в обеих группах и существенно между группами не различались. Показатели, отражающие активность симпатического отдела ВНС — «изометрическая проба», «ортопроба», находились в пограничных значениях между нормой и периферической вегетативной недостаточностью в обеих группах, показатель «изометрическая проба» в первой группе был достоверно более низкий.

В покое исходные показатели вариабельности ритма сердца в 1-й группе по сравнению со 2-й группой были достоверно ниже (SDNN, VLF), существенно ниже — TP, LF, при этом показатель HF существенно не различался. Вегетативный баланс (отношение LF/HF) в 1-й группе был отклонен в сторону преобладания парасимпатического отдела ВНС (табл. 1), во 2-й группе соответствовал вегетативной эйтонии (равновесию симпатического и парасимпатического отдела ВНС). По данным центральной гемодинамики, в покое в 1-й группе отмечались более низкие УО, МО, СИ и достоверно более высокие — УдПС, САД, ДАД, и СрАД (табл. 2).

При ортопробе в 1-й группе наблюдалось достоверное увеличение частоты сердечных сокращений, выраженное снижение pNN50%, значительное снижение мощности спектра в высокочастотном и умеренное — в низкочастотном диапазоне и в диапазоне VLF, что привело к отклонению вегетативного баланса в сторону вегетативной эйтонии. Во второй группе при ортопробе также отмечалось достоверное возрастание частоты сердечных сокращений и выраженное снижение показателя pNN50%, мощности в HF диапазоне; мощность VLF диапазона практически не изменялась, а мощность в диапазоне VLF возросла.

Вегетативный баланс отклонился в сторону преобладания симпатического отдела вегетативной нервной системы. При этом в первой группе, по сравнению со второй, при ортопробе были достоверно более низкие показатели SDNN, TP, LF, VLF. При анализе показателей центральной гемодинамики при ортопробе в обеих группах наблюдалось достоверное снижение УО, ДН, СИ, МО, САД. Однако удельное периферическое сопротивление достоверно возрастало только во 2-й группе, в 1-й группе прирост УдПС был недостоверным и менее выраженным (12,38%, против 23,27% во 2-й группе). Диастолическое давление в 1-й группе не изменялось, а во второй группе возрастало. Следует указать, что удельное периферическое сопротивление, САД, ДАД, СрАД в 1-й группе на всех этапах ортопробы (исходно, при ортопробе и в покое после ортопробы) были достоверно выше

Таблица 2

Показатели центральной гемодинамики при ортопробе ($M \pm m$)

Исследование		УО	ДН	СИ	МО	УдПС	САД	ДАД	СрАД
1-я группа — исходный уровень	М ср	86,21	18,83	5,38	2,78	895,33†	134,81†	82,69†	100,06†
	m	5,88	0,56	0,33	0,17	76,03	2,90	1,94	2,13
	% срав	-8,64	-3,52	-5,99	-9,64	26,07	14,00	12,86	13,37
Ортопроба	М ср	67,25*	16,84*	4,67	2,41	1006,17	121,25*†	82,40†	95,35†
	m	5,20	0,45	0,32	0,15	75,07	3,33	2,38	2,57
	% срав	-3,50	-3,26	-2,96	-8,83	14,93	13,83	8,30	10,58
	% исх	-21,99	-10,52	-12,85	-13,28	12,38	-10,06	-0,34	-4,71
Покой	М ср	88,46	18,08†	5,43	2,81	899,45†	131,15†	81,04†	97,74†
	m	5,91	0,42	0,36	0,18	75,67	3,00	1,93	2,11
	% срав	-9,21	-6,94	-6,68	-10,13	28,66	13,62	10,62	11,94
	% исх	2,62	-3,97	1,04	1,14	0,46	-2,72	-1,99	-2,32
2-я группа — исходный уровень	М ср	94,37	19,51	5,72	3,08	710,16	118,26	73,26	88,26
	m	3,84	0,55	0,21	0,10	34,43	2,71	1,68	1,86
Ортопроба	М ср	69,69*	17,41*	4,83*	2,64*	875,42*	106,52*	76,09	86,23
	m	3,64	0,25	0,18	0,10	41,80	2,72	1,91	1,94
	% исх	-26,15	-10,76	-15,58	-14,05	23,27	-9,93	3,86	-2,30
Покой	М ср	97,44	19,43	5,82	3,13	699,11	115,43	73,26	87,32
	m	3,78	0,55	0,21	0,10	35,13	2,57	1,44	1,55
	% исх	3,25	-0,44	1,78	1,69	-1,55	-2,39	0	-1,07

Обозначения: * - статистически достоверные различия показателей между исходными и при ортопробе внутри группы ($p < 0,05$); † - достоверные различия показателей между группами ($p < 0,05$); М ср – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка, % срав - отличие показателя 1-й группы от аналогичного показателя во 2-й группе в процентах; % исх - отличие показателя внутри группы от исходного значения в процентах.

аналогичных показателей во 2-й группе. В покое после ортопробы все показатели гемодинамики в обеих группах вернулись к исходным показателям, при этом в 1-й группе было достоверно более низкое ДН и достоверно более высокое УдПС. Показатели вариабельности ритма сердца в покое после ортопробы в обеих группах, по сравнению с исходными значениями, улучшались: возросли SDNN, pNN50%, TP и другие (табл. 1). Вегетативный баланс в обеих группах несколько отклонился в сторону преобладания парасимпатического отдела ВНС. В то же время, в 1-й группе, по сравнению со 2-й группой, в покое после пробы были достоверно ниже показатели SDNN, TP, LF, VLF.

Известно, что артериальное давление в организме поддерживается многоуровневой системой регуляторных механизмов, некоторые из них включаются быстро в первые секунды при изменении артериального давления, их называют механизмами кратковременного действия (барорефлекторные механизмы, хеморецепторные механизмы, рефлекс, связанный с ишемией центральной нервной системы, выброс адреналина, норадреналина, несколько позднее – вазопрессина.). Регуляторные механизмы, начинающие действовать через минуты и развивающие максимальный эффект через несколько часов, называются промежуточными (по времени), к ним относятся изменения транкапиллярного обмена, релаксация напряжения стенок сосудов, активация ренин-ангиотензино-

вой системы (РАС). Регуляторные механизмы длительного действия влияют, главным образом, на соотношение между внутрисосудистым объемом крови и емкостью сосудов. На емкость сосудистого русла влияют описанные выше механизмы (сосудо-двигательные рефлекс, релаксация напряжения сосудов и др.), а в регуляции объема внутрисосудистой жидкости участвуют почечная система контроля за объемом жидкости, система вазопрессина и система альдостерона [9]. При длительном повышении артериального давления активность барорефлекторных механизмов уменьшается и происходит перенастройка сосудодвигательного центра на новый повышенный уровень артериального давления, при этом активность импульсации от барорефлекторных зон снижается [6, 8, 9]. Таким образом, при длительном повышении артериального давления, артериальной гипертензии повышенный тонус периферических сосудов поддерживается не избыточной симпатической импульсацией, а повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, изменениями водного и электролитного обмена и структурными изменениями в стенке артерий. В наших исследованиях в покое в группе больных ИБС с артериальной гипертензией повышенное периферическое сопротивление и повышенное САД и ДАД наблюдалось при сниженной мощности в LF диапазоне спектра (барорефлекторной симпатической активности), что согласуется с приведенными выше данными. Кроме того, данные

кардиоваскулярных тестов (достоверно более низкий показатель «изометрическая проба») также свидетельствуют о недостаточности в симпатическом отделе ВНС у этих больных. При анализе морфологического материала методами гистохимического анализа также выявлено снижение плотности адренергических окончаний в сердце и стенке сосудов, связанное с возрастом и с увеличением стадии артериальной гипертензии [7]. При ортопробе в группе с артериальной гипертензией наблюдалось снижение мощности в диапазоне LF и VLF; при этом не было существенного прироста УдПС; ДАД не изменялось. В группе больных без артериальной гипертензии LF при ортопробе не изменялось, а VLF возрастало, при этом вегетативный баланс достоверно отклонился в сторону преобладания симпатической нервной системы, что сопровождалось достоверным приростом УдПС и приростом ДАД. При этом среднее артериальное давление в обеих группах при ортопробе существенно не изменялось. Таким образом, можно наблюдать качественно различные реакции вегетативной регуляции и изменений гемодинамики на ортопробу у больных ИБС с сопутствующей артериальной гипертензией и без нее.

При суженных коронарных артериях большое значение имеет поддержание адекватного кровотока через коронарные артерии. Поэтому ишемизированный миокард очень чувствителен к снижению артериального давления. При артериальной гипертензии «базальная линия» регуляции артериального давления сдвинута в сторону более высоких значений артериального давления [3,6,9]. В ортопробе при снижении притока крови к сердцу и снижении минутного объема большое значение приобретает повышение периферического сопротивления и централизация кровообращения для поддержания эффективного кровотока в коронарных артериях. У больных с ишемической болезнью сердца и сопутствующей артериальной гипертензией вследствие исходно более высокого периферического сопротивления сосудов и, следовательно, систолического, диастолического и среднего артериального давления, коронарный кровоток

при прочих равных условиях находится в более благоприятных условиях [8]. Поэтому при ортопробе у этих больных можно ожидать меньшее ухудшение коронарного кровотока, по сравнению с больными без артериальной гипертензии. И действительно, в наших исследованиях больные ИБС с артериальной гипертензией показали меньшую продолжительность ангинозного приступа. Кроме того, эти пациенты переносили чаще мелкоочаговый и реже — трансмуральный инфаркт миокарда, по сравнению с больными ИБС без артериальной гипертензии. По-видимому, именно этими особенностями гемодинамики, выявленными при ортопробе у больных ИБС с артериальной гипертензией, можно объяснить меньшую длительность ангинозного приступа и более благоприятное развитие инфаркта миокарда у обследованных пациентов.

Таким образом, пациенты с ишемической болезнью сердца и сопутствующей артериальной гипертензией, по сравнению с больными без нее, отличаются более низкой вариабельностью сердечного ритма, исходно более высоким удельным периферическим сопротивлением и артериальным давлением и реакцией на ортопробу в виде выраженного снижения активности парасимпатического и умеренного снижения активности симпатического отдела ВНС с умеренным снижением систолического артериального давления и незначительным повышением удельного периферического сопротивления. Выявленные особенности изменений гемодинамики при ортопробе, возможно, могут влиять на проявление ангинозного приступа и развитие инфаркта миокарда. Улучшение после ортопробы показателей вариабельности ритма сердца, по сравнению с исходными значениями, свидетельствует о благоприятном влиянии дозированных физических нагрузок на адаптационные механизмы и функциональное состояние больных ишемической болезнью сердца как с сопутствующей артериальной гипертензией, так и без нее, что еще раз подтверждает важное значение умеренных физических тренировок в реабилитации этих пациентов.

Литература

1. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рабочая группа Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии (Рекомендации) // Вестник аритмологии. - 1999. - №11. - С. 53-78.
2. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика. / Под ред. А.М.Вейна. - М.: Медицинское информационное агентство, 2000. - 725 с.
3. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия и атеросклероз: обзор результатов исследования ELSA // Сердце: журнал для практикующих врачей. - 2002. - Т.1, № 3. - С.144-150.
4. Кобалава Ж.Д. Ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия // Consilium medicum. - 2000. - Т. 2, № 11. - С.485-490.
5. Мазур Н.А. Очерки клинической кардиологии. - М.: Медицинское информационное агентство, 1999. - 256 с.
6. Морман Д., Хеллер Л. Физиология сердечно-сосудистой системы. - СПб: Питер, 2000. - 256 с.
7. Морфологические основы иннервации сердца / В.Н.Швалев, А.А.Сосунов, Г.Гуски. - М.: Наука. - 1992. - 368 с.
8. Разсолов Н.А., Колесниченко О.Ю. Хронобиологические аспекты артериальной гипертензии в практике врачебно-летней экспертизы. - М.: Российская медицинская

- академия последиипломного образования, 2000.-178 с.
9. Физиология и патофизиология сердца (в 2 т.). Т.1: Пер. с англ./ Под ред. Н.Спералкиса.- 2 изд., испр.- М.:Медицина, 1990.- 624 с.
 10. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Яхно Н.Н., Парфенов В.А. Артериальная гипертензия и церебральный инсульт.- М.:Риафарм, 2001.-200 с
 11. Marmot M.G., Bosma H., Hemingway H. et al. Contribution of job control and other risk factors to social variations in coronary heart disease incidence // Lancet.-1997.-V350.-P.235-239.
 12. Wilson P.W.F. Established risk factors and coronary artery disease: The Framingham Study // Am. J. Hypertens.-1997.- V.7.- P.7-49.
 13. World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension//J. Hypertens.-

Abstract

Autonomic regulation and central hemodynamics in patients with coronary heart disease and arterial hypertension were examined. In 107 individuals with CHD, various cardiovascular tests were performed; heart rate variability, central hemodynamic parameters were assessed, with integral rheography in rest and during orthostatic test. All participants were divided into two groups, by presence/absence of arterial hypertension. Comparing to normotensive CHD patients, participants with CHD and hypertension had reduced heart rate variability and elevated initial specific peripheral resistance. Orthostatic test reaction was presented by significant decrease in parasympathic and moderate decrease in sympathetic activity, with moderately lowered systolic blood pressure, and mildly raised specific peripheral resistance. These features of autonomic regulation and hemodynamics during orthostatic test in CHD patients with arterial hypertension may affect duration of anginal episode, and angina progression towards myocardial infarction. After test improvement of heart rate variability, comparing to basic levels, is an evidence of controlled physical exercise positive effect on adaptation mechanisms and functional status in patients with CHD, regardless of their blood pressure levels. This is another argument supporting high importance of moderate physical training in rehabilitation of such patients.

Keywords: coronary heart disease, arterial hypertension, heart rate variability, hemodynamics.

Поступила 3/10-2002

ОСОБЕННОСТИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ЭКСТРАСИСТОЛИЕЙ

Аникин В.В., Калинин М.Н., Вороная Ю.Л.

Тверская государственная медицинская академия, кафедра пропедевтики внутренних болезней и кафедра общей патологии

Резюме

У 60 больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения 1-IV функционального класса и экстрасистолической аритмией различного прогностического значения (доброкачественная, злокачественная) изучены показатели неспецифической резистентности организма (лейкограмма периферической крови, скорость оседания эритроцитов, интегральные лейкоцитарные индексы, типы адаптационных реакций, фагоцитоз). Установлено, что у больных ИБС с экстрасистолией, в отличие от здоровых, увеличено относительное содержание эозинофилов, палочкоядерных нейтрофилов, снижено процентное количество сегментоядерных гранулоцитов, повышены индексы соотношения нейтрофилов-моноцитов, сдвига нейтрофилов, а также показатели фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса. В отличие от больных с доброкачественной экстрасистолией, у пациентов с прогностически неблагоприятными видами экстрасистол неспецифическая резистентность организма характеризовалась пониженным абсолютным содержанием лейкоцитов, меньшим процентным содержанием сегментоядерных гранулоцитов, более высоким относительным количеством лимфоцитов, значениями лейкоцитарного, лимфоцитарно - гранулоцитарного, общего индексов, индекса соотношения лимфоцитов и скорости оседания эритроцитов, сниженными показателями индексов интоксикации, сдвига лейкоцитов и соотношения нейтрофилов и лимфоцитов. В структуре адаптационных реакций у больных со злокачественной экстрасистолией превалировала реакция перерактивации и отмечались более низкие показатели теста с восстановлением нитросинего тетразолия.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, экстрасистолия, неспецифическая резистентность организма.

Проблема внезапной сердечной смерти при ишемической болезни сердца (ИБС) определяет актуальность изучения предикторов этого состояния, среди которых желудочковые нарушения ритма имеют первостепенное значение [5]. Известно, что различные дизритмии способны вызывать значительное напряжение нейрогуморальных механизмов регуляции сердечной деятельности [2, 13], что, в свою очередь, ведет к вовлечению в процессы адаптации систему иммунитета [3, 4]. Последняя, наряду с нервной и эндокринной, является в организме третьей регулирующей системой гомеостаза [1]. По современным представлениям, ее нарушения могут иметь самостоятельное патогенетическое значение в аритмогенезе [2]. В связи с этим, представилось целесообразным изучить у больных ИБС с различными, в прогностическом отношении, видами экстрасистол показатели неспецифической резистентности организма, что может способствовать уточнению роли иммунологических факторов в развитии электрической нестабильности миокарда.

Материал и методы

Обследовано 60 больных мужчин стабильной стенокардией напряжения 1-IV функционального класса без застойной сердечной недостаточности и тяжелых сопутствующих заболеваний. Из них 6 (10%) ра-

нее перенесли инфаркт миокарда, а у 12 (20%) имелась артериальная гипертензия 1 – 2 степени. После верификации диагноза ИБС с помощью клинко — инструментального, включающего велоэргометрию, а также лабораторного обследования, и на основании данных холтеровского мониторирования электрокардиограммы были сформированы две группы больных. Критерием отбора пациентов в группы служили представления о различном прогностическом значении отдельных видов экстрасистол в отношении внезапной сердечной смерти при ИБС [5]. Первая группа состояла из 36 больных (средний возраст — $51,5 \pm 1,3$ года) с доброкачественной экстрасистолией (менее 30 в час, наджелудочковая, поздняя желудочковая или сочетанная). Во вторую группу были включены 24 пациента (средний возраст — $54,2 \pm 1,3$ года) со злокачественными видами желудочковой экстрасистолии (II-IV градация по Lown-Wolf). Обе группы были сопоставимы по частоте постинфарктного кардиосклероза, артериальной гипертензии и сопутствующей соматической патологии.

Неспецифическую резистентность организма оценивали по характеристике лейкоцитарной формулы крови, показателям скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и фагоцитоза. Определяли абсолютное количество лейкоцитов и относительное содержание их отдельных видов. По формулам, представленным в

работах [6, 9] рассчитывали интегральные лейкоцитарные индексы (лейкоцитарный индекс (ЛИ), лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) Кальф-Калифа, индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ), индекс соотношения лимфоцитов и СОЭ (ИЛСОЭ), лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ), общий индекс (ОИ), индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ), индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ), индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ), индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ) и индекс соотношения нейтрофилов (ИСН). На основании качественно-количественного состава лейкограммы определяли структуру и частоту вариантов адаптационных реакций организма [4]. У 18 больных 1-й группы и у 15 пациентов 2-й (средний возраст, соответственно, $51,2 \pm 1,45$ и $53,3 \pm 1,36$ года) по общепринятой методике [10] исследовали фагоцитарный индекс (ФИ), фагоцитарное число (ФЧ) и показатели теста с восстановлением нитросинего тетразолия (НСТ-тест).

Контрольную группу составили 45 здоровых мужчин (средний возраст — $51,3 \pm 0,48$ года), из которых у 31 (средний возраст — $51,5 \pm 0,52$ года) определяли параметры фагоцитоза. Статистическую обработку результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Данные, полученные при изучении лейкоцитограммы и показателей СОЭ периферической крови у здоровых и больных ИБС с различными видами экстрасистолии представлены в табл. 1. Установлено, что, по сравнению со здоровыми, у больных ИБС с доброкачественной экстрасистолией отмечается более высокое процентное содержание базофилов, эозинофилов, палочкоядерных нейтрофилов, и

более низкое — сегментоядерных нейтрофильных лейкоцитов. У пациентов со злокачественной экстрасистолией, в отличие от контроля, уменьшено абсолютное количество лейкоцитов (на 12,6 %), относительное содержание сегментоядерных гранулоцитов и моноцитов, а также увеличена процентная доля эозинофилов, палочкоядерных нейтрофилов и лимфоцитов. Сравнительный анализ картины белой крови у больных обеих групп показал, что, по сравнению с лицами, имевшими доброкачественную экстрасистолию, у пациентов со злокачественными ее проявлениями было уменьшено количество лейкоцитов (на 9%) и процентное содержание сегментоядерных нейтрофилов при относительном увеличении уровня лимфоцитов.

Существенные сдвиги в качественно-количественном составе лейкоцитограммы у больных ИБС с экстрасистолией подтверждаются и результатами расчета у обследованных интегральных лейкоцитарных индексов (табл. 2). Как видно из приведенных в табл. 2 данных, в отличие от здоровых, больные ИБС первой группы характеризуются более высокими показателями ИСЛМ и ИСН, а пациенты второй группы имеют большие значения ЛИ, ИЛСОЭ, ИЛГ, ОИ, ИСЛМ, ИСЛЭ, ИСН и меньшие — ЛИИ, ИСЛ, ИСНЛ. При этом, в отличие от больных с доброкачественной экстрасистолией, у больных с ее неблагоприятными в прогностическом отношении формами были достоверно повышены параметры ЛИ, ИЛСОЭ, ИЛГ, ОИ и снижены — ЛИИ, ИСЛ, ИСНЛ.

Результаты изучения структуры адаптационных реакций у больных ИБС с различными вариантами экстрасистолии отражены в табл. 3. Установлено, что по структуре и частоте реакций тренировки (РТ), стресса (РС), спокойной и повышенной активации (РАс и РАп), переактивации (РП) больные ИБС с до-

Таблица 1

Показатели лейкоцитограммы у здоровых и больных ИБС с доброкачественной (1-я группа) и злокачественной (2-я группа) экстрасистолией ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые (n=45)	Больные 1-й группы (n=36)	Больные 2-й группы (n=24)	p	p ₁	p ₂
Лейкоциты на 10^9 /л	$6,82 \pm 0,19$	$6,55 \pm 0,30$	$5,96 \pm 0,30$		<0,01	<0,05
Базофилы %	$0,04 \pm 0,03$	$0,31 \pm 0,11$	$0,08 \pm 0,07$	<0,05		
Эозинофилы %	$2,60 \pm 0,29$	$3,43 \pm 0,50$	$3,81 \pm 0,58$	<0,05	<0,05	
Палочкоядерные нейтрофилы %	$1,56 \pm 0,19$	$4,71 \pm 0,43$	$3,56 \pm 0,47$	<0,001	<0,001	
Сегментоядерные нейтрофилы %	$59,71 \pm 1,36$	$53,57 \pm 1,89$	$46,48 \pm 1,57$	<0,01	<0,001	<0,01
Лимфоциты %	$27,78 \pm 1,24$	$30,81 \pm 1,82$	$39,81 \pm 1,57$		<0,001	<0,001
Моноциты %	$8,36 \pm 0,43$	$7,08 \pm 0,52$	$6,27 \pm 0,49$		<0,01	
СОЭ мм/час	$7,69 \pm 0,43$	$7,92 \pm 0,69$	$9,63 \pm 1,30$			

ПРИМЕЧАНИЕ: p- достоверность различий показателей у здоровых и больных 1-й группы;

p₁-у здоровых и больных 2-й группы;

p₂-у больных 1-й и 2-й групп;

p, p₁, p₂ — указаны лишь при значении <0,05

Таблица 2

Интегральные показатели лейкоцитограммы у здоровых и больных ИБС с доброкачественной (1-я группа) и злокачественной (2-я группа) экстрасистолией ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые (n=45)	Больные 1-й группы (n=36)	Больные 2-й группы (n=24)	p	p ₁	p ₂
ЛИ	0,50±0,04	0,60±0,06	0,91±0,07		<0,001	<0,001
ЛИИ	0,79±0,10	0,80±0,15	0,40±0,08		<0,01	<0,05
ИСЛ	1,94±0,11	1,92±0,15	1,24±0,09		<0,001	<0,001
ИЛСОЭ	2,29±0,18	2,41±0,24	3,70±0,43		<0,05	<0,01
ИЛГ	4,34±0,36	5,33±0,51	7,73±0,52		<0,001	<0,001
ОИ	6,68±0,47	7,75±0,63	11,43±0,67		<0,001	<0,001
ИСНЛ	2,49±0,16	2,32±0,22	1,34±0,10		<0,001	<0,01
ИСНМ	8,74±0,75	12,91±2,34	9,68±1,21			
ИСЛМ	3,80±0,25	5,96±0,69	7,44±0,72	<0,01	<0,001	
ИСЛЭ	12,11±1,17	15,71±2,03	20,30±3,88		<0,05	
ИСН	0,026±0,003	0,091±0,010	0,083±0,010	<0,001	<0,001	

ПРИМЕЧАНИЕ: p- достоверность различий показателей у здоровых и больных 1-й группы;

p₁-у здоровых и больных 2-й группы;

p₂-у больных 1-й и 2-й групп;

p, p₁, p₂ — указаны лишь при значении <0,05

брокачественной экстрасистолией не отличались от здоровых. Напротив, по сравнению с контролем, у больных ИБС со злокачественной экстрасистолией не отмечено РС, а также имела меньшая частота РТ и большая — РАп и, особенно, РП.

Изучение показателей фагоцитоза при ИБС (табл. 4) выявило более высокие значения у больных с экстрасистолией, по сравнению со здоровыми, ФЧ (в 1-й группе — на 59,1%, во 2-й — на 51,5%) и ФИ (соответственно, на 98,4 и 91,5%) при отсутствии различий

в обеих группах. Более высокими при ИБС оказались значения НСТ-теста (в 1-ой группе — на 166,6%, во 2-й — на 58,1%). Однако у лиц со злокачественной экстрасистолией выявленные различия не были достоверными. Вместе с этим, величина НСТ-теста у больных со злокачественной экстрасистолией оказалась меньше (на 40,7%), чем у больных с экстрасистолией доброкачественного характера.

Таким образом, можно констатировать, что при ИБС с экстрасистолией имеются существенные из-

Таблица 3

Структура и частота типов адаптационных реакций у здоровых и больных ИБС с доброкачественной (1-я группа) и злокачественной (2-я группа) экстрасистолией ($M \pm m$)

Тип реакции	Здоровые (n=45)	Больные 1-й группы (n=36)	Больные 2-й группы (n=24)	p	p ₁	p ₂
РС	6 (13,3%)	4 (11%)	0(0%)		<0,01	<0,05
РТ	20(44,4%)	12(34%)	2(8,3%)		<0,001	<0,01
РАс	9(20,0%)	8 (22,0%)	2 (8,3%)			
РАп	6 (13,3%)	4 (11,0%)	9 (37,4%)		<0,05	<0,05
РП	4 (9,0%)	8 (22,0%)	11 (46,0%)		<0,001	<0,01

Таблица 4

Показатели фагоцитоза у здоровых и больных ИБС с доброкачественной (1-я группа) и злокачественной (2-я группа) экстрасистолией ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые (n=31)	Больные 1-й группы (n=18)	Больные 2-й группы (n=15)	p	p ₁	p ₂
ФЧ	8,38±0,69	13,33±0,53	13,53±0,36	<0,001	<0,001	
ФИ	36,83±4,51	73,06±3,30	70,53±2,34	<0,001	<0,001	
НСТ-тест	14,00±5,47	37,33±5,45	22,13±5,22	<0,001		<0,05

ПРИМЕЧАНИЕ: p- достоверность различий показателей у здоровых и больных 1-й группы;

p₁-у здоровых и больных 2-й группы;

p₂-у больных 1-й и 2-й групп;

p, p₁, p₂ — указаны лишь при значении <0,05

менения в показателях неспецифической резистентности организма. При этом они во многом носят однонаправленный характер у больных с различной в прогностическом отношении экстрасистол (доброкачественная, злокачественная). Однако у больных с желудочковой экстрасистол высоких градаций по Lown-Wolf ряд показателей имеет существенные отличия от таковых у лиц с доброкачественной экстрасистол.

Комментируя результаты исследования, целесообразно исходить из представлений о том, что лейкоцитарная формула крови может отражать состояние адаптации организма к различным раздражителям и, в том числе, к дизритмиям [7]. Последние, являясь стрессорными факторами, могут оказывать воздействие не только на нейрогуморальную сферу организма [12], но и на иммунную систему [3], что, в совокупности с другими причинами, и определяет качественно-количественный состав лейкограммы. Это дает основание считать, что, различия в показателях неспецифической резистентности организма у больных ИБС с доброкачественной и злокачественной экстрасистол являются следствием особенностей их нейрогуморального и иммунологического гомеостаза. В связи с этим, необходимо указать на имеющиеся данные, свидетельствующие о различии гормонального, вегетативного и иммунологического статуса у больных ИБС, протекающей с нарушениями сердечного ритма и без таковых [8, 11, 13].

Можно полагать, что исследования системы иммунитета у больных ИБС с дизритмиями различного прогностического значения представляются перспективными как в плане уточнения роли иммунных факторов в развитии электрической нестабильности миокарда, так и поиска новых превентивных воздействий, направленных на стабилизацию течения этого серьезного, обусловленного атеросклерозом

коронарных артерий, заболевания.

Выводы

1. У больных ИБС с экстрасистол лейкоцитарная формула крови характеризуется повышенным процентным содержанием эозинофилов, палочкоядерных нейтрофилов и более низким относительным количеством сегментоядерных гранулоцитов; у больных злокачественной экстрасистол, в отличие от больных с доброкачественной, заметно снижено абсолютное количество лейкоцитов, относительное содержание сегментоядерных нейтрофилов и увеличена доля лимфоцитов.

2. У больных ИБС с экстрасистол повышены значения ИСЛМ и ИСН, а при наличии злокачественной экстрасистол изменения касаются также и других лейкоцитарных индексов — некоторые из них увеличиваются (ЛИ, ИЛСОЭ, ИЛГ, ОИ ИСЛЭ), а другие уменьшаются (ЛИИ, ИСЛ, ИСНЛ). При этом у лиц со злокачественной экстрасистол, в отличие от больных с экстрасистол доброкачественного характера, отмечаются более высокие значения ЛИ, ИЛСОЭ, ИЛГ, ОИ и более низкие — ЛИИ, ИСЛ, ИСНЛ.

3. По структуре и частоте отдельных видов адаптационных реакций больные ИБС с доброкачественной экстрасистол не отличались от здоровых. У больных ИБС со злокачественной экстрасистол, по сравнению со здоровыми лицами и больными с доброкачественной экстрасистол, в структуре адаптационных реакций отсутствовала РС и отмечалась меньшая частота РТ при увеличении доли РАп и, особенно, РП.

4. По сравнению со здоровыми, у больных ИБС с экстрасистол обнаружены более высокие показатели ФЧ и ФИ крови, а у лиц с доброкачественной экстрасистол — также и НСТ-теста. Значения последнего у больных со злокачественной экстрасистол были ниже, чем у пациентов с доброкачественной

Литература

1. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия: их роль в дисрегуляторной патологии // Пат. физиология и экспериментальная терапия. - 2001. - №4. - с.3-10.
2. Вахляев В.Д., Недоступ А.В., Царегородцев Д.А. и др. Роль гуморальных факторов в патогенезе аритмий сердца. Сообщение 1. // Росс. мед. журнал. - 2000. - №2. - с.54-56.
3. Вахляев В.Д., Недоступ А.В., Царегородцев Д.А., и др. Роль гуморальных факторов в патогенезе аритмий сердца. Сообщение 2. // Росс. мед. журнал. - 2000. - №4. - с.47-50.
4. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма // Ростов-на-Дону. - 1990. - 224 с.
5. Дощицин В.Л., Захаров В.Н. «Угрожающие» аритмии, вопросы распознавания и терапии // Кардиология. - 1983. - Т23, №5. - с.5-8.
6. Киеня А.И., Бандажевский Ю.И. Здоровый человек. Основные показатели // Минск. И.П. «Экоперспектива». - 1997. - с.36.
7. Коломиевский М.Л. Адаптационные реакции у больных ишемической болезнью сердца // Клин. мед. - 1982. - №7. - с.32-35.
8. Митченко Е.И., Якушко Л.В., Беляева Т.В. Аутоиммунные процессы у больных суправентрикулярными тахикардиями // Конгресс ассоциации кардиологов стран СНГ, 1-й: Тезисы. - М. - 1997. - с.237.
9. Мустафина Ж.Г., Краморенко Ю.С., Кобцева В.Ю. Интегральные гематологические показатели в оценке иммунологической реактивности у больных офтальмопатологией // Клин. лаб. диагностика. - 1999. - №5. - с.47-49.
10. Новиков Д.К., Новикова В.И. Оценка иммунного статуса // Москва-Витебск, 1996. - 281 с.
11. Олесин А.И., Максимов В.А., Мажара Ю.П. и др. Патогенетические особенности возникновения нарушений сердечного ритма у больных ИБС // Клин. мед. - 1991. - Т.69, №1. - с.54-58.
12. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии (продолжение) // Пат. физиология и экспериментальная терапия. - 2001. - №2. - с.26-30.
13. Шварц Ю.Г., Салеева Е.В. Вегетативные нарушения у больных пароксизмальной наджелудочковой тахикардией // Кардиология. - 2001. - Т.41, №7. - с.50-53.

Abstract

Various parameters of unspecific resistance (peripheral blood leucogram, erythrocyte sedimentation rate, integral leucocyte indices, adaptation reaction types, phagocytosis) were assessed in 60 coronary heart disease patients with stable angina, functional status I-IV, and extrasystolia of different prognostic value (benign, malignant). Comparing to healthy controls, among patients with CHD and extrasystolia, per cent of eosinophils and stick-nuclear neutrophils was elevated, per cent of segment-nuclear granulocytes decreased, neutrophil/monocyte ratio, neutrophil shift, phagocytosis number and index increased. In contrast with "benign" extrasystolia patients, individuals with prognostically "malignant" extrasystoles had unspecific resistance characterised by reduced absolute leucocyte number, per cent of segment-nuclear granulocytes, increased per cent of lymphocytes, leucocytes, lymphocyte-granulocyte general indices, index of lymphocytes/ESR, and decreased intoxication index, leucocyte shift, neutrophil/lymphocyte ratio. Among adaptation reactions in patients with "malignant" extrasystolia, hyperactivation was the most prevalent variant. NBT-test results were decreased.

Keywords: coronary heart disease, extrasystolia, unspecific resistance.

Поступила 4/03-2003

ЭЛЕКТРОННЫЙ СПРАВОЧНИК ДЛЯ ВРАЧЕЙ «MEDI.RU - ПОДРОБНО О ЛЕКАРСТВАХ»

- Досье по фармацевтическим препаратам для профессионалов здравоохранения – подробные иллюстрированные описания, подборки статей, монографии о препаратах
- Избранные полнотекстовые статьи из 40 медицинских журналов.
- Доклады на конференциях, конгрессах и симпозиумах.
- Монографии ведущих специалистов – полный текст в электронном виде.
- Описания новинок медицинской техники и оборудования

Справочник MEDI.RU распространяется среди врачей бесплатно и свободно!

Справочник MEDI.RU можно получить:

- в сети Интернет (www.medi.ru)
- заказав бесплатный компакт-диск MEDI.RU CD
- переписав MEDI.RU на жесткий диск компьютера с компакт-диска, который есть у Ваших коллег, или скачав сжатый архив из Интернет

Чтобы бесплатно получить MEDI.RU CD, направьте нам запрос

по электронной почте cd@medi.ru

по почте

121248, Москва, Кутузовский просп. д. 14А, MEDI.RU

по телефону / факсу

(478) 303-3400 (из Москвы – бесплатно)

Чтобы выслать Вам бесплатный MEDI.RU CD, мы должны знать:

Фамилию ИО, специальность, место работы, должность, точный почтовый адрес для отправки CD, телефон, e-mail (если есть)

Запрос может содержать список лиц _____

Вам будет предоставлено соответствующее количество MEDI.RU CD.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ИММУННЫЕ АСПЕКТЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ВОДИТЕЛЕЙ АВТОТРАНСПОРТА

Уметов М.А., Инарокова А. М., Хадзегова С.А., Вок Э.К., Кодзоев З.М.

Кабардино-Балкарский государственный университет, медицинский факультет — кафедра факультетской терапии, Нальчик

Резюме

Изучено состояние иммунитета, гормонального обмена и особенности течения метаболического синдрома (МС) у 207 мужчин — водителей автотранспорта (ВА) с артериальной гипертонией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и их сочетанием (средний возраст — $47,7 \pm 5,1$ лет). У ВА с МС признаки субклинического гипотиреоза выявлялись почти в 2 раза чаще (41,5%), чем среди здоровых (22,2%). Среди них достоверно чаще встречались повышенные уровни лептина, фибриногена, АКТГ, кортизола и сниженные показатели Т-клеточного иммунитета, чем у ВА с изолированной АГ и у здоровых. Отмечена положительная корреляция уровня лептина с увеличением массы тела, уровнем ТТГ, инсулина и триглицеридов в крови.

Ключевые слова: водители автотранспорта, метаболический синдром, иммунитет, гормоны.

В последние годы большое внимание уделяется метаболическому сердечно-сосудистому синдрому (МС) — комплексу тесно связанных между собой нарушений, который характеризуется наличием у больных избыточной массы тела (ИМТ), артериальной гипертонии (АГ), гиперлипидемии (ГЛП) и инсулинорезистентности. Наличие у больных МС ведет к ускоренному развитию атеросклероза и является предиктором таких грозных заболеваний и осложнений, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), мозговой инсульт, сахарный диабет II типа [1, 4, 6, 7]. Однако кластер иммунологических нарушений до сих пор не рассматривается в качестве важного патогенетического звена развития МС, что, по мнению ряда авторов [1, 8, 9, 10], не совсем корректно, так как лежащие в его основе нарушения липидного и углеводного обмена не могут не оказывать существенного воздействия на клетки иммунокомпетентной системы, вызывая развитие так называемой «метаболической иммунодепрессии». В то же время, значение воспаления сосудистой стенки и сопутствующих иммунологических нарушений в механизмах развития атеросклероза не вызывает сомнения [1]. Это позволяет рассматривать атеросклероз как своеобразную форму хронического воспалительного заболевания человека [10].

Особую актуальность этот вопрос имеет для лиц, занятых на производствах, требующих повышенной концентрации внимания, к которым относятся и водители автотранспорта (ВА). Профессиональная группа ВА характеризуется ростом показателей заболеваемости и смертности, ухудшением социально-экономической ситуации, условий труда и высокого риска стрессов. В ряде предыдущих исследований обнаружены высокие уровни распространенности АД, ИМТ и других факторов риска среди ВА. Наличие АГ и ИБС у ВА повышает риск дорожно-транспортных происшествий вследствие ухудшения церебральной гемодинамики, снижения работоспособности и т.д. [2].

В связи с этим, представлялось актуальным изучить состояние ряда факторов иммунитета, гормонального обмена и особенностей течения метаболического синдрома у ВА с АГ, ИБС и их сочетанием.

Материалы и методы

В исследование были включены 207 ВА государственных автотранспортных предприятий г. Нальчика с патологией сердечно-сосудистой системы (АГ и АГ в сочетании с ИБС), имеющих компоненты МС (повышенный ИМТ, гиперлипидемию и инсулинорезистентность) и 18 здоровых водителей. Возраст обследованных ВА был от 20 до 66 лет, в среднем — $47,7 \pm 5,1$ лет. АД измеряли на правой руке ртутным сфигмоманометром, учитывали среднее арифметическое двух измерений. Ранее, для исключения вторичных АГ, диагноз был верифицирован на основании поэтапного обследования с использованием диагностических критериев, разработанных в КНЦ РАМН (1988).

Критериями исключения из исследования являлись: наличие симптоматической гипертонии; хирургические вмешательства менее чем за 1 мес до исследования; острые воспалительные процессы; системные заболевания соединительной ткани; инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; хроническая сердечная, почечная или печеночная недостаточность; алкоголизм; сахарный диабет; прием гиполлипидемических препаратов.

У всех обследуемых определяли антропометрические параметры: рост, вес, индекс массы тела, окружность талии, окружность бедер, отношение окружности талии к окружности бедер. Критерием ИМТ являлся индекс массы тела, равный 25 кг/м^2 и более (согласно рекомендациям Европейских обществ по атеросклерозу и гипертонии, 1994).

Тест на толерантность к глюкозе проводился глю-

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных

Показатель	1 группа изолированная АГ (n=17)	2 группа АГ+ИМТ+ГЛП (n=93)	3 группа АГ+ИМТ+ ГЛП+НТГ (n=43)	4 группа АГ+ИБС+ ГЛП+ИМТ (n=23)	5 группа АГ+ИБС+ ГЛП+ИМТ+НТГ (n=31)	Контрольная группа (n=18)
Средний возраст, годы	44,64,1	46,92,3	48,22,1	51,63,1	52,52,4	41,34,1
Стаж работы, годы	13,24,1	18,63,7	18,85,1	19,24,6	19,13,8	12,24,1
Курение, абс (%)	23 (63,9)	68 (73,1)	16 (66,7)	14 (60,9)	17 (54,8)	13 (72,2)
САД, мм рт. ст	153,24,3*	158,63,5*	157,64,7*	153,25,6*	154,13,2*	124,24,9
ДАД, мм рт. ст	93,23,3*	102,64,7*	103,22,1*	101,23,6*	99,13,6*	82,24,2
Длительность АГ, годы	4,63,4	5,64,1	7,44,5	6,73,5	7,63,1	-
ХС, ммоль/л	4,96±0,27**	6,45±0,14*	6,78±0,23*	5,91±0,19*	6,64±0,26*	4,85±0,19
ХС ЛПОНП ммоль/л	1,17±0,06**	1,16±0,07*	1,24±0,03*	1,21±0,05*	1,27±0,06*	1,15±0,04
ХС ЛПВП ммоль/л	0,67±0,05**	1,07±0,06*	1,16±0,09*	0,87±0,06*	1,12±0,06*	0,53±0,05
ХС ЛПНП ммоль/л	3,95±0,15**	4,25±0,18*	4,63±0,16*	4,15±0,14*	4,65±0,21*	3,45±0,13
ТГ, ммоль/л	1,71±0,13*	2,02±0,16*	2,54±0,17*	2,31±0,15*	2,67±0,14*	1,26±0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,54±0,52**	5,53±0,36*	6,12±0,27*	4,72±0,42**	5,75±0,24*	4,31±0,29
Глюкоза через 2 часа п/нагр.	6,52±0,31**	11,42±0,52*	12,65±0,48*	8,93±0,56*	12,52±0,38*	6,19±0,21

Примечание: * - достоверное ($p < 0,05$) отличие от показателей контрольной группы; ** - отличия недостоверны ($p > 0,05$).

козо-оксидазным методом, по методике, рекомендованной ВОЗ (1985). С помощью ферментативного метода определяли содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) рассчитывали по формуле Friedewald и et al. (1972): $ХС ЛНП = ХС - ТГ / 2,2 - ХС ЛВП$ (ммоль/л); $ХС ЛОНП = ТГ / 2,2$. Кроме того, измерялись уровни инсулина натощак и после нагрузки глюкозой; показатели лептина, гормонов щитовидной железы (Т3-общий, Т4-свободный), кортизола, тиреотропного (ТТГ) и адренокортикотропного (АКТГ) гормонов гипофиза, фибриногена. Использовались диагностические наборы для ИФА фирмы "DRG instruments", "DSL diagnostics", "Алкор-Био".

Типирование Т-лимфоцитов проводили методом моноклональных антител, направленных к соответствующим маркерам; иммунорегуляторный индекс (ИРИ) определяли соотношением Тх/Тс. Содержание Ig A, M, G в сыворотке крови измеряли методом радиальной иммунодиффузии по Mancini (1965).

Статистическую обработку данных, выраженных в виде $M \pm m$, проводили методами вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента. Корреляционный анализ между показателями выполняли по методу Спирмена; различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Согласно классификации ВОЗ (1999), обследованные ВА были разделены по степеням АГ следующим образом: 1-я степень АГ выявлена у 139 ВА (67,1%), 2-я

степень АГ — у 55 ВА (26,6%), 3-я степень АГ — у 13 ВА (6,3%); у 54 ВА (26%) с АГ были выявлены признаки ИБС I-II функционального класса (ФК). ИБС считалась доказанной при наличии клиники стенокардии, подтвержденной положительным результатом велоэргометрии или холтеровского мониторирования ЭКГ. Контрольную группу составили 18 здоровых ВА в возрасте 19-55 лет, у которых при повторных измерениях и по данным анамнеза АД колебалось в пределах нормальных величин и не было признаков МС.

К моменту включения в исследование 43 (20,8%) ВА получали моно- или комбинированную терапию препаратами основных групп гипотензивных средств. У 9 (21%) пациентов отмечен хороший, у 34 пациентов (79%) — недостаточный гипотензивный эффект (САД было выше 140 мм рт. ст., ДАД — выше 90 мм рт.ст.).

К категории пациентов с ИМТ относились 190 (91,8%) человек, индекс Кетле которых составлял 26,0 — 29,9 кг/м². Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) было обнаружено у 74 (35,7%) ВА. Гиперхолестеринемия отмечалась у подавляющего большинства пациентов — у 184 (88,9%), так же, как и гипертриглицеридемия — у 178 водителей с АГ (86%).

Все пациенты с АГ были разделены на 5 групп. В 1-ю группу вошли 17 ВА с изолированной АГ. Вторую группу составили 93 ВА, у которых АГ сочеталась с ИМТ и ГЛП. Третью группу составили 43 ВА с АГ в сочетании с ИМТ, ГЛП и НТГ. Водители, страдающие АГ и ИБС в сочетании с ГЛП и ИМТ, составили четвертую группу (23 человека). В пятую группу вошли 31 ВА, страдающие АГ и ИБС в сочетании с ИМТ, ГЛП и НТГ. Как видно из табл. 1, средний возраст и стаж работы водителей в группах с полным МС был

Таблица 2

Биохимические и гормональные показатели сыворотки крови обследованных

Показатель	1 группа изолированная АГ (n=17)	2 группа АГ+ИМТ+ГЛП (n=93)	3 группа АГ+ИМТ+ ГЛП+НТГ (n=43)	4 группа АГ+ИБС+ ГЛП+ИМТ (n=23)	5 группа АГ+ИБС+ ГЛП+ИМТ+НТГ (n=31)	Контрольная группа (n=18)
С-пептид, нг/мл	1,53± 0,27 **	2,43± 0,36 *	3,45± 0,38*	2,25± 0,39*	3,54± 0,42*	1,25 ± 0,39
Инсулин, мкМЕ/мл	13,81± 1,52 **	19,47± 2,46*	29,72± 2,45 *	18,47± 1,94 *	24,67± 2,48 *	12,66± 1,57
Инсулин п/ нагр., мкМЕ/мл	58,49 ± 2,35*	95,26 ± 4,57*	106,33 ± 5,62*	76,47 ± 3,55*	102,34 ± 5,64*	46,91± 2,53
АКТГ, пмоль/мл	18,46 ± 2,53**	20,38 ± 2,65*	22,58 ± 2,84*	19,55 ± 2,92*	21,34 ± 3,86*	16,57± 3,95
Кортизол, мкг/дл	18,61 ± 2,34*	24,68 ± 3,27*	25,64 ± 4,58*	19,77 ± 2,45*	22,23 ± 2,56*	12,74± 2,83
Лептин, нг/мл	4,84± 2,26**	12,35 ± 1,26*	14,95 ± 3,27*	11,75± 2,97*	13,67 ± 2,29*	4,75 ± 1,94
ТТГ, мЕд/ л	2,57± 0,53**	4,46± 0,33*	5,43 ± 0,55*	4,88 ± 0,28*	5,26 ± 0,22*	2,85 ± 0,36
Т3 общий, нг/мл	0,93 ± 0,23**	0,82 ± 0,12**	0,84 ± 0,13**	1,01 ± 0,12**	0,93 ± 0,15**	1,07 ± 0,13
Т4 свободный, мкг/ дл	14,76 ± 0,57**	13,65 ± 0,46**	14,66 ± 0,59**	15,35 ± 0,46**	14,57 ± 0,67**	15,76± 0,48
Фибриноген, г/л	2,45±0,26**	2,94±0,11*	3,14± 0,19*	3,15± 0,12*	3,45± 0,13*	2,35 ± 0,16

Примечание: * - достоверное ($p < 0,05$) отличие от показателей контрольной группы; ** - отличия недостоверны ($p > 0,05$).

выше, чем в группе здоровых ВА и пациентов с изолированной АГ. Первый анализ данных, полученных в группах с наличием компонентов МС, был проведен по сравнению с 1-й (изолированная АГ) и контрольной группой. Из табл. 2 видно, что средние значения инсулина натощак и через 2 часа после пробного завтрака, а также С-пептида оказались достоверно более высокими в группах водителей с компонентами МС ($p < 0,05$).

Кроме того, у пациентов 3-й и 5-й групп, которые страдали полным МС, средние показатели инсулина натощак и после пробного завтрака были выше ($p < 0,05$), чем в группах с одним или двумя компонентами МС. Это свидетельствует о взаимном усугублении выраженности компонентов МС при их сочетании [7].

У водителей с компонентами МС признаки субклинического гипотиреоза (ТТГ от 4 до 10 мЕд/л) выявлялись почти в 2 раза чаще (41,5%), чем среди здоровых (22,2%). Так, средние уровни ТТГ у пациентов 2-й, 3-й, 4-й и 5-й групп были достоверно выше, чем у здоровых и ВА 1-й группы ($p < 0,05$). Выявлен «синдром низкого Т3» у 17,4% водителей с МС, который является вариантом недостаточной функции щитовидной железы. Обнаружена положительная корреляция между уровнями ТТГ и ХС ($r = 0,33$, $p < 0,05$), что согласуется с данными других исследований [3]. Но, в то же время, высокие цифры гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии не сопровождались во всех случаях нарушениями со стороны щитовидной железы.

В ходе обследования у водителей с МС обнаружались и другие нарушения в гормональной системе. Так, у них достоверно чаще встречались повышенные уровни лептина, АКТГ и кортизола, чем у водителей с изолированной АГ и у здоровых. В ходе исследования отмечена четкая положительная корреляция уровня лептина с увеличением массы тела ($r = 0,24$, $p < 0,05$), что подтверждается данными других авторов

[5]. Помимо ИМТ, отмечена достоверная положительная связь уровня лептина с уровнем ТТГ, инсулина и триглицеридов в крови ($r = 0,31$, $r = 0,32$ и $r = 0,34$, соответственно, $p < 0,05$). При этом не было отмечено зависимости уровня лептина от наличия других неблагоприятных факторов и заболеваний (гиперхолестеринемии, АГ и ИБС). Связь уровня лептина в крови с вышеуказанными компонентами МС указывает на то, что гиперлептинемия является частью этого патологического синдрома [5]. Данные результаты могут рассматриваться как проявления дезадаптации, наблюдающиеся у больных с МС, которые в условиях деятельности, связанной с хроническим психоэмоциональным напряжением, могут привести к развитию ранних сердечно-сосудистых осложнений.

У ВА с признаками МС уровни фибриногена превалировали над соответствующими показателями у здоровых и пациентов с изолированной АГ, что свидетельствует о повышенном риске развития у них сердечно-сосудистых осложнений [4]. Результаты исследования показали, что у 76,1% водителей с признаками МС имелось снижение показателей Т-клеточного иммунитета, особенно выраженное у ВА с полным МС. Среди здоровых водителей уровень Т-лимфоцитов был снижен лишь у 33%. Из показателей гуморального иммунитета было отмечено значимое повышение уровня ЦИК в крови пациентов с МС.

Оценивая взаимосвязь липидов крови с показателями иммунного статуса, следует отметить, что у обследованных водителей выявлена достоверная положительная связь между уровнем IgA и ХС, уровнем Т-лимфоцитов и ХС ЛПВП ($r = 0,31$, $p < 0,05$). Между уровнем IgM и ТГ была обнаружена отрицательная корреляция ($r = -0,28$, $p < 0,05$). Уровни ХС ЛПНП также отрицательно коррелировали с концентрацией IgM ($r = -0,32$, $p < 0,05$). Наиболее существенные изменения в иммунной системе выявлены у больных с

полным МС. Данная тенденция подтверждает существование феномена «метаболической иммунодепрессии». В свою очередь, изменения в иммунной системе, обнаруженные у больных с ожирением и инсулинорезистентностью, могут принимать непосредственное участие в возникновении и прогрессировании атеросклероза и его клинических проявлений [1].

Литература

1. Алмазов В.А., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И., Благосклонная Я.В. и др. Нарушения иммунологических показателей у больных с синдромом инсулинорезистентности // Кардиология. 2001. №8. С.54-58.
2. Инарокова А.М. Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний среди водителей автотранспорта (данные проспективного исследования за период с 1982 по 1996 гг.). Дисс. доктора мед. наук. Нальчик. 1999. 230 с.
3. Левченко И.А., Фадеев В.В. Субклинический гипотиреоз // Проблемы эндокринологии. 2002. Т.48. №2. С.13-22.
4. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. Первый доклад экспертов научного общества по изучению артериальной гипертензии Всероссийского общества кардиологов и межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ-1) // Русский Медицинский журнал. 2000. №8. С.318-346.
5. Терещенко И.В. Лептин и его роль в организме // Проблемы эндокринологии. 2001. Т.47. №4. С.40-46.
6. Haffner S.M. Obesity and metabolic syndrome: the San Antonio Heart Study // Br. J. Nutr. 2000; 83 (1). 67-70.
7. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the Metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // JAMA 2002; 287 (3). 356-359.
8. Kristensen B.O. Immunogenetic markers in essential hypertension // Clin. Exp. Hypertension 1981; 3(4). 763-774.
9. Tanaka S.I., Isoda F., Ishihara Y. et al. T-lymphopenia in relation body mass index and TNF- α in human obesity: adequate weight reduction can be corrective // Clin. Endocrinol. 2001; 54(3): 347-354.
10. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease // N. Engl. J. Med. 1999; 340: 115-126

Abstract

Immune and hormonal status, together with metabolic syndrome (MS) clinic, were examined in 207 males - car drivers (CD) suffering arterial hypertension (AH), coronary heart disease (CHD) or their combination (mean age 47.7 ± 5.1). In CD with MS, prevalence of subclinical hypothyroidism (41.5%) was almost twice as high as in healthy individuals (22.2%). Besides, among the former, increased levels of leptin, fibrinogen, ACTH, cortisol, and decreased T-cell immunity were more prevalent than in CD with isolated AH, and in healthy people. Positive correlation between leptin level and increased body weight, TTG, insulin and triglycerides levels was observed.

Keywords: car drivers, metabolic syndrome, immunity, hormones.

Поступила 16/11-202

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Новикова И.А., Соловьев А.Г., Сидоров П.И.

Поморский государственный университет им. М.В.Ломоносова; Северный государственный медицинский университет, Архангельск

Резюме

С целью изучения психоэмоциональных особенностей больных ишемической болезнью (ИБС) и приобретенными пороками сердца (ППС) для разработки эффективных подходов к психотерапии был обследован 51 больной (37 — с ИБС и 14 — с ППС), проходившие стационарное лечение в больницах г. Архангельска.

Выявлено, что для больных ИБС характерны тенденции следования стандартам, принятым в окружающем их обществе, «бегства в работу», ориентация на внешние критерии достижений, а с ППС — на эмоциональную составляющую в жизни, большая значимость эмоциональных отношений с окружающими, тенденция к «бегству в мечты». Показано, что психотерапевтическая коррекция у кардиологических пациентов должна быть дифференцированной.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, приобретенные пороки сердца, психотерапевтическая коррекция.

К настоящему времени накоплено значительное количество данных, свидетельствующих о существенном влиянии психосоциальных факторов (ПФ) на распространенность, заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [8]; к ним относят:

- острую психическую травму;
- хроническое психоэмоциональное напряжение (стресс);
- неблагоприятные жизненные события и изменения;
- психологические особенности людей (тип поведения, эмоциональное состояние, темперамент, черты характера, защитные механизмы);
- чрезмерно фиксированное отношение к своему заболеванию [5].

ПФ являются важным звеном в этиопатогенезе ишемической болезни сердца (ИБС). Психоэмоциональное напряжение формирует склонность к коронарному спазму, ухудшает реологические свойства крови, активирует процессы атерогенеза, повышает частоту и тяжесть нарушений ритма сердца [9]. «Неудовлетворенность жизнью» и «трудности межличностных отношений» выделены важнейшими факторами риска ИБС.

Впервые некоторые особенности больных стенокардией и инфарктом миокарда описал W. Osler, охарактеризовавший таких людей как сильных, уверенных в себе, энергичных, честолюбивых. Позднее другими исследователями выявлен риск развития ИБС у тех, кого можно отнести к «людям с высшими нормативными стандартами», с такими чертами характера, как развитое чувство времени, дисциплинированность, сдержанность, рационализм, ответственность [2]. У больных ИБС также отмечены особенности личности в виде эмоциональной незрелости, неус-

тойчивости, тревожной мнительности, компульсивности [9]; центральное место в реализации интрапсихических конфликтов у них занимают области: «Тело/Ощущения» и «Деятельность/Работа»; у 64,5% пациентов выявлена тенденция принимать все «близко к сердцу», реагировать «телом» на психические стрессы [1].

В немногочисленных исследованиях по изучению психической сферы лиц с приобретенными пороками сердца (ППС) описываются противоречивые мнения. Согласно одним авторам, у лиц с ППС личностные проблемы и внутренние конфликты выражены в большей степени, чем у других кардиологических больных, в том числе с ИБС. По мнению других исследователей, для данной категории больных характерна более низкая частота нарушений психической адаптации и меньшая роль ПФ [3, 4]. Выявлены особенности личности больных ППС с характерным «уходом в болезнь», сосредоточением на прошлом, переключением ответственности за свое здоровье на окружающих; описаны такие психологические характеристики, как эмоциональная лабильность, раздражительность, низкая уступчивость, зависимость, обедненность социальных контактов, напряженность, тревожность. При оценке перспектив психосоциальной адаптации лица с ППС преимущественно ориентированы на семейную жизнь, в то время как для больных ИБС более важна общественная [3, 4].

Проблемы психологической реабилитации занимают важное место в современной кардиологии [7, 8], но по-прежнему остается актуальной проблема разработки эффективных психотерапевтических подходов при сердечно-сосудистой патологии для улучшения качества жизни больных и стабилизации их соматического состояния.

Таблица 1
Психологические особенности больных
с сердечно-сосудистыми заболеваниями
по Висбаденскому опроснику (в %)

№	Показатели	Пациенты с ИБС	Пациенты с ППС
Актуальные способности			
1	Аккуратность	71,89±2,70	69,28±4,85
2	Чистоплотность	69,46±2,32	67,14±3,75
3	Пунктуальность	71,35±3,47	72,85±3,34
4	Вежливость	78,38±2,14	76,43±3,54
5	Честность	72,34±3,14	64,29±3,18
6	Усердие	85,40±2,58	75,0±4,11*
7	Обязательность	88,11±2,11	86,43±3,41
8	Бережливость	62,97±2,99	62,86±3,37
9	Послушание	75,13±3,01	71,42±4,35
10	Справедливость	67,56±3,16	55,71±3,05**
11	Верность	77,29±3,12	85,71±3,88
12	Терпение	77,02±2,89	80,0±3,47
13	Время	76,75±2,62	77,14±3,84
14	Контакты	65,67±3,41	62,85±3,69
15	Доверие	63,78±2,66	70,0±3,88
16	Надежда	67,84±3,05	69,28±4,11
17	Нежность	59,46±2,97	69,21±3,39*
18	Любовь	84,59±2,49	73,57±4,0*
19	Вера/ религия	65,94±3,16	55,71±2,03**
Реакция на конфликт			
20	Тело/ Ощущения	65,41±2,83	57,14±3,68
21	Профессия/ Достижения	77,29±3,16	62,86±3,49***
22	Контакты/ Семья	75,42±3,18	67,14±3,66
23	Фантазия/ Будущее	72,97±3,33	70,0±3,47
Базовая модель семьи			
24-А	Я-мать	77,29±2,97	60,71±3,18*
24-Б	Я-отец	62,71±3,96	52,14±3,32*
25	Ты	74,05±3,43	65,71±3,88
26	Мы	74,59±2,40	68,67±4,42
27	Пра-Мы	35,41±2,52	29,28±3,98

Примечание: здесь и в следующей таблице различия показателей больных ППС в сравнении с ИБС достоверны при * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Цель настоящего исследования — сравнительное изучение психоэмоциональных особенностей больных ИБС и ППС для обоснования дифференцированных подходов к психотерапии.

Материал и методы

Обследованы 51 больной (37 — с ИБС и 14 — с ППС), проходившие стационарное лечение в больницах г. Архангельска. В группу больных с ИБС (15 мужчин и 22 женщины, средний возраст — 53,67±1,56 года) включены пациенты со стабильной стенокардией, постинфарктным кардиосклерозом с сопутствующими нарушениями сердечного ритма; в группу с ППС (6 мужчин и 8 женщин, средний возраст — 45,37±3,61 года) — пациенты с митральными и аортальными по-

роками сердца с сопутствующей недостаточностью кровообращения.

Основными методами исследования были клинико-анамнестический, клинико-психопатологический и экспериментально-психологический, включающий компьютерные версии Висбаденского опросника позитивной и семейной психотерапии [10] и теста тревожности Ч. Спилберга — Ю. Ханина [6].

Висбаденский опросник позитивной и семейной психотерапии позволил исследовать социальные и эмоциональные актуальные способности, провести анализ реакции на конфликт, базовой модели. Актуальные способности представляли собой социальные и общественные нормы, переменные социализации, ролевые стабилизаторы, групповые признаки [10]. Результат, находящийся в пределах 70% — 100% свидетельствовал о высокой значимости исследуемого признака; 50%-70% — средней значимости; менее 50% — низкой.

С помощью теста тревожности Ч. Спилберга — Ю. Ханина оценивался субъективный уровень тревожности в данный момент (ситуативная тревожность как состояние) и личностной тревожности (как устойчивая характеристика человека), а также были использованы пять дополнительных субшкал: эмоционального дискомфорта, астенического компонента, фобического компонента, тревожной оценки перспектив, социальной защиты. Полученные результаты приведены в стенограммах; диапазон условной нормы составлял 4-6 стенограмм.

Статистическую обработку полученных данных проводили на IBM с использованием электронных таблиц EXCEL 5,0 для среды WINDOWS. Оценку достоверности различий производили по критериям Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Аффективные расстройства (F3 по МКБ-10) были выявлены у 21,6% больных с ИБС и у 35,7% — с ППС; невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства (F4) — у 51,35% и 21,4%; органические (F06) — у 5,4% и 7,1%; расстройства личности (F60) — у 5,4% и 14,3%, соответственно. При ИБС наиболее часто среди аффективных расстройств отмечались депрессивные эпизоды, а среди невротических — тревожно-фобические, реакции на тяжелый стресс, соматизированные расстройства, невращения. Достаточно редко у обследуемых с ИБС встречались конверсионные и ипохондрические расстройства. В то же время, у больных с ППС среди невротических чаще наблюдались конверсионные, ипохондрические и реже — тревожно-фобические, соматизированные расстройства, невращения.

Результаты исследования по Висбаденскому опроснику позитивной и семейной психотерапии представлены в табл. 1. Пациенты с ИБС имели социальные

способности (шкалы 1-11) как очень важные, средний уровень значимости был соотнесен с такими признаками, как чистоплотность, аккуратность, бережливость, справедливость. Для эмоциональных признаков чаще встречалась оценка в пределах среднего уровня, наиболее важными были признаны терпение, время, любовь. Ни один из социальных и эмоциональных признаков в данной группе больных не был отнесен к малозначимым. Реакция на конфликт преимущественно реализовалась в сферах «Профессия/Работа» и «Семья/Контакты». Сфера «Тело/Ощущения» была наименее актуальна. Исходя из этого, для пациентов с ИБС наиболее характерными способами реагирования в психотравмирующих ситуациях были «бегство в работу» и «бегство в общение». Возможностям снижения психоэмоционального напряжения (рациональная физическая нагрузка, регулярная релаксация, стабильный режим дня, сон, питание) не придавалось никакого значения. В базовой модели семьи доминирующую позицию занимала сфера «Я-мать», а минимально развитой была сфера «Пра-Мы».

У больных с ППС выявлены средние уровни значимости таких способностей, как аккуратность, чистоплотность, честность, бережливость, справедливость. Высоко значимыми для них были обязательность, пунктуальность, вежливость, послушание, а также эмоциональные способности — терпение, время, доверие, любовь. В оценке реакции на конфликт ведущее место занимала сфера «Фантазия/Будущее», менее актуальны сферы «Семья/Контакты», «Профессия/Деятельность». В базовой модели у пациентов с ППС была наиболее развита сфера «Мы» и меньше сферы «Ты», «Я-мать», «Я-отец».

При сравнении аналогичных показателей актуальных способностей в группах больных ИБС и ППС выявлена их меньшая значимость у последних; у них обнаружены достоверно более низкие значения по шкалам усердия ($p < 0,05$), справедливости ($p < 0,01$), любви ($p < 0,05$), веры/религии ($p < 0,01$) и более высокие — нежности ($p < 0,05$).

В реакции на конфликт больные ИБС предпочитают «бегство в работу», а больные ППС — «бегство в фантазии». Сфера «Тело/Ощущения» оказалась наименее развита в обеих группах. Для пациентов с ИБС были более свойственны эропатический тип отношения к болезни, проявляющийся выраженным стремлением продолжать работу «во что бы то ни стало» («уход от болезни в работу») и анозогнозический тип, характеризующийся активным отбрасыванием мыслей о болезни и ее последствиях, пренебрежительным отношением к болезни. Выявлены достоверные различия в оценке реакции на конфликт между группами пациентов ($p < 0,01$), при этом лица с ИБС в сравнении с больными с ППС достоверно больше внимания уделяли сфере, связанной с деятельностью. У больных с ППС пре-

Таблица 2

Показатели уровня тревожности по тесту Ч. Спилбергера — Ю. Ханина у кардиологических пациентов (в стенах)

Субшкалы	Ситуационная тревога		Личностная тревога	
	ИБС	ППС	ИБС	ППС
Эмоциональный дискомфорт	6,23±0,29	7,23±0,31*	7,57±0,25	7,34±0,29
Астенический компонент	7,07±0,34	8,01±0,32*	7,64±0,21	8,63±0,24***
Фобический компонент	7,69±0,41	6,88±0,35	7,34±0,31	6,61±0,22*
Тревожная оценка перспективы	6,39±0,38	6,52±0,34	6,98±0,45	7,09±0,33
Социальная защита	5,41±0,33	5,67±0,40	5,76±0,34	5,56±0,23
Общий балл	7,21±0,41	7,34±0,35	7,67±0,34	7,51±0,28

обладали сенситивный тип отношения к болезни, связанный с озабоченностью неблагоприятным отношением к ним окружающих из-за болезни, и апатический, выражающийся в безразличном отношении к себе и течению болезни, неверии в выздоровление. Ведущим мотивом жизни у обследуемых с ИБС являлся мотив достижений в работе; болезнь они осознавали как препятствие на пути к достижению цели, а проблемы, связанные со здоровьем, старались вытеснить и забыть. Пациенты с ИБС часто не признавали значимой семейную сферу и не случайно более 2/3 из них были не удовлетворены отношениями в семье. Для обследуемых с ППС, в отличие от больных с ИБС, ведущим мотивом жизни была реализация себя в семье, что связано с отсутствием у них возможности достижений в сфере «Работа/Достижения» из-за тяжелого соматического состояния. Для лиц с ППС была более значима эмоциональная сторона отношений, прежде всего в семье и ближайшем социальном окружении; они тяжело и длительно переживали проблемы во взаимоотношениях с родными, друзьями. Обследуемые часто видели в своих детях «продолжение» себя, и поэтому всячески способствовали тому, чтобы их дети смогли достичь больших результатов в профессиональной сфере.

В базовой модели семьи, где воспитывались пациенты, страдающие ППС, значения всех шкал были ниже, чем при ИБС, что свидетельствует о напряженных отношениях к первым со стороны матери, отца, а также между родителями. В обеих группах кардиологических пациентов в семьях более значимую роль играла мать, а отец — второстепенную. Отношения родителей к окружающим среди больных с ИБС и ППС были примерно одинаковыми; сфере «Пра-Мы» не уделялось внимания: традиции от старших поколений младшим передавались в незначительной степени.

По тесту Ч. Спилбергера — Ю. Ханина (табл. 2) у больных ИБС и ППС были выявлены высокие показатели ситуационной и личностной тревожности за счет

Схема 1

Стратегия психотерапевтической работы с кардиологическими пациентами

	ИБС	ППС
Особенности психоэмоциональной дезадаптации	Характерно гипертрофированное желание соответствовать социальным нормам (усердие, деятельность, обязательность); следование стандартам, принятым в окружающем обществе; ориентация на внешние критерии достижений; тенденция «бегства в работу».	Ориентация на эмоциональную составляющую в жизни; большая значимость эмоциональных отношений с окружающими; повышенная потребность в эмоциональной поддержке; тенденция к «бегству в мечты».
Цель психотерапии	Раскрытие личных и семейных перспектив; уделение большего внимания своему физическому «Я»; планирование будущего с меньшей вовлеченностью в работу; развитие эмоциональной сферы; перестройка внутренней картины болезни; формирование нового образа жизни; повышение значимости семейной сферы; принятие новой социальной роли.	Повышение значимости телесного «Я»; коррекция психоэмоционального состояния; поиск путей реализации в профессиональной сфере; профессиональная адаптация; разрешение межличностных проблем; раскрытие психических и творческих возможностей; развитие перспектив жизни.
Методики психотерапии	Релаксационные методики; аутогенная тренировка; семейная психотерапия; поведенческие методики; рациональная психотерапия; ситуационно-психологический тренинг.	Групповая психотерапия; психофизическая саморегуляция; терапия творческим самовыражением (арттерапия, музыкотерапия).
Особенности психотерапии	Необходимо учитывать ригидность личностных установок с ориентацией на социальные достижения; настороженное отношение к психотерапии.	Дружественное, искреннее отношение; положительный настрой на психотерапию; при проведении необходимо учитывать наличие выраженной астении.

увеличения показателей эмоционального дискомфорта, астенического и фобического компонентов и тревожной оценки перспективы, причем показатели личностной тревожности были несколько большими, чем ситуационной. У лиц с ППС обнаружены достоверно более высокие показатели ситуационной тревожности по эмоциональному дискомфорту ($p < 0,05$) и астеническому компоненту ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о наличии у них в момент нахождения в стационаре выраженного беспокойства, связанного с большей неопределенностью в жизни из-за предстоящего решения вопроса об оперативном лечении порока и плохого самочувствия на момент обследования. По показателям личностной тревожности выявлены достоверно большие значения астенического компонента у больных с ППС ($p < 0,001$), что может отражать значительное снижение их физических возможностей из-за наличия выраженной недостаточности кровообращения. В то же время, обследуемые с ИБС по показателям личностной тревожности имели достоверно более высокие значения фобического компонента ($p < 0,05$), что может указывать на наличие у них различного рода фобий, часто обусловленных психическими переживаниями, связанными с особенностями самих кардиальных ангиозных приступов (внезапное начало, неопределенность в прогнозе для жизни, страх за собственную жизнь, выраженность болевой симптоматики, воспри-

ятие угрозы для существования).

Таким образом, для лиц, страдающих ИБС, характерна тенденция следования стандартам, принятым в окружающем их обществе, ориентация на внешние критерии достижений, тенденция «бегства в работу», а для больных ППС — ориентация на эмоциональную составляющую в жизни, большая значимость эмоциональных отношений с окружающими, тенденция к «бегству в мечты».

Психотерапия у кардиологических пациентов должна быть дифференцированной, учитывающей, что при ИБС психоэмоциональная дезадаптация преимущественно связана с гипертрофированным желанием соответствовать социальным нормам (усердие, деятельность, обязательность), а при ППС — с повышенной потребностью в эмоциональной поддержке (схема 1).

Важным направлением в психотерапевтической коррекции должно стать развитие игнорируемых больными сфер: для пациентов с ИБС — уделение большего внимания своему физическому «Я», раскрытию личных и семейных перспектив, планирование будущего с меньшей вовлеченностью в работу, актуализация эмоциональных отношений с окружающими; а для больных с ППС — развитие способности «ощущать свое тело», поиск путей реализации себя в сфере «Профессия/Достижения», раскрытие творческих

Литература

1. Авдеев Д.А., Пезешкиан Х. Позитивная психотерапия в психосоматике. — Чебоксары: Чуваш. университет. — 1993. — 116с.
2. Березин Ф.Б., Безносюк Е.В., Соколова Е.Д. Психологические механизмы психосоматических заболеваний // Российский медицинский журнал. — 1998, №2. — С.43-49.
3. Пиляровский С.Р., Орлов В.А. Оценка качества жизни больных ревматическими пороками сердца: методические подходы // Кардиология. — 1992, т.32, №6. — С.49-53.
4. Дзяк Г.В., Суходольский А.М. Отношение к болезни и трудовая реабилитация больных ревматизмом оперированных по поводу пороков сердца // Врачебное дело. — 1990, №1. — С.81-83.
5. Копина О.С., Суслова Е.А., Заикин Е.В. Популяционное исследование психосоциального стресса, как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиология. — 1996, т.36, №3. — С.53-56.
6. Практикум по общей экспериментальной и прикладной психологии. / Под ред. А.А. Крылова, С.А. Маничева. — СПб.: Изд-во СПб. университета, 2000. — 560с.
7. Прокудин В.Н. Психотерапевтическая служба в многопрофильной соматической больнице // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2001, т.101, №5. — С.49-51.
8. Смуглевич А.Б., Сыркин А.Л., Козырев В.Н. и др. Психосоматические расстройства (клиника, эпидемиология, терапия, модели медицинской помощи) // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1999, т.99, №4. — С.4-16.
9. Appels A., Otten F. Exhaustion as precursor of cardiac death. // Br. J. Clin. Psychol., 1992, 31. — P.351-356.
10. Peseschkian N. Psychosomatik and Positive Psychotherapie. — Berlin, Heidelberg: Springer — Verlag, 1991. — P.500.

Abstract

To study psychological features of patients with coronary heart disease (CHD) or acquired valvular heart disease (AVHD), and to find effective methods of psychotherapy, 51 in-patients (31 individuals with CHD, and 14 with AVHD) treated in Arkhangelsk clinics were examined.

For CHD patients, tendency of following existed social standards, «escape into work», orientation on extraneous success criteria were typical. Patients with AVHD were characterised by orientation on emotinal values, «escape into dreams», high value of emotional relations with others. Therefore, psychotherapeutic correction in cardiac patients should be differentiated.

Keywords: coronary heart disease, acquired valvular heart disease, effective psychotherapeutic correction.

Поступила 6/06-2002

ПЕДИАТРИЯ

ОСОБЕННОСТИ СПЕКТРА ЛИПОПРОТЕИДОВ У ДЕВОЧЕК С БЕССИМПТОМНОЙ ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ

Малявская С.И., Торопыгина Т.А., Триль В.Е., Терновская В.А.

Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск

Резюме

Для оценки взаимосвязи между уровнем мочевой кислоты в крови и показателями спектра липидов и липопротеидов, обследовано 539 школьниц г. Архангельска в возрасте от 7 до 17 лет. При использовании в качестве верхнего предела нормы показателя мочевой кислоты, равного 0,31 ммоль/л, частота носительства хронической бессимптомной гиперурикемии среди девочек г. Архангельска достигает 25%. Выявлено, что при показателях мочевой кислоты более 0,31 ммоль/л имеются достоверно более высокие уровни холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, при этом средние значения холестерина превышают значения, рекомендованные ВОЗ как нормохолестеринемические для детского и подросткового возраста. С другой стороны, при наличии дислипидемии уровень мочевой кислоты выше 0,31 ммоль/л встречается достоверно чаще. Величина всех исследованных липидов и липопротеидов прямо пропорциональна уровню мочевой кислоты и обратно пропорциональна показателям экскреции уратов, независимо от патогенетического механизма, лежащего в основе гиперурикемии.

Результаты нашего исследования позволили установить, что хроническая гиперурикемия сочетается с атерогенным фенотипом липидов и липопротеидов уже в детском возрасте и, возможно, является индикатором атерогенного риска, поэтому использование более низких показателей мочевой кислоты в качестве нормальных значений для популяции, оправдано с точки зрения первичной и вторичной профилактики атеросклероза. Полученные нами результаты позволяют рекомендовать углубленное исследование липидного обмена при показателях мочевой кислоты выше 0,31 ммоль/л.

Ключевые слова: хроническая бессимптомная гиперурикемия, спектр липопротеидов, атерогенный фенотип, профилактика атеросклероза, подростковый возраст.

На протяжении многих лет основными проявлениями нарушения обмена мочевой кислоты (МК) считались клиника нервно-артритического диатеза (НАД) у детей и подагрического приступа у взрослых. В настоящее время более актуальной стала проблема хронической бессимптомной гиперурикемии (ГУ), переоценка ее значения обусловлена рядом выявленных фактов.

Во-первых, у детей и у взрослых отмечается прогрессивный рост популяционной частоты ГУ, достигающей 28,5% [2, 3, 12].

Во-вторых, эпидемиологические и клинические исследования доказали связь ГУ с гиперинсулинемией (ГИ), инсулинорезистентностью (ИР), абдоминальным ожирением, атерогенными дислипидопроteinемиями (ДЛП), повышенным уровнем триглицеридов (ТГ) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [3, 4, 6, 12]. Показано, что увеличение сывороточной концентрации МК (МКс) является результатом инсулининдуцированного ускорения канальцевой реабсорбции уратов, при этом клиренс МК уменьшается пропорционально степени ИР у здоровых людей [5, 10]. К концу XX века сформировалась научная концепция, согласно которой хроническая бессимптомная ГУ является компонентом метаболи-

ческого инсулинорезистентного синдрома (МИС) [3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 12]. С педиатрической точки зрения, наиболее интересен факт, что ГУ может задолго предшествовать клинической реализации инсулинорезистентного фенотипа.

Целью настоящего исследования явилось выявление и оценка взаимосвязей между уровнем МК в крови и показателями спектра ЛП.

Материал и методы

Было проведено обследование 539 школьниц г. Архангельска в возрасте от 7 до 17 лет.

Лабораторное исследование биохимических показателей сыворотки крови включало определение уровня МКс, холестерина (ХС), ЛПВП и ТГ с помощью реагентов фирмы «Диа-Сис» (Германия) на автоматическом биохимическом анализаторе «COBAS-MIRA-S» фирмы «Хоффманн-Ла-Рош» (Австрия). Обследование проводилось в утреннее время, натощак. Ряд показателей рассчитывали математически — липопротеиды низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП), индекс атерогенности (отношение уровня ЛПНП к ЛПВП) и процент включения ЛПВП в ХС.

Оценка липидного спектра сыворотки крови про-

водилась на основании данных Национальной программы изучения холестерина крови (NCEP) для детей и подростков. Дети, у которых содержание ХС не превышало 5,2 ммоль/л, а уровень ЛПНП — 3,35 ммоль/л, составили группу с нормолипидемией. Заключение о комбинированной дислипидотеинемии (ДЛП) выносилось при сочетанном увеличении уровня ХС и ЛПНП. У части девочек (106 человек) проводили сопоставление уровня МКс и суточной уратурии по клиренсу уратов. На основании полученных результатов выделяли 3 основных патогенетических варианта нарушения ПО: метаболический, почечный и смешанный типы. Нормальный тип обмена МК выявлен у 38 человек, они составили группу контроля (ГК).

Для всех показателей рассчитаны средние величины ($\bar{M}$), ошибка средней (m) и стандартное отклонение (σ). После проверки гипотезы о нормальности распределения признаков достоверность различий между показателями (p) оценивалась по параметрическому t -критерию Стьюдента. Для сравнения групп по категориям переменных использовался критерий χ^2 Макнемара. Распространенность отдельных признаков указана в процентах от общего числа больных.

Результаты и обсуждение

В настоящее время в отношении границ нормы уровня МК крови у детей нет полного согласия. К примеру, Н.У.Тиц (1986) рекомендует использовать только верхний предел нормы для детей — 0,32 ммоль/л; в отечественной литературе за норму предлагается принимать значение показателя между 0,13 и 0,27 ммоль/л. По общепринятым правилам, за границы нормы принимают показатели, соответствующие 10 и 90 центилям (у нас, соответственно 0,13 и 0,36 ммоль/л). Однако, сопоставляя эти показатели с данными, полученными при изучении спектра ЛП, мы сочли возможным принять за границы нормы МК крови не эти цифры, а значения, полученные при делении всех детей на квартили с использованием вариационного ряда, построенного на основе показателей уровня МК крови. При этом границами нормы мы считали уровни, соответствующие границам верхнего и нижнего квартилей [1]. Благодаря этому, нами были получены три группы детей, различающихся по уровню МКс — группа нижнего квартиля (с МКс менее 0,19 ммоль/л); группа, находящаяся в пределах квартильного размаха (0,2–0,31 ммоль/л), и группа верхнего квартиля (с показателем МКс больше 0,31 ммоль/л). Это соответствует данным литературы о высшем пределе для МК у детей. Процентное распределение уровня МКс у обследованных детей представлено на рис. 1.

При использовании в качестве верхнего предела нормы показателя МКс, равного 0,31 ммоль/л, часто-

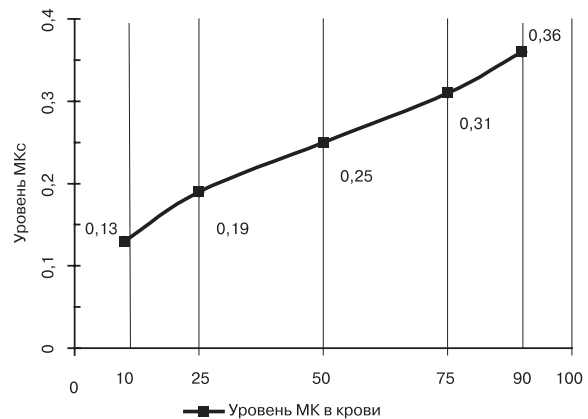


Рис. 1. Процентное распределение показателей МКс с использованием в качестве границ нормы отрезных точек в 10, 25, 75 и 90% (по оси абсцисс).

та носительства хронической бессимптомной ГУ среди девочек г. Архангельска достигает 25%.

Результаты последующей сравнительной оценки спектра ЛП в этих группах приведены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что более высоким значениям МКс соответствуют высокие показатели ЛП атерогенных классов, в то время как низким — более высокие значения антиатерогенных ЛП. Особенно четко это выявляется при показателях МКс, лежащих в зоне верхнего квартиля. Дети с уровнем МКс более 0,31 ммоль/л (IV квартиль) имели достоверно более высокие уровни ХС, ТГ, ЛПНП и индекса ЛПНП/ЛПВП по сравнению с детьми из I–III квартилей, при этом средние значения ХС превышают значения, рекомендованные ВОЗ как нормохолестеринемические для детского и подросткового возраста. Уровень МКс выше 0,31 ммоль/л чаще сочетается с ДЛП (рис.2).

С другой стороны, при разделении всех детей на две группы по признаку наличия или отсутствия

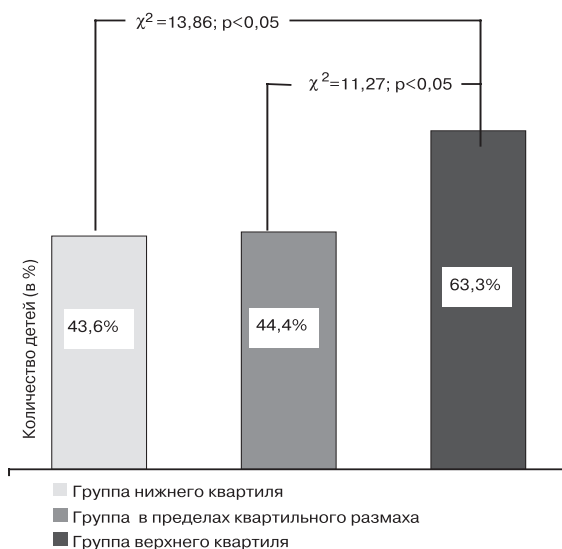


Рис.2. Распространенность ДЛП в группах детей, разделенных на квартили по уровню МКс

Таблица 1

Показатели спектра липидов и липопротеидов у детей, распределенных на квартили, в зависимости от уровня мочевой кислоты в сыворотке крови ($M \pm m$)

Показатели	Группа нижнего квартиля (I) (показатель МКс $\leq 0,19$ ммоль/л) (n=135)	Группа в пределах квартильного размаха (II) (показатель МКс в пределах 0,2-0,31 ммоль/л) (n=269)	Группа верхнего квартиля (III) (показатель МКс выше 0,31 ммоль/л) (n=135)
МКс (ммоль/л)	0,14 $\pm$ 0,003	0,25 $\pm$ 0,002	0,445 $\pm$ 0,01
ХС (ммоль/л)	4,91 $\pm$ 0,12 *	4,87 $\pm$ 0,07**	5,88 $\pm$ 0,18
ТГ (ммоль/л)	1,29 $\pm$ 0,06	1,21 $\pm$ 0,03**	1,40 $\pm$ 0,06
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,10 $\pm$ 0,06 *	0,93 $\pm$ 0,03**	0,96 $\pm$ 0,05
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,27 $\pm$ 0,12 *	3,29 $\pm$ 0,08**	4,33 $\pm$ 0,15
Процент включения ХС ЛПВП в ХС (%)	23,55 $\pm$ 1,21 *	20,00 $\pm$ 0,65**	16,73 $\pm$ 0,63
ХС ЛПНП/ХС ЛПВП (усл.ед)	4,20 $\pm$ 0,35 *	4,61 $\pm$ 0,18**	5,24 $\pm$ 0,14

Примечание: * — достоверные отличия между группами I и III ($p < 0,05$)

** — достоверные отличия между группами II и III ($p < 0,05$)

ДЛП, выявлены достоверные отличия в уровне МКс: в группе с ДЛП значение МКс выше 0,31 ммоль/л встречается достоверно чаще, чем в группе детей без ДЛП ($\chi^2 = 16,05$; $p < 0,001$) (рис. 3).

Эта тенденция распространяется и на группу, значения которой находятся выше второго квартиля (медианы) (табл. 2).

Для вынесения заключения о наличии или отсутствии нарушения пуринового обмена недостаточно определения только уровня МКс. Установить факт такого нарушения и преобладающий механизм (избыточная продукция МК, ее гипоекскреция и/или их сочетание) позволяет только одновременное исследование уровня МКс и суточной уратурии. Важным в понимании сути обмена МК (помимо синтеза, транспорта, распада, реутилизации) является вопрос об ее почечной экскреции. Канальцевая секреция и экскреция уратов в физиологических условиях прогрессивно увеличиваются при повышении уровня МК

в крови. Нарушение пуринового обмена почечного генеза характеризуется неспособностью почек компенсировать уратную нагрузку увеличением канальцевой секреции. При сравнении показателей ЛП в зависимости от преобладающего патогенетического типа нарушения обмена пуринов нами не было выявлено достоверных отличий. Это позволяет высказать предположение, что для возникновения отклонений в спектре ЛП, важен скорее сам факт наличия ГУ, вне зависимости от механизма.

В табл. 2 приведены данные, полученные в ходе исследования лабораторных показателей у детей, разделенных на 2 подгруппы по уровню МК внутри групп с различным патогенетическим типом ГУ. Внутри каждой группы выявлены достоверные отличия по большинству показателей спектра ЛП в зависимости от уровня МКс.

Изучение отношений между МКс и ЛП показало одинаковую направленность изменений показателей — большим значениям МК соответствовали более высокие концентрации ХС, ТГ и ХС ЛПНП. При сопоставлении показателей в зависимости от патогенетического типа нарушения пуринового обмена обнаружено, что уровень атерогенных ЛП прямо пропорционален уровню МКс и обратно пропорционален показателям экскреции МК, независимо от патогенетического механизма, лежащего в основе ГУ. Повышение уровня МКс в сыворотке крови при всех типах сопровождается повышением уровня атерогенных фракций ЛП.

Сочетание высокого удельного веса детей с уровнем МКс выше 0,31 ммоль/л в группе с ДЛП и наличие у них смещения спектра ЛП в сторону атерогенных фракций указывают на сопряженность нарушений пуринового и липидного обмена, существующую уже в детском возрасте (рис. 4).

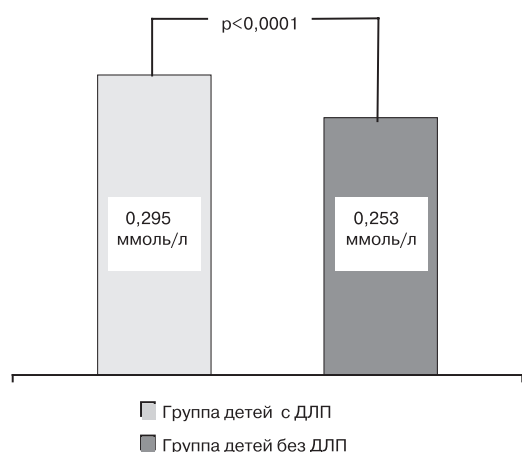


Рис. 3. Средний уровень МКс в зависимости от наличия или отсутствия ДЛП

Таблица 2

Показатели уровня МКс и спектра ЛП у детей при различных патогенетических типах нарушения пуринового обмена ($M \pm m$)

	МК (ммоль/л)	ХС (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)	ЛПНП (ммоль/л)	Процент ЛПВП	ЛПНП/ ЛПВП (y.e)
Метаболический тип (n=38)						
Ниже 50-го центиля	0,27±0,01	4,72±0,34 *	0,84±0,15 *	3,37±0,04 *	20,12±1,6	3,3±0,65 *
Выше 50-го центиля	0,41±0,03	6,8 ± 0,71 *	1,69±0,21 *	5,05±0,59 *	15,49±2,2	5,64±0,88 *
Почечный тип (n=30)						
Ниже 50-го центиля	0,3±0,01	4,87±0,39	0,84 ± 0,1 *	3,12±0,45	26±4,86	4,28 ± 1,26
Выше 50-го центиля	0,4±0,023	5,97±0,64	1,45 ± 0,1 *	3,62±0,32	18,09±1,39	4,16±0,68
Нормальный тип (n=38)						
Ниже 50-го центиля	0,22±0,01	4,19±0,42	1,32±0,53	3,72±0,28	31,01±8,4 *	1,95 ± 0,12 *
Выше 50-го центиля	0,24±0,02	4,24±0,55	1,34±0,23	4,7±0,49	15,02±1,9 *	5,46 ± 0,7 *

Примечание: * — достоверные отличия между подгруппами выше и ниже 50-го центиля внутри патогенетического типа ($p < 0,05$)

Результаты нашего исследования позволили установить, что хроническая ГУ сочетается с атерогенным фенотипом липидов и липопротеидов уже в детском возрасте и, возможно, является индикатором атерогенного риска.

Необходимо особо подчеркнуть, что, несмотря на интенсивное изучение механизмов МИС, до сих пор отсутствует однозначное объяснение участия в нем МК. Точно неизвестно, имеет ли повышение уровня МКс самостоятельное этиопатогенетическое значение или ГУ играет только маркерную (или индикаторную) роль, осуществляется ли связь между МК и липидным спектром непосредственно через ГИ или же компоненты МИС независимо связаны с ГУ.

Для ответа на эти вопросы было предложено несколько механизмов, объясняющих существующие взаимосвязи. Согласно первой точке зрения, связь между ГУ и спектром ЛП вторична по отношению к ассоциации между ИР и ГИ. В литературе приводятся данные о существовании у пациентов с различными проявлениями МИС достоверных корреляций: отрицательных — между уровнем МКс и чувствительностью клетки к инсулину, и положительных — между уровнем МКс и ИР [4, 5]. Доказана связь ГУ с МИС на уровне почки, поскольку реабсорбция уратов зависит от нормального действия инсулина в канальцах [5, 10].

Согласно второй точке зрения, ГУ является независимым фактором реализации сердечно-сосудистого риска посредством патогенетической связи с уровнем триглицеридов при МИС у здоровых взрослых [3, 5] и, возможно, у детей. Метаболическая основа ассоциации между ИР, ГУ и гипертриглицеридемией, с точки зрения биохимических процессов, может быть объяснена нарушениями процессов гликолиза (в котором участвует и МК). Согласно данным F. Leuva [8], в основе таких нарушений лежит уменьшение активности глицералдегид-3-фосфатдегидрогеназы и поте-

ря ее чувствительности к инсулину, что приводит к накоплению промежуточных звеньев гликолиза (фосфорибозилпирофосфата, являющегося ключевым ферментом гликолиза и рибозо-5-фосфата) и негативной модуляции метаболических факторов атерогенного риска за счет обусловленного уменьшением активности глицералдегид-3-фосфатдегидрогеназы накопления глицерол-3-фосфата и увеличению уровня триглицеридов.

Третья точка зрения рассматривает участие МК в патогенезе атеросклероза в рамках концепции оксидантного стресса, основой которого является избыточное образование и неадекватная утилизация свободных радикалов. По данным последних исследований, МК обладает выраженными протекторными свойствами, способствуя удалению свободных радикалов [2, 11]. Повышение уровня МКс отражает дисбаланс между аэробным и анаэробным клеточным

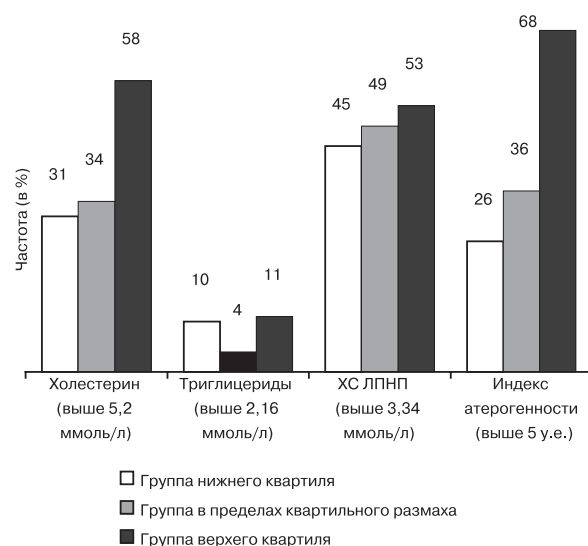


Рис. 4. Распространенность патологически высоких значений ЛП в группах детей, разделенных на квартили по уровню МКс

метаболизмом и свидетельствует об ухудшении окислительных метаболических процессов и тканевой гипоксии [8]. Подтверждением теории о ГУ как компенсационном механизме, противодействующем окислительному повреждению у индивидуумов с атеросклерозом, является ассоциация более высокого уровня МКс с повышением общей антиоксидантной активности плазмы.

Необходимо учитывать тот факт, что высокие показатели МКс часто ассоциированы с разнообразными отклонениями в показателях спектра ЛП. Значения показателей уровня МКс, лежащие в ди-

апазоне верхнего квартиля, сочетаются с атерогенным спектром ЛП, поэтому повышение уровня МКс вне зависимости от патогенетического варианта ГУ может рассматриваться как индикатор атерогенного риска еще в детском возрасте. Полученные нами результаты позволяют рекомендовать при показателях МКс выше 0,31 ммоль/л проведение углубленного исследования липидного обмена для формирования групп повышенного атерогенного риска.

Литература

1. Гланс С. Медико-биологическая статистика (пер. с англ.) - М., Прогресс, 1999. - 460 с.
2. Agudelo C.A., Wise C.M. Gout: diagnosis, pathogenesis, and clinical manifestations// Curr. Opin. Rheumatol. 2001; 13 (3): 234-239.
3. Clausen J., Borch-Johnsen K., Ibsen H. Analysis of the relationship between fasting serum uric acid and the insulin sensitivity index in a population-based sample of 380 young healthy Caucasians// Eur. J. Endocrinol. 1998; 138 (1): 63-9.
4. Culleton B.F., Larson M.G., Kannel W.B. et al. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study// Ann. Intern. Med. 1999 Jul. 6; 131(1): 7-13.
5. Iwatani M., Wasada T., Iwamoto Y. et al. Insulin sensitizer and urate metabolism// Nippon. Rinsho. 2000 Feb; 58(2): 430-495.
6. Johnson R.J., Tuttle K.R., Culleton B. et al. Much to do about nothing, or much to do about something? The continuing controversy over the role of uric acid in cardiovascular disease// Hypertension. 2000; 35: 310-312.
7. Leyva F., Anker S., Swan J.W. et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure// Eur. Heart. J. 1997 May; 18(5): 858-65.
8. Leyva F., Wingrove C.S., Godsland I.F. et al. The glycolytic pathway to coronary heart disease: a hypothesis// Metabolism. 1998 Jun.; 47(6): 657-62.
9. Nieto F.J., Iribarren C., Gross M.D. et al. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis?// Atherosclerosis. 2000. Jan.; 148(1): 131-9.
10. Reaven G.M. The kidney: an unwilling accomplice in syndrome X// Am. J. Kidney Dis. 1997 Dec.; 30(6): 928-31.
11. Staub M. Uric acid as a scavenger in oxidative stress// Orv. Hetil. 1999 Feb. 7; 140(6): 275-9.
12. Takahashi S., Yamamoto T., Tsutsumi Z. et al. Increased visceral fat accumulation in patients with primary gout// Adv. Exp. Med. Biol. 2000; 486: 131-4.

Abstract

To investigate the relation between uricemia and lipid profile, 539 Arkhangelsk schoolgirls aged 7-17 were examined. With upper norm limit of 0.31 mmol/l, the prevalence of asymptomatic chronic hyperuricemia among Arkhangelsk girls was as high as 25%. With uricemia higher than 0.31 mmol/l, total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol levels were significantly elevated. Mean total cholesterol levels in such individuals were higher than WHO norms of normocholesterolemia for children and adolescents. From the other hand, among individuals with dyslipidemia, uricemia more than 0.31 mmol/l was diagnosed significantly more frequently. All measured lipid and lipoprotein parameters directly correlated with uricemia level, and inversely correlated with urate excretion rate, regardless of pathogenetic hyperuricemia mechanisms.

Our results point to the fact that chronic hyperuricemia is associated with atherogenic lipid/lipoprotein phenotype, observed as early as in childhood, and possibly acts as an indicator of atherosclerosis risk. Therefore, use of a lower norm for population screening seems rational, from position of primary and secondary prevention of atherosclerosis. Our data support detailed examination of lipid metabolism if uricemia is higher than 0.31 mmol/l.

Keywords: chronic asymptomatic hyperuricemia, lipoprotein profile, atherogenic phenotype, atherosclerosis prevention, adolescence.

Поступила 28/07-2003

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ВАЗОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ ИЗ ГРУППЫ ИНГИБИТОРОВ АПФ И БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ*Намсараев Ж.Н., Тхостова Е.Б., Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Абильдинова А.Ж., Глезер М.Г.*

Российский государственный медицинский университет, кафедра клинической фармакологии, Москва

Одну из основных ролей в нарушении сосудистого тонуса и дальнейшего атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии (АГ) играет нарушение функции эндотелиальных клеток. Проведено более 20 исследований, в которых доказано наличие нарушения эндотелиальной функции у больных с АГ [1].

Эндотелиальная функция может быть определена как баланс противоположно действующих начал: между релаксирующими и констрикторными факторами, между анти- и прокоагулянтными факторами, факторами роста и их ингибиторами. Нарушением функции эндотелия сопровождаются все основные факторы риска атеросклероза: артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, курение, гипергомоцистеинемия. Нарушения в функции эндотелия, по-видимому, занимают одно из ключевых мест в развитии многих сердечно-сосудистых заболеваний хронической сердечной недостаточности, ИБС [2]. Патогенез этих болезней связан с нарушением баланса эндотелиальных субстанций — усилением роли одних и ослаблением работы других. Но в настоящее время нет единой точки зрения на первичность нарушений функции эндотелия у больных АГ [3]. В одних исследованиях авторы предполагают первичность эндотелиальной дисфункции, учитывая ее наличие у людей без АГ и отсутствие четкой взаимосвязи с величиной АД [4]. По данным других исследователей, дисфункция эндотелия у больных АГ является ее следствием [5].

Терапия эндотелиальной патологии направлена на восстановление равновесия описанных выше факторов, ограничении действия одних эндотелиальных медиаторов, компенсации дефицита других и восстановлении их функционального баланса. Степень влияния на сосудистую стенку является важным критерием оценки эффективности вазопротекции гипотензивных препаратов. В связи с этим, большой интерес представляют данные о влиянии различных лекарственных средств на функциональные характеристики эндотелия. Препараты группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), учитывая большую роль влияния ренин-ангиотензиновой системы на функцию эндотелия сосудов, отно-

сятся к наиболее эффективным средствам терапии нарушения вазорелаксирующей функции эндотелия [6, 7]. Антагонисты кальция обладают антиатеросклеротическим эффектом, что показано в исследованиях, посвященных комплексу интима-медиа сонных артерий [8, 9]. Ангиопротективные свойства бета-адреноблокаторов показаны у препаратов последнего поколения, обладающих дополнительными вазодилатирующими свойствами [10]. Подобные исследования немногочисленны и терапевтическое значение гипотензивных препаратов как корректоров эндотелиальной дисфункции остается дискуссионным.

Целью данной работы было изучение взаимосвязи между динамикой АД, характером изменений показателей эндотелий-зависимой вазодилатации и состоянием стенки сонных артерий при гипотензивной терапии препаратами квинаприл (аккупро, Pfizer) и небиволол (небилет, Berlin-Chemie).

Материал и методы

В исследование было включено 70 амбулаторных больных (по 35 в каждой группе, сопоставимых по возрасту, полу, наличию факторов риска и уровню АД, согласно классификации ДАГ I, 2000 г.).

Средний возраст составил $56,5 \pm 9,2$ (квинаприл), $53,2 \pm 10,6$ лет (небиволол). Давность АГ в анамнезе больных, получавших квинаприл, составляла от 2 до 30 лет, небиволол — от 2 до 35 лет (в среднем, квинаприл — $6 \pm 0,4$ лет, небиволол — $7 \pm 0,9$ лет). Уровень «офисного» АД при включении составил в группе квинаприла $160,8 \pm 2,5/99,2 \pm 1,8$ мм рт.ст., небиволола — $158,2 \pm 2,8/99,4 \pm 1,7$ мм рт.ст.

Критериями исключения из исследования являлись: вторичные формы АГ, тяжелая и злокачественная артериальная гипертензия ($АД > 200/114$ мм рт.ст.); сердечная недостаточность II-IV функционального класса по NYHA; инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения в последние 6 месяцев; нестабильная стенокардия; декомпенсированный сахарный диабет, нарушения ритма сердца, хронические обструктивные заболевания легких; ожирение.

Протокол исследования предусматривал применение следующих клинико-инструментальных методов:

сбор анамнеза, физикальное обследование, офисное АД, ЭКГ в покое, суточное мониторирование АД (СМАД), дуплексное сканирование сонных артерий с определением толщины комплекса «интима-медиа» (КИМ), оценка эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) и эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНЗВД) при проведении ультразвукового исследования плечевой артерии.

Офисное измерение АД проводили в состоянии покоя, после предварительного отдыха в течение 10 минут, при помощи тонометра, прошедшего метрологический контроль. Измерения проводили 3 раза, через 2 минуты, в положении сидя на одной и той же руке. Суточное мониторирование АД проводили на аппаратах Space Labs и Meditech 02 ABPM. Интервалы между измерениями составляли: с 0700 — 2300 часов — каждые 15 минут, с 2300 — 0700 — каждые 30 минут. Время постановки монитора — 10 часов $\pm$ 1 час, время снятия — через 24 часа $\pm$ 10 минут. Определяли среднесуточное, среднедневное, средненочное САД и ДАД, вариабельность САД и ДАД (ВСАД, ВДАД), индекс времени (ИВ), суточный индекс (СИ).

Состояние сонных артерий оценивали при дуплексном сканировании на аппаратах Acuson-128XP10 датчиком 7,5 МГц. Определяли толщину слоя «интима — медиа» стенок общей сонной артерии и наличие атеросклеротических бляшек в области бифуркации. Толщину слоя «интима — медиа» до 1,0 мм принимали за норму, 1,0-1,4 мм — утолщение, более 1,4 мм расценивали как формирование атеросклеротической бляшки [8].

ЭЗВД оценивали пробой с реактивной гиперемией ультразвуком высокого разрешения, по изменению диаметра плечевой артерии на 0-, 30-, 60-, 90-й секундах в % после ее пятиминутного пережатия. ЭНЗВД определяли после сублингвального приема 500 мкг нитроглицерина на 1, 2, 3, 4, 5 минутах. Нормальной реакцией считали прирост дилатации артерии на фоне реактивной гиперемии на 10% от исходного диаметра (от 8 до 11%), на фоне приема нитроглицерина — около 15-19 % [13].

Был оценен индекс вазодилатации (ИВД), который является отношением степени прироста ЭНЗВД к степени прироста ЭЗВД и у здоровых людей составляет 1,4-1,9.

Предпринятое исследование — открытое сравнительное, продолжительность которого составила 6 месяцев. В исследовании предусматривалось два последовательных периода:

1-й-период — клиническое обследование на фоне отсутствия приема медикаментов в течение 14 дней;

2-й-период — медикаментозная терапия и подбор дозы. Через 4 недели лечения оценивали гипотензивный эффект при офисном измерении АД, при отсутствии эффективности дозу препаратов увеличивали

Таблица 1

**Динамика «офисного» АД и ЧСС
через 6 месяцев терапии квинаприлом и небивололом**

Показатель	Квинаприл		Небиволол	
	исходно	6 месяцев	исходно	6 месяцев
САД мм рт.ст.	160,8 $\pm$ 1,4	141,6 $\pm$ 1,7***	158,2 $\pm$ 1,8	141,2 $\pm$ 2,1***
ДАД мм рт.ст.	99,2 $\pm$ 1,4	90 $\pm$ 1,3***	99 $\pm$ 1,5	86,8 $\pm$ 1,7***
ЧСС уд/мин.	74,9 $\pm$ 1,2	75,8 $\pm$ 1,2	77,6 $\pm$ 1,3	67,7 $\pm$ 1,2***
Δ САД %		-12,1 $\pm$ 0,99		-10,8 $\pm$ 0,75
Δ ДАД %		-9,16 $\pm$ 0,96		-12,24 $\pm$ 1,23

Примечание:***- $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными.

(квинаприла — до 20-40 мг 2 раза в сутки, небиволола — до 5-10 мг 1 раз в сутки). Контрольные исследования (определение офисного АД, СМАД, состояние стенки и комплекса интима-медиа сонных артерий, ЭЗВД и ЭНЗВД плечевой артерии) выполнялись в начале и через 6 месяцев терапии.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows ver 6.0. Значимость различий между показателями определяли с помощью параметрических и непараметрических критериев Стьюдента, Уилкоксона, за значимые различия принималось $p < 0,05$. Корреляционные связи между парами количественных переменных оценивали, используя непараметрический ранговый коэффициент Спирмена. Результаты представлены в виде $M \pm m$.

Результаты исследования

Данные «офисного» АД через 6 месяцев лечения квинаприлом и небивололом.

Через 6 месяцев лечения квинаприлом в дозе 10 мг/сутки (1 человек), 20 мг (10 человек), 30 мг (18 человек) в среднем доза квинаприла составила $32 \pm 1,9$ мг; САД и ДАД, в среднем по группе, снизилось на 19,2 мм рт. ст. и 9,2 мм рт. ст., соответственно. САД в среднем снизилось до $141,6 \pm 2,1$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), ДАД — до 90 мм рт.ст. ($p < 0,001$).

Через 6 месяцев терапии небивололом в дозе 2,5 мг/сутки (3 человека), 5 мг/сутки (17 человек), 10 мг/сутки (10 человек), в среднем доза небиволола составила $6,41 \pm 0,6$ мг, снижение САД/ДАД в среднем по группе составило 17 мм рт. ст. и 12,2 мм рт. ст., соответственно. САД снизилось, в среднем, до $141,2 \pm 2,1$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), ДАД — до $86,8$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). В группе квинаприла целевых значений САД/ДАД по общим цифрам ($< 140/90$ мм рт.ст.) достигли 53,3%/76,6% больных, в группе небиволола — 66,6%/83,3% больных, соответственно.

Изменения ЧСС в группе квинаприла были статистически незначимы, в группе небиволола урежение ЧСС составило 9,9 уд/мин. (12,75%). Степень снижения «офисного» САД в группах квинаприла и небиволола составила: квинаприл — $12,1 \pm 0,99$ %, не-

Таблица 2
Изменения показателей СМАД среднесуточного АД и ЧСС через 6 месяцев терапии квинаприлом и небивололом

Показатель	Исходно	6 месяцев
САД мм рт.ст.		
Квинаприл	153,6±2,2	139,2±1,9***
Небиволол	150,4±2,1	137,9±2,3***
ДАД мм рт.ст.		
Квинаприл	95,7±1,4	87,3±1,4***
Небиволол	92±1,5	82±2,1***
ЧСС уд/мин.		
Квинаприл	73±1,4	74,13±2,5
Небиволол	74,6±1,6	66,7±1,3***

Примечание:***- $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными.

Таблица 3
Изменения ИВ суточного САД и ДАД в период лечения квинаприлом и небивололом

Показатели (М±m)	Исходно	6 месяцев
ИВ САД (%)		
Квинаприл	71,41±3,4	52,45±4,6**
Небиволол	69,9±4,4	50,12±4,8**
ИВ ДАД (%)		
Квинаприл	62,4±3,8	43,24±4,4**
Небиволол	58,66±3,6	33,68±4,6**

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ по сравнению с исходными данными.

биволол — 10,8±0,75 %. Степень снижения «офисного» ДАД составила: квинаприл — 9,16±0,96 %, небиволол — 12,24 %.

Различия между группами квинаприла и небиволола по степени снижения «офисного» ДАД были статистически значимыми ($p=0,05$).

Данные СМАД через 6 месяцев лечения квинаприлом и небивололом.

Через 6 месяцев терапии квинаприлом и небивололом отмечено статистически значимое снижение САД и ДАД по данным СМАД. При включении в исследование количество больных, у которых среднесуточное САД превышало 135 мм рт. ст., было: в группе квинаприла — 29 человек (96,6%), в группе небиволола — 28 человек (93,3%). Среднесуточное ДАД, превышающее 85 мм рт. ст., выявлено: в группе квинаприла — у 28 больных (93,3%); в группе небиволола — у 23 больных (76,6%).

Через 6 месяцев лечения снижение среднесуточного САД составило: квинаприл — на 14,4 мм рт. ст. (9,4%); небиволол — на 12,5 мм рт. ст. (8,3%). Снижение среднесуточного ДАД через 6 месяцев терапии составило: квинаприл — на 8,9 мм рт. ст. (9,4%); небиволол — на 9,9 мм рт. ст. (10,8%). Количество больных с АД<135/85 составило: квинаприл (САД/ДАД) — 16/12 больных, соответственно; небиволол (САД/ДАД) — 16/24 больных, соответственно.

Изменения ЧСС в группе квинаприла были ста-

тистически незначимы; в группе небиволола урежение ЧСС составило 7,9 уд/мин (10,6%).

Показатели ДАД в группе небиволола к 6 месяцам терапии были значимо ниже, чем в группе квинаприла ($p=0,04$).

Вариабельность суточного САД (ВСАД) в группе квинаприла уменьшилась на 1,2 мм рт. ст., по сравнению с исходной, достигнув 14,9±1,9 мм рт. ст. Вариабельность суточного ДАД (ВДАД) уменьшилась на 1,39 мм рт. ст. и составила 11,69±0,56 мм рт. ст. Повышенная ВСАД (>15,2 мм рт. ст.) зарегистрирована у 7 больных (23,3%). При включении в исследование этот показатель был повышен у 16 больных (53,3 %). Повышенная ВДАД в течение суток (>12,3 мм рт. ст.) была выявлена у 8 больных (26,6%), по сравнению с 15 больными (50%) при включении.

В группе небиволола ВСАД уменьшилась на 0,76 мм рт. ст. и составила 14,31±1,8 мм рт. ст.; ВДАД уменьшилась на 0,2 и составила 11,98±2,1 мм рт. ст.; Повышенная ВСАД (>15,2 мм рт. ст.) зарегистрирована у 12 больных (40%). При включении в исследование этот показатель был повышен у 12 больных (40 %). Повышенная ВДАД в течение суток (>12,3 мм рт. ст.) была выявлена у 5 больных (16,6 %), по сравнению с 14 больными (46,6%) при включении.

ИВ САД снизился в группе квинаприла на 18,96%, снижение ИВ ДАД составило 19,16%. В группе небиволола ИВ САД снизился на 19,1% от исходного, снижение ИВ ДАД составило 24,9%. Снижение нагрузки давлением в обеих группах было статистически значимым ($p < 0,01$), табл. 3.

СИ САД составил: квинаприл — 10,8±1,2%, небиволол — 11,9±1%. СИ ДАД составил: квинаприл — 14,5±1,3%, небиволол — 17,2±1,3%. На фоне терапии не отмечено статистически значимых изменений в среднем по группам, по сравнению с исходными данными. При анализе индивидуальных изменений циркадного ритма отмечено следующее перераспределение: количество больных с нормальной степенью снижения САД в ночные часы (deeper) увеличилось в группе квинаприла до 13 человек (исходно — 11), в группе небиволола количество больных с нормальной степенью снижения АД в ночные часы (deeper) составило 23 (исходно — 15). Изменение количества больных с недостаточной степенью снижения САД (non-deeper + night-peaker) составило: квинаприл 12 (исходно — 12); небиволол 5 (исходно — 7). Количество пациентов с избыточной степенью снижения ДАД (over-deeper) составило: квинаприл 5 (исходно — 7); небиволол 1 (исходно — 8).

Количество больных с нормальной степенью снижения ДАД в ночные часы (deeper) увеличилось в группе квинаприла до 12 человек при исходных 8, в группе небиволола количество больных с нормальной степенью снижения АД в ночные часы (deeper)

составило 17 (15). Изменение количества больных с недостаточной степенью снижения ДАД (non-deeper + night-peaker) составило: квинаприл 8 (исходно — 10); небиволол 5 (исходно — 10). Количество пациентов с избыточной степенью снижения ДАД (over-deeper) составило: квинаприл 5 (исходно — 7); небиволол 8 (исходно — 5).

Анализ показателей эндотелиальной функции плечевой артерии.

Через 6 месяцев терапии квинаприлом изменения исходного диаметра артерии не отмечено. При проведении пробы с реактивной гиперемией максимальный прирост диаметра составил на 90-й секунде 10,13%, исходно — 5,1%. При проведении пробы с приемом НТГ максимальный прирост диаметра артерии составил на 5-й минуте 15,1%, исходно — 12,6%. Прирост вазодилатации (>10%) при проведении пробы с реактивной гиперемией наступал к 60-й секунде и был отмечен у 15 больных (50%), исходно — ни у одного больного. Прирост диаметра артерии свыше 15% при проведении пробы с нитроглицерином наступал на 5-й минуте и был зафиксирован у 14 больных (46,6%), исходно — у 10 больных (33,3%).

Через 6 месяцев терапии небивололом увеличение исходного диаметра было статистически значимым ($p=0,001$), что свидетельствует о стабильной вазодилатации в ходе лечения небивололом. При проведении пробы с реактивной гиперемией максимальный прирост диаметра артерии составил на 90-й секунде 12,5%, исходно — 4,1%. При проведении пробы с приемом НТГ максимум прироста диаметра артерии зафиксирован на 5-й минуте — 16,1%, исходно — 13,9%. Прирост вазодилатации (>10%) при проведении пробы с реактивной гиперемией наступал к 60-й секунде и был отмечен у 20 больных (66,6%), исходно — у 1 больной. Прирост диаметра артерии свыше 15% при проведении пробы с нитроглицерином наступал на 4-й минуте и был зафиксирован у 14 пациентов (46,6%), исходно — у 12 (40%).

При оценке ИВД получены следующие результаты: в общей группе — $1,4 \pm 0,1$ (исходно — $2,42 \pm 0,2$). Количество больных составило: с ИВД < 1,5 — 37 (исходно — 11), с ИВД > 1,9 — 8 (исходно — 38), с нормальными показателями ИВД — 16 (исходно — 11). В группе квинаприла индекс вазодилатации составил $1,43 \pm 0,1$ (исходно — $2,53 \pm 0,2$). Количество больных составило: с ИВД < 1,5 — 16 (исходно — 4), с ИВД > 1,9 — 4 (исходно — 18), с нормальными показателями ИВД — 10 (исходно — 8). В группе небиволола индекс вазодилатации составил $1,35 \pm 0,1$ (исходно — $2,32 \pm 0,3$). Количество больных составило: с ИВД < 1,5 — 21 (исходно — 7), с ИВД > 1,9 — 4 (исходно — 20), с нормальными показателями ИВД — 8 (исходно — 5). Степень прироста диаметра плечевой артерии после пробы с реактивной гиперемией к 6 месяцу терапии в

Таблица 4

Изменения ЭЗВД, ЭНЗВД, ИВД при лечении квинаприлом и небивололом

Показатель	Квинаприл		Небиволол	
	исходно	6 месяцев	исходно	6 месяцев
ЭЗВД %	$5,1 \pm 0,3$	$10,1 \pm 0,6^{***}$	$4,1 \pm 0,5$	$12,5 \pm 0,9^{***}$
ЭНЗВД %	$12,6 \pm 0,9$	$15,1 \pm 1,1^*$	$13,9 \pm 0,9$	$16 \pm 1,6^*$
ИВД	$2,53 \pm 0,2$	$1,43 \pm 0,1^{***}$	$2,32 \pm 0,3$	$1,35 \pm 0,1^{***}$

Примечание:*** — $p < 0,001$, * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

группе небиволола была больше, чем в группе квинаприла ($p=0,03$), табл. 4.

Результаты дуплексного сканирования сонных артерий.

Анализ результатов дуплексного сканирования сонных артерий в группе квинаприла выявил нормальные показатели (менее 1 мм) «интима-медии» у 10 больных (33,33%), утолщение (1-1,4 мм) — у 3 больных (10%) и наличие атеросклеротической бляшки (>1,4 мм) — у 17 (56,66%) больных. После 6 месяцев лечения квинаприлом количество больных с нормальной толщиной «интима — медиа» увеличилось до 11 (36,66%), количество больных с утолщенной «интима — медиа» составило 2 больных (6,66%), количество больных с атеросклеротической бляшкой не изменилось. В среднем, по группе квинаприла, толщина комплекса «интима-медиа» уменьшилась на 5,1% ($p < 0,01$). При индивидуальной оценке данных дуплексного сканирования сонных артерий в группе квинаприла выявлено: у 18 человек (60%) на фоне 6 месяцев лечения не было зафиксировано изменений КИМ, у одного пациента (3,3%) отмечено увеличение КИМ, а у 11 человек (36,6%) толщина КИМ уменьшилась.

Результаты дуплексного сканирования сонных артерий в группе небиволола выявили нормальные показатели (менее 1 мм) «интима-медии» у 12 больных (40%), утолщение (1-1,4 мм) — у 4 больных (13,33%) и наличие атеросклеротической бляшки (>1,4 мм) — у 14 (46,66%) больных. После 6 месяцев лечения небивололом количество больных с нормальной толщиной «интима — медиа» увеличилось до 16 (53,33%), больных с величиной «интима — медиа» 1-1,4 мм зафиксировано не было, количество больных с атеросклеротической бляшкой не изменилось. В среднем, по группе небиволола, толщина комплекса «интима-медиа» уменьшилась на 7,2% ($p < 0,01$).

В группе небиволола при индивидуальной оценке наблюдались следующие изменения КИМ по данным дуплексного сканирования сонных артерий: у 14 человек (46,6%) на фоне 6 месяцев лечения не было зафиксировано изменений КИМ, ни у одного больного не отмечено увеличение КИМ, у 16 человек (53,3%) толщина КИМ уменьшилась (табл. 5).

Таблица 5
Изменения комплекса «интима — медиа» сонных артерий при лечении квинаприлом и небивололом ($M \pm m$)

Толщина комплекса «интима-медиа», мм	Исходно	Через 6 месяцев
квинаприл	1,185±0,07	1,125±0,07**
небиволол	1,082±0,08	1,023±0,08**

Примечание:** — $p < 0,01$ по сравнению с исходными данными.

Таблица 6

Показатели	n	Spearman	p
ΔЭЗВД & САД офис исходно	60	-0,33	0,009
ΔЭЗВД & ДАД офис исходно	60	-0,48	0,0007
ΔЭНЗВД & САД офис исходно	60	-0,32	0,012
ΔЭНЗВД & ДАД офис исходно	60	-0,39	0,0002

Таблица 7

Показатели	n	Spearman	p
ΔЭЗВД & САД офис 6 мес	60	-0,08	0,5
ΔЭНЗВД & САД офис 6 мес	60	-0,14	0,3
ΔЭЗВД & ДАД офис 6 мес	60	-0,47	0,0002
ΔЭНЗВД & ДАД офис 6 мес	60	-0,34	0,008

Таблица 8

Показатели	n	Spearman	p
ΔЭЗВД & САД офис 6 мес	30	-0,3	0,1
ΔЭНЗВД & САД офис 6 мес	30	-0,44	0,01
ΔЭЗВД & ДАД офис 6 мес	30	-0,55	0,01
ΔЭНЗВД & ДАД офис 6 мес	30	-0,45	0,01

Таблица 9

Показатели	n	Spearman	p
КИМ 6 мес & ΔСАД офис 6 мес	60	0,3	0,035
КИМ 6 мес & ΔЭЗВД	60	-0,3	0,02

Различие показателей КИМ в группах квинаприла и небиволола к 6 месяцу терапии было статистически незначимым.

Закончили исследование в группе квинаприла 30 человек и в группе небиволола 30 человек. В ходе исследования вышло: в группе квинаприла двое больных (5,7%) после 3-х недель приема препарата в дозе 20 мг/сутки из-за развившегося упорного сухого кашля, потребовавшего отмены препарата; трое больных (8,6%) — после 4 недель приема препарата из-за недостаточной гипотензивной эффективности в максимальной дозировке 40 мг/сутки; в группе небиволола — двое больных (5,7%) после 3 недель приема препарата в дозе 5 мг/сутки из-за развившейся брадикардии, сопровождавшейся выраженной слабостью, утомляемостью, что потребовало отмену препарата, трое больных (8,6%) — после 4 недель приема препарата в максимальной дозировке 10 мг/сутки из-за недостаточной гипотензивной эффективности. У одной больной на фоне приема квинаприла в дозе 40 мг/сут-

ки развился сухой кашель, который прошел после снижения дозы до 30 мг/сутки

При анализе взаимосвязи между степенью прироста ЭЗВД и ЭНЗВД и уровнем исходного «офисного» АД в общей группе выявлена статистически значимая отрицательная корреляция между уровнем АД и степенью прироста ЭЗВД и ЭНЗВД. Это говорит о том, что, чем выше исходный уровень АД у больных АГ, тем ниже степень вазодилатации на фоне терапии квинаприлом и небивололом (табл. 6).

При анализе взаимосвязи между степенью прироста ЭЗВД и ЭНЗВД и уровнем «офисного» АД в общей группе к 6 месяцам терапии выявлена статистически значимая отрицательная корреляция между уровнем ДАД и степенью прироста ЭЗВД и ЭНЗВД, тогда как корреляция между уровнем САД и степенью прироста ЭЗВД и ЭНЗВД была незначима (табл. 7).

Анализ аналогичной взаимосвязи в группах квинаприла и небиволола дал следующие результаты. В группе квинаприла не выявлено статистически значимой корреляции. В группе небиволола выявлена отрицательная статистически значимая корреляция между ΔЭЗВД, ΔЭНЗВД и уровнем диастолического АД к 6 месяцам терапии, а также между ΔЭНЗВД и уровнем систолического АД к 6 месяцам терапии (табл. 8).

При анализе взаимосвязи между степенью снижения «офисного» АД и степенью прироста ЭЗВД и ЭНЗВД в общей группе не выявлено значимой корреляции. Анализ аналогичной взаимосвязи в группах квинаприла и небиволола дал также незначимую корреляцию.

При анализе взаимосвязи степени изменения КИМ и степени изменения АД в общей группе не выявлено значимой корреляции. Исходная величина КИМ прямо пропорциональна таким показателям как возраст, степень риска, давность АГ, исходный уровень систолического АД. При анализе величины КИМ к 6 месяцу лечения выявлена отрицательная статистически значимая корреляция со степенью прироста ЭЗВД, а также прямая корреляция с уровнем ΔСАД (табл. 9).

Обсуждение

Гипотензивная эффективность квинаприла и небиволола у больных эссенциальной артериальной гипертензией.

В исследовании отмечена высоко значимая эффективность квинаприла и небиволола как по влиянию на средние показатели систолического и диастолического АД, так и на максимальные показатели АД. Терапия квинаприлом не сопровождалась ни увеличением ЧСС, ни изменениями вариабельности ритма, что свидетельствовало об отсутствии активации

симпатической системы. Этот эффект прослеживался и по среднесуточным показателям, и при раздельном анализе периодов бодрствования и сна. Небиволол на фоне развития гипотензивного эффекта вызывал высоко значимое урежение частоты сердечных сокращений — как среднесуточных, так и максимальных показателей ЧСС. Небиволол оказывал более выраженное гипотензивное действие на ДАД по сравнению с квинаприлом.

Корреляционный анализ выявил наличие отрицательной взаимосвязи между исходным уровнем АД и приростом ЭЗВД и ЭНЗВД, более сильной с уровнем ДАД, что может говорить о большом влиянии показателей ДАД на состояние эндотелия сосудов. При анализе корреляции между уровнем ДАД и приростом ЭЗВД и ЭНЗВД выявлена тесная отрицательная взаимосвязь, особенно в группе небиволола, что может косвенно свидетельствовать о роли механизмов вазодилатации, связанных с NO.

Влияние квинаприла и небиволола на ЭЗВД и ЭНЗВД у больных эссенциальной артериальной гипертонией.

У пациентов, страдающих артериальной гипертонией, отмечается сниженный вазодилатирующий эффект на различные стимулы, вызывающие высвобождение оксида азота, а также выявляется снижение уровня выделения NO клетками эндотелия сосудов. В ранее проводимых исследованиях изучалась обратимость эндотелиальной дисфункции при лечении квинаприлом. У 129 пациентов, страдавших артериальной гипертонией с ИБС, после 6-месячного периода лечения квинаприлом отмечалось увеличение степени вазодилатации на введение ацетилхолина [4, 5]. Крупных исследований по изучению способности небиволола улучшать вазодилатацию сосудов у больных артериальной гипертонией еще не проводилось, хотя результаты небольших исследований говорят об этом [10].

В нашем исследовании исходно отмечался замедленный и недостаточный вазодилатирующий эффект при пробе с реактивной гиперемией, что свидетельствовало об исходно нарушенной ЭЗВД. ИВД составил 2,5 в обеих группах, что говорит о значительном снижении ЭЗВД при незначительном уменьшении ЭНЗВД. Показатели ИВД свидетельствуют о дефиците эндогенного NO у больных АГ, что означает нарушение механизмов синтеза NO при АГ или же ее усугубление при первичной эндотелиальной дисфункции.

К 6 месяцу терапии в группе квинаприла максимальный прирост ЭЗВД составил 10,1%, в группе небиволола — 12,5%. Полученные данные свидетельствуют о восстановлении эндотелий-зависимой вазодилатации к 6 месяцу у 50% больных в группе квинаприла, а в группе небиволола — у 66,6% больных (исходно: квинаприл-0%, небиволол-3,3%). Улучшение

ЭНЗВД было незначительным. ИВД к 6 месяцу терапии квинаприлом и небивололом снизился до 1,4 в обеих группах, что говорит о значительном увеличении ЭЗВД при незначительном изменении ЭНЗВД, по сравнению с исходным ИВД. Полученные данные свидетельствуют не только о восстановлении эндотелиальной функции, но и об увеличении эластичности сосудов. Небиволол обладает большей степенью восстановления ЭЗВД на фоне 6 месяцев терапии, по сравнению с квинаприлом.

Влияние квинаприла и небиволола на толщину стенки сонных артерий у больных АГ.

Результаты многих исследований показали, что толщина слоя «интима — медиа» сонных артерий имеет положительную корреляцию с риском сердечно-сосудистых заболеваний и развитием ИБС [11, 12].

Частота увеличения толщины «интима-медиа» с развитием атеросклероза сонных артерий у больных, страдающих транзиторной артериальной гипертонией, сопоставимо с частотой развития сосудистых осложнений у больных со стойкой артериальной гипертонией. При оценке состояния сосудистой стенки сонных артерий после окончания лечения выявлено протективное воздействие квинаприла и небиволола на состояние комплекса «интима — медиа», а также на процессы прогрессирования атеромы.

Результаты дуплексного сканирования сонных артерий показали, что после 6 месяцев терапии квинаприлом у 20 человек (66%) отмечено уменьшение толщины слоя «интима-медиа». В группе небиволола у 22 человек (73%) было зарегистрировано уменьшение слоя «интима-медиа». Изменений атеросклеротических бляшек, которые были зафиксированы в группе квинаприла у 20 человек (56,6%), а в группе небиволола у 17 человек (46,6%), отмечено не было. Эти результаты могут быть объяснены тем, что препараты, нормализуя эндотелиальную функцию, не только препятствуют дальнейшей гипертрофии комплекса «интима-медиа», но и способствуют ее регрессу и тормозят дальнейшее прогрессирование атеросклеротических бляшек. Действие препаратов на КИМ не различалось. Данные корреляционного анализа свидетельствуют о тесной обратной взаимосвязи состояния ЭЗВД и величины КИМ. В ходе данного исследования получены данные, что терапевтическое действие квинаприла и небиволола заключается не только в их вазодилатирующих свойствах, но и, в значительной степени, в вазопротективном действии, независимо от степени снижения АД.

Выводы

1. Квинаприл проявил хороший, стабильный гипотензивный эффект при назначении пациентам с эссенциальной АГ, не вызывая нейрогуморальной активации. Небиволол при хорошем гипотензивном

эффекте вызывает стабильную блокаду избыточной активности симпато-адреналовой системы.

2. Квинаприл и небиволол способны оказывать органопротективное воздействие на сосуды. Квинаприл и небиволол нормализуют у больных эссенциальной АГ нарушенную эндотелий-зависимую и эндотелий-независимую функции резистивных сосудов.

Литература

1. Lind L., Grantsam S., Millgard J. Endothelium-dependent vasodilation in hypertension - A review//Blood Pressure. 2000. - 9; 4-15.
2. Vanhoutte P.M., Boulanger C.M., Mombouli J.V. Endothelium - derivative relaxing genes and inhibition of an enzyme of conversion// J. Cardiol. 1995. 24; 76 (15): 3E-12E.
3. Van Zweiten PA. Endothelial dysfunction in hypertension. A critical evaluation//Blood Press Suppl.: 1997; 2: 6770.
4. Taddei S., Virdis A., Chiadoni L. et al. The role of endothelium in human hypertension//Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 1998 Mar; 7(2): 2039.
5. Noll G., Tschudi M., Nava E., et al. Endothelium and high blood pressure//Jnt. J. Microcirc. Clin. Exp. 1997 Oct; 17(5): 2739.
6. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction and inhibition of converting enzyme//Eur. Heart. J. 1998;19:7-16.
7. Anderson T.J., Elstein E., Haber H. et al. Comparative study of ACE-Inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow mediated vasodilatation in patients with coronary disease. BANFF Study//J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 35: 60-6.
8. Tang R., Hennig M., Thomasson B. et al. Baseline reproducibility of B-mode ultrasonic measurement of carotid artery intima-media thickness: the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA)// J. Hypertens. 2000; 18(2): 197-201.
9. Simon et al. Differential effects of nifedipin and co-amlozid on the progression of early carotid wall changes // Circ. 2001, 103:2949-2954.
10. Nikolaos T., Pitt O. Lim, Thomas M. MacDonald. Nebivolol Reverses Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. A Randomized, Double Blind, Crossover Study// Circ. 2001; 104:511.
11. Hulthe J., Wikstrand J., Emanuelsson H. et al. Atherosclerotic changes in the carotid artery bulb as measured by B-mode ultrasound are associated with the extent of coronary atherosclerosis. Stroke. 1997; 28:1189-1194.
12. Kelly J. Hunt, PhD, Greg W. Evans, MA; Aaron R. Folsom, et al. Acoustic Shadowing on B-Mode Ultrasound of the Carotid Artery Predicts Ischemic Stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)// Study Stroke. 2001; 32:1120.
13. Nelermajer D.S., Sorensen K.E., Bull C. et. al. Endothelium-dependent dilatation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction// J.A.M.Coll.Cardiol. 1994; 24:1468-1474.

Поступила 11/12-2003

ПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ ПРОПАФЕНОНА ПРИ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ РЕЦИПРОКНЫХ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНЫХ ТАХИКАРДИЯХ

Татарский Б.А.

НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова МЗ РФ

Пароксизмальные реципрокные атриовентрикулярные тахикардии (ПРАВТ) являются наиболее распространенной формой тахикардий и составляют 79-85% от всех пароксизмальных наджелудочковых тахикардий. Как правило, ПРАВТ обусловлены либо диссоциацией атриовентрикулярного (АВ) узла на два и более каналов, либо наличием того или иного варианта синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW).

Успехи, достигнутые в последние годы в изучении и лечении ПРАВТ, обусловлены внедрением в широкую практику инвазивных и неинвазивных электрофизиологических исследований, появлением ряда новых антиаритмических препаратов (ААП), различных методов их индивидуального подбора, а также развитием хирургических методов лечения ПРАВТ. Несмотря на успехи кардиохирургических методов лечения, и, в частности, радиочастотной абляции аномальных путей проведения, медикаментозная терапия продолжает оставаться важным методом лечения. В ситуации, которая характеризуется применением большого числа ААП, проблема выбора индивидуальной терапии и ее объективной оценки является актуальной.

Антиаритмические препараты, применяемые в клинической практике, должны обладать такими электрофизиологическими свойствами, чтобы в концентрациях, не вызывающих отрицательного эффекта в отношении нормального сердечного ритма, могли эффективно предотвращать тахикардии. Антиаритмическая эффективность конкретного препарата зависит от его фармакологических свойств и механизмов аритмии.

Цель исследования — изучение антиаритмической активности препарата Ic класса пропанорма (пропафенона) у пациентов, страдающих различными формами пароксизмальной реципрокной атриовентрикулярной тахикардии.

Материал и методы

Было обследовано 60 больных с различными вариантами ПРАВТ в возрасте от 16 до 66 лет. Среди них было 32 мужчин и 28 женщины. Учитывая цель и задачи исследования, по характеру аритмии было выделено 3 группы больных.

В 1-ю группу вошли 20 больных с диссоциацией АВ узла на каналы и инициируемой пароксизмальной реципрокной АВ узловых тахикардией (ПРАВУТ). Среди них — 8 мужчин и 12 женщин, средний возраст

которых составил $35,7 \pm 12,3$ лет. Давность аритмического анамнеза колебалась от полугода до 10 лет. Частота пароксизмов у больных группы составила, в среднем, $8,3 \pm 3,2$ случаев в месяц, а их продолжительность — $7,1 \pm 3,8$ часа.

Группу 2 составили 20 больных с манифестирующим синдромом WPW — WPW(м) и пароксизмальной реципрокной ортодромной АВ тахикардией (ПРОАВТ). Среди них было 5 мужчин и 15 женщин, средний возраст которых составил $37,3 \pm 15,2$ лет. Давность аритмического анамнеза колебалась от 3-х месяцев до 13 лет. Частота пароксизмов у больных этой группы составила, в среднем, $12,3 \pm 4,3$ случаев в месяц, а их продолжительность — $8,2 \pm 2,5$ часа.

Группу 3 составили 20 больных с ретрограднопроводящим (скрытым) синдромом WPW — WPW(с) и ПРОАВТ. Среди них было 8 мужчин и 12 женщин, средний возраст составил $39,1 \pm 11,6$ лет. Давность аритмического анамнеза колебалась от 4 месяцев до 13 лет. Частота пароксизмов у больных этой группы составила, в среднем, $8,8 \pm 5,4$ случаев в месяц, а их продолжительность — $7,6 \pm 3,3$ часа.

Диагноз основного заболевания устанавливался на основании клинического обследования: анализа жалоб пациента и анамнестических сведений, данных физикального обследования, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Методика проведения чреспищеводной электрокардиостимуляции (ЧП ЭКС) не отличалась от общепринятой. Подготовка больных к исследованию заключалась в отмене всех препаратов, влияющих на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца (ПСС), не менее чем за пять периодов полувыведения данных ААП. В случае приема кордарона ЧП ЭКС проводилось не ранее, чем через 21-30 дней после его отмены.

Для проведения ЧП ЭКС использовались электрокардиостимуляторы «Кордэлектрон-4» (Литва), провода-электроды ПЭДСП-2 (Украина). Регистрация осуществлялась на электрокардиографе «Cardiostat-31S» (Германия) при скорости движения бумаги 25, 50 мм в 1 сек. Методика ЧП ЭКГ использовалась для уточнения характера тахикардий. Как известно, по RP' — интервалу ЧП ЭКГ, регистрируемому во время тахикардии, можно судить о ее электрофизиологическом механизме: у больных с диссоциацией АВ узла на бета- и альфа-каналы и ПРАВУТ интервал RP' не должен превышать 100 мс, а у больных с синдромом WPW и ПРОАВТ интервал RP' пре-

Таблица 1

Динамика протекторного эффекта пропанорма у больных с ПРАВАТ

	5-7 дней				1 месяц				8 недель			
	ППЭ	ЧПЭ	ОПЭ	n	ППЭ	ЧПЭ	ОПЭ	n	ППЭ	ЧПЭ	ОПЭ	n
ПРАВУТ	13 (0,65)* (0,65)**	4 (0,20) (0,20)	3 (0,15) (0,15)	n=20 (1,0) (1,0)	13 (0,76) (0,65)	1 (0,06) (0,05)	3 (0,18) (0,15)	n=17 (1,0) (0,85)	12 (0,86) (0,60)	1 (0,07) (0,05)	1 (0,07) (0,05)	n=14 (1,0) (0,70)
WPW(м)	12 (0,60) (0,60)	6 (0,30) (0,30)	2 (0,10) (0,10)	n=20 (1,0) (1,0)	11 (0,61) (0,55)	5 (0,28) (0,25)	2 (0,11) (0,10)	n=18 (1,0) (0,90)	8 (0,62) (0,40)	3 (0,23) (0,15)	2 (0,15) (0,10)	n=13 (1,0) (0,65)
WPW(с)	12 (0,60) (0,60)	5 (0,25) (0,25)	3 (0,15) (0,15)	n=20 (1,0) (1,0)	9 (0,52) (0,45)	4 (0,24) (0,20)	4 (0,24) (0,20)	n=17 (1,0) (0,75)	9 (0,69) (0,45)	3 (0,23) (0,15)	1 (0,08) (0,05)	n=13 (1,0) (0,65)

Примечание: ППЭ — полный протекторный эффект; ЧПЭ — частичный протекторный эффект; ОПЭ — отсутствие протекторного эффекта; n-число больных в группе; *-доля от числа больных, обследованных в данный период; ** -доля от числа больных в группе.

вышает 100 мс. Диагностическая стимуляция включала в себя учащающую и программированную стимуляцию предсердий. Во время проведения ЧП ЭФИ определялись следующие показатели: время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ); корригированное время восстановления функции синусового узла (КВВФСУ); эффективный рефрактерный период АВ-соединения (ЭРП АВ-соединения); эффективный рефрактерный период дополнительного проводящего пути (ЭРП ДПП); точка Венкебаха (ТВ); зона тахикардии (ЗТ).

ВВФСУ и КВВФСУ определялись, если не было оснований заподозрить синдром тахи-брадикардии на двух частотах стимуляции, в большинстве случаев — 100 и 150 имп/мин. При проведении ЧП ЭКС было выделено 4 типа кривых АВ-проведения: 1 тип — непрерывные кривые АВ-проведения, характеризующиеся тем, что по мере уменьшения интервала сцепления (ST_1 - ST_2) происходило постепенное нарастание времени проведения от тестирующего стимула к желудочку (ST_2 - R_2) вследствие замедления проведения по АВ узлу; 2 тип — прерывистые кривые АВ-проведения, отличающиеся тем, что уменьшение интервала сцепления тестирующего стимула на 10 мс приводит к «скачкообразному» увеличению ST_2 - R_2 . Типы 3 и 4, по сути, являются вариантами непрерывного и прерывистого типов АВ-проведения при наличии феномена «гар». Критерием разрыва считалось увеличение ST_2 - R_2 более чем на 80 мс. ПРАВАТ в ходе ЧП ЭКС воспроизводились и купировались одиночной, парной, частой и сверхчастой ЭКС.

Пропанорм назначался для перорального приема в дозе 450-600 мг в сутки в течение 5-7 дней, после чего проводили повторные ЧП ЭКС с определением всех перечисленных электрофизиологических параметров. Контрольные исследования повторялись через 30 дней и через 2 месяца.

Протекторный эффект оценивался по следующим грациям:

— полный протекторный эффект — невозможность инициации ПРАВАТ при ЧП ЭКС и отсутствие спонтанных пароксизмов; частичный протекторный эффект — провокация ПРАВАТ с помощью ЧП ЭКС или спонтанное возникновение при условии, что приступы купируются либо самостоятельно, либо «вагусными» приемами; отсутствие протекторного эффекта. Аритмогенный эффект оценивался при увеличении зоны тахикардии более чем на 50%, возникновении постоянно-рецидивирующей формы тахикардии, фибрилляции или трепетания предсердий, учащению спонтанных пароксизмов ПРАВАТ.

Результаты исследования

В табл. 1 представлена динамика протекторного эффекта пропанорма, определяемого в ходе динамического наблюдения (5-7 дней, 30 дней, 2 месяца). Анализ показал, что через неделю из 20 больных с ПРАВУТ полный протекторный эффект регистрировался у 13, частичный — у 4-х и у 3-х пациентов эффект отсутствовал. Всем больным с частичным эффектом доза пропанорма была увеличена до 600 мг/сутки. Через месяц из 13 пациентов с полным протекторным эффектом последний сохранился у 11, и у 2-х больных эффект отсутствовал. Из 4 больных с измененной дозой препарата, в 2-х случаях эффект стал полным, у одного больного сохранился частичным и в одном случае отсутствовал. Через 2 месяца из 13 пациентов с полным протекторным эффектом последний сохранился у 12, у одного он стал частичным. У больного с частичным эффектом последний через 2 месяца наблюдения отсутствовал. Таким образом, из 20 больных с частыми пароксизмами узловой тахикардии через неделю приема пропанорма полный протекторный эффект был выявлен у 13 (0,65) и частичный у 4-х пациентов (0,20). На 30 день приема препарата у 13 (0,76) из 17 пациентов определялся полный эффект и у одного (0,06) — частичный. Через 2 месяца у 12 (0,86) из 14 пациентов регистрировался полный эффект и у одного (0,07) — частичный.

Таблица 2

Изменение типов АВ-проведения у больных с ПРАВУТ в ходе оценки протекторного эффекта пропанорма

Типы кривых АВ-проведения	Фон	Протекторный эффект пропанорма											
		5-7 дней			n	30 дней			n	2 месяца			n
		ППЭ	ЧПЭ	ОПЭ		ППЭ	ЧПЭ	ОПЭ		ППЭ	ЧПЭ	ОПЭ	
1 и 3 типы (непрерывные)	5 0.25	6 0.30* 0.30**	2 0.10 0.10	- - -	8 0.40 0.40	7 0.41 0.35	1 0.06 0.05	- - -	8 0.47 0.40	7 0.50 0.35	- - -	1 0.07 0.05	8 0.57 0.40
2 и 4 типы (прерывистые)	15 0.75	7 0.35 0.35	2 0.10 0.10	3 0.15 0.15	12 0.60 0.60	6 0.35 0.30	- - -	3 0.18 0.15	9 0.53 0.50	5 0.36 0.25	1 0.07 0.05	- - -	6 0.43 0.30
Всего больных	20 1.0	13 0.65 0.65	4 0.20 0.20	3 0.15 0.15	20 1.0 1.0	13 0.76 0.65	1 0.06 0.05	3 0.18 0.15	17 1.0 0.85	12 0.86 0.60	1 0.07 0.05	1 0.07 0.05	14 1.0 0.70

Примечание: ППЭ — полный протекторный эффект; ЧПЭ — частичный протекторный эффект; ОПЭ — отсутствие протекторного эффекта; n — число больных в группе; * — доля от числа больных, обследованных в данный период; ** — доля от общего числа больных

Изменения типов кривых АВ-проведения в процессе динамического наблюдения у больных с ПРАВУТ в сопоставлении с протекторным эффектом пропанорма представлены в табл. 2.

Как следует из полученных данных, из 20 больных с частыми приступами ПРАВУТ до назначения препарата у 5 регистрировался непрерывный тип кривой АВ-проведения возбуждения (у 4-х — I тип, у одного — III), а у 15 пациентов — прерывистый (у 13 — II и у двух — IV). На 5-7 день приема из 13 пациентов с полным протекторным эффектом пропанорма у 7 регистрировались прерывистые кривые и у 6 непрерывные. Обращает на себя внимание следующий факт: в случаях полного протекторного эффекта 7 кривых прерывистого типа сохранили прежний вид, три трансформировались в непрерывный тип. Из оставшихся 5 кривых прерывистого типа в 2-х случаях регистрировался частичный эффект и в 3-х эффект отсутствовал. У пациентов с непрерывной кривой проведения в 2-х случаях регистрировался частичный эффект. При дальнейшем приеме пропанорма особой динамики трансформации кривых АВ-проведения возбуждения не отмечалось.

Таким образом, при наличии полного протекторного эффекта пропанорма отмечалась тенденция к увеличению числа непрерывных кривых АВ-проведения возбуждения (соответственно, 0,50 и 0,35), что свидетельствует о существовании определенной связи между изменением типа кривой и выраженностью протекторного эффекта. В большинстве случаев трансформация прерывистой кривой в непрерывную сопровождалась развитием протекторного эффекта. Вероятно, переход кривой прерывистого типа в непрерывный свидетельствует об исчезновении, так называемой, диссоциации АВ узла на каналы, что приводит к однородности проведения импульса и исчезновению условий для инициации ПРАВУТ. Представляется, что электрофизиологическая трансформа-

ция прерывистого типа в непрерывный может быть объяснена изменением времени проведения возбуждения по альфа-и бета-каналам АВ узла и уравниванием значений их ЭРП.

У всех больных с полным протекторным эффектом и непрерывной кривой АВ-проведения возбуждения отмечалось замедление проведения по АВ узлу и увеличение его ЭРП, а в случае уменьшения значений ЭРП АВ узла протекторный эффект снижался. Следует подчеркнуть тот факт, что у части больных полный протекторный эффект пропанорма сочетался с прерывистыми кривыми АВ-проведения возбуждения.

В табл. 3 приведены изменения некоторых электрофизиологических показателей у больных с сохраненной кривой прерывистого типа и разным протекторным эффектом пропанорма на 5-7 день исследования. Из представленных данных следует, что показатели, характеризующие активность СУ (СЦ, ВВФСУ, КВВФСУ) мало изменялись в сравнении с исходными и не зависели от выраженности протекторного эффекта препарата. Иная тенденция отмечалась при оценке показателей, характеризующих АВ-проведение возбуждения. Средние величины интервала P-Q были достоверно выше ($p < 0,001$) в группе больных с полным протекторным эффектом, чем в группе пациентов с отсутствием протекторного эффекта.

Менее значительно увеличение интервала P-Q было при неполном протекторном эффекте пропанорма. Имелась отрицательная корреляция между значениями ТВ и степенью выраженности протекторного эффекта. У больных с полным протекторным эффектом пропанорма значения антероградного ЭРП бета-пути составили, в среднем, $368,6 \pm 14,2$ мс, что достоверно больше, чем у пациентов с отсутствием эффекта — $328,5 \pm 11,2$ мс. Значения антероградного ЭРП альфа-пути у больных с полным протектор-

Таблица 3

Сопоставление электрофизиологических показателей у больных с прерывистой кривой АВ-проведения возбуждения и разным протекторным эффектом пропанорма ($M \pm m$)

Показатели ЭФИ	Исходные		Протекторный эффект	
	данные	полный	частичный	отсутствует
СЦ(мс)	712,2 ± 13,3	732,2 ± 14,1	726,9 ± 18,7	709,8 ± 11,6
PQ(мс)	152,3 ± 4,8	166,6 ± 5,8	161,4 ± 7,2	153,2 ± 3,2
ВВФСУ(мс)	970,5 ± 25,6	1011,9 ± 19,8	997,5 ± 21,7	978,2 ± 28,7
КВВФСУ(мс)	278,4 ± 11,8	312,3 ± 11,2	307,5 ± 13,2	275,8 ± 11,2
ТВ имп/м	172,2 ± 4,7	151,9 ± 3,8	164,7 ± 5,1	172,3 ± 4,8
ЭРП β-пути	322,7 ± 13,4	366,7 ± 15,4	343,7 ± 14,3	328,5 ± 11,2
ЭРП α-пути	258,4 ± 14,9	321,5 ± 17,3	299,3 ± 15,1	265,3 ± 12,5
St ₂ -R ₂	379,9 ± 18,4	276,4 ± 13,9	302,8 ± 16,2	372,9 ± 17,8

Примечание: ЭРП β-пути — эффективный рефрактерный период быстрого пути (мс); ЭРП α-пути — эффективный рефрактерный период медленного пути (мс); St₂-R₂ — время проведения по медленному пути (мс).

ным эффектом пропанорма также были достоверно выше, чем у пациентов с отсутствием протекторного эффекта (соответственно, 317,2 ± 13,9 и 265,3 ± 12,5 мс, $p < 0,01$). Время проведения по медленному каналу (St₂-R₂), соответствующее, в определенной мере, скорости проведения возбуждения по альфа-каналу, также различалось: у больных с отсутствием протекторного эффекта оно было достоверно большим, чем в остальных группах ($p < 0,001$). Статистически достоверной разницы между значениями электрофизиологических параметров, определяемых через неделю и при динамическом наблюдении не было выявлено (табл. 4).

Был проведен также анализ соотношения критического замедления времени проведения возбуждения по медленному пути и значений ЭРП быстрого и медленного каналов. Изменение некоторых отнесенных показателей (5-7 день приема пропанорма) у больных с разной степенью протекторного эффекта и сохраненной прерывистой кривой АВ-проведения представлено в табл. 5.

Как следует из полученных данных, выраженная разница показателей определялась при анализе отношения St₂-R₂/ЭРП бета-пути. У больных с полным протекторным эффектом она составила 0,75 ± 0,03, с частичным — 0,88 ± 0,03 ($p < 0,001$). В тех случаях, когда протекторный эффект отсутствовал, эта разница была еще большей (1,12 ± 0,03; $p < 0,001$). Аналогичные результаты были получены при анализе отношения St₂-R₂/ЭРП альфа-пути. У больных с полным протекторным эффектом они составили 0,85 ± 0,02, с частичным — 1,02 ± 0,03 ($p < 0,001$). При отсутствии эффекта пропанорма значение этого показателя было наибольшим (1,27 ± 0,02; $p < 0,001$). Достаточно показательным для оценки протекторного эффекта оказалось отношение ЭРП быстрого и медленного каналов: при полном протекторном эффекте оно составило 1,12 ± 0,02, при отсутствии эффекта — 1,28 ± 0,04 ($p < 0,001$). Подобный результат следовало ожидать, поскольку от разницы значений этих ЭРП в значительной степени зависит возможность индукции ПРАВАУТ.

Таблица 4

Изменение некоторых электрофизиологических показателей у пациентов с ПРАВАУТ и разным протекторным эффектом пропанорма при динамическом наблюдении ($M \pm m$)

Электрофизиологические параметры	Эффект протекторной терапии					
	через 5 дней		через 1 месяц		через 2 месяца	
	Ппэ	Чпэ	Ппэ	Чпэ	Ппэ	Чпэ
СЦ(мс)	732,2 ± 14,1	726,9 ± 18,7	728,5 ± 12,9	725,8 ± 15,7	730,8 ± 11,3	731,2 ± 19,6
PQ(мс)	166,6 ± 5,8	161,4 ± 7,2	156,3 ± 3,8	160,9 ± 5,2	153,8 ± 2,7	162,6 ± 5,9
ВВФСУ(мс)	1011,9 ± 19,8	997,5 ± 21,7	1012,6 ± 27,1	1009,4 ± 28,2	1010,3 ± 23,9	1011,8 ± 21,3
КВВФСУ(мс)	312,3 ± 11,2	307,5 ± 13,2	316,1 ± 17,8	310,8 ± 18,9	322,3 ± 12,7	312,9 ± 15,2
ТВ имп/мин	151,9 ± 3,8	164,7 ± 5,1	155,2 ± 3,7	168,6 ± 4,8	159,4 ± 5,9	169,4 ± 4,8
ЭРП β-пути	366,7 ± 15,4	343,7 ± 14,3	371,1 ± 16,2	347,7 ± 13,5	370,9 ± 15,7	344,3 ± 14,8
ЭРП α-пути	321,5 ± 17,3	299,3 ± 15,1	328,5 ± 12,7	299,9 ± 13,7	326,2 ± 14,5	298,7 ± 13,9
St ₂ -R ₂ (мс)	276,4 ± 13,9	302,8 ± 16,2	269,9 ± 17,1	306,4 ± 16,2	268,7 ± 15,3	305,3 ± 14,8

Примечание: ЭРП β-пути (мс) — эффективный рефрактерный период быстрого пути; ЭРП α-пути (мс) — эффективный рефрактерный период медленного пути; St₂-R₂ — время проведения по медленному пути; Ппэ — полный протекторный эффект; Чпэ — частичный протекторный эффект; Опэ — отсутствие протекторного эффекта.

Таблица 5

Изменение некоторых отнесенных показателей у больных с ПРАВУТ и разным протекторным эффектом пропанорма ($M \pm m$)

Электрофизиологические показатели	Протекторный эффект		
	полный	частичный	отрицательный
$St_2-R_2/ЭРП(\beta)$	$0,75 \pm 0,03$	$0,88 \pm 0,03$	$1,12 \pm 0,03$
$St_2-R_2/ЭРП(\alpha)$	$0,85 \pm 0,02$	$1,02 \pm 0,03$	$1,27 \pm 0,02$
$ЭРП(b)/ЭРП(\alpha)$	$1,12 \pm 0,02$	$1,19 \pm 0,03$	$1,28 \pm 0,04$

Примечание: ЭРП(β) — эффективный рефрактерный период бета-пути; ЭРП(α) — эффективный рефрактерный период альфа-пути; St_2-R_2 — время проведения по медленному пути.

В табл. 6 представлена динамика некоторых отнесенных показателей у больных с ПРАВУТ, длительно принимавших пропанорм.

Как следует из полученных данных, выраженной разницы между показателями, определенными в разные сроки исследования, не наблюдалось. Полный протекторный эффект при длительном приеме пропанорма наблюдался только в тех случаях, когда отношение $St_2-R_2/ЭРП$ быстрого канала составляло $0,75 \pm 0,03$; $St_2-R_2/ЭРП$ медленного канала $0,85 \pm 0,02$; ЭРП бета-ЭРП альфа-канала $1,12 \pm 0,02$.

Анализ динамики протекторного эффекта пропанорма у больных с ПРОАВТ и WPW(м), определяемый в ходе динамического наблюдения (табл. 1), показал, что через неделю из 20 больных полный протекторный эффект регистрировался у 12, частичный — у 6 и у 2 пациентов эффект отсутствовал. Через 30 дней было осмотрено 18 пациентов: из 12 пациентов с полным протекторным эффектом, определенным через неделю, у 11 этот эффект сохранился и у одного отсутствовал. Из 6 больных с частичным эффектом у 5 эффект сохранился и у одного отсутствовал. Через 2 месяца из 16 пациентов было осмотрено 13. Трем пациентам пропанорм был отменен: двум больным с полным протекторным эффектом (в одном случае из-за развития головокружения и шума в голове, во втором — из-за проаритмического эффекта) и у одного пациента с частичным эффектом — из-за тошноты. Из 9 пациентов с полным протекторным эффектом последний сохранился у 8 и у одного эффект стал частичным. Из 4 больных с частичным эффектом у 2-х эффект отсутствовал.

Таким образом, из 20 больных с частыми ПРОАВТ и WPW(м) через неделю приема пропанорма полный протекторный эффект был выявлен у 12 (0,60) и частичный у 6 пациентов (0,30). На 30-й день приема препарата у 11 (0,61) из 18 пациентов определялся полный эффект и у 5 (0,28) — частичный. Через 2 месяца у 8 (0,62) из 13 пациентов регистрировался полный эффект и у 3-х (0,23) — частичный.

Проведенный анализ изменения кривых АВ-проведения возбуждения в сопоставлении с протекторным эффектом у больных с ПРОАВТ и WPW(м) при динамическом наблюдении существенных изменений антероградного АВ-проведения при длительном применении пропанорма не выявил.

Изменения электрофизиологических параметров у больных с ПРОАВТ и WPW(м), определяемых в ходе динамического наблюдения, представлены в табл. 7.

Как следует из приведенных данных, при полном протекторном эффекте отмечалась тенденция к некоторому увеличению показателей, характеризующих автоматизм СУ. Регистрировалось также замедление антероградного проведения по ДПП, проявляющееся с 5-7 дня и, особенно отчетливо, через месяц постоянного приема препарата. Такая же закономерность установлена для величин, играющих важнейшую роль в поддержании ПРОАВТ: значения ЭРП ДПП возрастали к 5-7 дню (соответственно, $366,7 \pm 17,2$ и $396,9 \pm 15,2$ мс) и, особенно, через месяц непрерывного приема пропанорма ($401,1 \pm 12,9$ мс). Значения ЭРП АВ-соединения также увеличивались через 5-7 дней ($256,4 \pm 15,9$ и $324,9 \pm 17,3$ мс), и увеличение ста-

Таблица 6

Изменение некоторых отнесенных показателей у больных с ПРАВУТ и разным протекторным эффектом пропанорма в ходе динамического наблюдения ($M \pm m$)

Т	ЭФФЕКТ	$St_2-R_2/ЭРП(\beta)$	$St_2-R_2/ЭРП(\alpha)$	$ЭРП(\beta)/ЭРП(\alpha)$
I	Ппэ	$0,75 \pm 0,03$	$0,85 \pm 0,02$	$1,12 \pm 0,02$
	Чпэ	$0,88 \pm 0,03$	$1,02 \pm 0,02$	$1,19 \pm 0,03$
II	Ппэ	$0,75 \pm 0,02$	$0,86 \pm 0,03$	$1,11 \pm 0,04$
	Чпэ	$0,87 \pm 0,03$	$1,01 \pm 0,02$	$1,21 \pm 0,03$
III	Ппэ	$0,73 \pm 0,02$	$0,82 \pm 0,02$	$1,12 \pm 0,02$
	Чпэ	$0,86 \pm 0,04$	$1,02 \pm 0,03$	$1,19 \pm 0,03$

Примечание: Т — сроки проведения исследования: I — 5-7 день, II — 1 месяц, III — 2 месяца. Ппэ — полный протекторный эффект; Чпэ — частичный протекторный эффект; ЭРП(β) — эффективный рефрактерный период бета-пути; ЭРП(α) — эффективный рефрактерный период альфа-пути; St_2-R_2 — время проведения по медленному пути.

Таблица 7

Изменение некоторых электрофизиологических показателей у пациентов с ПРОАВТ на фоне WPW(м) и разным протекторным эффектом пропанорма при динамическом наблюдении ($M \pm m$)

Электрофизиологические показатели	Протекторный эффект						
	Фоновые	через 5 дней		через 1 месяц		через 2 месяца	
		Ппэ	Чпэ	Ппэ	Чпэ	Ппэ	Чпэ
СЦ (мс)	712,5 ± 18,3	718,4 ± 14,6	721,3 ± 15,9	724,7 ± 11,2	722,2 ± 16,9	723,9 ± 10,3	730,5 ± 12,7
Р-дельта	88,2 ± 3,2	107,9 ± 6,2	93,6 ± 5,3	119,4 ± 4,8	97,3 ± 6,1	118,6 ± 4,9	97,6 ± 5,4
ВВФСУ	1011,3 ± 17,1	1015,2 ± 16,5	989,8 ± 19,2	1002,3 ± 17,8	1001,3 ± 18,3	1012,6 ± 23,1	1011,3 ± 20,5
КВВФСУ	300,3 ± 12,4	306,8 ± 12,2	298,4 ± 13,9	312,7 ± 15,1	299,9 ± 18,4	311,1 ± 11,7	302,9 ± 16,2
ТВ	198,8 ± 6,4	169,9 ± 3,3	181,9 ± 5,8	156,7 ± 2,9	171,7 ± 3,8	151,4 ± 5,3	165,7 ± 4,2
ЭРП ДПП	366,7 ± 17,2	396,9 ± 15,2	376,6 ± 14,5	401,1 ± 12,9	381,7 ± 13,8	403,9 ± 16,7	379,4 ± 14,5
ЭРП АВС	256,4 ± 15,9	324,9 ± 17,3	281,4 ± 15,8	338,7 ± 16,1	289,9 ± 13,4	336,7 ± 14,9	284,9 ± 15,2
St ₂ -R ₂	278,7 ± 14,1	243,5 ± 13,3	268,8 ± 12,5	236,7 ± 17,9	271,5 ± 16,9	232,8 ± 13,3	270,4 ± 18,2

Примечание: Ппэ – полный протекторный эффект; Чпэ – частичный протекторный эффект; ЭРП ДПП – эффективный рефрактерный период аномального пути проведения (мс); ЭРП АВС – эффективный рефрактерный период АВ соединения (мс); St₂-R₂ – время проведения по АВ соединению (мс); ТВ – точка Венкебаха (имп/мин).

новилось еще более отчетливым через месяц приема препарата (338,7 ± 16,1 мс). Время проведения по АВ-соединению (St₂-R₂) не изменялось, но отмечалась склонность к укорочению времени проведения импульса через месяц непрерывного приема пропанорма.

У пациентов с частичным протекторным эффектом отмечалось изменение электрофизиологических параметров, определяемых в ходе динамического наблюдения. Хотя достоверной разницы в значениях этих величин не было выявлено, тем не менее, в каждом конкретном случае определялось влияние препарата на ПСС, позволяющее говорить о степени протекторного эффекта.

Проводилось также сравнение некоторых отнесенных показателей, определяемых в ходе динамического наблюдения. Как следует из полученных данных, приведенных в табл. 8, не выявлено изменений отнесенных показателей у больных с полным протекторным эффектом, определяемых в разные сроки исследования. Такая же картина наблюдалась и у пациентов с частичным протекторным эффектом. Полный протекторный эффект пропанорма в течение периода наблюдения наблюдался только в тех случаях,

когда отношение St₂-R₂/ЭРП ДПП составляло 0,65 ± 0,02; St₂-R₂/ЭРП АВ-соединения – 0,79 ± 0,03; ЭРП ДПП/ЭРП АВ-соединения – 1,23 ± 0,02.

В большинстве случаев у больных с WPW(м) (при полном протекторном эффекте) регистрировалось такое увеличение значений антероградных ЭРП ДПП и АВ-соединения, что нарушались те соотношения между рефрактерностью и временем проведения, которые необходимы для инициации ПРОАВТ. Использование пропанорма у больных с WPW(м) и частыми ПРОАВТ показало, что препарат обладает выраженным угнетающим действием на ДПП (от замедления проведения до полной блокады проведения). При длительном пероральном приеме, как правило, регистрировался протекторный эффект. Но в ряде случаев при использовании пропанорма отмечалось увеличение значений ЭРП ДПП вплоть до блокады проведения, возрастание значений ЭРП АВ-соединения и снижение ТВ ДПП, а протекторный эффект отсутствовал. Было высказано предположение, что в этих случаях возможна своеобразная реакция ДПП на введение пропанорма в виде преимущественного угнетающего действия на антероградное проведение по ДПП по сравнению с ретроградным. Особенность этих наблюдений заключалась в том, что ПРОАВТ

Таблица 8

Изменение некоторых отнесенных показателей у больных с ПРОАВТ на фоне WPW(м) и разным протекторным эффектом пропанорма в ходе динамического наблюдения ($M \pm m$)

Сроки исследования	Эффект	ST ₂ -R ₂ /ЭРП(β)	ST ₂ -R ₂ /ЭРП(α)	ЭРП(β)/ЭРП(α)
I	Ппэ	0,61 ± 0,03	0,75 ± 0,04	1,22 ± 0,05
	Чпэ	0,71 ± 0,02	0,95 ± 0,05	1,33 ± 0,04
II	Ппэ	0,59 ± 0,04	0,70 ± 0,03	1,19 ± 0,05
	Чпэ	0,71 ± 0,03	0,94 ± 0,02	1,32 ± 0,04
III	Ппэ	0,58 ± 0,02	0,69 ± 0,04	1,20 ± 0,03
	Чпэ	0,71 ± 0,03	0,95 ± 0,02	1,33 ± 0,02

Примечание: сроки проведения исследования: I – 5 день, II – 30 дней, III – 2 месяца. ЭРП(β) – эффективный рефрактерный период ДПП; ЭРП(α) – эффективный рефрактерный период АВ соединения; ST₂-R₂ – время проведения АВ соединению; Ппэ – полный протекторный эффект; Чпэ – частичный протекторный эффект.

возникала лишь при значительных эмоциональных нагрузках.

Выявленный феномен был расценен как проявление катехоламин-индуцируемой ПТ. Известно, что катехоламины способны подавлять (частично или полностью) электрофизиологические эффекты ААП Ic класса, таких как энкаинид и флекаинид. Вероятно, что подобные эффекты могут наблюдаться и у части больных, длительно принимавших пропанорм. Представляется, что выброс катехоламинов приводил к увеличению скорости проведения по АВ-соединению, уменьшению значений его ЭРП и, возможно, увеличению скорости проведения в ретроградном направлении по ДПП. Основываясь на этих предположениях, всем больным дополнительно был назначен бета-блокатор с хорошим клиническим эффектом. По-видимому, в ряде случаев описанный в литературе бета-блокирующий эффект пропанорма оказывается недостаточным. При возникновении клинических ситуаций, когда можно предположить значительную роль бета-адренергической стимуляции в генезе возобновления ПРОАВТ на фоне приема пропанорма, патогенетически будет обосновано назначение бета-адреноблокаторов.

Проведенный анализ изменения протекторного эффекта пропанормона, определяемого в ходе динамического наблюдения (5-7 дней, 30 дней, 2 месяца), представлен в табл. 1. Через 5-7 дней приема пропанорма полный протекторный эффект отмечался у 12 пациентов, у 5 — частичный и у 3-х эффект был расценен как отрицательный. Через месяц постоянного приема препарата из 12 пациентов с полным протекторным эффектом у 9 эффект сохранился, в одном случае наблюдался отрицательный эффект и в 2-х — частичный. Из 5 больных с частичным эффектом в 2-х случаях эффект не изменился, а в остальных отсутствовал. Через 2 месяца непрерывного приема пропанорма у 9 больных с полным протекторным эффектом изменений не отмечалось. Из 4-х пациентов с частичным эффектом у одного эффект отсутствовал.

Таким образом, из 20 больных с ПРОАВТ и WPW(c) через неделю приема пропанорма полный протекторный эффект был выявлен у 12 (0,60), частичный — у 5 (0,25) и отрицательный — у 3 (0,15) пациентов. Через 30 дней из 17 пациентов у 9 (0,52) регистрировался полный эффект, у 4-х (0,24) — частичный и у 4-х (0,24) больных эффект отсутствовал. Через 2 месяца из 13-ти больных у 9-ти (0,69) установлен полный эффект, у 3-х (0,23) эффект расценен как частичный и у одного (0,08) — как отрицательный.

Анализ изменения кривых АВ-проведения при динамическом наблюдении у больных с ПРОАВТ и WPW(c) в сопоставлении с протекторным эффектом показал, что изменения в основном касались лишь кривых непрерывного типа. В единственном случае у

больного с прерывистой кривой АВ-проведения через 5 дней и через месяц сохранился частичный протекторный эффект пропанорма.

Анализ изменений электрофизиологических параметров ПСС не позволил определить критерии, с помощью которых можно было бы прогнозировать протекторный эффект пропанорма. Тем не менее, установлено, что замедление проведения возбуждения по АВ-соединению без изменения величины его антероградного ЭРП чаще ведет к рецидивированию ПРОАВТ.

Обсуждение результатов

Рациональные подходы к выбору эффективной антиаритмической терапии ПРАВТ могут быть сформулированы следующим образом: а) идентификация аритмии и установление возможных механизмов инициации и поддержания устойчивого круга re-entry; б) определение клинического варианта течения ПРАВТ и на основании этого выбор тактики лечения (купирующая или протекторная терапия); в) выбор ААП для предупреждения возникновения ПРАВТ; г) адекватный контроль эффективности протекторной терапии.

Идентификация ПРАВТ может осуществляться по данным чреспищеводной ЭГ (отношение между R-волной и QRS) и результатам ЧП ЭКС. Последний метод позволяет получить достаточно объективную информацию об электрофизиологических механизмах возникновения и поддержания re-entry тахикардий, ассоциированных с АВ узлом. Определение механизма конкретной аритмии и уязвимого параметра, как электрофизиологической характеристики, которая наиболее подвержена изменениям, позволяет проводить ее модификацию, что приводит к подавлению или предотвращению аритмии. При решении вопроса о выборе ААП принимается во внимание вид тахикардии, частота возникновения, продолжительность и переносимость приступов.

Пропанорм — препарат, возможно, лишь формально относящийся к Ic подгруппе, так как ему присущи выраженный бета-блокирующий эффект и слабый эффект блокатора рецепторов кальциевых каналов. Электрофизиологические свойства пропанорма определяются его смешанным действием. С одной стороны, он замедляет проводимость по предсердиям, желудочкам, АВ-соединению и ДПП, как препарат Ic подкласса, с другой — оказывает симпатоблокирующее действие, проявляющееся в замедлении СР, укорочении реполяризации. В условиях целостного организма разные электрофизиологические свойства препарата могут, как усиливаться, так и нивелироваться. В целом, пропанорм приводит к увеличению ЭРП предсердий и желудочков, увеличению времени проведения возбуждения по правому пред-

сердцу, АВ узлу и системе Гиса-Пуркинье. Воздействие на автоматизм синусового узла, сердечный цикл и длительность интервала QT достаточно слабое.

В проведенном исследовании использование пропанорма у больных с частыми ПРАВУТ приводило к значительному уменьшению частоты дискретных кривых у больных с полным протекторным эффектом (соответственно, 0,75 и 0,25). Если отсутствовал протекторный эффект, то частота дискретных кривых практически не изменялась. Трансформация прерывистой кривой в непрерывную свидетельствует об исчезновении электрофизиологического разделения АВ узла на каналы. Вероятно, однородность проведения импульса обусловлена увеличением значений ЭРП медленного пути и уравниванием скорости проведения по обоим путям. Переход прерывистой кривой в непрерывную не всегда сопровождался развитием протекторного эффекта. В этих случаях решающую роль играла не столько сама форма кривой АВ-проведения, сколько изменения времени проведения возбуждения и ЭРП АВ узла. У всех больных с полным протекторным эффектом и непрерывной кривой АВ-проведения возбуждения отмечалось увеличение времени проведения по АВ узлу и удлинение его ЭРП ($p < 0,05$). У пациентов с отрицательным эффектом отмечалось только замедление времени проведения по АВ узлу без изменения значений его ЭРП.

Проведенный анализ показал, что при сохранении прерывистых кривых АВ-проведения возбуждения и наличием полного протекторного эффекта пропанорм вызывал увеличение значений ЭРП быстрого и медленного путей примерно в равной степени, но время проведения по медленному каналу значительно уменьшалось ($p < 0,03$). При отсутствии эффекта эти изменения либо не обнаруживались, либо были слабо выраженными.

Было показано, что наиболее уязвимой точкой устойчивости ПРАВУТ является антероградное проведение по медленному пути. В проведенном исследовании антероградное звено типичной ПРАВУТ было достаточно чувствительным к пропанорму. Действие препарата на антероградное проведение может проявляться появлением АВ блокады при проведении ЧП ЭКС на более низкой частоте, чем при фоновом исследовании. По нашему мнению, снижение ТВ может служить признаком соответствующего действия препарата на чувствительное к нему звено тахикардии.

Предложенные отнесенные показатели позволили разработать критерии, позволяющие оценить эффективность протекторной терапии пропанормом. У больных с полным протекторным эффектом отношение St_2-R_2 /ЭРП бета-канала было наименьшим; по мере уменьшения протекторного эффекта величина

этого отнесенного показателя возрастала. Аналогичные результаты определялись и при анализе отношения St_2-R_2 /ЭРП альфа-канала: по мере увеличения степени протекторного эффекта этот показатель уменьшался. Выраженная разница определялась и при анализе отношения ЭРП бета-канала/ЭРП альфа-канала: отмечалось увеличение значений по мере уменьшения протекторного эффекта.

У больных с ПРОАВТ возможен выбор терапии, направленный на подавление запускающего механизма (предсердная или желудочковая эктопическая активность), что препятствовало бы появлению пароксизмов. Но более предпочтительным считается медикаментозная модификация круга re-entry с тем, чтобы предотвратить возникновение или поддержание реципрокного механизма. Такая медикаментозная модификация круга re-entry может быть достигнута в том случае, если проведение циркулирующего импульса будет остановлено в пределах АВ-соединения, где уязвимый параметр представлен Са-зависимым проведением и $I(CaL)$ током-мишенью. Но такой подход имеет существенный недостаток: в случае возникновения фибрилляции предсердий увеличивается вероятность возбуждения желудочков по ДПП, что может привести к трансформации фибрилляции предсердий в фибрилляцию желудочков. С другой стороны, можно попытаться замедлить быстрое проведение через ДПП. В такой ситуации уязвимый параметр вновь представлен проведением и возбудимостью, которые должны быть подавлены, однако в этом случае ионным током-мишенью является $I(Na)$ и наиболее предпочтительным препаратом в такой ситуации является блокатор натриевых каналов пропанорм.

У больных с ПРОАВТ при фоновом исследовании в большинстве случаев отмечались кривые непрерывного типа, поэтому все изменения в основном касались только этих видов кривых. Так же, как и у пациентов с ПРАВУТ, основные изменения наблюдались при изучении показателей, характеризующих АВ-проведение возбуждения: полный протекторный эффект сочетался с уменьшением значений ТВ. Пропанорм в значительной степени удлинял значения антероградного ЭРП АВ-соединения и ДПП. При отсутствии протекторного эффекта описанные изменения электрофизиологических параметров либо были слабо выраженными, либо не обнаруживались. В отличие от больных с ПРАВУТ, у пациентов с ПРОАВТ не отмечались такие выраженные изменения в длительности интервала St_2-R_2 , что обусловлено особенностями механизма возникновения этого вида ПТ. Однако, в случаях полного протекторного эффекта регистрировалось некоторое уменьшение длительности интервала St_2-R_2 . Напротив, по мере уменьшения протекторного эффекта, отмечалась выраженная

тенденция к увеличению времени критической задержки проведения по АВ-соединению.

Достаточно специфична изменчивость параметров, характеризующих антероградное проведение. Пропанорм удлинял значения ЭРП ДПП, по сравнению с фоновыми параметрами к 5-7 суткам (соответственно, $366,7 \pm 17,2$ и $396,9 \pm 15,2$ мс) и, особенно, через месяц непрерывного приема ($401,1 \pm 12,9$ мс). Значения ЭРП АВ-соединения также несколько увеличивались через 5-7 дней ($256,4 \pm 15,9$ и $324,9 \pm 17,3$ мс), и увеличение становилось еще более отчетливым через месяц приема препарата ($338,7 \pm 16,1$ мс). Время проведения по АВ-соединению (St_2-R_2) не изменялось, но отмечалась склонность к укорочению времени проведения импульса через месяц непрерывного приема пропанорма.

Анализируя полученные изменения основных электрофизиологических параметров ПСС под влиянием пропанорма, можно сделать вывод, что в конечном счете протекторный эффект препарата зависит от влияния как на увеличение рефрактерности основных звеньев re-entry, так и на изменение времени проведения. Принципиально важным представляется выявленный факт, что степень увеличения рефрактерности превышает изменение времени проведения, что приводит к нарушению отношения «время проведения/рефрактерность». Следовательно, фармакологические основы протекторного антиаритмического действия обусловлены разрывом специфических соотношений между рефрактерностью и проводимостью звеньев круга re-entry.

Выводы

Пропанорм является эффективным антиаритмическим препаратом у больных с частыми пароксизмами реципрокной атрио-вентрикулярной тахикардии, благодаря его сочетанному механизму действия.

При наличии полного протекторного эффекта пропанорм приводит, главным образом, к увеличе-

нию частоты выявления кривых непрерывного типа за счет уменьшения частоты выявления кривых прерывистого типа.

Полный протекторный эффект пропанорма у больных с узловой тахикардией и непрерывной кривой атриовентрикулярного проведения сочетается с увеличением времени проведения по атриовентрикулярному узлу и удлинением его эффективного рефрактерного периода. У пациентов с прерывистой кривой атриовентрикулярного проведения выраженность протекторного эффекта зависит от степени увеличения эффективных рефрактерных периодов быстрого и медленного путей и времени проведения по медленному пути.

У больных с ортодромной тахикардией выраженность протекторного эффекта пропанорма зависит от степени увеличения значений эффективных рефрактерных периодов дополнительного проводящего пути и атриовентрикулярного соединения, а также от изменения времени прохождения импульса по атриовентрикулярному соединению.

У больных с пароксизмальной реципрокной атриовентрикулярной узловой тахикардией антиаритмический протекторный эффект пропанорма развивается с высокой степенью вероятности, если отношение «время проведения по медленному пути/эффективный рефрактерный период быстрого пути» составляет $0,75 \pm 0,03$; отношение «время проведения по медленному пути/эффективный рефрактерный период медленного пути» составляет $0,85 \pm 0,02$.

У больных с ортодромной тахикардией антиаритмический протекторный эффект пропанорма развивается с высокой степенью вероятности, если отношение «время проведения по атриовентрикулярному соединению/эффективный рефрактерный период дополнительного пути» составляет $0,65 \pm 0,02$; отношение «время проведения по атриовентрикулярному соединению/эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного соединения» составляет $0,79 \pm 0,03$.

Поступила 26/01-2004

КОРРЕКЦИЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА ПРЕПАРАТАМИ С АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Радзевич А.Э., Инчина В.И.*, Столярова В.В.*, Коняхин А.Ю.

Московский государственный медико-стоматологический университет; *Мордовский государственный университет, медицинский факультет, Саранск

Резюме

На моделях экспериментальной патологии с нарушением гуморального гомеостаза (острая почечная недостаточность, острая печеночная недостаточность, метаболические нарушения при сахарном диабете, полиорганная недостаточность при турникетном шоке, острое нарушение мозгового кровообращения) выявлено существенное изменение перекисного окисления липидов (ПОЛ), приводящее к возникновению или ухудшению электрической нестабильности миокарда. Проведена клиническая оценка влияния эмоксипина на некоторые показатели ПОЛ, дисперсию интервала QT (QTd), вариабельность сердечного ритма (ВСР), поздние потенциалы желудочков (ППЖ) у пациентов с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом и острым нарушением мозгового кровообращения.

Показана принципиальная возможность профилактики и коррекции электрической нестабильности миокарда препаратами с антиоксидантной активностью (эмоксипин, мексидол, димефосфон, предуктал) в условиях экспериментального моделирования патологии как в кардиальной, так и экстракардиальной и клинической практике.

Ключевые слова: электрическая нестабильность миокарда, профилактика, коррекция, антиоксидантные препараты, клинические и экспериментальные данные.

Нарушения ритма сердца (НРС) — один из механизмов развития внезапной сердечной смерти при различных патологических состояниях [5, 9]. Основной электрической нестабильности миокарда (ЭНМ) является неоднородность процесса реполяризации кардиомиоцитов, а основной причиной — ишемия миокарда разной этиологии. В области патофизиологии человека накоплен большой фактический материал, свидетельствующий о том, что развитие патологических процессов осуществляется на основе небольшого количества общих принципов. Чрезмерная активизация перекисного окисления липидов (ПОЛ) является общим звеном патогенеза большинства форм кардиальных и других патологических состояний, а также считается ранним, универсальным, неспецифическим показателем повреждения [4, 7]. Однако публикаций, посвященных исследованию роли изменений ПОЛ в развитие ЭНМ при экстракардиальной патологии, недостаточно.

В настоящее время приемлемым решением проблемы опасных для жизни НРС можно считать не только адекватное лечение, но и их раннюю диагностику и предупреждение. Поздние потенциалы желудочков (ППЖ), снижение вариабельности сердечного ритма (ВСР), увеличение дисперсии интервала QT (QTd) признаны наиболее специфическими, чувствительными показателями ЭНМ и предикторами НРС, появление которых ассоциируется с ишемией миокарда [5, 9, 11, 12, 14, 15]. С целью увеличения эффективности лечения ишемии в последние десятилетия разрабатываются фармакологические средства, бло-

кирующие ее основные патогенетические звенья и обеспечивающие цитопротекторное действие за счет уменьшения нарушений энергообеспечения кардиомиоцитов, защиты мембран и ферментов, увеличения толерантности к гипоксии и другим повреждающим факторам [1, 4, 8]. В связи с этим, представляется перспективным исследование изменений ЭНМ и изучение возможностей ее фармакологической коррекции с помощью неинвазивных методов регистрации на этапе, предшествующем документированному появлению аритмий при некоторых патологических состояниях у больных и на экспериментальных моделях.

При выборе исследуемых препаратов исходили из того, что в патогенезе большинства состояний, сопровождающихся ишемией миокарда, общим неспецифическим фактом является активация ПОЛ и, следовательно, нормализация активности системы ПОЛ препаратами с антиоксидантной активностью может рассматриваться как одно из возможных эффективных лечебных воздействий, направленных на предотвращение или ограничение развития ЭНМ.

Материал и методы

I. Проведен ретроспективный анализ QTd у 220 больных с ИБС и экстракардиальной патологией: инфаркт миокарда (n=22), хронический обструктивный бронхит с дыхательной недостаточностью (n=45), сахарный диабет I и II типа (n=45), заболевания печени (вирусные гепатиты и циррозы, n=28) с хронической печеночной недостаточностью, ОНМК по ишеми-

ческому типу ($n=17$) и у пациентов реанимационного отделения за 1-2 часа до смерти ($n=33$). Контрольную группу составили здоровые лица ($n=30$). Группы формировались по принципу ведущего заболевания и не отличались по возрасту и полу.

II. Экспериментальные исследования изменений QTd и некоторых показателей ПОЛ, а также изучение возможности их коррекции препаратами с антиоксидантной активностью (мексидол, эмоксипин, предуктал и димефосфон) проведены на моделях, воспроизводящих патологические состояния:

1) острая печеночная недостаточность при однократном п/к введении 50% масляного раствора четыреххлористого углерода в дозе 4 мл/кг [2,10];

2) острая почечная недостаточность при введении гентамицина 10 мг/кг внутримышечно 1 раз в день №10 [3];

3) острая полиорганная недостаточность при турникетном шоке [6];

4) сахарный диабет при однократном внутривенном введении аллоксана в дозе 135 мг/кг [1];

5) острое нарушение мозгового кровообращения при двухсторонней окклюзии-реперфузии сонных артерий [13].

III. Влияние эмоксипина на BCP, QTd и некоторые показатели ПОЛ (содержание МДА и активность каталазы плазмы) оценивали у больных ИБС: со стенокардией напряжения II-III ФК ($n=12$) и с сахарным диабетом ($n=13$) средней тяжести течения (без клинических и электрокардиографических указаний на ИБС). Критерий включения — увеличение QTd более 60 мс, которое сохранялось после 8-10 дневного курса лечения основного заболевания и клинического улучшения. Изменение BCP, QTd, содержание МДА и активность каталазы плазмы исследовали до и через 7 дней курсового в/в введения эмоксипина 1 мг/кг 1 раз в день.

Оценивались следующие показатели BCP: SDNN — стандартное отклонение анализируемых RR интервалов; rMSSD — квадратный корень средних квадратов разницы между смежными интервалами; pNN50 — процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов RR более чем на 50 мс; Mo — мода; AMo — амплитуда моды; дельта X — разность между максимальным и минимальным значениями интервала RR; ИН — индекс напряжения [11,12]. Верхней границей нормы QTd считали 60 мс [5,15].

IV. Влияние эмоксипина на преходящую ишемию миокарда и QTd у 17 больных ОНМК оценивалось при суточном мониторинге ЭГК на базе микропроцессорного комплекса «Икар» с использованием регистраторов «Медиком-1» в день поступления и через 14 дней введения эмоксипина на фоне базисной терапии. В исследование включались пациенты с

ОНМК, у которых до инсульта по ЭКГ не выявлено увеличения QTd.

V. Влияние димефосфона, мексидола, предуктала и эмоксипина в средне-терапевтических дозах на ППЖ при однократном введении исследовано у 40 больных с ИБС: стенокардией напряжения II-III ФК. Для регистрации ППЖ использовали аппаратно-программный комплекс «Merquette HELIGE» (высокочастотный фильтр 40-250 Гц) и программное обеспечение «Cardiosoft V-3.0».

Для подтверждения развития моделируемой патологии использовался набор биохимических показателей (АСТ, АЛТ, билирубин, щелочная фосфатаза, общий белок и белковые фракции, креатинин, мочевина, холестерин, триглицериды, сахар крови, электролиты крови). Исследования проводили на полуавтоматическом анализаторе «Hospitex Screen master plus» (Швейцария). Интенсивность ПОЛ оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА), Fe—индуцированного МДА по С.Г. Конюховой с соавт. (1989) и активности каталазы по М.А. Корольюк с соавт. (1988) в плазме, эритроцитах и миокарде.

Результаты исследований обработаны методами вариационной статистики с применением программ EXCEL. Данные представлены в виде средней и ее стандартного отклонения ($M \pm m$). Для сравнения результатов использовался критерий t Стьюдента, χ^2 и бинарный корреляционный коэффициент.

Результаты и обсуждение

I. У пациентов контрольной группы QTd не превышала 60 мс и составила $35,94 \pm 1,78$ мс (рис.1.). Исходно увеличение QTd выявлено у 86% больных с острым инфарктом миокарда, у 53% — с сахарным диабетом 1 и 2 типа, у 43% — с ОНМК, у 50% — с хроническим обструктивным бронхитом и заболеваниями печени. Наибольшая величина QTd ($95,59 \pm 7,00$ мс) зарегистрирована у больных реанимационного отделения за 1-2 часа до смерти. Лишь у 9% больных QTd не превышала 60 мс.

При купировании симптомов основного заболевания после окончания курса лечения QTd уменьшилась, однако у части пациентов с длительным анамнезом заболевания в стадии декомпенсации и тяжелым течением превышала 60 мс.

Таким образом, QTd как показатель негомогенности реполяризации и фактор риска развития аритмий с большой частотой выявляется не только при кардиальной, но и при экстракардиальной патологии. Полученные результаты указывают на необходимость фармакотерапии с целью кардиопротекции и у пациентов с экстракардиальной патологией.

II. Токсемия различной этиологии — один из важнейших путей развития ишемии и энергетического дефицита. Учитывая, что вклад изменений ПОЛ в

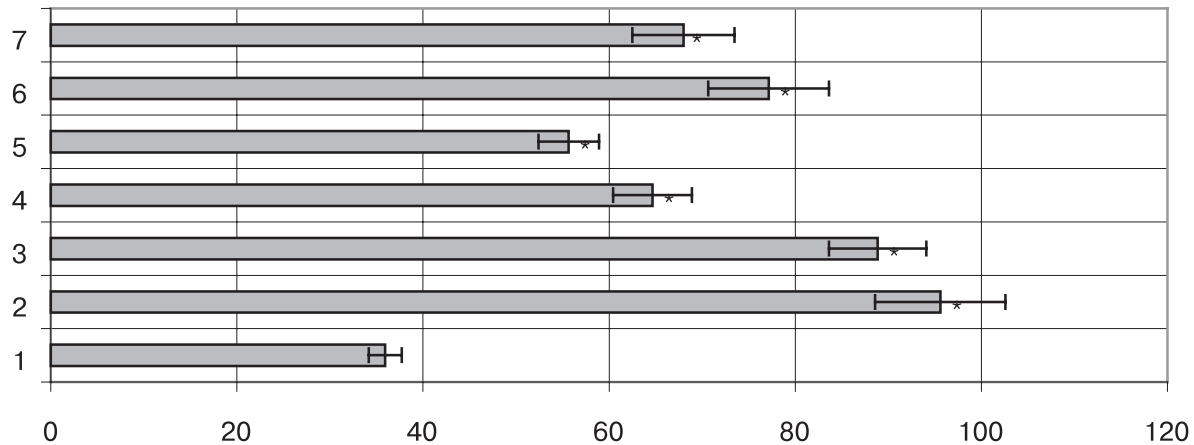


Рис. 1. Величина дисперсии интервала QT у пациентов исследуемых групп:

1 - контрольная группа (здоровые); 2 - реанимационные больные за 1-2 часа до смерти; 3 - острый инфаркт миокарда; 4 - хронический обструктивный бронхит; 5 - сахарный диабет; 6 - заболевания печени; 7 - ОНМК; * - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

развитие ЭНМ при экстракардиальной патологии недостаточно изучен, нами исследованы изменения QTd и активности ПОЛ при моделировании у экспериментальных животных вышеуказанных патологических состояний и возможность их коррекции препаратами с антиоксидантной активностью. В динамике оценивались: изменения реполяризации, QTd, QTcd, активность каталазы, содержание МДА и Fe-МДА в плазме, эритроцитах и миокарде (табл.1.).

В условиях экспериментальной патологии выявлены существенные изменения ПОЛ, приводящие к возникновению или ухудшению ЭНМ. На моделях различных патологических состояний у различных видов животных кроме специфических изменений, характерных для моделируемой патологии, выявлены однонаправленные изменения: нарушения реполяризации, увеличение QTd и изменение ПОЛ (снижение активности каталазы и увеличение содержания МДА).

Выявлена бинарная корреляционная связь между увеличением QTd и снижением активности каталазы в плазме ($r=0,75$), миокарде ($r=0,5$) и эритроцитах ($r=0,25$) и увеличением содержания МДА в плазме ($r=0,63$), миокарде ($r=0,5$) и эритроцитах ($r=0,38$). Таким образом, наиболее значимая связь выявлена между увеличением QTd, увеличением содержания МДА и понижением активности каталазы плазмы.

Изменения активности ПОЛ зависят от тяжести патологических процессов, различны в исследуемых средах (плазма, эритроциты и миокард) и наиболее выражены в плазме. Изменения реполяризации QTd находятся в зависимости от активности ПОЛ. Так при воздействии «слабых» повреждающих факторов, например, при моделировании почечной недостаточности, ЭКГ-признаки повреждения миокарда и проявления ЭНМ минимальны: нарушения реполяризации I степени, умеренное увеличение QTd, изменения

ПОЛ незначительны и выявляются лишь в плазме. На моделях же острой печеночной недостаточности и турникетного шока при воздействии более «агрессивных» повреждающих факторов регистрировались нарушения реполяризации II-III степени и увеличение QTd в 1,5-2,5 раза, а изменения активности ПОЛ выявлены во всех исследуемых средах.

Таким образом, показано, что в условиях экспериментальной патологии происходит существенное изменение ПОЛ, приводящее к возникновению или ухудшению ЭНМ. На всех экспериментальных моделях на фоне исследуемых препаратов отмечены меньшие изменения QTd, степени нарушений реполяризации и ПОЛ. По совокупности таких показателей ПОЛ в плазме, эритроцитах и миокарде при применении мексидола, димефосфона, эмоксипина, по сравнению с контрольной серией, бинарный коэффициент сходства значительно уменьшился (до $r=0-0,33$), что свидетельствует о защитном действии указанных препаратов.

Результаты экспериментальных исследований показывают, что увеличение QTd, выявленное у больных ИБС и экстракардиальной патологией, также развивается под воздействием повреждающих факторов при моделировании у животных различных патологических состояний (острая почечная и печеночная недостаточность, турникетный шок, сахарный диабет, ОНМК).

III. В проведенных нами исследованиях не выявлено достоверных различий по эффективности влияния исследуемых препаратов (мексидол, эмоксипин, димефосфон) на ЭНМ. Поэтому динамика показателей ВСР, QTd и активности ПОЛ у больных ИБС и сахарным диабетом исследована на фоне курсового введения одного из препаратов с антиоксидантной активностью — эмоксипина.

Таблица 1

Динамика QTd, МДА и активности каталазы в плазме на моделях печеночной и почечной недостаточности, турникетного шока, ОНМК и аллоксанового диабета (M±m)

Показатели	МДА, мкмоль/л	Каталаза, мкат/л	QTd, мс
Печеночная недостаточность (кролики)			
Интактные животные	3,68±0,18	0,125±0,001	13,53±1,16
CCl ₄	5,12±0,36*	0,023±0,002*	27,50±1,82*
CCl ₄ + димефосфон 50 мг/кг	3,63±0,22 **	0,19±0,019* **	20,60±2,42* **
CCl ₄ + мексидол 50 мг/кг	5,85±0,27*	0,095±0,023 **	21,25±4,79
CCl ₄ + эмоксипин 50 мг/кг	4,36±0,26*	0,103±0,021 **	20,40±2,27* **
Почечная недостаточность (крысы)			
Интактные животные	2,11±0,30	0,15±0,017	9,63±0,46
Гентамицин 10 мг/кг	5,56±0,47*	0,069±0,017*	13,38±1,57*
Гентамицин + димефосфон 50 мг/кг	4,39±0,30* **	0,110±0,015 **	12,13±0,88
Гентамицин + мексидол 50 мг/кг	4,64±0,20* **	0,128±0,013 **	11,25±0,82
Гентамицин + эмоксипин 50 мг/кг	4,55±0,21* **	0,16±0,002 **	12,11±0,84
Турникетный шок (крысы)			
Интактные животные	2,12±0,29	0,150±0,020	9,64±0,43
Турникетный шок (ТШ)	6,00±0,78*	0,050±0,02*	26,04±2,90*
ТШ + димефосфон 50 мг/кг	3,74±0,37* **	0,150±0,01 **	17,22±0,87* **
ТШ + мексидол 50 мг/кг	4,72±0,32*	0,21±0,01* **	15,56±1,87* **
ТШ + эмоксипин 50 мг/кг	4,76±0,23	0,17±0,01	17,12±1,72* **
Аллоксановый сахарный диабет (крысы)			
Интактные животные	11,90±0,66	0,065±0,014	9,40±0,29
Аллоксан 135 мг/кг	42,10±0,61*	0,033±0,010*	18,12±1,31*
Аллоксан + димефосфон 50 мг/кг	8,15±0,34*ў	0,263±0,020*ў	11,43±1,40* **
Аллоксан + мексидол 25 мг/кг	8,13±0,31*ў	0,20±0,01*ў	12,14±1,49* **
Аллоксан + эмоксипин 25 мг/кг	11,11±0,84ў	0,47±0,013ў	11,88±0,91* **
Предуктал 5 мг/кг	11,63±1,42ў	0,097±0,010ў	14,50±1,38*
Острое нарушение мозгового кровообращения (крысы)			
Интактные животные	1,87±0,50	0,159±0,027	10,32±0,20
Двухсторонняя окклюзия - реперфузия сонных артерий	2,40±0,44	0,059±0,009*	20,00±1,58*
Эмоксипин 50 мг/кг	3,04±0,64	0,139±0,013**	12,80±1,02* **
Цитохром С 20мг/кг	5,93±1,23* **	0,109±0,014*	12,40±1,12* **

Примечание: * - достоверность различий (p<0,05) к результатам интактных животных, ** - достоверность различий (p<0,05) к контрольной серии

До введения эмоксипина QTd у больных ИБС и сахарным диабетом была значительно увеличена (табл.2). Наиболее выраженная исходно гетерогенность реполяризации миокарда выявлена у пациентов с ИБС. Применение эмоксипина позволило достоверно уменьшить QTd у больных ИБС до 72,7±3,6% и сахарным диабетом – до 68,1±4,5% от исходного уровня (табл.2.).

Содержание МДА в плазме крови у пациентов ИБС и сахарным диабетом превышало показатели контрольной группы (p<0,05). После введения эмоксипина у пациентов исследуемых групп содержание МДА в плазме не отличалось от уровня контрольной группы. Исходные показатели активности каталазы плазмы у больных ИБС и сахарным диабетом понижены по сравнению с контрольной группой: на 25% – у больных ИБС, на 40% – сахарным диабетом (p<0,05). Введение эмоксипина существенно не отразилось на активности каталазы (табл.2).

При анализе динамики QTd, содержания МДА и активности каталазы плазмы у больных ИБС и сахарным диабетом между всеми оцениваемыми показателями (снижение содержания МДА, повышение активности каталазы, уменьшение QTd) выявлена связь, а между снижением содержания МДА в плазме и уменьшением QTd – существенная. Так, у больных ИБС коэффициент взаимного соответствия r=0,9 и сахарным диабетом – r=0,58.

Таким образом, выявлена значимая взаимосвязь ЭНМ и нарушений в системе ПОЛ и показана принципиальная возможность их профилактики и коррекции препаратами с антиоксидантной активностью в условиях экспериментального моделирования патологии как в кардиальной, так и в клинической практике.

У большинства больных ИБС и сахарным диабетом выявлено преобладание тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы. При анализе исходных

Таблица 2

Влияние эмоксипина на активность каталазы и содержание МДА у больных ИБС и сахарным диабетом ($M \pm m$)

Группы	Контрольная (n=6)	ИБС (n=12)	Сахарный диабет (n=12)
Каталаза до	30,51±1,40	22,38±2,77#	18,41±2,34#
после	-	21,16±2,64#	19,79±2,21#
МДА, ммоль/л до	5,64±0,80	8,04±0,73#	10,27±0,89#
после	-	5,73±0,82*	7,90±0,12
QTd, мс до	35,94±1,78	95,00±6,66	81,67±3,22
после	-	67,08±3,23*	81,67±3,22

Примечание: * - достоверность различий ($p < 0,05$) к исходным показателям, # - достоверность различий ($p < 0,05$) к контрольной группе.

показателей ВСР у 80% больных ИБС и у 100% сахарным диабетом выявлено снижение SDNN < 40 мс. У больных сахарным диабетом SDNN достоверно меньше по сравнению с ИБС (табл.3). У 80% больных ИБС регистрировались увеличение RMSSD и ИН — у 50%. Исходно у всех пациентов с сахарным диабетом выявлено снижение SDNN, увеличение PNN50 и ИН.

Достоверных изменений исследуемых показателей ВСР у больных ИБС после введения эмоксипина не выявлено. Но следует отметить, что у 40% больных увеличились SDNN, у 50% — ИН и у 60% — дельта Х и уменьшились: RMSSD — у 30%, PNN50 и мода — у 50%. Наиболее выраженные позитивные изменения ВРС после введения эмоксипина регистрировались у больных сахарным диабетом: увеличилась SDNN на 20% по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$); отмечена тенденция к увеличению моды и амплитуды моды.

Таким образом, у пациентов с ИБС и сахарным диабетом с увеличенной QTd в большинстве случаев регистрируется снижение ВРС. Эмоксипин у больных ИБС и сахарным диабетом увеличивает ВСР, оказывает позитивное влияние на показатели, указывающие на увеличение активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Несмотря на различие механизмов, участвующих в формировании QTd и ВСР, они являются не только феноменами, сопровождающими кардиальную патологию и свидетельствующими об ЭНМ, но и ценными маркерами при экстракардиальной патологии.

IV. По данным суточного мониторирования ЭКГ,

на фоне в/в введения эмоксипина в течение 14 дней у больных ОНМК регрессировали показатели, отражающие степень ишемии: общее количество эпизодов ишемии — на 61%; средняя продолжительность одного эпизода — на 57%; общая продолжительность проходящей ишемии миокарда, по сравнению с исходными данными, сократилась в 5,8 раз; максимальная и средняя амплитуда смещения сегмента ST уменьшилась на 38% и QTd — на 36%. У пациентов контрольной группы частота эпизодов ишемии и ее структура не отличались от исходных показателей, а по изменению QTd отмечена лишь тенденция к уменьшению.

V. У пациентов с ИБС — стенокардией напряжения II-III ФК — исследовано влияние на ППЖ димефосфона (50 мг/кг), мексидола (1,5 мг/кг), эмоксипина (1 мг/кг) при внутривенном однократном введении и предуктала (0,5 мг/кг) — per os. Группы не отличались по возрасту, полу и критериям ППЖ. Повторную регистрацию ЭКГ ВР осуществляли через 1 час после введения исследуемого препарата.

У пациентов контрольной группы (n=10), которым вводился физиологический раствор и у больных после введения эмоксипина (n=10), показатели ЭКГ ВР через 1 час не отличались от исходных. Димефосфон (n=9) и мексидол (n=5) устраняли ППЖ. При применении предуктала (n=6) уменьшилась продолжительность HFLA на 64% и увеличилась RMS 40 на 194% ($p < 0,05$).

Результаты исследования демонстрируют участие изменений активности ПОЛ при широком спектре заболеваний, протекающих с нарушением метабо-

Таблица 3

Влияние эмоксипина на некоторые показатели ВСР у больных ИБС и сахарным диабетом ($M \pm m$)

Показатели	ИБС		Сахарный диабет	
	исходные	Через 7 дней	Исходные	Через 7 дней
ВСР				
SDNN, мс	33,94±7,11	29,25±5,53	17,61±3,07	21,34±3,05
RMSSD, мс	38,09±9,47	37,09±12,85	17,92±2,02	19,32±2,83
PNN50 (%)	8,60±3,55	7,60±2,63	1,55±0,63	3,58±1,69
Мо, мс	892,0±40,90	822,0±97,27	810,91±29,09	774,55±26,02
АМо (%)	51,32±6,27	53,75±8,79	74,48±4,44	58,10±8,71#
Дельта Х, мс	205,0±59,49	202,0±56,49	96,36±17,64	99,27±13,64
ИН, мс	0,284±0,10	0,215±0,063	0,536±0,194	0,559±0,133

Примечание: * - достоверность отличий к исходным показателям ($p < 0,05$); # - достоверность отличий к исходным показателям ($p < 0,10$).

лизма, в развитии ЭНМ и возможность ее фармакологической коррекции препаратами с антиоксидантной активностью как кардиальной, так и экстракардиальной патологии. Учитывая полученные результаты, целесообразно клиническое исследование эффективности препаратов с антиоксидантной активностью для коррекции ЭНМ на стадии предикторов (ППЖ, увеличение QTd, снижение ВСР) до документированного появления аритмий и изучение их влияния на риск развития НРС.

Выводы

1. Увеличение QTd как маркера ЭНМ выявляется при кардиальной и экстракардиальной патологии (ИБС, сахарный диабет — стадия декомпенсации, заболевания печени с хронической печеночной недостаточностью, хронический обструктивный бронхит с дыхательной недостаточностью, ОНМК) и развивается под воздействием повреждающих факторов у экспериментальных животных (острая печеночная,

почечная и полиорганная недостаточность, сахарный диабет и ОНМК).

2. В эксперименте и клинике показана значимая взаимосвязь нарушений в системе ПОЛ с показателями ЭНМ.

3. Мексидол, эмоксипин, предуктал и димефосфон на моделях различных патологических состояний ограничивают повреждающее действие одного из основных звеньев патогенеза — активацию ПОЛ, предотвращают развитие или ограничивают проявления ЭНМ.

4. Димефосфон, мексидол и предуктал, в отличие от эмоксипина, в исследуемых дозах позитивно влияют на показатели ЭКГ ВР у пациентов с ИБС — стенокардией напряжения II-III ФК — устраняют ППЖ.

5. У больных ОНМК эмоксипин уменьшает частоту эпизодов преходящей ишемии миокарда и продолжительность QTd.

6. Эмоксипин при ИБС и сахарном диабете способствует нормализации ПОЛ и уменьшает проявления ЭНМ: увеличивает ВСР и уменьшает QTd.

Литература

1. Бобырева Л.Е. Антиоксиданты в комплексной терапии диабетических ангиопатий//Экспериментальная и клиническая фармакология. 1998; 1:74-80.
2. Венгеровский А.И., Батурина Н.О., Чучалин В.С. и др. Роль перекисного окисления липидов в механизме пролиферации фиброзной ткани в печени при экспериментальном хроническом гепатите//Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1996;2:37-39.
3. Вешкурцева И.М., Ортенберг Э.А., Бычков В.Г. и др. Мембраноактивные препараты как корректоры нефротоксичности гентамицина// Экспериментальная и клиническая фармакология. 1995;6:36-39.
4. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты// Вестник РАМН. 1998; 7: 43-51.
5. Иванов Г.Г., Сметнев А.С., Сыркин А.Л. Основные механизмы, принципы прогноза и профилактики внезапной сердечной смерти миокарда// Кардиология. 1998;12:64-70.
6. Кулагин В.К. Патологическая физиология травмы и шока// Л.: Медицина. 1978; 296с.
7. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при заболеваниях сердечно-сосудистой системы//Москва. 2000; 69с.
8. Лукьянчук В.Д., Савченкова Л.В. Антигипоксанта: состояние и перспективы//Экспериментальная и клиническая фармакология. 1998;4:72-79.
9. Радзевич А.Э., Сметнев С.С., Попов В.В. и др. Электрокардиографические маркеры риска внезапной сердечной смерти. Влияние ишемии и ревазуляризации миокарда// Кардиология. 2001;6:99-103.
10. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии// Москва. 2000; 352 с.
11. Соколов С.Ф., Малкина Т.А. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца// Сердце. 2002; 2:72-75.
12. Степура О.Б., Томаев Ф.Э., Гаджиева А.Н. и др. Вариабельность сердечного ритма при хронической сердечной недостаточности (по материалам XIX-XXII конгрессов европейского общества кардиологов)//Российский кардиологический журнал. 2001;2:59-61.
13. Федюкова О.Е., Алексеев А.А., Башкатова В.Г. и др. Семакс предупреждает повышение генерации оксида азота в мозге крыс, обусловленное неполной ишемией// Экспериментальная и клиническая фармакология. 2001;2:31-34.
14. Terada Y., Mitsui T., Matsushita et al. Influence of bypass grafting to the infarct artery on late potentials in coronary operations// Ann. Thorac. Surg. 1995;60:660-666.
15. Zabel M., Klingenheden T., Franz M.R. et al. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: results of a prospective, long-term follow-up study//Circulation. 1998; 97:2543-2550.

Abstract

In experimental models of pathologic humoral homeostasis (acute renal and hepatic failure, metabolic abnormalities in diabetes mellitus, polyorganic insufficiency in so called tourniquet shock, acute cerebrovascular pathology, etc), significant changes in lipid peroxidation (LPO) process have been observed. These changes cause or worsen myocardial electric instability. Clinical evaluation of emoxipin influence on some LPO parameters, QT interval dispersion (QTd), heart rate variability (HRV), late ventricular potentials (LVP) was performed in patients with coronary heart disease, diabetes mellitus, and acute cerebrovascular pathology.

Principal possibility of myocardial electric instability prevention has been demonstrated, as well as its correction with antioxidant medications (emoxipin, mexidol, dimephosphon, preductal), in experimental and clinical settings of cardiac and extracardiac pathology.

Keywords: myocardial electric instability, prevention, correction, antioxidant medications, clinical and experimental data.

Поступила 5/02-2003

ВЛИЯНИЕ ИНФУЗИЙ ХЛОРИДА КАЛИЯ С АКТОВЕГИНОМ НА КАРДИОГЕМОДИНАМИКУ И ЭНЗИМЕМИЮ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Бояринов Г.А., Военнов О.В., Баранов Е.А., Шевцова Н.Ю. Шамелашвили И.Н..

Военно-медицинский институт ФПС России, кафедра анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии, Нижний Новгород

Резюме

С целью изучения влияния инфузий раствора хлорида калия и сочетания его с актовегином у больных ОИМ с систолической дисфункцией левого желудочка на показатели кардиогемодинамики и активность КФК, АсАТ, миоглобина были исследованы две группы больных ОИМ с систолической дисфункцией левого желудочка. Больным первой группы (26 пациентов) проводили инфузии 1% раствора хлорида калия в суточной дозе 4-6 г. Во вторую группу вошли 23 пациента, которым проводили инфузии актовегина в дозе 0,15-0,3 мг/кг в час (суточная доза 160-320 мг) в сочетании с 1% раствором хлорида калия.

Из сравнительного анализа исследуемых показателей следует, что после инфузии раствора хлорида калия в сочетании с актовегином в дозе 0,15-0,3 мг/кг в час регистрируются уменьшение объемов и улучшение сократимости левого желудочка, увеличения АД и СВ при одновременном снижении ЦВД, ЧСС, ИПЧД и активности КФК.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, систолическая дисфункция левого желудочка, хлорид калия, актовегин, цитопротекция.

Среди больных ОИМ с систолической дисфункцией левого желудочка значительное число пациентов — с застойным и гиподинамическим типами кровообращения, вследствие развития левожелудочковой недостаточности [1, 2].

В этой группе пациентов летальность остается крайне высокой, что диктует необходимость поиска новых методов лечения, направленных на поддержание контрактильности и жизнеспособности кардиомиоцитов [3].

В настоящее время растворы хлорида калия находят широкое применение в лечении больных с ОИМ [4]. Это обусловлено важностью ионов калия для функционирования кардиомиоцитов [5]. Кроме того, под влиянием хлорида калия происходит урежение и нормализация сердечного ритма [6].

Учитывая значимость ионов калия для ишемизированного миокарда, а также способность актовегина улучшать сократительную функцию сердца [7], нами изучалось влияние однократных инфузий раствора хлорида калия и сочетание его с актовегином у больных ОИМ с систолической дисфункцией левого желудочка на показатели кардиогемодинамики и размеры зоны ИМ.

Материалы и методы

В исследование были включены 49 больных ОИМ: 28 мужчин и 21 женщина (средний возраст больных — 69,5 лет). Больные были разделены на 2 группы, согласно проводимой терапии; больным первой группы проводили инфузии 1% раствора

хлорида калия в суточной дозе 4-6 г. Эту группу составили 26 пациентов. Вторую группу составляли 23 пациента, которым проводили инфузии актовегина в дозе 0,15-0,3 мг/кг в час (суточная доза 160-320 мг) в сочетании с 1% раствором хлорида калия. Характеристика больных представлена в табл. 1 и 2.

У больных обеих групп регистрировался гиподинамический и застойный типы кровообращения, обусловленные левожелудочковой недостаточностью без клинических признаков шока. Сердечный выброс (СВ) составлял 3,5-4 л/мин, АД — 100-140/70-80 мм рт. ст., ЧСС — 80-100 уд в мин, ФВЛЖ — 33-38%.

До и после инфузий определяли содержание КФК, АсАТ и концентрацию миоглобина, парциальное давление кислорода, углекислого газа и сатурацию кислорода в венозной крови, проводили клиническое, электрокардиографическое и эхокардиографическое исследования. Эхокардиографию проводили на аппарате «SIM 5000 плюс» по общепринятым методикам. С помощью ЭхоКГ изучали нарушенную локальную сократимость сердца (ЛСС), определяли конечно-диастолический и конечно-систолический объемы левого и правого желудочков (КДОЛЖ, КСОЛЖ, КДОПЖ, КСОПЖ), о сократимости сердца судили по степени систолического утолщения стенки левого желудочка (УСЛЖ), фракции выброса (ФВ) и ударного объема (УО) желудочков.

Электрокардиограмму в 12 стандартных отведениях регистрировали на трехканальном электрокарди-

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование

Локализация и тип ОИМ	Первая группа (хлорид калия, n=26)	Вторая группа (хлорид калия + актовегин, n=23)
Передний ИМ	15	14
Переднезадний ИМ	5	4
Задний ИМ	8	6
Повторный ИМ	8	6
Сопутствующая ХНК	10	9
Q - инфаркт миокарда	17	16
не Q- инфаркт миокарда	9	7

Таблица 2

Левожелудочковая недостаточность у больных первой и второй групп

Степень выраженности недостаточности ЛЖ	Первая группа (n=26)	Вторая группа (n=23)
I	6	4
II	19	18
III	1	1

ографе Fukuda (Япония). С помощью электрокардиографии определяли правильность и регулярность сердечного ритма, ЧСС, наличие аритмий, динамику комплекса QRS и сегмента ST.

Активность КФК определяли на автоматическом биохимическом анализаторе фирмы КОНЕ – ultra (Финляндия), АсАТ с помощью фотоэлектрокалориметра КФК-3 унифицированным методом Райтмана-Френкеля (1956). Концентрацию миоглобина в сыворотке крови исследовали с помощью эритроцитарного диагностикума производства НПО «Диагностические системы». Парциальное давление кислорода, углекислого газа и сатурацию кислорода в венозной крови определяли с помощью аппарата ABC 1 Acid-base-cart Radiometer Copenhagen с последующей их компьютерной обработкой с помощью программы OSA (Ziggard-Andersen O., 1990).

В работе использовали расчетные показатели: СВ (МОС) = УОЛЖ × ЧСС; ИПЧД (двойное произведение) = АД × ЧСС; индекс Робинсон (ИР) = АД × ЧСС / 100; напряжение стенки левого желудочка (НСЛЖ) = АДс × КДРЛЖ/УСЛЖ (Д.Фис, 1992).

Результаты и обсуждение

1. *Изменения кардиогемодинамики после инфузии 1% раствора хлорида калия и сочетания его с актовегином в дозе 0,15-0,3 мг/кг в час*

Изменения показателей кардиогемодинамики представлены в табл. 3, из которой видно, что под

влиянием инфузий 1% раствора хлорида калия при темпе инфузии 50 мл/час артериальное давление, сердечные объемы, ЦВД и сатурация крови не изменялись. ЧСС значительно уменьшалась с $85,66 \pm 1,33$ до $77,2 \pm 0,66$ уд/мин или на 9,88%. В связи с урежением частоты сердечных сокращений, достоверно снижается СВ — с $4072,3 \pm 65,4$ до $3815,9 \pm 72,8$ мл/мин — в среднем, на 6,71%, а ИПЧД уменьшается на 9,4%.

Изменений в нарушенной ЛСС не отмечено. В секторах с явлениями гипо-, дис- и акинезии после инфузии по-прежнему оставались явления диссинергии. Систолическое утолщение стенки ЛЖ также не изменялось.

При инфузии сочетания хлорида калия и актовегина в дозе 0,15-0,3 мг/кг в час изменения КСОЛЖ, УОЛЖ и ФВЛЖ убедительно свидетельствовали об улучшении сократимости левого желудочка. Так, КСОЛЖ уменьшился с $86,9 \pm 1,07$ до $65,44 \pm 2,25$ мл, что составляло 24,87% от исходного объема. КДОЛЖ уменьшался с $133,6 \pm 1,12$ до $121,1 \pm 1,24$ мл или на 7,62% от исходной величины. Ударный объем и фракция выброса ЛЖ возросли на 18,25% и 28,8%, соответственно, по сравнению с первоначальными значениями. Объемы правого желудочка также уменьшались: КДОПЖ — на 5,3% и КСОПЖ — на 10,93%, а ФВПЖ возрастала на 9,19% от исходного значения.

До инфузии ударный объем левого желудочка составлял 46,7 мл, а правого — 50,5 мл. После инфузии сочетания актовегина и хлорида калия выявлялось достоверное преобладание увеличения УО левого желудочка над УО правого — ударный объем левого желудочка составлял уже 55,66 мл, а правого — не изменился и составил 51,5 мл. В результате уменьшались явления застоя в малом круге кровообращения. При этом ЦВД снижалось на 8,97%, а ЧСС — на 10,8%. Систолическое артериальное давление возрастало на 6,12%, а диастолическое не изменялось. Напряжение стенки ЛЖ уменьшалось на 12% (табл. 4).

Двойное произведение уменьшалось с $10180,9 \pm 86,7$ до $9500,45 \pm 84,2$, то есть на 6,69%. За счет увеличения УОЛЖ возрастал СВ на 8,78%. В результате этого мягкого инотропного эффекта улучшалась тканевая перфузия. Оксигенация венозной крови умеренно возрастала — сатурация кислорода в венозной крови увеличивалась на 7,56% и pO_2 венозной крови увеличивалось на 15,2%.

В локальной сократимости сердца отмечалось значительное улучшение. Степень гипокинезии уменьшалась у всех больных. В 30% случаев отмечалось появление сократимости в секторах с предшествующей акинезией.

Сопоставляя данные, полученные при инфузии 1% раствора хлорида калия и сочетания его с актове-

Таблица 3

Изменения гемодинамики после однократной инфузии хлорида калия ($M \pm m$)

Показатели	До инфузии	После инфузии
КДОЛЖ, мл	132,44 $\pm$ 1,28	132,7 $\pm$ 1,09
КСОЛЖ, мл	84,9 $\pm$ 1,16	83,27 $\pm$ 2,01
ФВЛЖ, %	36,7 $\pm$ 0,43	37,1 $\pm$ 1,56
КДОПЖ, мл	87,77 $\pm$ 2,29	86,44 $\pm$ 2,33
КСОПЖ, мл	33,44 $\pm$ 1,09	33,16 $\pm$ 1,12
ФВПЖ, %	58,55 $\pm$ 0,27	60,2 $\pm$ 0,19*
ЧСС, уд./мин	85,66 $\pm$ 1,33	77,2 $\pm$ 0,66*
АД сист, мм рт. ст.	115,5 $\pm$ 2,42	113,5 $\pm$ 1,21
АД диаст, мм рт. ст.	75,5 $\pm$ 2,42	72,8 $\pm$ 2,42
ИПЧД, ед	893,73 $\pm$ 178,9	8762,2 $\pm$ 139,1*
СВ, мл/мин	4072,3 $\pm$ 65,4	3815,9 $\pm$ 72,8*
ЦВД, мм рт. ст.	115,1 $\pm$ 1,11	114,0 $\pm$ 0,48
Сат О ₂ вена, %	71,3 $\pm$ 0,8	71,5 $\pm$ 0,4
р О ₂ в., мм рт. ст.	33,1 $\pm$ 0,55	33,9 $\pm$ 0,45
НСЛЖ, ед	2097,2 $\pm$ 86,3	2031,5 $\pm$ 74,2

Примечание: * - различия достоверны ($p \leq 0,05$)

гином, следует отметить, что последнее приводило к большему увеличению ФВ как левого (1,63 и 28,8%), так и правого желудочка (4,11 и 9,2%), уменьшению ЧСС на 10,8% и большему увеличению СВ — на 8,78%. При сочетанном применении актовегина и хлорида калия наблюдается уменьшение НСЛЖ — до 12%, КДОЛЖ и КСОЛЖ — на 7,62 и 24,87%, в то время как при инфузии одного хлорида калия эти показатели не изменялись.

Из сравнительного анализа изменений кардиогемодинамики следует, что сочетание инфузии актовегина в дозе 0,15-0,3 мг/кг в час с хлористым калием приводит к уменьшению явлений гипокинеза в секторах с нарушенной ЛСС, улучшению параметров кардиогемодинамики и облегчению работы миокарда левого желудочка.

2. Изменения ЭКГ, концентрации миоглобина и активности КФК после инфузий раствора хлорида калия и сочетания его с актовегином в дозе 0,15-0,3 мг/кг в час

После однократной инфузии хлорида калия изменение концентрации миоглобина не наблюдали. В последующие трое суток отмечали разнонаправленные изменения — либо повышение, либо понижение концентрации миоглобина. У большинства больных рост концентрации миоглобина продолжался в течение трех суток от начала заболевания с последующим его снижением.

Динамика активности КФК после окончания инфузии в течение последующих 24 часов характеризовалась достоверным снижением в 63% случаев, при этом ее активность уменьшалась на 20%. В остальных случаях динамика активности КФК была недостоверной (табл. 5).

Таблица 4

Изменения показателей гемодинамики после однократной инфузии актовегина в дозе 0,15-0,3 мг/кг в час в сочетании с раствором хлорида калия ($M \pm m$)

Показатели	До инфузии	После инфузии
КДОЛЖ, мл	133,6 $\pm$ 1,12	121,1 $\pm$ 1,24*
КСОЛЖ, мл	86,9 $\pm$ 1,07	65,44 $\pm$ 1,25*
УОЛЖ, мл	46,7 $\pm$ 0,46	55,66 $\pm$ 0,53*
ФВЛЖ, %	35,7 $\pm$ 0,4	46,09 $\pm$ 0,34*
КДОПЖ, мл	85,73 $\pm$ 0,5	82,8 $\pm$ 0,6*
КСОПЖ, мл	35,1 $\pm$ 0,42	31,4 $\pm$ 0,51*
УОПЖ, мл	50,5 $\pm$ 0,41	51,5 $\pm$ 0,35
ФВПЖ, %	58,45 $\pm$ 0,42	63,73 $\pm$ 0,51*
ЦВД, мм рт. ст.	115,55 $\pm$ 1,17	105,4 $\pm$ 1,53*
ЧСС, уд./мин	85,8 $\pm$ 0,54	76,27 $\pm$ 0,5*
АД сист, мм рт. ст.	118,64 $\pm$ 0,7	125,36 $\pm$ 0,7*
АД диаст, мм рт. ст.	77,27 $\pm$ 1,41	75,45 $\pm$ 1,84
НСЛЖ, ед	2116,4 $\pm$ 68,8	1842,2 $\pm$ 87,9*
СВ, мл/мин	3910,7 $\pm$ 51,96	4225,5 $\pm$ 45,02*
ИПЧД, ед	10180,9 $\pm$ 86,7	9500,45 $\pm$ 84,2*
Сат О ₂ вена, %	65,8 $\pm$ 0,63	70,5 $\pm$ 0,92*
р О ₂ вена, мм рт. ст.	32,7 $\pm$ 1,1	37,4 $\pm$ 0,75*

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с исходными значениями ($p \leq 0,05$)

На ЭКГ у всех больных по окончании инфузии хлорида калия отмечали урежение ЧСС, в 11% случаев наблюдали снижение сегмента ST и в 33% — исчезновение единичных экстрасистол.

Сравнивая динамику миоглобина у пациентов после однократной инфузии хлорида калия и сочетания его с актовегином в дозе 0,15-0,3 мг/кг в час в течение последующих суток, следует отметить, что при сочетанной инфузии наблюдалась более выраженная положительная динамика миоглобина в 45,5% случаев.

При сочетанном использовании хлорида калия и актовегина, по данным ЭКГ, в 16% случаев наблюдалось снижение сегмента ST к изолинии.

После однократной инфузии раствора хлорида калия в сочетании с актовегином в дозе 0,15-0,3 мг/кг в час в 85% случаев отмечалось значительное снижение активности КФК на 28%, которое сопровождалось уменьшением объемов левого желудочка, ЧСС, улучшением сократимости левого желудочка. Субъективно эти больные отмечали улучшение состояния.

В 15% случаев активность КФК достоверно не снижалась. При этом, несмотря на то, что сократимость миокарда улучшалась, УОЛЖ и ФВЛЖ увеличивались, явления левожелудочковой недостаточности сохранялись, и эти больные нуждались в проведении инотропной стимуляции адреномиметиками.

Через 12 часов после однократной инфузии хлорида калия активность КФК снижалась на 12,6 и на 20,9 % при инфузии сочетания актовегина и хлорида калия. Это различие было достоверным. Однако через

Таблица 5

Динамика КФК в процентах от исходного значения в течение суток после инфузии хлорида калия ($M \pm m$)

Число больных, абс./%	Этапы исследования		
	После прекращения инфузии	Через 12 часов после инфузии	Через 24 часа после инфузии
16 (63%)	97 $\pm$ 2,5%	89,3 $\pm$ 3,3%*	79,8 $\pm$ 4,5%*
10 (37%)	103 $\pm$ 2,6%	98,9 $\pm$ 4,2%	97,5 $\pm$ 3,2%

Примечание: * - результат достоверно отличается от исходного значения ($p \leq 0,05$)

Таблица 6

Динамика активности КФК после однократной инфузии хлорида калия и его сочетания с актовегином ($M \pm m$)

Группы больных	Активность КФК на этапах исследования (%)	
	Через 12 часов после инфузии	Через 24 часа после инфузии
1-я группа	89,3 $\pm$ 3,3%**	79,8 $\pm$ 4,5%**
2-я группа	79,1 $\pm$ 2,4 %* **	72,35 $\pm$ 2,6%**

Примечание: * – результаты достоверно различаются в сравниваемых группах;** - результат достоверно отличается от исходного значения ($p \leq 0,05$)

24 часа после инфузии активность КФК составляла 79,8 $\pm$ 2,4 и 72, 35 $\pm$ 2,6%, а различие стало недостоверным (табл. 6).

Таким образом, при использовании сочетания хлорида калия с актовегином в дозе 0,15-0,3 мг/кг в час наблюдалась выраженная положительная динамика активности КФК в течение суток (снижение на 28%) у преобладающего числа пациентов (в 85% случаев), по сравнению с инфузией только хлорида калия. При этом отмечается отчетливая высокая корреляция между улучшением показателей гемодинамики и снижением активности КФК. Лишь в 15% случаев улучшение гемодинамического статуса не сопровождалось снижением активности КФК.

Заключение

Таким образом, на основании полученных результатов можно констатировать, что после однократной инфузии раствора хлорида калия и актовегина в дозе 0,15-0,3 мг/кг в час наблюдаются более благоприятные изменения показателей гемодинамики, чем при использовании только хлорида калия. Эти позитивные изменения выражаются в виде уменьшения объемов и улучшения сократимости левого желудочка, увеличения АД и СВ при одновременном снижении ЦВД, ЧСС и ИПЧД, что позволяет уменьшить нагрузку на миокард и улучшить перфузию органов и тканей. При этом отмечается снижение активности ферментов цитолиза (КФК), что свидетельствует об уменьшении зоны ишемического повреждения миокарда.

Литература

1. Алперт Дж., Френсис Г. Лечение инфаркта миокарда. Практическое руководство. Пер. с англ. – М: Практика; 1994; 254 с.
2. Руксин В.В. Основы неотложной кардиологии. С-Пб. Политехник. 1995; - 283 с.
3. С. S. Apstein. Изменения основного энергетического субстрата миокарда как способ защиты от ишемического повреждения: результаты, полученные в эксперименте и в клинике // Медиография. Т. 21. 2: 1999. 13-20.
4. Taegtmeyer Н. Энергетический метаболизм как цель воздействия медикаментозной терапии при ишемии и реперфузии миокарда // Сердце и метаболизм. 4: 2000. 3-6.
5. Allard M. F., Stanley W. A., Lopaschuk G.D. Влияние смеси глюкозы, инсулина и хлорида калия на метаболизм миокарда // Сердце и метаболизм. 6: 2001:2-8.
6. С. S. Apstein. Перспективы применения смеси глюкозы, инсулина и хлорида калия при остром инфаркте миокарда // Сердце и метаболизм. 6: 2001: 15-18.
7. Сумарокова М.А. Актовегин в комплексной терапии больных с нестабильной стенокардией // Росс.кардиол.ж. №4: 2002:40-44.

Abstract

To investigate effect of potassium chloride and its combination with actovegin infusions on cardiohemodynamics and CK, AsAT, myoglobine levels in AMI associated with left ventricular systolic dysfunction, two groups of patients were examined. Participants from the first group (n=26) received infusions of 1% potassium chloride (4-6 g/d). In the second group, patients (n=23) received infusions of 1% potassium chloride plus actovegin (0.15-0.3 mg/kg/h; 160-320 mg/d).

Comparative analysis of the data obtained revealed that, after infusion of potassium chloride plus actovegin (0.15-0.3 mg/kg/h), left ventricular volumes reduced, LV contractility improved, BP and cardiac output increased, together with decrease in CVP, HR, DP (double product), and CK activity.

Keywords: acute myocardial infarction, left ventricular systolic dysfunction, potassium chloride, actovegin, cytoprotection.

Поступила 17/03-2003

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПЕРСОНАЛЬНОГО РИСКА И КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА ПРИ ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Котельникова Е.В., Гриднев В.И., Довгалецкий П.Я., Беспятов А.Б.

Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии МЗ РФ, Саратов

Резюме

Разработана модель, использующая вероятностные оценки в диагностике коронарного атеросклероза, требующего инвазивных вмешательств, у больных с различной величиной персонального риска. Для многофакторного анализа с использованием нейронных сетей отобрано 19 показателей, включающих данные анамнеза, результаты инструментального обследования, априорную вероятность ИБС и величину персонального риска развития кардиоваскулярных событий. Значимыми клинико-инструментальными показателями явились: результат нагрузочной пробы, типичная стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе, ЭКГ-признаки гипертрофии левого желудочка, априорная вероятность ИБС.

Предложена двухэтапная схема диагностики коронарного атеросклероза, пригодная для амбулаторного применения (скрининг и отбор пациентов для инвазивных вмешательств), превосходящая врачебные решения по точности прогноза в 1,5-3 раза.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, персональный риск, коронарный атеросклероз, нейронные сети, прогнозирование.

Современная стратегия высокого риска кардиоваскулярных событий содержит клинические установки, которые ориентируют врачей, прежде всего, на пациентов с высоким риском. Согласно новой концепции кардиоваскулярного здоровья общества [7], внимание постепенно перемещается к пациентам со средним и низким риском. Причин этому несколько: во-первых, изменение образа жизни, медикаментозная и даже хирургическая коррекция факторов риска должны, в первую очередь, проводиться у этой категории больных; во-вторых, инфаркт миокарда развивается чаще при наличии незначительного или умеренного стеноза коронарных артерий [11]. Вместе с тем, не определена клиническая значимость взаимосвязи выраженности факторов риска (ФР) и тяжести коронарного атеросклероза (КА), которые совместно определяют тактику ведения больного ИБС.

В лечении пациентов с ИБС методы коронарной хирургии являются наиболее эффективными [9]. Однако доступность этих методов для большинства больных резко ограничена из-за высокой стоимости и инвазивности. Поэтому врачебные решения должны представлять компромисс между необходимостью вмешательства, риском осложнений при его проведении и стоимостью. Пациенту требуются объективные доказательства коронарного заболевания, которыми врач может воспользоваться в течение консультации, чтобы показать необходимость рекомендованных мероприятий. Необходимы доступные для амбулаторной практики программы диагностики КА, которые используют простые клинико-инструментальные пока-

затели по выделению больных для инвазивных вмешательств.

Целью настоящего исследования была разработка модели, использующей вероятностные оценки в прогнозировании коронарного атеросклероза, требующего инвазивных вмешательств, у больных с различной величиной персонального риска.

Материал и методы

Ретроспективно изучены данные 306 больных (297 мужчин и 9 женщин, средний возраст — $52,1 \pm 8,6$ лет), которым за период 2000 — 2001 гг. в клинике Саратовского НИИ кардиологии была выполнена коронарная ангиография с целью подтверждения диагноза ИБС или решения вопроса об оперативном лечении. Среди обследуемых были 151 пациент с III и IV функциональным классом стенокардии, 94 — с I-II функциональным классом; 35 больных на момент поступления не имели типичных приступов стенокардии, но ранее перенесли документально подтвержденный инфаркт миокарда (ИМ); 26 пациентов поступили с целью исключения ИБС. Сопутствующая артериальная гипертония (АГ) отмечалась у 128 больных.

Пациентам проводилось общеклиническое обследование, включавшее: сбор анамнеза и клинический осмотр, ЭКГ покоя (цифровой электрокардиограф “EC-53R, Hellige”), холтеровское мониторирование ЭКГ (“Zimed-1810, HP”), нагрузочную пробу на велоэргометре (“EC-1200, Hellige”), доплерэхокардиографию (“Image Point NX, HP”), определение липидов крови, коронарную ангиографию по методике M.Judkins (“Polydiagnost-C, Philips”).

Таблица 1

Клинико-инструментальные характеристики в группах стратифицированных по персональному риску

Показатель	Персональный риск			Различия в группах
	низкий (n=106)	средний (n=107)	высокий (n=97)	
(1) Возраст, годы	48 7	51 8	56 9	
(2) Мужчины	96%	100%	95%	
(2) Женщины	4%	--	5%	
Клинические показатели:				
Стенокардия I-II ф.кл.	37%	29%	29%	
Стенокардия III-IV ф.кл.	39%	49%	56%	a (**)
Постинфарктный кардиосклероз	13%	11%	9%	
(3) Боли в груди, типичные для стенокардии	54%	55%	68%	a(*)
(4) Боли в груди, не типичные для стенокардии	20%	27%	13%	
(5) Боли в груди, напоминающие стенокардию	26%	18%	18%	
(6) Инфаркт миокарда в анамнезе	47%	56%	53%	
Факторы риска:				
(7) Курение	25%	46%	53%	a(***),c(**)
(8) Сахарный диабет	5%	8%	15%	a(*)
(9) Семейный анамнез ИБС	48%	43%	48%	
(10) Уровень общего холестерина, ммоль	4,8±1,1	4,9±1,3	5,1±1,4	a(**)
(11) Уровень систолического АД, мм рт. ст.	135±20	160±31	188±30	a(***), b(***), c(***)
(12) Признаки ГЛЖ на ЭКГ	7%	22%	42%	a(***), b(**), c(**)
Результаты инструментальных исследований:				
(13) Наличие Q-зубца на ЭКГ	28%	30%	27%	
(14) Положительный результат ВЭП	45%	47%	50%	
(15) ФВЛЖ, %	61 7	60 8	57 8	a(**),b(*)
(16) Нарушение локальной сократимости	30%	37%	40%	
(17) Эпизоды депрессии сегмента ST при холтеровском мониторировании продолжительностью более 1 мин	13%	20%	35%	a(**)
(18) Наличие коронарного поражения по данным КАГ	54%	61%	67%	a(***), b(**)
(19) Априорная вероятность ИБС	57±25%	59±30%	72±25%	

Примечания: достоверность различий между группами: (*) - $p < 0,05$; (**) - $p < 0,01$; (***) - $p < 0,001$; а - между группами НР и ВР; b - между группами СР и ВР; с - между группами НР и СР.

Цифрами () обозначены признаки, использованные в нейросетевой модели в качестве входных переменных.

Значимым коронарным поражением было принято наличие у пациента ангиографически подтвержденного стеноза основного ствола левой коронарной артерии 50 % и более или/и стеноза не менее 70 % диаметра сосуда, хотя бы одной из основных эпикардиальных коронарных артерий [8]. Клинически выраженные стенозы такой величины требуют хирургического лечения ИБС [6].

Всем больным была рассчитана априорная вероятность ИБС с учетом пола, возраста, характера болей в груди [4] и персональный риск развития кардиоваскулярных событий. Персональный риск рассчитывался для 5-летнего периода по следующим показателям: пол, возраст, курение, наличие сахарного диабета, уровень общего холестерина, уровень систолического АД, ЭКГ-признаки гипертрофии левого желудочка [3].

В табл. 1 представлены клинико-инструментальные данные пациентов с различной величиной персонального риска: группа низкого риска (НР, менее

10 %), среднего риска (СР, от 10 % до 20 %, включительно) и высокого риска (ВР, более 20 %). Кроме того, сравнивались клинико-инструментальные данные пациентов, разделенных на группы с наличием или отсутствием коронарного атеросклероза (табл. 2).

Для построения нейронных сетей в качестве входных (зависимых) переменных отобрано 19 клинико-инструментальных показателей, изложенных в Рекомендациях по стабильной стенокардии [8]. В качестве выходных переменных использовались показатели “КА” и “персональный риск”. Применялась процедура анализа чувствительности, позволяющая определить оптимальное для прогнозирования сочетание входных переменных нейронной сети.

Итоговая модель — многослойный перцептрон (MLP), содержала 5 входных переменных и одну выходную, 2 слоя нейронов, качество сети — 0,81.

При проведении многофакторного анализа использовался пакет программ STATISTICA Neural Networks for MS Windows (Reliase 4.0 F, 2000).

Таблица 2
Клинико-инструментальные характеристики в группах с наличием и отсутствием коронарного атеросклероза

Показатель	Коронарный атеросклероз	
	есть (n=184)	нет (n=122)
(1) Возраст, годы	52 9	51 8
(2) Мужчины	99%	95%
(2) Женщины	1,7%	5%
Клинические показатели:		
Стенокардия I-II ф.кл.	24%	41% (***)
Стенокардия III-IV ф.кл.	67%	23% (***)
Постинфарктный кардиосклероз	7%	18% (***)
(3) Боли в груди, типичные для стенокардии	74%	35% (***)
(4) Боли в груди, не типичные для стенокардии	12%	34% (**)
(5) Боли в груди, напоминающие стенокардию	15%	30% (**)
(6) Инфаркт миокарда в анамнезе	60%	39% (***)
Факторы риска:		
(7) Курение	42%	39%
(8) Сахарный диабет	9%	10%
(9) Семейный анамнез ИБС	46%	47%
(10) Уровень общего холестерина, ммоль	4,9±1,2	4,9±1,4
(11) Уровень систолического АД, мм рт. ст.	161±34	157±36
(12) Признаки ГЛЖ на ЭКГ	22%	25%
Результаты инструментальных исследований:		
(13) Наличие Q-зубца на ЭКГ	35%	19% (**)
(14) Положительный результат ВЭП	69%	20% (***)
(15) ФВЛЖ, %	59±8	60±7
(16) Нарушение локальной сократимости	74%	26% (**)
(17) Эпизоды депрессии сегмента ST при холтеровском мониторировании продолжительностью более 1 мин.	32%	6,8% (***)
(18) Априорная вероятность ИБС	71±24%	50±29% (**)
(19) Персональный риск развития кардиоваскулярных событий	17±11%	15±10%

Примечания: достоверность различий между группами: (*) - $p < 0,05$; (**) - $p < 0,01$; (***) - $p < 0,001$.

Цифрами () обозначены признаки, использованные в нейросетевой модели в качестве входных переменных.

Эффективность модельного прогнозирования проверялась на контрольной и тестовой выборках, не вошедших в обучающую и составлявших по 25% от общего числа наблюдений. С целью применения полученных моделей в скрининге или отборе больных для проведения инвазивных вмешательств, мы изменяли чувствительность и специфичность, модифицируя пороги принятия решений нейронной сетью [1].

Вероятностные оценки прогнозирования представлены в виде отношения правдоподобия положительных и отрицательных результатов и предназначены для использования врачами при принятии решений в конкретных диагностических ситуациях [2].

Проводилось сравнение модельного прогнозирования и врачебных решений по прогнозу КА на выборке из 106 пациентов, отобранных случайным образом из числа вошедших в исследование. Анкетировалось 13 врачей клиники и поликлиники института.

Для оценки достоверности различий непрерывных величин использовались двусторонний t - и F -критерии; для сравнения дискретных переменных, — критерий χ^2 Пирсона. Частоты дискретных переменных указаны в процентах. Средние величины показаны в виде $M \pm \sigma$.

Результаты исследования

При анализе коронарных поражений в изучаемых группах с различной величиной персонального риска не выявлено достоверной разницы в наличии КА у пациентов (табл. 1). Кроме того, группы не различались и по количеству пораженных сосудов, — так, однососудистые поражения наблюдались в группе ВР у 40%, СР — у 55% и НР — 53%, а поражение двух и более сосудов отмечалось у 60%, 45% и 47% пациентов, соответственно. По клинической тяжести различались больные только групп ВР и НР: в группе ВР преобладали пациенты высокого функционального класса стенокардии ($p < 0,01$), с наличием эпизодов ишемии при холтеровском мониторировании ЭКГ ($p < 0,01$). Число пациентов с сопутствующей АГ различалось во всех группах риска: при сравнении НР и ВР ($p < 0,001$), СР и ВР ($p < 0,001$), НР и СР ($p < 0,05$). Была сопоставима доля пациентов с типичной стенокардией и больных ИМ в анамнезе. Достоверно различались пациенты всех групп риска по отдельным ФР (курение, наличие сахарного диабета, уровень общего холестерина, уровень систолического АД, ЭКГ-признаки ГЛЖ), а также априорной вероятности ИБС.

Для прогнозирования КА у пациентов с учетом персонального риска применялась нейронная сеть, содержащая 19 входных переменных, в том числе и показатель КА (табл. 2). Тем самым оценивалось, как учитывается наличие коронарного атеросклероза в формировании персонального риска. Величина “персональный риск” использовалась как выходная переменная. В ходе процедуры анализа чувствительности нейросетевой модели было установлено, что ранг переменной “КА” не был значимым, и коронарный атеросклероз был исключен из числа входных переменных.

Пациенты групп с наличием и отсутствием КА

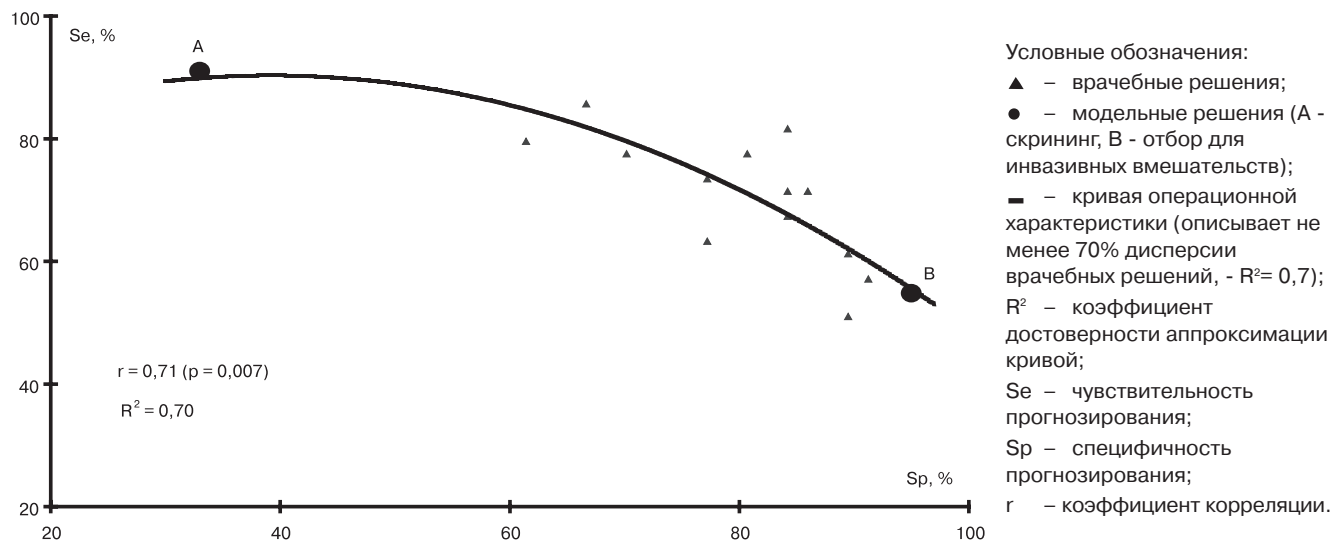


Рис. 1. Операционные характеристики модельного и врачебного прогнозирования коронарного атеросклероза.

различались по клинической тяжести (табл. 2). В группе с наличием КА преобладали пациенты со стенокардией III-IV функционального класса, перенесенным Q-инфарктом миокарда, чаще регистрировались эпизоды ишемии миокарда при холтеровском мониторингировании и нагрузочной пробе, ниже была фракция выброса (ФВ) и состояние локальной сократительной функции сердца. В группе КА чаще наблюдались типичные боли в груди ($p < 0,001$), положительный результат ВЭП ($p < 0,001$), наличие ИМ в анамнезе ($p < 0,001$), была выше априорная вероятность ИБС ($p < 0,001$). Сопутствующая АГ отмечалась у пациентов обеих групп с одинаковой частотой. Не выявлено различий в группах по отдельным факторам риска.

Пациенты с наличием и отсутствием КА принадлежали к одной группе среднего риска развития кардиоваскулярных событий (персональный риск составил $17 \pm 11\%$ и $15 \pm 10\%$, соответственно).

Итоговый вариант нейросетевой модели прогнозирования КА содержал 5 клинико-инструментальных показателей: результат нагрузочной пробы, типичная стенокардия, ИМ в анамнезе, ЭКГ-признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), априорная вероятность ИБС. Выбор этих показателей обусловлен рангами их значимости для нейронной сети в классификации коронарного атеросклероза, т.к. ранги других показателей монотонно убывают и не влияют на качество прогноза.

Предусмотрено использование прогностической модели в два этапа: скрининг и последующий отбор для инвазивных вмешательств. Модель для скрининга наделена высокой чувствительностью — 95% и специфичностью — 55%, а модель отбора больных ИБС для инвазивных вмешательств — высокой специфичностью — 91% и чувствительностью — 33%.

Сравнительное анкетирование врачей с целью выявления КА показало, что чувствительность врачебных решений составила $80 \pm 9\%$, специфичность — $71 \pm 10\%$ (в анкете использованы те же пять признаков, что и в нейросетевой модели), (рис. 1).

Обсуждение

При сопоставлении клинических данных по группам персонального риска выявленные различия относились, в основном, к клинической тяжести и факторам риска ИБС. Ангиографические характеристики в группах пациентов с высоким, средним и низким риском были статистически близки. Мы полагаем, что использование величины персонального риска будет более оправдано при клиническом наблюдении и профилактике ИБС, чем в задачах прогнозирования КА.

Клинико-инструментальные показатели с высокой достоверностью отличные в группах пациентов с наличием КА и без него: типичная стенокардия, ИМ в анамнезе, априорная вероятность ИБС, результаты ВЭП практически полностью совпали с входными переменными, выбранными нейросетевой моделью, кроме ЭКГ-признаков ГЛЖ. Отсутствие различия в частоте ГЛЖ в группах с наличием КА и без него может объясняться сходной частотой сопутствующей АГ в группах. Вместе с тем, показана роль гипертрофии левого желудочка, как независимого предиктора риска поражения коронарных сосудов [10].

Показатели, не вошедшие в нейросетевую модель, — нарушение локальной сократимости левого желудочка, эпизоды ишемии миокарда при суточном мониторингировании ЭКГ, — являются лишь инструментальным подтверждением выделенных пяти модельных признаков.

Особенностью проведенного исследования было применение двухэтапной диагностической схемы: для скрининга применена нейросетевая модель с высокой чувствительностью; для второго этапа (отбор для инвазивных вмешательств) — модель с высокой специфичностью. Тем самым достигалась высокая итоговая эффективность — произведение чувствительности и специфичности прогноза было наибольшим.

При скрининге выявление больных в популяции более важно, но получается избыток ложноположительных результатов. Модель имеет отношение правдоподобия отрицательного результата при скрининге, равное 0,1 (т.е. из 11 пациентов без КА по данным модельного прогнозирования только у 1 человека возможен ложноотрицательный результат). Пациенты с положительным результатом скрининговой модели прогнозирования КА выделяются в группу с высокой вероятностью ИБС и среди них на втором этапе осуществляется отбор для проведения инвазивных исследований. Отношение правдоподобия положительного результата второй модели составляет 3,7 (т.е., из 5 больных с КА по данным модели у одного пациента возможен ложноположительный результат).

Клинические данные пациентов в группе с КА (табл. 2), по результатам нейросетевого прогнозирования, показывают, что модель позволяет выделять пациентов, которым действительно необходимы инвазивные вмешательства. Правильность такого отбора согласуется с данными рандомизированных клинических исследований, где коронарное шунтирование выполнялось среди 97% мужчин, у 80% ФВ составила более 50%, 60% больных ранее перенесли ИМ, у 83% были поражены 2-3 коронарные артерии [11].

При анализе врачебных решений, по данным анкетирования, отношение правдоподобия положительного результата сравнимо со скрининговой моделью, но отношение правдоподобия отрицательного результата больше модельного. Тем самым, прогнозируя отсутствие КА при скрининге, врачи ошибаются в 2,8 раза чаще, чем модель. При врачебном прогнозировании наличия КА ложноположительные результаты встречаются почти в 1,5 раза чаще модельного прогнозирования для отбора больных. Чувствительность и специфичность врачебных решений в среднем высоки, но, тем не менее, мало пригодны для скрининга, где требуется максимальная чувствительность. На рис. 1 показано, что операционные характеристики врачебных решений находятся в диапазоне специфичности 60 — 80%, но только 3 врача по специфичности приблизились к характеристике нейросетевой модели отбора. Практически никто из врачей не смог дос-

тичь чувствительности решений, близкой к модели скрининга.

Следует отметить, что предложенные модели, пользуясь результатами своего обучения, дают возможность прогнозировать КА при отсутствии какого-либо вида диагностического исследования. Кроме того, пополнение новыми наблюдениями банка данных позволяет совершенствовать нейросетевую модель, используя ее способность к самообучению, и увеличивать точность прогноза [5].

Задачи распознавания заболеваний, как правило, многофакторны, и здесь нейросетевая модель используется как эксперт. При этом она сочетает в себе способность компьютера к быстрой обработке данных и способность клинициста к обобщению и распознаванию.

Данные о прогнозе существенно сказываются на тактике ведения больных, — внедрение разработанной двухэтапной (скрининг и отбор для инвазивных вмешательств) схемы прогнозирования КА позволяет повысить объективность врачебных решений [12].

Разработанная нами нейросетевая модель прогнозирования КА применяется ныне в поликлинике как серверное приложение корпоративной информационной системы Саратовского НИИ кардиологии при отборе больных для инвазивных вмешательств.

Выводы

1. Наиболее значимыми клинико-инструментальными показателями в нейросетевом прогнозировании коронарного атеросклероза являются: результат ВЭП, типичная стенокардия, ИМ в анамнезе, ЭКГ-признаки гипертрофии левого желудочка и априорная вероятность развития ИБС.

2. Стратификация пациентов по персональному риску более оправдана при клиническом наблюдении и профилактике ИБС, чем в задачах прогнозирования коронарного атеросклероза.

3. Применение двухэтапной схемы (скрининг и последующий отбор пациентов для инвазивных вмешательств) позволяет достичь более высокой итоговой эффективности прогнозирования коронарного атеросклероза, при которой чувствительность и специфичность прогноза составляют не менее 90%. Использование вероятностных оценок упрощает задачу диагностики КА в амбулаторной практике.

4. Разработанные нейросетевые модели прогнозирования КА в скрининге и отборе больных для инвазивных вмешательств обладают точностью прогнозирования, в 1,5-3 раза превосходящей врачебные заключения.

Литература

1. Власов В.В. Эпидемиология в современной России// Международный жур. мед. практики, 2001; 2:27-31.
2. Власов В.В. Эффективность диагностических исследований// Медицина, 1988.
3. Доказательная медицина. Ежегодный справочник. Выпуск 1/ Пер. с англ., Медиа Сфера, 2002.
4. Кардиология в таблицах и схемах. Под редакцией М.Фрида и С.Грайнс// Пер. с англ. Практика, 1996.
5. Нейронные сети. STATISTICA Neural Networks//Пер. с англ., М 2000.
6. ACC/AHA Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft. Surgery: Executive Summary and Recommendations. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1991 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery)// Circulation, 1999; 100:1464-1480.
7. American Heart Association Guide for improving cardiovascular health at the community level// Circulation, 2003; 107:645-651.
8. Gibbons et al, ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines of the management of patients with chronic stable angina// JACC Vol. 33, №7, June 1999: 2092-2197.
9. Jusuf S., Peduzzi P. et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival overview of 10-yers results from randomized trials by the coronary artery bypass graft surgery trialists collaboration// Lancet, 1994; 344:563-570.
10. Hardjai K.J. Potencial new cardiovascular risk factors left ventricular hypertrofi, homocysteine, lipoprotein (a), triglycerides, oxidative stress and fibrinogen//Ann. Intern. Med., 1999; 131: 376-386.
11. Ridker P.M. Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attacks//Ann. Intern. Med., 1999; 130:933-937.
12. Signorini D.F., Adreus P.J., Jones P.A. et al. Predicting survival using simple clinical variables a case study in traumatic brain injuri// J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1999; 66:20-25.

Abstract

Probability estimation model for diagnostic of coronary atherosclerosis that needs invasive treatment, had been created for patients with various levels of individual risk. For multifactorial analysis with use of neural networks, 19 parameters were selected, including anamnestic data, instrumental examination results, pre-test CHD probability, and individual level of cardiovascular risk. Significant clinico-instrumental predictors were: stress test results, typical angina, myocardial infarction in anamnesis, ECG signs of left ventricular hypertrophy, pre-test CHD probability.

A two-level scheme for coronary atherosclerosis diagnostic was developed. This scheme could be used in out-patient settings (screening, selection of candidates for invasive intervention). Its prognostic accuracy is 1.5-3 times higher than that of traditional clinical decision making procedure.

Keywords: coronary heart disease, individual risk, coronary atherosclerosis, neural networks, prognosis.

Поступила 9/09-2003

ПОКАЗАТЕЛИ СПЕКТРАЛЬНО-ВРЕМЕННЫХ КАРТ ЖЕЛУДОЧКОВОГО КОМПЛЕКСА ПОД ВЛИЯНИЕМ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Шугушев Х.Х., Хадзугов А.Б., Энеева Л.С.

Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, кафедра госпитальной терапии, Нальчик

Резюме

Исследование посвящено изучению показателей спектрально-временных карт желудочкового комплекса у больных ишемической болезнью сердца под воздействием основных групп антиангинальных препаратов. Обследовано 80 больных стабильной стенокардией напряжения различных функциональных классов. Регистрацию показателей СУЭКГ проводили с помощью компьютерного кардиографа по общепринятой методике. Из общего количества включенных в обследование больных были сформированы 3 группы: получавшие нитросорбид, монокинкве и атенолол. Проведение спектрального анализа ЭКГ позволяет выявлять локальные колебания определенной частоты, которые могут быть использованы в качестве маркеров электрической нестабильности миокарда.

Ключевые слова: спектрально-временное картирование, антиангинальная терапия.

Одной из актуальных проблем современной кардиологии остается совершенствование методов неинвазивной оценки нарушений электрофизиологических свойств миокарда предсердий и желудочков, анализ их электрической нестабильности, которые являются ключевыми при изучении механизмов развития и прогнозирования потенциально опасных аритмий.

В последние годы значительное внимание уделяется исследованию возможности использования метода электрокардиографии высокого разрешения (ЭКГ-ВР): сигнал-усредненная ЭКГ (СУЭКГ), спектрально-временное картирование ЭКГ, позволяющие с помощью компьютерной обработки выявлять низкоамплитудные сигналы различной частоты, невидимые на обычной электрокардиограмме [3]. При этом, обнаружение поздних потенциалов может служить маркерами развития аритмий [2, 4]. Комплексный анализ данных показателей помогает прогнозировать развитие нарушений ритма и внезапной сердечной смерти [1].

Однако в настоящее время изменение показателей спектрально-временных карт под воздействием антиангинальной терапии изучено не до конца.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния антиангинальных препаратов различных классов — нитросорбида, монокинкве и атенолола — на показатели спектрально-временных карт желудочкового комплекса у больных с ишемической болезнью сердца.

Материал и методы

Обследована группа из 80 больных ИБС (стабильная стенокардия напряжения различных функциональных классов), госпитализированных в клинику вследствие развития дестабилизации состояния или для планового подбора лечения. Среди пациентов

было 56 мужчин и 24 женщины, средний возраст — $59 \pm 1,6$ лет. У 44 больных диагностировалась стабильная стенокардия напряжения второго функционального класса (55%), 28 больных имели стабильную стенокардию напряжения третьего функционального класса (35%), 8 больных наблюдались по поводу стенокардии напряжения четвертого функционального класса (10%).

Из общего количества включенных в обследование больных были сформированы три группы: первая группа состояла из 35 больных, получавших нитросорбид в дозе 10–20 мг (4 раза в сутки), вторая группа — из 10 больных, получавших монокинкве в дозе 20 мг (2 раза в сутки), больные третьей группы (35 чел.) получали атенолол по 25–50 мг (2 раза в сутки).

Согласно критериям включения в исследование, у больных допускалось наличие сопутствующих заболеваний, не требующих проведения дополнительной медикаментозной терапии. В исследование не включали больных с застойной сердечной недостаточностью, нарушенной функцией печени и почек.

Регистрацию СУЭКГ с выделением поздних потенциалов желудочков и последующим анализом спектрально-временных карт проводили с помощью компьютерного кардиографа «KARDI» («Медицинские компьютерные системы», Россия) по общепринятой методике.

Для удобства анализа количества локальных пиков все анализируемое пространство спектрально-временных карт желудочкового комплекса было разделено на частотные и временные диапазоны, приведенные в табл. 1. Количество локальных пиков в соответствующих частотно-временных диапазонах подсчитывалось отдельно для каждой зоны.

Для анализа и оценки полученных данных использовались стандартные методы описательной статистики: вычисление средних значений и их стандар-

Таблица 1
Ячейки спектрально-временной карты желудочкового комплекса и соответствующие ему частотно-временные диапазоны

Наименование диапазона	Частотный диапазон	Временной диапазон
Q11	до 40 Гц	до 35 мс
Q12	до 40 Гц	36-75 мс
Q13	до 40 Гц	более 75 мс
Q21	41-90 Гц	до 35 мс
Q22	41-90 Гц	36-75 мс
Q23	41-90 Гц	более 75 мс
Q31	более 90 Гц	до 35 мс
Q32	более 90 Гц	36-75 мс
Q33	более 90 Гц	более 75 мс

Примечание: Q – ячейки спектрально-временных карт желудочного комплекса

ртных ошибок ($M \pm m$). Достоверность различий определяли с помощью непарного теста Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Как видно из табл. 2, анализ динамики локальных пиков на спектрально-временных картах усредненного желудочкового комплекса показал, что количество низкочастотных, среднечастотных и высокочастотных локальных пиков, обнаруживаемых в начале усредненного желудочкового комплекса, незначительно уменьшалось на 14-е–16-е сутки терапии во всех трех, находящихся под наблюдением, группах больных, а динамика количества локальных пиков разной частоты в середине желудочкового комплекса носила разнонаправленный характер. При этом более значительное уменьшение количества высокочастотных пиков наблюдается на фоне действия относительно нового антиангинального препарата моночинкве с $2,3 \pm 0,3$ до $2,0 \pm 0,4$ к концу наблюдения. А использование в качестве терапии нитросорбида незначительно увеличивало количество пиков в низкочастотном диапазоне с $1,4 \pm 0,1$ до $1,6 \pm 0,2$, в высокочас-

тотном диапазоне – с $2,0 \pm 0,19$ до $2,2 \pm 0,2$. Но их количество снизилось в среднечастотном диапазоне с $1,6 \pm 0,2$ до $1,3 \pm 0,1$.

Более значительно снижается количество локальных пиков при использовании в качестве терапии атенолола – с $2,2 \pm 0,7$ до $2,1 \pm 0,6$ в низкочастотном диапазоне и высокочастотных пиков – с $1,4 \pm 0,2$ до $1,3 \pm 0,4$ также на 14-е–16-е сутки терапии.

В конечной части усредненного желудочкового комплекса наблюдался аналогичный разнонаправленный характер изменений. Так, количество низкочастотных пиков имело тенденцию к снижению на 14-е–16-е сутки терапии во всех трех группах больных. Количество среднечастотных и высокочастотных пиков возрастает при использовании нитросорбида и моночинкве и снижается с $1,6 \pm 0,1$ до $1,5 \pm 0,1$ или не изменяется при использовании атенолола.

Проведение спектрального анализа ЭКГ позволяет выявлять локальные колебания определенной частоты даже тогда, когда выявить поздние потенциалы не представляется возможным. Кроме того, данные локальные колебания могут выявляться на протяжении всего желудочкового и предсердного комплексов, а не только в его конечной части.

Выводы

1. Использование в качестве терапии нитратов, особенно нитратов нового поколения (моночинкве) уменьшает количество локальных пиков желудочкового комплекса в основном в низкочастотном диапазоне.
2. Применение атенолола при лечении ишемической болезни сердца позволяет существенно уменьшать количество локальных пиков желудочкового комплекса в диапазонах разной частоты.
3. Комплексный учет показателей ЭКГ высокого разрешения позволит выделить прогностически неблагоприятные группы больных, нуждающихся в проведении активной антиангинальной терапии.

Таблица 2
Динамика количества локальных пиков на спектрально-временных картах усредненного желудочкового комплекса у больных ИБС, получавших антиангинальную терапию

Показатель	Группа I		Группа II		Группа III	
	исходно	14-16 сутки	исходно	14-16 сутки	исходно	14-16 сутки
Q11	$1,5 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,5$	$1,7 \pm 0,7$	$1,3 \pm 0,2$
Q12	$2,9 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,05$	$1,2 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,2$
Q13	$2,2 \pm 0,4$	$2,0 \pm 0,4$	$2,1 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,7$	$2,1 \pm 0,6$
Q21	$1,4 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,5$	$3,1 \pm 0,4$	$1,4 \pm 0,2^*$
Q22	$1,6 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,4$	$1,4 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1$
Q23	$2,0 \pm 0,19$	$2,2 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,3^*$	$1,4 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,1$
Q31	$1,7 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,1$
Q32	$2,1 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,10$	$1,2 \pm 0,06$	$1,6 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,2^*$
Q33	$1,1 \pm 0,03$	$1,4 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,11$	$1,6 \pm 0,14$	$1,6 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1$

Примечание: * - достоверность различий ($p < 0,05$) по отношению к первому дню наблюдения.

Литература

1. Бойцов С. А., Тищенко О. Л., Недошивин К. Ю. Анализ сигнал - усредненной ЭКГ (по данным временного и спектрально - временного картирования) у больных гипертонической болезнью // Артериальная гипертензия (приложение): СПб., 1997. - Т. 3, N1. - С. 22-23.
2. Иванов Г.Г., Сметнев А.С., Ковтун В.В. и др. Исследование поздних потенциалов предсердий у больных с пароксизмальной формой мерцательной аритмии // Кардиология 1995; 10:57-61.
3. Иванов Г.Г., Сметнев А.С., Сандриков В.А., Титомир Л.И. и соавт. Электрокардиография высокого разрешения: некоторые итоги 4-х летних исследований // Кардиология 1994; 5:22-25.
4. Abe R., Nishida T., Yamashita K. Et al. Clinical study of the predicting for paroxysmal atrial fibrillation in patients with ischemic heart disease. International Congress on Electrocardiology, 21-st. Yokohama 1994; 135.

Abstract

The study was devoted to parameters of spectral temporal mapping of ventricular complex in coronary heart disease patients taking antianginal drugs of main classes. Eighty patients with stable angina of various functional classes were examined. Parameters of SAEKG were registered with computer cardiograph, by standard methodics. All participants were divided into three groups: those taking nitrosorbide, monocinque, and atenolol. Spectral analysis of ECG gives an opportunity to detect local fluctuations of a fixed frequency, which could be used as markers of myocardial electric instability.

Keywords: spectral temporal mapping, antianginal therapy.

Поступила 28/11-2002

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ: ВОПРОСЫ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ, ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ

Джанашия П.Х., Селиванова Г.Б.

Российский государственный медицинский университет, факультет усовершенствования врачей, кафедра терапии, Москва

Резюме

Представлен анализ литературных данных по проблеме артериальной гипертензии у больных с тиреотоксикозом: состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, катехоламинов, кортизола, показателей гемодинамики, вопросы фармакологической коррекции гемодинамических изменений, охарактеризованы изменения липидного спектра крови. На основании представленных данных сделано заключение о необходимости дальнейших исследований в данном направлении для уточнения особенностей нейро-гуморальной активации и метаболических изменений в зависимости от степени повышения АД, тяжести тиреотоксикоза, динамики АД по мере компенсации тиреоидной функции, оптимизация антигипертензивной терапии у данных больных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, тиреотоксикоз, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, кортизол, щитовидная железа, артериальное давление.

Тиреотоксикоз — распространенное эндокринное заболевание, частота которого, по данным отдельных исследований, составляет 19 на 1000 женщин и 1,6 на 1000 мужчин [53]. По данным скрининговых исследований, в возрастной группе 40-60 лет явный тиреотоксикоз отмечается у 4,5 на 1000 женщин, у мужчин старше 60 лет ранее нераспознанный тиреотоксикоз — у 1,3 из 1000 человек [48]. Среди людей пожилого возраста на долю гипертиреоза приходится 2% от общей заболеваемости [9]. Ведение данных больных вызывает много трудностей, поскольку проблема тиреотоксикоза является не только эндокринологической, но и, в значительной степени, кардиологической.

Сложность проблемы определяется тем, что тиреотоксикоз сопровождается поражением сердечно-сосудистой системы той или иной степени выраженности, одним из частых проявлений которого является артериальная гипертензия.

Целью настоящей работы послужило изучение состояния проблемы артериальной гипертензии (АГ) при тиреотоксикозе с точки зрения нарушений нейрогуморальной активации, гемодинамических и метаболических изменений.

При тиреотоксикозе достаточно быстро происходят изменения гемодинамики с развитием гиперкинетического синдрома, сопровождающиеся увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС), ударного и минутного объемов крови, снижением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) [1, 2]. В основе гиперфункции сердца при тиреотоксикозе лежит увеличение сократимости миокарда, что обусловлено следующими причинами:

гормоны щитовидной железы оказывают возбуждающее действие на симпатический отдел вегетативной нервной системы [1], при этом происходит обратимое увеличение числа бета-1 и бета-2-адренорецепторов в миокарде и повышается чувствительность миокарда к воздействию адренергических веществ.

Трийодтиронин снижает системное сосудистое сопротивление посредством расширения резистивных артериол, за счет релаксации сосудистых гладкомышечных клеток [23], при этом повышается сердечный выброс. В результате снижения системного сосудистого сопротивления происходит изменение перфузии почек, что, в свою очередь, стимулирует систему ангиотензин-альдостерон, реабсорбцию натрия в почках и повышение объема циркулирующей плазмы. Тиреоидные гормоны стимулируют секрецию эритропоэтина, что ведет к увеличению эритроцитарной массы [23]. Результатом перечисленных эффектов является повышение объема циркулирующей крови и, как следствие, преднагрузки, что способствует дальнейшему повышению сердечного выброса [23, 43]. Развитие гиперкинетического синдрома является результатом возникновения у ряда больных систолической артериальной гипертензии [32].

Актуальным является вопрос, отражающий активизацию нейро-гуморальных систем при тиреотоксикозе, участвующих в патогенезе артериальной гипертензии.

Участие гипоталамо-гипофизарной системы в регулировании сосудистого тонуса посредством центральных механизмов показано в ряде работ последних лет. Kobori H. et al. сделали сообщение о том, что

тиреоидные гормоны стимулируют синтез ренина *in vivo* и *in vitro* [25].

Поиски нарушений нейро-гуморальной регуляции сосудистого тонуса и гемодинамических изменений при тиреотоксикозе, приводящих к развитию артериальной гипертензии, начались уже давно и следовали в направлении изучения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, состояния метаболизма катехоламинов, кортизола, исследования сосудистых эндотелиальных факторов. Однако, в зависимости от используемых методов диагностики и контингента обследованных больных, результаты исследований были весьма противоречивыми.

Nakamura M. И et al., измеряя содержание в плазме крови активного и неактивного ренина у лиц с гипертиреозом и в контрольной эутиреоидной группе до и после лечения показали, что активный ренин исходно был достоверно выше у лиц с тиреотоксикозом, в то время как неактивный ренин достоверно не различался. После восстановления эутиреоза активный ренин нормализовался, а инактивированный достоверно не отличался от контрольной группы, причем у лиц с тиреотоксикозом уровень активного и общего ренина значимо коррелировал с уровнем тиреоидных гормонов (Т3 и Т4) [38]. Учитывая данные о повышении симпатической активности при тиреотоксикозе авторы нашли объяснение полученным результатам в облегчении конверсии неактивного ренина в активный. Повышение активности ренина при тиреотоксикозе с высокой корреляцией со свободным Т3, общим Т3 и свободным Т4 показано и в другом сравнительном исследовании [4], при этом сообщалось, что уровень альдостерона у лиц с тиреотоксикозом и здоровых лиц контрольной группы достоверно не различался.

Поискам патологии РААС при тиреотоксикозе посвящен ряд экспериментальных исследований на лабораторных животных с индуцированным тиреотоксикозом. Montiel M. изучал изменения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в эксперименте на крысах с индуцированным тиреотоксикозом вследствие введения Т3, что приводило к повышению активности ренина плазмы параллельно с концентрацией альдостерона сыворотки крови, предположительно через повышение адренергической активности; применение бета-блокатора пропранолола и пропилтиоурацила приводило к нормализации указанных изменений [37]. Дальнейшие экспериментальные исследования, подтвердив активизацию РААС при гипертиреозе, выявили также увеличение плотности рецепторов ангиотензина 2-го типа на 204% и 304% в левом и правом желудочках сердца со снижением плотности рецепторов ангиотензина 1-го типа на 38% и 31% соответственно,

что свидетельствует о роли рецепторов ангиотензина 2-го типа в патогенезе сердечно-сосудистой патологии при гипертиреозе [30].

В отечественных работах этих лет [3] при изучении состояния РААС у пациентов с диффузным токсическим зобом (ДТЗ) до и после лечения тиреостатиками показано, что ДТЗ сопровождается развитием гиперренинемического гиперальдостеронизма с тенденцией к возврату концентрации альдостерона к норме в течение курса тиреостатической терапии.

Количество работ, посвященных изучению активности РААС у лиц с тиреотоксикозом, осложненным развитием артериальной гипертензии невелико и основные результаты проведенных исследований сводятся к следующим положениям.

В 1980 году Ogihara T. et al., проводя сравнительное исследование активности РААС у нормотензивных и гипертензивных больных с тиреотоксикозом, не выявили достоверных различий в активности данной системы, вследствие чего было сделано заключение, о том, что артериальная гипертензия при тиреотоксикозе не находится в зависимости от уровня ангиотензина-2 [41]. Однако, в работе Reiners C. et al. году у пациентов с тиреотоксикозом и изолированной систолической гипертензией было выявлено повышение активности ангиотензин-1-конвертирующего фермента, по сравнению с лицами контрольной группы, а также была выявлена корреляция между его концентрацией и систолическим АД (САД) при тиреотоксикозе [44].

В продолжение работ данного направления группа ученых в 1997 [15] году сделала сообщение о влиянии каптоприла на коррекцию системного АД у животных с артериальной гипертензией вследствие тиреотоксикоза, индуцированного введением Т4 с улучшением функции почек, но без влияния на ЧСС и гипертрофию миокарда левого желудочка.

Таким образом, изучение активности РААС у лиц с тиреотоксикозом явилось предметом исследования достаточно большого круга ученых экспериментального и клинического направлений, однако количество работ по изучению активности РААС у лиц с тиреотоксикозом, осложненным артериальной гипертензией, очень невелико и результаты являются достаточно противоречивыми. Нет сообщений об активности РААС у лиц с тиреотоксикозом и артериальной гипертензией в различных возрастных группах, а также в зависимости от степени артериальной гипертензии и степени тяжести тиреотоксикоза.

Об участии симпато-адреналовой системы в патогенезе сердечно-сосудистых изменений при тиреотоксикозе в виде симпатической гиперактивности сообщалось еще в работах Г.Ф.Ланга в 1955 году. Однако однозначного ответа на вопрос об изменениях концентраций катехоламинов при тиреотоксикозе в

работах последующих лет получено не было. Роль адренергической системы в изменении нейро-гуморальной активации при гипертиреозе изучалась в ряде работ семидесятых годов прошлого века [11, 34], где в клинических [11] и экспериментальных условиях у пациентов с тиреотоксикозом при инфузии эпинефрина и последующим измерением его концентрации в плазме крови и в моче было показано, что уровень адреналина и норадреналина у лиц с гипертиреозом находился в норме.

При проведении стандартного теста чувствительности к изопреналину [34] не выявлено нарушения чувствительности к катехоламинам. При изучении катехоламинового ответа на динамическую нагрузку во время проведения тредмил-теста у лиц с тиреотоксикозом определялось более высокое систолическое АД на начальной ступени нагрузки и во время отдыха, с достоверно более высоким уровнем адреналина в начале выполнения теста, с нормализацией ответа адреналина и норадреналина во время проведения повторных нагрузок после восстановления эутиреоза [22]. По мнению авторов, это может указывать на истощение симпатической активности и повышение адреномедуллярного ответа при гипертиреозе.

Среди возможных механизмов участия катехоламинов в генезе артериальной гипертензии при гипертиреозе рассматривалось повышение биодоступности эндогенного свободного норадреналина, что косвенно манифестировало о симпатической гиперактивности [27], но работ, посвященных выявлению взаимосвязи изменений концентрации катехоламинов у лиц с тиреотоксикозом и артериальной гипертензией в зависимости от степени тяжести тиреотоксикоза, степени повышения АД, возраста больных, в доступной нам литературе встретить не удалось.

Среди других нейрогуморальных механизмов, участвующих в регуляции сосудистого тонуса при тиреотоксикозе шли поиски в направлении изучения взаимосвязи тиреоидной системы и глюкокортикоидов.

Среди других гуморальных факторов, активизирующихся при гипертиреозе и участвующих в патогенезе сосудистых повреждений рядом авторов отмечается выделение эндотелина-1 в ответ на сосудистое повреждение, вызываемое тиреоидными гормонами, при этом выявлена корреляция между уровнем гормонов щитовидной железы и концентрацией эндотелина-1 в крови [8]. Определенное значение придается активизации предсердного натрийуретического фактора, определяемое при гипертиреозе [23].

Таким образом, поиск изменений нейро-гуморальной регуляции при тиреотоксикозе позволили прийти к выводу об изменениях активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Большинство авторов [3, 4, 25, 37, 38] единогласны в сво-

ем мнении о повышении активности ренина и ангиотензина-1, но данные о концентрации альдостерона являются противоречивыми. В доступной литературе встречаются единичные работы, характеризующие состояние РААС при артериальной гипертензии вследствие тиреотоксикоза [15, 4]. Мнения авторов об изменении активности адренергической системы при гипертиреозе являются неоднозначными в отношении изменения концентраций адреналина и норадреналина, а также участия рецепторных адренергических систем, нет сообщений о взаимосвязи показателей суточного профиля АД и концентрации катехоламинов при тиреотоксикозе. Нет единого мнения о степени изменения концентрации кортизола и его участия в патогенезе артериальной гипертензии при тиреотоксикозе.

При этом не освещаются вопросы изменения активности РААС, адреналина, норадреналина и кортизола в зависимости от возраста и тяжести тиреотоксикоза, степени артериальной гипертензии, а также изменение активности указанных систем по мере компенсации заболевания и коррекции АД на фоне тиреостатической и гипотензивной терапии.

Традиционно считается, что для тиреотоксикоза характерно повышение систолического АД по некоторым данным до 160-170 мм рт.ст. [1, 31] при нормальном или даже сниженном диастолическом АД, что приводит к значительному увеличению пульсового давления. Однако в 38-40% случаев при тяжелом течении заболевания определяется артериальная гипертензия с повышением как систолического, так и диастолического АД [1].

Вопрос о степени повышения артериального давления у пациентов с тиреотоксикозом в зависимости от возраста освещен очень неполно. В 1985 году Saito I. и соавторы, изучая влияние возраста на АД у лиц с тиреотоксикозом, измеряли АД у 321 пациента и сравнивали с таковым у 324 пациентов из эутиреоидной контрольной группы. При этом субъекты были разделены на 4 группы от 20 до 59 лет. В результате было показано, что систолическое (но не диастолическое) АД было значительно выше у пациентов с гипертиреозом в каждой возрастной группе. Однако, исследователи не выявили зависимость от возраста повышения систолического АД среди гипертиреоидных пациентов, но снижение САД в процессе антитиреоидной терапии было более эффективным среди молодых пациентов. По мнению Saito I. et al., систолическая гипертензия, развивающаяся при гипертиреозе, наиболее часта для молодых возрастных групп [46].

Внедрение в клиническую практику метода суточного мониторирования АД (СМАД) позволило не только определить особенности суточного профиля АД, но и продемонстрировало свою прогностическую

значимость, показав в ряде исследований [20, 33, 50] четкую взаимосвязь между отдельными показателями суточного профиля (индекс времени гипертензии, вариабельность АД, нарушения циркадного ритма, величина, скорость и время утреннего повышения АД) и степенью поражения органов-мишеней (гипертрофия и ремоделирование левого желудочка, изменения артерий сетчатки, выраженность микроальбуминурии), а также риском развития сердечно-сосудистых осложнений (время риска внезапной смерти, пик развития мозговых инсультов, инфаркта миокарда и эпизодов безболевой ишемии миокарда). Метод СМАД в настоящее время признан наиболее информативным при оценке эффективности проводимой антигипертензивной терапии с учетом особенностей влияния различных групп антигипертензивных средств на суточный профиль АД.

Характерным признаком артериальной гипертензии при тиреотоксикозе является высокое пульсовое давление, являющееся следствием высокого сердечного выброса и пониженного ОПСС. Необходимо отметить, что с возрастом происходит повышение ригидности стенок крупных артерий, что является причиной гемодинамической перестройки с увеличением систолического АД у пожилых. Теперь является общепризнанным, что систолическая АГ имеет большее прогностическое значение, чем диастолическая и также известно, что эффективное лечение имеет прогностическое значение и снижает риск сердечно-сосудистых осложнений.

Клиническая и прогностическая значимость высокого пульсового давления при эссенциальной артериальной гипертензии продемонстрирована в ряде крупномасштабных исследований [17, 36, 42, 54]. Быстро развивающиеся знания сосудистой биологии показали, что РААС играет центральную роль в патогенезе сосудистой гипертрофии и артериальной ригидности [21]. Кроме возрастных изменений артерий рядом авторов показано повышение сосудистой ригидности у лиц с тиреотоксикозом [40]. Таким образом, справедливым является заключение, что у пожилых пациентов с тиреотоксикозом в увеличении пульсового давления, помимо изменений гемодинамики вследствие влияния избытка тиреоидных гормонов, участвуют возрастные изменения сосудистой системы.

Анализ суточного профиля артериального давления с учетом отдельных его показателей (индекс времени гипертензии, вариабельность, величина, время и скорость утреннего повышения АД, степень ночного снижения АД) является неполным у пациентов с тиреотоксикозом. К настоящему времени имеется небольшое количество работ зарубежных авторов, содержащих только отдельные данные по основным показателям суточного профиля АД у данных больных без учета степени тяжести артериальной гипертензии

и возрастных различий суточного профиля.

По имеющимся результатам экспериментальных исследований на животных при артериальной гипертензии вследствие гипертиреоза показано, что возникает не только повышение значений САД, но и увеличение его вариабельности, что объяснялось трехкратным повышением активности ренина плазмы крови, активизацией РААС и находило подтверждение результатов применения антагониста рецепторов ангиотензина — вальсартана, который нивелировал эти изменения [5]. Подобные заключения сделаны по результатам клинических наблюдений у пациентов с тиреотоксикозом [16], отмечено также достоверное более высокое пульсовое АД у лиц с тиреотоксикозом, по сравнению с контрольной группой пациентов [40].

Ранее также сообщалось, что при тиреотоксикозе нарушается суточный ритм АД с отсутствием достаточного снижения АД ночью в сравнении с дневными значениями у нормотензивных эутиреоидных пациентов [35], при этом выявлялась отрицательная корреляция между концентрацией в плазме крови Т3 и степенью ночного снижения систолического АД [35]. Однако работы большинства авторов не лишены разногласий.

Изучая циркадный ритм АД у нормотензивных пациентов с гипертиреозом и сравнивая его со здоровыми нормотензивными лицами, Kohno I. et al., не выявили различий в степени ночного снижения АД у сравниваемых групп, при этом достоверно более высокое пульсовое АД отмечалось у лиц с гипертиреозом [26]. По ряду сообщений, при изучении циркадного ритма АД у пациентов с тиреотоксикозом и артериальной гипертензией и у нормотензивных пациентов показано, что циркадный ритм АД формы «non-dipper» был присущ пациентам с артериальной гипертензией и оставался сохранным у гипертиреоидных лиц с нормальным АД [24]. Кроме того, из обследованных пациентов в данном исследовании артериальная гипертензия вследствие тиреотоксикоза была диагностирована у 73% больных. Было сделано заключение, что нарушения циркадного ритма АД у лиц с гипертиреозом является следствием повышения симпатической активности [49].

Рядом авторов делались сообщения о том, что систолическая гипертензия при тиреотоксикозе носит обратимый характер с восстановлением АД по мере компенсации функции щитовидной железы [46]. Однако правомерным остается вопрос: этично ли оставлять без адекватной коррекции артериального давления пациентов с тиреотоксикозом, особенно пожилого возраста, находящихся длительное время на тиреостатической терапии до восстановления эутиреоидного состояния, при наличии ограничений к оперативному лечению с учетом возрастных структурно-функциональных изменений сердечно-сосудис-

той системы?

Несмотря на то, что патогенетическим средством коррекции гемодинамических изменений при тиреотоксикозе давно признаны бета-адреноблокаторы, поиски возможных вариантов эффективной терапии нарушений гемодинамики у данных больных проводились в направлении изучения эффективности ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина, антагонистов кальция группы верапамила [15, 41]. Результаты работ, выполненных в данном направлении, свидетельствовали о минимальной динамике средних показателей АД при приеме антагонистов рецепторов ангиотензина [41]. Применение вальсартана в экспериментальных условиях у крыс с моделью хронического тиреотоксикоза приводило к коррекции вариабельности систолического АД [5]. По некоторым сообщениям, при применении каптоприла в экспериментах у животных с артериальной гипертензией вследствие тиреотоксикоза, индуцированного введением Т4, происходила адекватная коррекция системного АД с улучшением почечной гемодинамики, однако не наблюдалось влияния на увеличенную ЧСС и гипертрофию миокарда левого желудочка [15].

Сравнительное исследование эффективности пропранолола и верапамила при коррекции гемодинамических нарушений при тиреотоксикозе показало преимущество бета-блокатора, выражающееся не только в снижении АД но и коррекции ЧСС, в то время как верапамил, воздействуя преимущественно на систолическое АД, не оказывал влияния на тахикардию [10]. При коррекции гемодинамики возвращение к норме систолического АД происходило намного быстрее, чем диастолического, что объясняется тем, что регуляция АД у пациентов с гипертиреозом — комплексный процесс: систолическое АД в большей степени зависит от сердечного выброса и возвращается к норме вскоре после начала терапии, в то время как диастолическое АД в большей степени зависит от ОПСС и возвращается к норме намного медленнее [31].

О влиянии тиреоидных гормонов на липидный спектр крови известно давно. Изменения липидного спектра крови у больных тиреотоксикозом традиционно характеризовались снижением уровня общего холестерина и триглицеридов, а также холестерина липопротеидов низкой плотности и аполипопротеинов — В и А1 [1, 12, 18, 45, 47], изменения активности транспортных белков эфиров холестерина плазмы [18, 52], которые восстанавливаются по мере компенсации функции щитовидной железы.

Для выявления влияния гипертиреоза на метаболизм липопротеидов высокой плотности была изучена роль липопротеинлипазы печени и транспортных белков эфиров холестерина, в результате чего было сделано заключение, что эффект тиреоидных гормонов на уровень липопротеинов высокой плотности

опосредуется повышенной активностью липопротеинлипазы при гипертиреозе [51]. Прослеживается положительная корреляция между плазменным уровнем холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности и уровнем свободного Т4 [13]. А. Cachefo et al. в 2001 году сделали сообщение о том, что при гипертиреозе наблюдается повышение триглицеридов за счет увеличения концентрации инсулина плазмы и уровня глюкозы крови и снижение уровня плазменного холестерина, связанное с его ускоренным клиренсом (7). Установлена значительная корреляция между концентрацией общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности, аполипопротеина-В и уровнем тиреоидных гормонов крови и обратная — между аполипопротеином А, холестерином липопротеидов высокой плотности и тиреоидными гормонами (6).

Влияние тиреоидных гормонов на липопротеин А все еще обсуждается, поскольку имеются сообщения как об их уменьшении под влиянием тиреоидных гормонов у больных с гипертиреозом [19], так и о повышении в сравнении с эутиреоидной контрольной группой [6], и об отсутствии изменений. Несоответствия в результатах исследований, по мнению ученых, связаны с генетическим полиморфизмом аполипопротеина А и с различиями в изучаемом контингенте больных.

При коррекции гипертиреоза в липидном спектре крови одними из первых реагируют общий холестерин и холестерин ЛПНП [28]. Под влиянием тиреостатической терапии происходит достоверное повышение общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности [19, 28, 39], средний уровень липопротеина А не изменялся после 4-х недельной тиреостатической терапии, значительно коррелировал с уровнем холестерина ЛПНП [19], изменения статистической значимости начинали проявляться не ранее 4-х месяцев лечения [28], позже всех из липидного спектра восстанавливался уровень холестерина липопротеидов высокой плотности [28]. При этом характер изменений концентрации липопротеина А под влиянием тиреостатической терапии не был однонаправленным: у большей части пациентов происходило повышение его уровня или он оставался неизменным, и у меньшей части концентрация его снижалась [19].

Коррекция гипертиреоза при помощи субтотальной тиреоидэктомии приводила к повышению уровня липопротеина А сыворотки крови [55]. На замедление восстановления концентрации холестерина ЛВП и соотношения между холестерином ЛВП и общим холестерином влиял прием пропранолола [14], а также, возможно, продолжительность тиреостатической терапии. Добавление бета-блокатора надолго к тиреостатической терапии не влияло на сроки клини-

ческого и биохимического восстановления эутиреоза, но приводило к достоверному повышению триглицеридов [29].

Следовательно, по данным проанализированной литературы, изменения липидного спектра крови при тиреотоксикозе охарактеризованы достаточно полно, хотя и имеют противоречивые данные. При этом отсутствует информация об изменениях данных показателей у лиц с тиреотоксикозом, осложненным развитием артериальной гипертензии, нет данных, учитывающих возраст, взаимосвязь изменений липидного спектра и коррекцию показателей гемодинамики при добавлении к тиреостатической терапии гипотензивных препаратов различных групп, а также изменения липидного спектра крови у больных с предшествующей гипертонической болезнью при присоединении к эссенциальному симптоматического компонента повышения АД.

Таким образом, анализ литературы показывает, что большинством авторов сделаны попытки проанализировать, наряду с традиционными изменениями гемодинамики, приводящими к развитию артериальной гипертензии при тиреотоксикозе, возможные варианты изменений ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уровня кортизола, являющихся следствием избытка тиреоидных гормонов. Имеются сообщения о суточной динамике артериального давления с нарушением циркадного ритма, увеличением вариабельности и пульсового АД, изменениях липидного спектра крови. Приводятся сообщения о динамике указанных изменений по мере компенсации ти-

реотоксикозной функции.

Однако, отсутствует информация о показателях суточного профиля АД у больных тиреотоксикозом, осложненным артериальной гипертензией, по данным СМАД, в зависимости от степени АД, возраста пациентов, а также при исходном наличии гипертонической болезни и присоединении, в связи с тиреотоксикозом, симптоматического эндокринного компонента повышения АД. Имеются только общие указания о динамике АД в виде нормализации АД, по мере компенсации функции щитовидной железы, но нет сообщений о динамике отдельных показателей СМАД в процессе лечения. Данные о состоянии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при тиреотоксикозе являются весьма противоречивыми, а количество работ, посвященных изучению взаимосвязи изменений РААС и кортизола при артериальной гипертензии, вследствие тиреотоксикоза, очень невелико и результаты их также неоднозначны. Наряду с информацией о преимуществах бета-адреноблокаторов, как средств патогенетической терапии гемодинамических изменений при тиреотоксикозе, нет сравнительной оценки по влиянию на гемодинамику короткодействующих и пролонгированных препаратов из этой группы, а также оценка их эффективности у этой группы больных по данным СМАД. Открытым остается вопрос о наличии взаимосвязи изменений липидного спектра крови при АД вследствие тиреотоксикоза в различных возрастных группах. Все сказанное свидетельствует о необходимости дальнейших исследований в этом

Литература

1. Левина Л.И. Сердце при эндокринных заболеваниях. Ленинград. "Медицина", 1983, с. 245.
2. Панченкова Л.А., Трошина Е.А., Юркова Т.Е. и др. Тиреоидный статус и сердечно-сосудистая система. // Российские медицинские вести. - 2000. - №1. - с.18-25.
3. Ром-Бугословская Е.С., Комарова И.В. Регуляция секреции альдостерона при тиреотоксикозе. Тиреоидные гормоны как возможные стимуляторы активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. // Проблемы эндокринологии. - 1986. - №2. - стр.13-16.
4. Asmah B.J., Wan Nazaimoon W.M., Nozarmi K. et al. Plasma renin and aldosterone in thyroid disease // Horm. Metab. Res. -1997. - №11. -p.580-583.
5. Basset A., Blanc J., Elghozi J. Contribution of the renin-angiotensin system to blood pressure variability in hyperthyroid rats. // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. -2000. - vol. 93. - №8. -p.905-910.
6. Boda J., Paragh G., Szabo J. et al. Lipoprotein (a) studies in thyroid disease. // Orv. Hetill. -1997. Sep. 7; 138(36). -Suppl.2. -p.2307-2309.
7. Cachefo A., Boucher Ph., Vidon C. et. al. Hepatic lipogenesis and cholesterol synthesis in hyperthyroid patients. // The J. of Clin. endocrinology and metabolism. -2001. - Vol.86. - №11. h. 5355-5357.
8. Cesareo R., Tarabuso A., Di Benedetto M., et al. Plasmatic endothelin-1 levels in hyperthyroid patients before and after antithyroid therapy. // Minerva Endocrinol. -2000. Vol.25. - №3. -p.1-3.
9. Chiovato L., Mariotti P., Pinchera A. Thyroid disease in the elderly // Balliere's Clinical Endocrinology and metabolism. -1997. 11(2). -P.251-270.
10. Clozel J.P., Danchin N., Genton P. et al. Effect of propranolol and verapamil on heart rate and blood pressure in hyperthyroidism. // Clin. Pharmacol Ther. -1984. -Jul; 36(1). -p.64-9.
11. Coulombe P., Dussault J., Walker P. Plasma catecholamine concentration in hyperthyroidism and hypothyroidism. // Metabolism. -1976. - №9. -p. 973-979.
12. de Bruin T.W., van Barlingen H., van Linde-Sibenius M/ et. al Lipoprotein (a) and apolipoprotein B plasma concentration in hypothyroid, euthyroid and hyperthyroid subjects. // J. of clinical endocrinology and metabolism. - 1993. - Vol. 176, -p. 121-126.
13. Diekmann M.J., Angheliescu N., Endert E. et al. Changes in plasma low-density lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol in hypo- and hyperthyroid patients are related to changes in free thyroxine, not to polymorphism in LDL receptor on cholesterol ester transfer protein genes. // J. of clinical endocrinology and metabolism. - 2000. - Vol. 85, -p. 1857-1862.
14. Frills T., Pedersen L. Serum lipids in hyper- and hypothyroidism before and after treatment. // Clin. Chim. Acta. -1987. -Jan. 30; 162(2). -p.155-163.
15. Garcia del Rio C., Moreno M.R., Osuna A. et al. Role of the renin-angiotensin system in the development of thyroxine-induced hypertension. // Eur. J. Endocrinol. -1997. - №6. -p.656-660.
16. Girard A., Hugues F., Le Jeune C., Elhozi L. Short-term variability of blood pressure and heart rate in hyperthyroidism. // Clin. Auton Res. -1998. -Vol.8. - №3. -p.181-186.
17. Glynn R.J., Chae C.U., Guralnik J.M. et al. Pulse pressure and mortality in older people. // Arch. Intern. Med. - 2000. - Vol. 160. -p. 2765-2772.
18. Hellstrom L., Wahrenberg H., Reynisdottir S. Catecholamine-induced adipocyte lipolysis in human hyperthyroidism. // The J. of Clin. endocrinology and metabolism. -1997. - Vol.82. - №1. p. 159-166.
19. Hoppichler F., Sandholzer C., Moncayo R. et al. Thyroid hormone (fT4) reduced lipoprotein (a) plasma levels. // Atherosclerosis. 1995. May; 115(1). P.65-71.

20. Hoshida S., Kario K., Hoshida Y. et. al. Association between non-dipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damaged in strictly selected community-dwelling normotensives. // *Hypertension*. -2003. -Vol. 16. - Iss. 6, № 6, - p. 434-438.
21. Izzo J. Systolic hypertension, arterial stiffness and vascular damage: role of the renin-angiotensin system. // *Blood Press. Monit.* -2000. -№5. -Suppl.2. - S.7-11.
22. Kitamura H., Kinugawa T., Miyakoda H. et al. Cardiac and plasma catecholamine response to dynamic exercise in hyperthyroidism. // *J. Cardiol.* -1992. -Vol.22. -№1. -p.219-225.
23. Klein J., Ojama K. Thyroid hormone and cardiovascular system. // *N. Engl. J. Med.* -2001. -Vol.344. -p.501-509.
24. Kluglich M., Middeke M. Circadian blood pressure rhythm in hyperthyroidism and primary hyperparathyroidism. // *Z. Kardiol.* -1982. -Vol.81. -Suppl.2. -p. 33-36.
25. Kobori H., Ichihara A., Suzuki H. et al. Thyroid hormone stimulates renin synthesis in rats without involving the sympathetic nervous system. // *Am. J. Physiol.* -1997. -№2. -Vol. 272. -p. E227-232.
26. Kohno I., Iwasaki H., Okutani M. et al. Circadian blood pressure and heart rate profiles in normotensive patients with mild hyperthyroidism. // *Chronobiol Int.* -1998. -Vol.15. -№7. -p.337-347.
27. Kuchel O., Buu N.T., Hamet P., Larochelle P. Hypertension in hyperthyroidism: is there an epinephrine connection? // *Life Sci.* -1982. -№2. -p. 603-609.
28. Kung A.W., Pang R.W., Lauder I. Et al. Changes in serum lipoprotein (a) and lipids during treatment of hyperthyroidism. // *Clin. Chem.* -1995. -№2. -Vol.41. -p.226-231.
29. Little M.D., Kingswood J.C., John R., Lazarus J.H. Effect of nadolol on plasma lipids in hyperthyroidism. // *Horm. Metab. Res.* -1989. -№6. -p.331-333.
30. Marchant C., Brown L., Sernia C. Renin-angiotensin system in thyroid dysfunction in rats. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* -1993. -№9. -p. 449-455.
31. Marcis C., Jonderko G., Kucharz E. Changes of arterial pressure in patients with hyperthyroidism during therapy. // *Med. Sci Monit.* -2002. -Jul; 8(7):CR502-507.
32. Marchill K., Scholz G. Dependence of hemodynamic changes in hyperthyroidism on age of patients and etiology of hyperthyroidism. // *Heart and thyroid*. Ed. L.E.Braverman, O.Eber, W. Langsteger. -Wien. -1994. -p.203.
33. Marinakis A.G., Vyssoulis G.P., Mechaelides A.P. et. al. Impact of abnormal blood pressure fall on vascular function. // *Hypertension*. -2003. -Vol. 16. - Iss. 3, № 3, - p. 209-213.
34. McDewitt D.G., Riddell J.G., Hadden D.R., Montgomery D.A. Catecholamine sensitivity in hyperthyroidism and hypothyroidism. // *Br. J. Clin. Pharmacol.* -1978. -№10. -p.297-301.
35. Minami N., Imai Y., Abe K. et al The circadian variation of blood pressure and heart rate in patients with hyperthyroidism. // *Tohoku J. Exp. Med.* -1989. Vol.159. -№11. -p.185-193.
36. Miura K., Dyer A.R., Greenland Ph. et. al. Pulse pressure compared with other blood pressure indexes in the prediction of 25-year cardiovascular and all-cause mortality rates. // *Hypertension*. -2001. -Vol. 38. - p. 232.
37. Montiel M., Jimenez E., Narvaez J.A., Morell M. Aldosterone and plasma renin activity in hyperthyroid rats: effect of propranolol and propylthiouracil. // *J. Endocrinol invest.* -1984. -№12. -p.559-562.
38. Nakamura M., Ogihara T., Higaki J., et al. Plasma inactive renin in patients with hyperthyroidism. *J. Endocrinol Metab.* -1983. -№1. -p.198-201.
39. O'Brien T., Katz K., Hodge D. et al. The effect of treatment of hypothyroidism and hyperthyroidism on plasma lipid levels and apolipoproteins AI, AII and E. // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. -1997. Jan; 46(1). -P.17-20.
40. Obuobie K., Smith J., John R. et al. The effect of thyrotoxicosis and its treatment on central arterial stiffness. // *Eur. J. of Endocrinol.* -2002. -7. -p.176-222.
41. Ogihara T., Hata T., Maruyama A. et al. Blood pressure response to an angiotensin II antagonist in thyrotoxic patients with and without high blood pressure. // *Endocrinol. Jpn.* -1980. -№4. -p. 223-227.
42. Ohkubo T., Hozawa A., Imai Y. Prognostic impact of 24-hour mean pressure and pulse pressure on stroke. // *Circulation*. - 2001. -Vol.104. -p.160.
43. Polikar R., Burger A.G., Sherner U., Nicod P. The thyroid and the heart: a reevaluation. // *Circulation*. -1993. -Vol.87. -p.1435-1441.
44. Reiners C., Gramer-Kurz E., Pikert E., Schweisfurth H. Changes of serum angiotensin-I-converting enzyme in patients with thyroid disorders. // *Clin Physiol. Biochem.* -1998. -№6. -p.44-49.
45. Riis A.L., Gravholt C., Djurhuus C. et al. Elevated regional lipolysis in hyperthyroidism. // *The J. of Clin. endocrinology and metabolism*. -2002. - Vol.87. - №10. p. 4747-4753.
46. Saito I., Saruta T. Hypertension in thyroid disorders. // *Endocrinol Metab. Clin. North Am.* -1994. -№1. -p.379-386.
47. Sandarum V., Hanna A., Koneru L., et al. Both hypothyroidism and hyper thyroidism enhance low density lipoprotein oxidation. // *The J. of Clin. endocrinology and metabolism*. -1997. - Vol.82. - №10. p. 3421-3424.
48. Schaaf L., Pohl T., Schmidt R. et al. Screening for thyroid disorders in a working population. // *Clin. Investing*. -1993. -Vol.71. -p. 126-131.
49. Spieker C., Barenbrock M., Rahn K., Zidek W. Circadian blood pressure variations in endocrine disorders. // *Blood Press*. -2000. -Mar; 2(1) -35-9.
50. Staessen J.A., Bieniaszewski L., O'Brien E. et. al. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. // *Hypertension*. -1997. -Vol. 29. - p. 30.
51. Tan K.C.B., Shiu S.W.M., Kung A.W.C. Effect of thyroid dysfunction on high-density lipoprotein subfraction metabolism: roles of hepatic lipase and cholesterol ester transfer protein. // *J. of clinical endocrinology and metabolism*. - 1998. - Vol. 83. -№8. -p. 2921-2924.
52. Tan K.C.B., Shiu S.W.M., Kung A.W.C. Plasma cholesterol ester activity in hyper- and hypothyroidism. // *J. of clinical endocrinology and metabolism*. - 1998. - Vol. 83. -№1. -p. 140-143.
53. Tunbridge W.M., Evered D.C., Hall R. et al. The spectrum of thyroid disease in a community; the Whickham survey. // *Clin. Endocrinol.* -1977. -7. -p.481.
54. Van Bortel L.M., Struijker-Boudier H.A., Safar M.E. et. al. Pulse pressure, arterial stiffness and drug treatment of hypertension. // *Hypertension*. -2001. -Vol. 38. - p. 914.
55. Yamamoto K., Ozaki I., Fukushima N. et al. Serum lipoprotein (a) levels before and after subtotal thyroidectomy in subjects with hyperthyroidism. // *Metabolism*. -1995. 781. -p.4-7.

Abstract

This review of literature, devoted to arterial hypertension in patients with thyrotoxicosis, describes the state of renin-angiotensin-aldosterone system, catecholamines and cortisol metabolism, hemodynamic parameters. Pharmacologic correction of hemodynamic abnormalities and lipid metabolism changes is discussed. The information presented supports the conclusion that further study of the problem is necessary. The objective is to investigate neuro-humoral activation and metabolic changes, according to BP increase stage, thyrotoxicosis severity, BP dynamics during thyroid function compensation, and to optimise antihypertensive therapy in such patients.

Keywords: arterial hypertension, thyrotoxicosis, renin-angiotensin-aldosterone system, cortisol, thyroid gland, blood pressure.

Поступила 15/12-2003

ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Аракелянц А.А. , Горохова С.Г.

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, кафедра семейной медицины

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, в настоящее время во всем мире насчитывается более 150 млн. больных диабетом, и каждые 10-15 лет число больных сахарным диабетом удваивается. Экспертная оценка распространенности сахарного диабета позволяет считать, что к 2010г. в мире будет насчитываться более 230 млн. больных сахарным диабетом, 80-90% которых составят больные диабетом 2 типа [1]. Социальная значимость сахарного диабета состоит в том, что он приводит к ранней инвалидизации и летальности в связи с сосудистыми осложнениями, в числе которых — микроангиопатии (ретинопатия и нефропатия) и макроангиопатии (инфаркт миокарда, инсульт, гангрена нижних конечностей), невропатии [1]. Наиболее частой причиной смерти больных сахарным диабетом является сердечно-сосудистая патология. Риск развития ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом возрастает более чем в 2 раза, а частота инфаркта миокарда в 3-5 раз выше, чем в общей популяции. При этом смертность больных сахарным диабетом 2 типа от ИБС и инфаркта миокарда в 2-4 раза превышает соответствующий показатель в общей популяции [2]. Помимо инфаркта миокарда, при сахарном диабете часто наблюдаются и другие изменения в сердечно-сосудистой системе: сердечная недостаточность, нарушения мозгового кровообращения, тромбоз коронарных сосудов, артериальная гипертензия и атеросклероз [3, 4]. Так, по данным Фрамингемского исследования, риск развития сердечной недостаточности в 2,4 раза выше у мужчин и в 5,1 раза выше у женщин, страдающих диабетом [5]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что 20% из всех больных с сердечной недостаточностью составляют больные сахарным диабетом, и они относятся к наиболее тяжелой группе больных с сердечной недостаточностью [6].

Как основную причину сердечно-сосудистой патологии при сахарном диабете традиционно рассматривают атеросклероз. Доказано, что сахарный диабет и атеросклероз представляют собой интегративно связанные заболевания с нарушенным метаболизмом липидного и углеводного обмена, сопровождающиеся гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией и снижением содержания ЛПВП [7].

Пусковым механизмом развития сосудистых осложнений при сахарном диабете является генетический дефект, определяющий дисфункцию эндотелия. Эндотелий является ключевой структурой, поддер-

живающей баланс между вазодилатацией и вазоконстрикцией, тромборезистентность. Как показали исследования последних лет, дисфункция эндотелия во многом обусловлена нарушением синтеза и биологической активности основного вазодилататора, выделяемого клетками эндотелия — оксида азота (NO). Развитие атеросклеротического процесса сопряжено со снижением активности NO, обусловленным усиленным его разрушением [7]. При этом выявлен агент, разрушающий NO — анион супероксида, образование которого нарастает при гиперхолестеринемии, хронической гипергликемии. Взаимодействие супероксида и NO ведет к образованию радикала пероксинитрита — высокоактивной молекулы, способной повреждать мембраны клеток и участвовать в окислении ЛПНП [8-10].

Дисфункция эндотелия также включает в себя ускоренное слушивание эндотелия капилляров, ослабление межклеточных соединений, нарушение синтеза белков, а также нарушение экспрессии и образования гликопротеидов адгезии на эндотелиоцитах. Это способствует прикреплению моноцитов и лейкоцитов, а также их миграции через эндотелий. Кроме того, гипергликемия задерживает репликацию эндотелиоцитов и способствует гибели клеток путем усиления окислительных процессов и гликозилирования (гликооксидации). Неферментативное присоединение глюкозы к белкам изменяет структуру аполипопротеида В, который служит медиатором захвата липопротеидов низкой плотности (ЛНП) рецепторами. В результате окисленные ЛПНП распознаются не классическими рецепторами к ЛПНП, а, так называемыми, рецепторами-мусорщиками на макрофагах [6]. Окисленные ЛПНП начинают интенсивно поглощаться макрофагами с превращением их в атерогенные “пенистые” клетки, которые составляют основной компонент жировых полос в ранней стадии атеросклероза [7, 11, 12]. Таким образом, воздействие гипергликемии на атерогенез в сосудистой стенке реализуется через развитие генерализованной дисфункции эндотелия сосудов и усиление окислительного стресса [12].

В последнее время большое внимание уделяют еще одному фактору патогенеза атеросклероза, который характерен именно для больных сахарным диабетом 2 типа. Это — абдоминальное ожирение. Различной степени выраженности, оно выявляется у подавляющего числа больных этой группы. Висцеральная жировая ткань, располагающаяся вокруг сальника и брыжейки, относительно резистентна к антили-



Рис. Схема патогенеза атеросклероза.

политическому действию инсулина, что объясняется меньшей плотностью рецепторов к инсулину на поверхности клеток жировой ткани брыжейки и сальника [13, 14]. Это приводит к значительному увеличению скорости липолиза в абдоминальных жировых депо, в результате чего в систему воротной вены поступает большое количество свободных жирных кислот, высвобождаемых в период липолиза, которые непосредственно поступают в печень и служат субстратом для синтеза повышенного количества липопротеинов и их чрезмерного поступления в эндотелиальные клетки, мышечные клетки, что ускоряет процесс развития атеросклероза [11, 13, 14]. Повышенный уровень жирных кислот в кровообращении способствует развитию инсулинорезистентности скелетной мускулатуры из-за конкуренции между глюкозой и свободными жирными кислотами в цикле глюкоза – жирные кислоты. Кроме того, повышенное содержание свободных жирных кислот подавляет очищение крови от инсулина печенью [6].

Воздействие гиперинсулинемии и инсулинорезистентности на развитие атеросклероза в значительной степени обусловлено их влиянием на процессы свертывания крови. Под воздействием гиперинсулинемии увеличивается способность тромбоцитов к агрегации, повышаются концентрации прокоагулянтов, снижается фибринолиз, уменьшаются концентрация и активность антитромботических факторов, повышается синтез и активность ингибитора активатора тканевого плазминогена-1 [15, 16]. Такая повышенная внутрисосудистая активация тромбоцитов и сниженная антиагрегационная активность стенки сосудов приводят к нарушению микроциркуляции и

способствуют формированию атеросклеротической бляшки [13, 17]. “Пенистые” клетки, выделяя факторы, обладающие проатерогенной, провоспалительной и протромбогенной активностью, способствуют активации энзимов деградации [12], приводя к образованию нестабильной, склонной к разрывам, атеросклеротической бляшки, так называемой, “бляшки-убийцы”. Повышенное содержание “бляшек-убийц” весьма характерно для больных сахарным диабетом 2 типа [12]. Гипергликемия, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, приводя к появлению диффузного повреждения эндотелия, формированию дислипидемии и окислительному стрессу, вызывая многоступенчатые нарушения в процессах коагуляции и фибринолиза, приводят к возникновению атеросклеротических бляшек, клеточная и интерстициальная структура которых способствует разрывам ее фиброзной капсулы [12, 18]. Как следствие – развитие ранних и тяжелых осложнений ИБС при отсутствии выраженных облитерирующих поражений коронарных сосудов [12, 19]. Известно, что именно разрыв и кровоизлияние в бляшку с образованием тромбоза провоцируют внезапную смерть или формирование клинической картины острого коронарного синдрома [11, 12]. Подобные разрывы встречаются в 3 раза чаще у больных сахарным диабетом 2 типа, чем у лиц без диабета [12].

Несмотря на безусловную важность атеросклероза в генезе поражения сердца, в ряде экспериментальных и клинических исследований установлено, что у больных сахарным диабетом нарушения функции миокарда выявляются и при его отсутствии. Поражение сердца, независимое от атеросклеротического

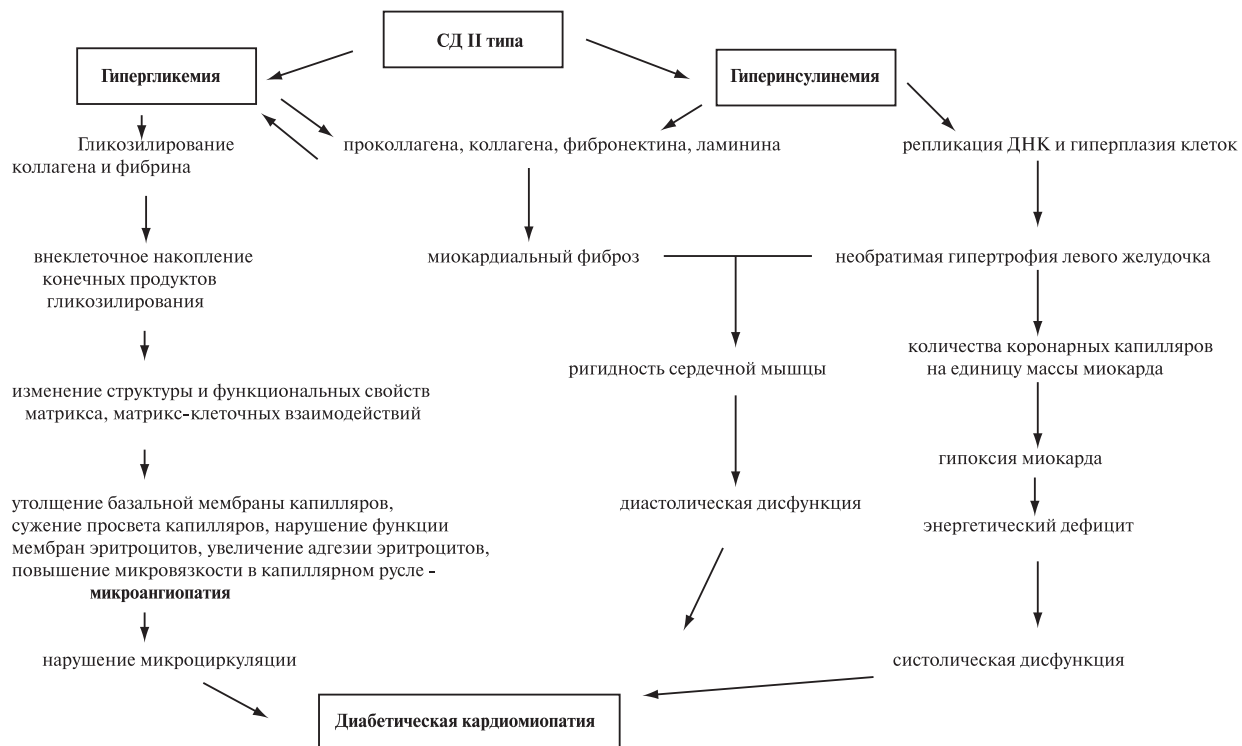


Рис. 2. Схема патологических процессов в сердце при сахарном диабете.

поражения коронарных сосудов, получило название диабетической кардиопатии [1, 3]

Патофизиологически, диабетическая кардиопатия представляет собой изменения сосудов сердца в виде микроангиопатий, что сопровождается нарушениями микроциркуляции с морфологическими и функциональными изменениями миокарда. Кроме поражения сосудов, предполагается определенный вклад в формирование диабетической кардиопатии неврогенной дисрегуляции сердца в связи с диабетической вегетоневропатией [20].

Основными механизмами в развитии микроангиопатий являются генетические дефекты сосудистой стенки и диабетические нарушения обмена веществ. Известно, что хроническая гипергликемия ответственна за развитие процессов выраженного гликозилирования белков, что приводит к образованию необратимых в химических реакциях веществ, получивших название конечных продуктов гликозилирования [21, 22]. Гликозилирование коллагена в базальных мембранах нарушает функцию капилляров, сопровождается их утолщением и сужением просвета [3]. Гликозилированию подвергаются и основные компоненты свертывающей системы крови, вследствие чего нарастает тромбогенный потенциал. В результате гликозилирования коллагена нарушается функция мембран эритроцитов, изменяется их проницаемость, увеличивается адгезия, усиливается микровязкость и образование «монетных столбиков» [23]. Присоединение глюкозы к фибрину угнетает его дег-

радацию, способствует накоплению продуктов деградации в различных тканях у больных СД [3]. Внеклеточное накопление конечных продуктов гликозилирования изменяет структуру и функциональные свойства матрикса, матрикс-клеточных взаимодействий. Гликозилирование протеинов вызывает их структурные и функциональные изменения, которые, с одной стороны, касаются нарушений в сосудистой стенке и прилежащих тканях, с другой стороны, — изменяется структура самой мембраны: она утолщается, уменьшается ее эластичность. Эти поражения, в свою очередь, сопровождаются изменением тонуса и структуры сосудов микроциркуляторного русла, нарушением реологических свойств крови, снижением кислородного баланса тканей, расстройствами сосудистой проницаемости и резистентности. Таким образом, неферментативное гликозилирование является важным звеном в патогенетической цепи процессов, ведущих к развитию микроангиопатий.

Морфологически диабетическая кардиопатия характеризуется гипертрофией кардиомиоцитов и миокардиальным фиброзом с повышенным содержанием экстрацеллюлярного матрикса в интерстиции стенки желудочков [1, 20]. Повышенный уровень как инсулина, так и глюкозы способствуют увеличению проколлагена, коллагена, фибронектина, ламинина [24]. Инсулин вызывает репликацию ДНК, а, значит, необратимую гипертрофию левого желудочка. Представляется, что влияние инсулина на процессы роста и ре-

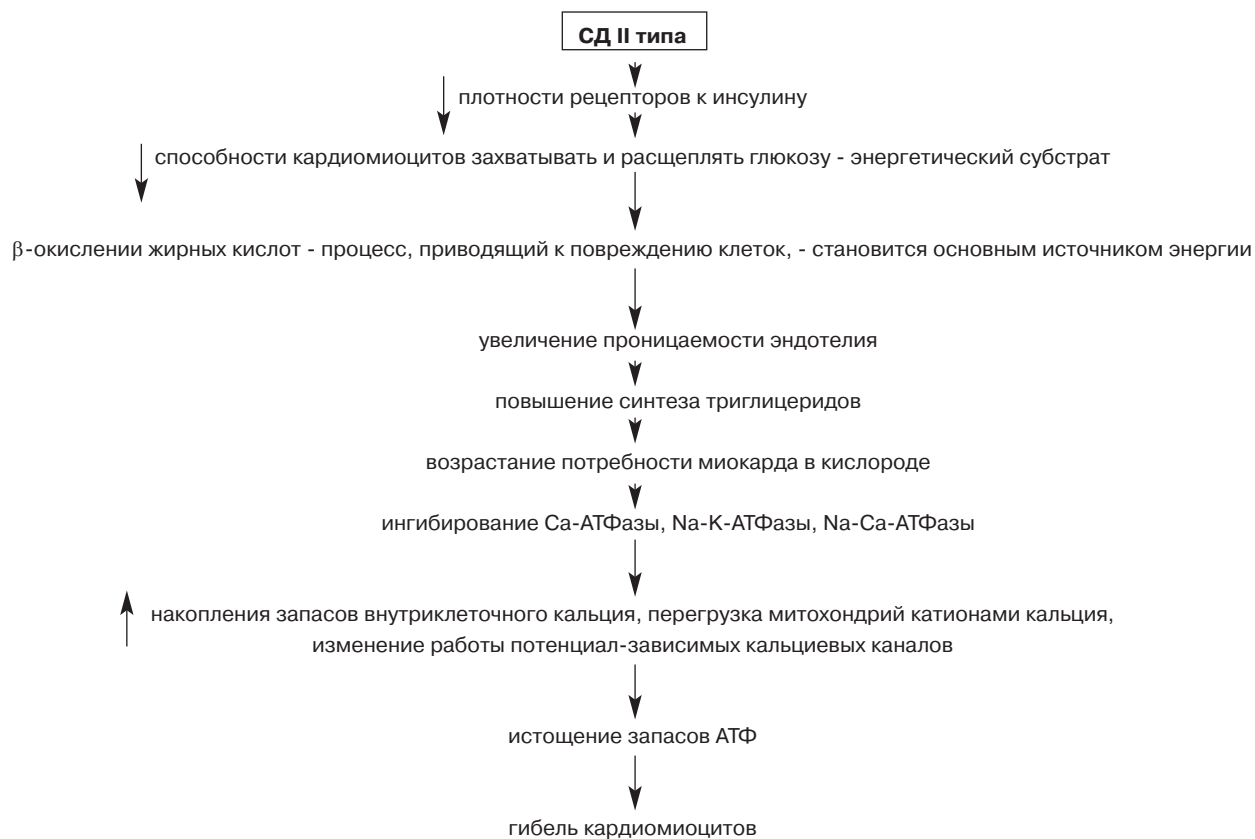


Рис. 3. Нарушение метаболизма в сердечной мышце при СД II типа.

моделирования в сердечно-сосудистой системе осуществляется как через прямое активирование рецепторов инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) и стимуляцию синтеза ИФР-1 в гладкомышечных клетках сосудов и в сердце [25, 26], так и опосредованно — через активацию симпатической нервной системы. Инсулин и ИФР-1 структурно сходны, к ним имеются общие рецепторы. Известно, что инсулин не образуется в ткани сердечно-сосудистой системы, и поэтому должен пройти сквозь эндотелий прежде, чем подействовать, ИФР-1 синтезируется самими этими клетками, и поэтому он с большей вероятностью действует посредством аутокринного / паракринного механизма [6, 25, 26]. Таким образом, усиленная экспрессия и синтез ИФР-1 играют важную роль в гиперплазии мезангия и гипертрофии левого желудочка [24, 27, 28].

Повышенное содержание коллагена в сердечной мышце, а также гипертрофия левого желудочка приводят к потере эластичности и появлению “жесткости” или ригидности сердечной мышцы. Повышается диастолическое давление и уменьшается ударный объем, что отражается на способности миокарда полноценно расслабляться и наполняться кровью во время диастолы. Именно дезорганизация мышечных волокон гипертрофированного миокарда влечет за собой нарушение диастолического расслабления. Кроме того, несбалансированный рост миофибрилл при

гипертрофии миокарда у больных СД 2 типа сопровождается отставанием роста числа артериол и капилляров. В результате число коронарных капилляров на единицу массы миокарда уменьшается. При гипертрофии миокарда на фоне снижения общего числа коронарных капилляров происходит увеличение диффузионной дистанции кислорода и, соответственно, возникает гипоксия миокарда [3,29]. Ограничения транспортно-трофического обеспечения клеток миокарда приводят к их энергетическому дефициту. Исследования, проведенные с использованием электронной микроскопии, демонстрируют значительные ультраструктурные изменения в сердечной мышце при сахарном диабете. Наиболее типичными являются изменения структур, обеспечивающих основную функцию — сокращение [30]. По данным Е.И.Соколова, при морфологическом исследовании образцов, полученных от больных сахарным диабетом, обращали на себя внимание лизис миофибрилл, изменение саркоплазматического ретикула [31], а также резкое уменьшение размеров митохондрий при увеличении их числа и электронной плотности матрикса, их разобщенность, чрезвычайный полиморфизм [32]. Можно сделать предположение, что, так называемый, микромитохондриоз является морфологическим эквивалентом снижения уровня энергетического метаболизма кардиомиоцитов. Этот тезис подтверждается рядом эксперимен-

тальных исследований, в которых зарегистрировано биохимически снижение дыхательной активности митохондрий, а также синтеза макроэргических соединений при сахарном диабете [3,32]. Все это не может не отразиться на работе саркоплазматического ретикулума и сократительной способности кардиомиоцитов. Нарушение компенсаторно-приспособительных механизмов в кардиомиоцитах в сочетании с энергетическим дефицитом и ускоренным износом органелл создают благоприятную почву для развития и прогрессирования ишемии миокарда [32]. Неадекватное транспортно-трофическое обеспечение тканей миокарда, регенераторная недостаточность сократительных клеток истощают адаптационные возможности, создавая условия для развития сердечной недостаточности [33]. Таким образом, при сахарном диабете нарушаются не только процессы расслабления, но и сокращения.

Необходимо также остановиться на нарушении метаболизма в сердечной мышце. В нормальных условиях энергия, необходимая для деятельности сердца, образуется в результате окисления липидов, и лишь 20-40% необходимой энергии является следствием метаболизма субстратов углеводного обмена [3]. Однако окисление глюкозы играет важную роль в поддержании функциональной активности кардиомиоцитов: 1) образующаяся в процессе гликолиза АТФ используется преимущественно для обеспечения активного ионного транспорта; по этой причине снижение скорости гликолиза и возникающий при этом дефицит АТФ приводят к повреждению мембранных структур клетки; 2) эффективная работа пирватдегидрогеназного комплекса препятствует накоплению в клетке продуктов гидролиза (в первую очередь — молочной кислоты, вызывающей лактацидоз); 3) для окисления жирных кислот требуется больше кислорода, чем для окисления глюкозы [34]. При сахарном диабете 2 типа снижается способность кардиомиоцитов захватывать и расщеплять глюкозу, что может быть следствием уменьшения количества рецепторов к инсулину [2]. В результате, основным источником энергии в клетках миокарда становится бета-окисление жирных кислот — процесс, приводящий к повреждению клеток. Избыток свободных жирных кислот приводит к развитию таких нежелательных электрофизиологических, биохимических и механических эффектов, как повышение проницаемости эндотелия, усиление синтеза триглицеридов в тканях, повышение потребности миокарда в кислороде, ингибирование активности важнейших ферментативных систем: Са-АТФ-азы саркоплазматического ретикулума, Na,K-АТФ-азы, Na/Ca-обмена, снижение концентрации АТФ в миокарде, изменение работы потенциал-зависимых кальциевых каналов, повышение риска возникновения аритмий [35]. Пе-

речисленные эффекты приводят к увеличению накопления запасов внутриклеточного кальция, нарушению общей Са-реактивности кардиомиоцитов, перегрузке митохондрий катионами кальция, приводящей к истощению клеточных запасов АТФ, сократительной недостаточности и, наконец, гибели клеток с развитием дисфункции миокарда [2, 36] (рис. 3).

Как было сказано ранее, диабетическое сердце формируется не только вследствие микрососудистого поражения, но и изменений нервной регуляции сердца. Наличие автономной кардиальной диабетической невропатии резко ухудшает возможность выживания больных диабетом [2].

В норме функция сердца в основном находится под контролем парасимпатической нервной системы, тогда как в периоды, когда требуется мобилизация энергии (стрессовые ситуации), функция контролируется соответствующим тонусом симпатической нервной системы. Известно, что инсулин повышает активность симпатической нервной системы, что подтверждено дозо-зависимым увеличением концентрации норадреналина в плазме [37]. Повышение тонуса симпатической нервной системы приводит к увеличению уровня катехоламинов в плазме крови, что, по принципу обратной регуляции, снижает количество бета-адренорецепторов и их аффинность, способствуя развитию дефектов в образовании цАМФ в рецепторе с последующим снижением адренергического влияния на миокард [2]. Кроме того, повышенные концентрации катехоламинов вызывают увеличение активности ферментов, участвующих в их окислении, и таким образом способствуют избыточному образованию свободных радикалов и адренохромов, которые повреждают кардиомиоциты. При этом не следует забывать о нарушениях микроциркуляции, обусловленных гормонально-метаболическими нарушениями [37-39]. Микроангиопатии, являющиеся причиной нарушения микроциркуляции, занимают ведущее место в патогенезе диабетической невропатии. Патологическое изменение обмена липидов ведет к нарушению синтеза миелина, а накопление продуктов полиольного пути обмена глюкозы — к развитию окислительного стресса, снижению уровня эндоневрального кровотока, гипоксии нервов и снижению микроциркуляции в *vasa nervorum* [20,40,41].

Таким образом, в развитии поражения сердца при сахарном диабете участвуют несколько патогенетических механизмов, основными из которых являются макроангиопатия (атеросклероз коронарных сосудов) [12], нарушение метаболизма сердечной мышцы, а также диффузный, генерализованный патологический процесс, поражающий всю систему микроциркуляции — диабетическая микроангиопатия [42]. Ишемия миокарда, грубые нарушения ме-

таболизма кардиомиоцитов, преобладание анаэробного обмена в сочетании с гипокалиемией миокарда сопровождаются значительным снижением энергообразования, способствуют развитию гипоксии миокарда, нарушению расслабления гипертрофированной сердечной мышцы и процессов сокращения [35]. Раннее и прогрессирующее развитие атеросклеротического процесса у больных сахарным диабетом, вне зависимости от половой принадлежности, приводит к возникновению ишемической болезни сердца, тяжелое течение которой сопряжено с высоким риском развития внезапной смерти, обусловленным электрической нестабильностью и дисфункцией миокарда, гипертрофией левого желудочка, нарушением вегетативных регуляций с преобладанием тонуса симпатической нервной системы, снижением вариабельности синусового ритма [43]. Сердечно-сосудистая патология на фоне сахарного диабета — состояние, при котором эффект имеющихся факторов риска у конкретного больного не просто

суммируется, а умножается. Это позволяет отнести таких больных к категории высокого абсолютного риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В связи с этим несомненно, что такие люди подлежат наиболее агрессивному профилактическому и лечебному воздействию, и что целевые уровни всех имеющихся факторов риска у них должны быть ниже, чем у других людей [37, 44]. Стремительный рост числа больных сахарным диабетом, преобладание среди них пациентов с заболеванием 2 типа, большинство из которых погибает от сердечно-сосудистых осложнений, превращает проблему диабетического поражения сердца в одну из актуальнейших проблем общественного здравоохранения [2, 45]. Лечение этих больных должно включать коррекцию углеводного обмена, тщательный контроль липидного состава крови, а также комплекс мероприятий, направленных на борьбу с ишемией миокарда, с нарушениями его метаболизма и с сердечной недостаточностью.

Литература

1. Балаболкин М.И. Диабетология. М., "Медицина", 2000.
2. Александров А.А. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: неразгаданная тайна сульфаниламидов// Consilium Medicum 2001, т.3, 10: 3-7.
3. Соколов Е.И. Диабетическое сердце. М., "Медицина", 2002.
4. Lopaschuk GD Metabolic abnormalities in the diabetic heart // Heart Fail Rev. 2002; 7:149-59.
5. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham study// Circulation. 1979, v.59, 1: 8-13.
6. Джеймс Р. Соуэрс, Мелвин А. Лестер. Диабет и сердечно-сосудистые заболевания// Междунар. Мед. ж. 1999, 11-12: 1-10.
7. Козлов С.Г., Лякишев А.А. Дислипидемии и их лечение у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом// Кардиология. 1999, 8: 59-67.
8. Сорокин Е.В., Карпов Ю.А. Статины, эндотелий и сердечно-сосудистый риск// Русск. мед. ж., реферат 2001.
9. Harrison D.G. Endothelial function and oxidant stress// Clin. Cardiol. 1997, 20: Suppl 11:11-17.
10. Tribe RM, Poston L. Oxidative stress and lipids in diabetes: a role in endothelial vasodilator function? // Vase Med. 1996; 1: 195-206.
11. Соколов Е. И. Сахарный диабет и атеросклероз. М., Наука, 1996.
12. Александров А.А. Сахарный диабет: болезнь "взрывающихся" бляшек// Consilium Medicum. 2001, т.3, 10: 17-25.
13. Мамедов М.Н., Метельская В.А., Перова Н.В. Метаболический синдром: пути реализации атеротромбогенного потенциала// Кардиология. 2000, т.40, 2: 83-89.
14. Шестакова М.В. Проблема артериальной гипертензии при сахарном диабете// Кардиология. 1999, 6: 59-65.
15. Garcia Trade L.J., de la Calle H., Alava I. et al. Diabetes mellitus as an hypercoagulable state: its relationship with fibrin fragments and vascular damage//. Thromb. Res. 47: 533-540, 1987.
16. Ford I., Singh I.P., Kitchen S. et al. Activation of coagulation in diabetes mellitus in relation to the presence of vascular complications// Diabet Med. 8: 322-329, 1991.
17. McMillen DE. Development of vascular complications in diabetes// Vase Med. 1997; 2: 132-142.
18. Sowers JR, Sowers PS, Peuler JD. Role of insulin resistance and hyper-insulinemia in development of hypertension and atherosclerosis// J. Lab. Clin. Med. 123: 647-652, 1994.
19. Despres J-P, Lamarche B., Mauriege P. et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease// N. Engl. Med. 334: 952-957, 1996.
20. Строков И.А., Аметов А.С., Козлова Н.А. Клиника диабетической невропатии//Русск. мед. ж. 1998, т.6, 12: 797-801.
21. Brownlee M., Cerami A., Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and biochemical basis of diabetic complications// N. Engl. J. med. 1988, 318: 1315-1321.
22. Gillery P., Mouboisse J.C., Maquart F.X. et al. Glycation of proteins as a source of superoxide// Diabetes Metab. 1988, 14: 25-30.
23. Галенок В.А., Ханыкина И.В. Гликозилированные протеины и реологические свойства эритроцитов при нарушениях углеводного обмена//Тер. архив 1991, 12: 113-116.
24. Maisch B. Ventricular remodeling// Cardiology. 1996, 87 (suppl 1): 2-10.
25. Sowers JR. Insulin and insulin-like growth factor in normal and pathological cardiovascular physiology// Hypertension 29: 691-699, 1997.
26. Sowers JR. Effects of insulin and IGF-1 on vascular smooth muscle glucose and cation metabolism// Diabetes 45: 47-51, 1996.
27. Morgan H.E., Baker K.M. Cardiac hypertrophy. Mechanical, neural, and endocrine dependence//Circulation. 1991, 83: 13-25.
28. Рязанов А. С., Смирнова М. Д., Юренев А. П. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Вопросы патогенеза// Тер. архив. 2000; 2: 72-77.
29. Liao Y., Cooper R.S., McGee D.L., Mensah G.A. et al. The relative effects of left ventricular hypertrophy, coronary artery disease and ventricular dysfunction on survival among black adults//JAMA. 1995, 273(20): 1592-1597.
30. Mayer N.J., Rubin S.A. The molecular and cellular biology of heart failure//Cardiol. 1995, 10: 238-245.
31. Соколов Е.И., Зайчикова О.С., Цыпленкова В.Г. Ультраструктура миокарда больных с патологией сердца, осложненной сахарным диабетом// Архив патологии №1, 1998.
32. Stanley W.C. Метаболизм миокарда при сахарном диабете. Анализ проблемы применительно к больным диабетом, страдающим ишемической болезнью сердца// Медикография. 1999, т.21, 2: 7-15.
33. Rodrigues B. Метаболические причины развития сердечной недостаточности при сахарном диабете// Сердце и метаболизм. 1999, 1: 5-9.
34. Rogrigues B, McNeill JH. The diabetic heart: metabolic causes for the development of a cardiomyopathy// Cardiovas. Res. 26: 913-922, 1992.
35. Allard M.F. Энергетический метаболизм в гипертрофированном миокарде// Сердце и метаболизм. 1999, 2: 7-9.

36. Netticadan T., Temsah R.M., Kent A., Elimban V., Dhalla N.S. Depressed levels of Ca²⁺-cycling proteins may underlie sarcoplasmic reticulum dysfunction in the diabetic heart//Diabetes. 2001; 50:2133-8.
37. Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома X// Кардиология. 1998, 6: 71-82.
38. Зимин Ю.В. Метаболические расстройства в рамках метаболического синдрома X (синдрома инсулинорезистентности): необходимость строгого применения критериев диагностики//Кардиология. 1999, 8: 37-41.
39. McDonagh P.F., Hokama J.Y. Microvascular perfusion and transport in the diabetic heart// Microcirculation. 2000;7:163-81
40. Токмакова А.Ю. Диабетическая нейропатия. Современные концепции клинической эндокринологии/ Материалы 1-го Московского съезда эндокринологов. М., 1997, 62-67.
41. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М., 2000.
42. Tooke JE. Microvascular function in human diabetes//Diabetes. 1995; 44: 721-726.
43. Nerisier A., Brulport-Cerisier V., Isaaz K et al. The extend of coronary artery disease is similar in asymptomatic and symptomatic myocardial ischemia in selected high-risk diabetic population//Eur. Heart J. 1998, v.19 (Abstract Supplement), 551.
44. Lionel H. Opie. "Диабетическое" сердце: взгляд в будущее. Сердце и метабол./ 1999, 1: 7-9.
45. Savage P.J. Cardiovascular complications of diabetes mellitus: what we know and what we need to know about their prevention// Ann. Intern. Med. 1996, 124: 123-126.

Поступила 9/11-2003

CARDIO.MEDI.RU – новый Интернет-сайт для врачей-кардиологов

The screenshot shows the website **cardio.medi.ru** in a Microsoft Internet Explorer browser window. The address bar shows <http://cardio.medi.ru/>. The page title is "Сайт для врачей-кардиологов". The main content area is titled "Информация для профессионалов здравоохранения!". It features several news items:

- На 28 Международной конференции по инсульту**: Докладом Альбертсом (Mark Alberts) были представлены результаты проспективного клинического исследования по сравнению антипротромботического эффекта обычной и уменьшенной дозы аспирина и кишечнорастворимой формы. Согласно его заключению, у пациентов, принимающих аспирин в низкой дозе (81мг) или в кишечнорастворимой форме для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, существенно чаще функция тромбоцитов остается неизменной в сравнении с 325 мг "обычного" аспирина. [The 28th International Stroke Conference. Abstract P291.](#)
- Диета, рекомендуемая Европейским кардиологическим обществом и Европейским обществом атеросклероза.**
- Стволовые клетки: новые клеточные технологии в медицине**: В январском выпуске The Lancet опубликовано два сообщения о результатах интракардиальной инъекции аутологичных стволовых клеток костного мозга (КМСК) больным, страдающим тяжелой стенокардией или перенесшим инфаркт миокарда. [Подробнее...](#)
- В декабрьском номере журнала Circulation 2002;106:3143-3421** опубликована финальная версия третьей редакции рекомендаций экспертов Американской Образовательной Программы по Холестерину по выявлению, оценке и лечению высокого уровня холестерина крови у взрослых (NCEP Adult Panel Treatment III). [Основные положения в русском переводе здесь...](#)
- В декабре в журнале Американской медицинской ассоциации [JAMA, 2002;288:2981-2997]** были в представлены долгожданные результаты одного из крупнейших клинических исследований по лечению гипертонической болезни ALLHAT, в котором приняло участие более 40 000 пациентов. [Подробнее...](#)
- Очередная сессия Американской ассоциации сердца** прошла 17-20 ноября в Чикаго... Основные материалы на русском языке [здесь...](#)
- В Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с 18 по 22 ноября** проходит очередной VIII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов.

The left sidebar lists sponsors: **Кардиологические программы компаний** including Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, SCHWARZ PHARMA, and RANBAXY. Below this is a section for "Журналы и сайты" featuring the "РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ". The right sidebar is titled "Сердечно-сосудистые средства" and lists various drug classes and specific medications:

- Ингибиторы АПФ**: Капотен, Коверекс, Моэкс, Моноприл, Тензиомин, экалаприл, Берлиприл 5, Инвори, Корприл, Эналаприл-акри.
- Антагонисты рецепторов ангиотензина**: Атакана, Теветен.
- Бета-адренблокаторы**: Акординол, Анаприлин, Атенолол-акри, Вискен, Коргард, Небидет ретард, Обидан, Сандонорм, метопролол.

ВНЕКАРДИАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДИСПАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ПРОЛАПСЕ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Клеменов А.В.

Военно-медицинский институт ФПС РФ, кафедра внутренних болезней, Нижний Новгород

Резюме

Пролапс митрального клапана (ПМК) — наиболее изученное проявление дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Врожденный дефект соединительной ткани, лежащий в основе аномалии сердца при ПМК, предполагает наличие изменений и со стороны других внутренних органов. В обзоре приведены сведения об известных к настоящему времени внекардиальных маркерах ДСТ, сопутствующих ПМК: венозной недостаточности, трахеобронхиальной дискинезии, изменениях со стороны органов пищеварения, нефроптозе, пролапсе гениталий, патологии гемостаза.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, дисплазия соединительной ткани, внекардиальные проявления.

Пролапс митрального клапана (ПМК) относится к числу распространенных пороков сердца и наиболее изученных проявлений дисплазии соединительной ткани (ДСТ). ПМК может встречаться при ряде известных генных болезней (синдромы Марфана, Элерса-Данлоса), но гораздо чаще выступает кардиальным маркером несиндромной или недифференцированной ДСТ [6, 11]. В соответствии с современными представлениями, в основе ПМК лежит генетически обусловленная неполноценность коллагена, приводящая к изменению механических свойств митральных створок и их неспособности противостоять обычному давлению в полости левого желудочка. Являясь проявлением генерализованного дефекта соединительной ткани, ПМК часто сочетается с другими диспластическими изменениями сердца — аномально расположенными хордами, аневризмами межпредсердной перегородки и синусов Вальсальвы [6]. Повсеместное распространение в организме соединительной ткани предполагает наличие при ПМК полиорганной симптоматики и стимулирует поиск иных висцеральных маркеров недифференцированной ДСТ, клиническое значение которых может оказаться не менее существенным, чем поражение сердца. Представленный обзор обобщает сведения о распространенности, характере и клиническом значении внекардиальных висцеральных изменений при ПМК.

Одним из признанных проявлений ДСТ, нередко сопутствующих ПМК, является патология венозной системы. Данными ультразвуковой доплерографии показано, что больные с ДСТ сердца отличаются недостаточностью клапанного аппарата вен нижних конечностей, причем наиболее выраженные изменения отмечены при значительной миксоматозной дегенерации клапанных створок [5]. Распространенность варикозного расширения вен голени у больных с ПМК составляет 12,9% [11], а при сочетании выраженного митрального пролабирования с множественными ано-

мально расположенными хордами частота венозной недостаточности достигает 100% [21].

Известно о высокой частоте поражения органов дыхания при ПМК [9, 33]. Слабость соединительно-тканых структур легочной ткани предрасполагает к развитию трахеобронхиальной дискинезии — значительному изменению просвета трахеи и крупных бронхов во время дыхания за счет экспираторного выбухания их атоничной мембранозной части. Большая распространенность трахеобронхиальной дискинезии при ПМК подтверждает ее принадлежность к генерализованным проявлениям ДСТ. Для более достоверной оценки состояния соединительной ткани верхних дыхательных путей рекомендуется использовать не менее двух диагностических признаков — наличие зазубренности на восходящем отрезке кривой форсированного выдоха и парадоксальный результат пробы с симпатомиметиками. Так, если применение первого критерия позволило обнаружить трахеобронхиальную дискинезию у 19,4% лиц с ПМК, то оба диагностических подхода увеличили частоту выявления аномалии до 73,3% [19]. В целом, распространенность трахеобронхиальной дискинезии нарастает, по мере увеличения числа и выраженности малых аномалий сердца: от 50% у больных с единичными, аномально расположенными, хордами до 80% при сочетании множественных хорд с выраженным пролабированием атриовентрикулярных клапанов [21]. Клиническое значение трахеобронхиальной дискинезии заключается в том, что она выступает одной из причин бронхиальной обструкции и хронического кашля [16, 29], а через механизмы гипервентиляции и локального воспаления приводит к развитию эмфиземы легких, хронического бронхита, легочного сердца [17, 28].

Высокая степень коллагенизации органов пищеварения позволяет ожидать при ПМК многообразных проявлений ДСТ и с их стороны. К числу диспластико-зависимых изменений желудочно-кишечного тракта и гепато-билиарной системы относятся недостаточность

кардии, аномалии строения желчного пузыря, долихосигма [10]. Подобные нарушения отмечены при ПМК в 57-69% случаев [14, 19].

Наличие генетически обусловленного дефекта коллагена при ПМК накладывает неизбежный отпечаток на особенности течения заболеваний желудочно-кишечного тракта. Отмечены более раннее начало патологии органов пищеварения, большая выраженность абдоминального болевого синдрома и воспалительных изменений слизистой оболочки [10]. У гастроэнтерологических больных с сопутствующим ПМК гораздо чаще регистрируются гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюксы, нарушение моторики кишечника [3, 30, 32]. Более тяжелое течение заболеваний желудочно-кишечного тракта связывается как непосредственно с ДСТ, так и с сопутствующей ПМК вегетативной дисфункцией [8].

Функциональное состояние соединительной ткани является одним из существенных компонентов механизма язвообразования. Замечено, что больные язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, протекающей на фоне ПМК, отличаются достоверно большими размерами язвенного дефекта, у них гораздо чаще встречаются множественные язвы. Имеются сведения о большей длительности заболевания и более выраженных функциональных нарушениях проксимальных отделов пищеварительного тракта у данной категории пациентов [10].

К числу типичных висцеральных маркеров ДСТ относятся аномалии желчного пузыря. Перегиб и перетяжка пузыря, S-образная и шаровидная деформации значительно чаще выявляются при наличии ПМК, чем без него [3, 10]. Деформация желчного пузыря обычно сочетается с нарушением моторики желчевыводящих путей [2, 19], однако считать врожденные аномалии билиарной зоны единственной причиной дискинезий у больных с ПМК вряд ли правомерно. Так, по наблюдениям Е.Д.Вальцовой [3], проявления дискинезии желчевыводящих путей отмечались у всех больных с ПМК, тогда как распространенность деформации желчного пузыря составляла только от 33,3 до 53,3% (в зависимости от наличия холелитиаза). Указанное обстоятельство может быть объяснено влиянием дисфункции вегетативной нервной системы и сопутствующими нарушениями моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта, присущими пациентам с митральным пролабированием [10, 19].

Нередко у лиц с ПМК наблюдаются изменения мочеполовой системы: нефроптоз, дисплазии почек, мочеочников и половых органов [6, 23]. Считается, что частота поражения верхних мочевых путей при врожденных дефектах соединительной ткани сопоставима с распространенностью аномалий сердца [7].

Наиболее актуальной урологической патологией, связанной с соединительнотканскими дефектами свя-

зочного аппарата почки, является нефроптоз. Диспластические проявления выявляются у 82,1% больных с патологической подвижностью почек [15]. Генерализованный характер поражения соединительной ткани у больных с нефроптозом подтвержден характерными дистрофическими изменениями коллагеновых и эластических волокон, отмеченными при изучении биоптатов почечной паренхимы, кожи и мышечной фасции [13].

Дисплазии почек, нефроптоз с их закономерными последствиями — пиелонефритом, гидронефрозом — реальная причина формирования вторичной артериальной гипертензии. Другим возможным механизмом повышения артериального давления у больных с ПМК выступают цереброишемические нарушения, связанные с митральной регургитацией и аритмическим синдромом [4]. По данным суточного мониторирования АД, скрытая артериальная гипертензия выявляется у 36,4% лиц с ПМК [12].

Одним из частных проявлений недифференцированной ДСТ на уровне репродуктивной системы является пролапс гениталий. В генезе указанной патологии у молодых женщин после единственных неосложненных родов и при адекватном гормональном фоне ведущее место принадлежит слабости соединительной ткани [24, 26, 31]. Установлено, что тяжесть генитального пролапса находится в прямой зависимости от выраженности экстрагенитальных проявлений ДСТ. По наблюдениям Т.Ю.Смольновой с соавт., распространенность ПМК у женщин с пролапсом гениталий достигала 45,7%, варикозной болезни — 64%, нефроптоза — 6,7% [18].

У больных с ПМК часто наблюдаются разнообразные геморрагические проявления — рецидивирующие носовые кровотечения, обильные месячные, легкое образование синяков, повышенная кровоточивость десен, длительная кровоточивость после порезов кожи и экстракции зубов [1]. По данным О.Д.Остроумовой, те или иные проявления геморрагического синдрома отмечались у 62,5% больных ПМК, что достоверно превышало аналогичный показатель в контрольной группе [14]. Причины нарушения гемостаза при ПМК различны. Известно, что состояние коллагена субэндотелия сосудов определяет активность адгезии и агрегации тромбоцитов, выработки фактора Виллебранда, установлена связь синтеза коллагена с продукцией факторов свертывания крови [1, 27].

С изменением агрегационной способности тромбоцитов связывается одно из типичных клинических проявлений ПМК — мигрень. Ее распространенность у больных с ПМК составляет 19,7-50,4% [14, 19]. По мнению ряда авторов, в патогенезе мигрени имеет значение повышенная агрегация тромбоцитов на миксоматозно-измененных митральных створках с высвобождением вазоактивных субстанций [22, 25].

Таким образом, клиническая симптоматика при ПМК многообразна и не исчерпывается поражением лишь сердечно-сосудистой системы. Совокупность отмеченных выше висцеральных проявлений ДСТ выводит ПМК далеко за рамки органоспецифичной проблемы и требует целенаправленного диагностического по-

иска для выявления возможных изменений внутренних органов. С другой стороны, наличие тех или иных диспластико-зависимых висцеральных аномалий, очевидно, должно служить основанием к проведению ультразвукового исследования сердца для диагностики бессимптомного ПМК.

Литература

1. Баркаган З.С., Суханова Г.А., Белых В.И., Шадрина О.Л. Нарушение системы гемостаза у больных с пролабиранием митрального клапана//Клин. медицина 1994; 6: 26-29.
2. Богомаз Л.В., Запруднов А.М., Харитонов Л.А. Клинико-патогенетическое значение аномалий желчевыводящих путей у детей с холелитиазом//Росс. гастроэнтер. ж. 2001; 2: 62-68.
3. Вальцова Е.Д. Особенности течения патологии органов пищеварения у больных с синдромом пролапса митрального клапана//Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 1998.
4. Верещагина Г.Н., Перекальская М.А., Лисиченко О.В. Синдром артериальной гипертензии у молодых//Клин. медицина 1989; 5: 56-60.
5. Домницкая Т.М. Исследование глубоких вен нижних конечностей с помощью ультразвуковой доплерографии у больных// Тер. архив 1997; 4: 22-23.
6. Немцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца. С.-Петербург: Политекс; 1998.
7. Инзель Т.Н., Гаглоева Л.М., Ковальский С.В. Диагностическое значение специфических фенотипических маркеров аномалий развития почек, ассоциированных с синдромом дисплазии соединительной ткани//Урология 2000; 3: 8-9.
8. Казюлин А.Н. Особенности проявлений абдоминально-кардиального синдрома у больных с различными заболеваниями органов пищеварения//Автореф. дис. д-ра мед. наук. - М; 1999.
9. Корытников К.И. Пролапс митрального клапана и заболевания органов дыхания// Клин. медицина 1999; 4: 15-18.
10. Маев И.В., Казюлин А.Н., Вальцова Е.Д. Особенности течения заболеваний органов пищеварения у больных с первичным пролапсом митрального клапана// Клин. медицина 2000; 1: 22-26.
11. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. Маркеры дисплазии соединительной ткани у больных с идиопатическим пролабиранием атриовентрикулярных клапанов и с аномально расположенными хордами// Тер. архив 1996; 2: 40-43.
12. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. и др. Результаты суточного мониторирования артериального давления у лиц с пролабиранием митрального клапана и аномально расположенными хордами// Тер. архив 2000; 4: 34-40.
13. Неймарк А.И., Сибуль И.Э., Таранина Т.С. Морфологические изменения и нарушения гемостаза как проявление мезенхимальной дисплазии у больных нефроптозом// Урол. нефрол. 1998; 1: 29-31.
14. Остроумова О.Д. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и нейровегетативный статус при синдроме дисплазии соединительной ткани сердца//Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М; 1998.
15. Сибуль И.Э. Морфологические и клинические признаки мезенхимальной дисплазии у больных с нефроптозом// Автореф. дис. канд. мед. наук. Новосибирск; 1998.
16. Сильвестров В.П., Крысин Ю.С. Клинические аспекты трахеобронхиальной дискинезии//Тер. архив 2002; 3: 36-38.
17. Скиба В.П. Трахеобронхиальная дискинезия (экспираторный пролапс мембранозной стенки трахеи и бронхов)// Пульмонология 1996; 2: 54-57.
18. Смольнова Т.Ю., Буянова С.Н., Савельев С.В., Петрова В.Д. Дисплазия соединительной ткани как одна из возможных причин недержания мочи у женщин с пролапсом гениталий// Урология 2001; 2: 25-30.
19. Степура О.Б. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца. Автореф// дис. д-ра мед. наук. М; 1995.
20. Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С. Эхокардиографическая оценка состояния митрального аппарата и осложнения пролабирания митрального клапана// Тер. архив 1998; 4: 27-32.
21. Сумароков А.В., Домницкая Т.М., Овчаренко К.И. и др. Аномально расположенные хорды в полости левого желудочка в комплексе проявлений малых аномалий соединительной ткани// Тер. архив 1988; 10: 143-145.
22. Шмырев В.И., Степура О.Б., Курильченко Д.С. и др. Клинико-неврологическая симптоматика при синдроме дисплазии соединительной ткани сердца// Росс. мед. журнал 1998; 3: 55-58.
23. Фомин В.В., Моисеев С.В., Саркисова И.А. Клинические особенности и диагностика пролапса митрального клапана// Клин. медицина 2001; 9: 65-69.
24. Bai S.W., Choe B.H., Kim J.Y., et al. Pelvic organ prolapse and connective tissue abnormalities in Korean women// J. Reprod. Med. 2002; 47(3): 231-235.
25. D Andrea G., Toldo M., Cortelazzo S., et al. Platelet activity in migraine// Headache 1982; 11: 207-212.
26. DeLancey J.O. Anatomy and biomechanics of genital prolapse//Clin. Obstet. Gynecol. 1993; 36(4): 897-909.
27. Fromm P., Margulis T., Grenadier E. et al. Von Willebrand factor and mitral valve prolapse//Tromb. Haemost. 1988; 160: 230-231.
28. Haraguchi M., Shimura S., Shirato K. Morphometric analysis of bronchial cartilage in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma// Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 159 (3): 1005-1018.
29. Sen R.P., Walsh T.E. Fiberoptic bronchoscopy for refractory cough//Chest 1991; 99 (1): 33-38.
30. Spears P.F., Koch K.L. Esophageal disorders in patient with chest pain and mitral valve prolapse// Amer. J. Gastroent. 1986; 81 (10): 951-954.
31. Strohbehn K., Jakary J.A., Delancey J.O. Pelvic organ prolapse in young women// Obstet. Gynecol. 1997; 90 (1): 33-39.
32. Woolf P.K., Gewitz M.H., Berezin S. et al. Noncardiac chest pain in adolescents and children with mitral valve prolapse//J. Adolesc. Health. 1991; 12 (3): 247-250.
33. ZuWallack R., Sinatra S., Lahiri B. et al. Pulmonary function studies in patients with prolapse of the mitral valve// Chest 1979; 1: 17-20.

Abstract

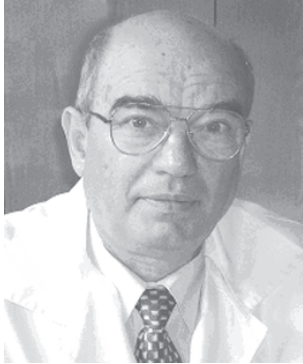
Mitral valve prolapse (MVP) is the most studied manifestation of connective tissue dysplasia (CTD). Congenital connective tissue defect, lying in the base of the heart anomaly in MVP leads to another internal organs changes. In review the information about extracardial manifestations of CTD concomitant with MVP, such as venous insufficiency, tracheobronchial dyskinesia, gastrointestinal disorders, nephroptosis, genital prolapse, hemostasis pathology is presented.

Keywords: mitral valve prolapse, connective tissue dysplasia, extracardial manifestations.

Поступила 4/10-2002

АНАТОЛИЙ НИКОЛАЕВИЧ БРИТОВ

к 70-летию со дня рождения



Бритов Анатолий Николаевич родился в г. Москве 15 января 1934 г. В 1959 г закончил II МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова. Будучи еще студентом 5-6 курса, он с увлечением занимался терапией и кардиологией,

на кафедре, руководимой замечательным клиницистом Павлом Евгеньевичем Лукомским. В дальнейшем продолжил научную работу в клинической ординатуре и аспирантуре, в 1965 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию, посвященную клинической и биохимической диагностике острого инфаркта миокарда.

С 1963 г. А.Н. Бритов преподает госпитальную терапию во 2-м медицинском институте. В 1969 г. продолжает преподавательскую и лечебную работу на одной из клинических баз кафедры в ГКБ № 42. В эти годы его научные исследования связаны с изучением дислипидемии при болезнях, обусловленных атеросклерозом во 2-м медицинском институте. В период с 1976 по 1979 гг. А.Н. Бритов руководит курсом профессиональных заболеваний.

С 1979 по 1988 гг. А.Н. Бритов возглавляет лабораторию профилактики артериальной гипертензии (вторичной профилактики которой была посвящена его докторская диссертация) в Институте профилактической кардиологии ВКНЦ АМН СССР. Он являлся координатором Всесоюзной кооперативной программы по борьбе с артериальной гипертензией, которая охватывала 23 города страны. Разработанная и апробированная на городской популяции широкомасштабная программа вторичной профилактики артериальной гипертензии показала принципиальную возможность достоверного снижения заболеваемости и смертности от мозгового инсульта и ишемической болезни сердца. Эти положения получили дальнейшее развитие в многочисленных эпидемиологических исследованиях в России и за рубежом.

С 1988 г. А.Н. Бритов возглавляет отдел профилактики внутренних заболеваний в ГНИЦ ПМ МЗ России. Он руководит клиническими и популяционными исследованиями в различных регионах

страны (Крайний Север, Алтайский край, Вологодская область, Московская область); принимает участие в маркетинговых оценках различных классов антигипертензивных препаратов; активно выступает с докладами на научных конгрессах, конференциях в России, странах ближнего и дальнего зарубежья.

Профессор А.Н. Бритов ведет большую клиническую работу в отделении профилактики внутренних заболеваний, сочетая знания и опыт клинициста с научными достижениями последних лет. Его обходы больных и клинические разборы служат школой для ординаторов и молодых врачей.

Анатолий Николаевич — талантливый педагог и блестящий лектор, активно участвует в подготовке молодых ученых и врачей. Под его руководством подготовлены и успешно защищены 14 кандидатских и 5 докторских диссертаций. Он — один из авторов учебника кардиологии (2003 г.), монографии «Профилактика и лечение артериальной гипертензии» (2002 г.).

Большую научную и педагогическую деятельность А.Н. Бритов сочетает с общественной работой. Он — президент Российской ассоциации исследования артериальной гипертензии, председатель секции эпидемиологии и профилактики ВНОК, член правления ВНОК, Московского общества кардиологов, Научной ассоциации по борьбе с инсультом, член Американского и Европейского обществ гипертензии.

Одновременно А.Н. Бритов ведет большую редакционную работу, будучи членом редколлегии «Российского кардиологического журнала», заместителем главного редактора журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», членом редакционного совета журнала «Качество жизни, медицина».

Обладая высоким научным потенциалом, большим личным обаянием, профессор А.Н. Бритов пользуется заслуженным авторитетом в научном и медицинском мире.

Коллеги-кардиологи, сотрудники Анатолия Николаевича из его альма-матер — ныне Российского государственного медицинского университета — и редколлегия «Российского кардиологического журнала» от всего сердца поздравляют юбиляра и желают ему здоровья, радости жизни и творчества.

Кардиология-2004

С 20 по 23 января 2004 года в Центре международной торговли прошла 6-я ежегодная медицинская специализированная выставка и Всероссийский научный форум «Кардиология-2004».

Организатор выставки и форума — компания «МЕДИ Экспо» (ранее «МОРАГ Экспо») совместно с Российской академией медицинских наук; соорганизатором мероприятия выступила Торгово-промышленная палата России.

Профессиональную поддержку обеспечили: Департамент здравоохранения г. Москвы, Министерство здравоохранения Московской области, НЦССХ им А.Н. Бакулева, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова КНПК МЗ РФ, Национальное научное практическое общество скорой медицинской помощи, Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.

В течение четырех дней на площади около 300 метров на территории выставочного павильона Центра международной торговли 35 компаний из 8 стран мира демонстрировали продукцию, применяемую в кардиологии: от медицинского оборудования до новейших лекарственных препаратов.

Российских производителей представляли такие компании, как Аквион, Акрихин, Фармцентр Вилар, Диамант, ДМС Передовые технологии, Макиз-Фарма, Петр Телегин, Репромед, Санте Медикал Системс, Экомед.

Иностранные компании были представлены фирмами: Берлин-Хеми, Верваг Фарма, КРКА, Ланнахер, Лек, Никомед, А.О. Польфа, Про.Мед.ЦС Прага А.О., Рош Диагностика, Солвей Фарма, Торрент Фармасыютикалс ЛТД, Юник Фармасыютикал Лабораториз.

Дистрибьюторы: Алимпекс, Ассомед, Вермет, Крафт Медикал Системс, Формед, Медэксим Р, МС Вестфалия, Рипл, Стормовь-медицина.

На официальном открытии выставки и форума заведующий кафедрой клинической фармакологии МГМСУ МЗ РФ, профессор А.Л. Верткин отметил, что впервые за шесть лет в зале собрались представители 139 городов России и ближнего зарубежья — более 500 делегатов. А.Л. Верткин сообщил, что в программе будут обсуждаться как «модные» темы — например, «Кардиология и кардиохирургия — эффективный симбиоз» (лекция академика Л.А. Боке-

рия), так и «немодные диагнозы» — например, «Рефлекторная стенокардия. Вопросы диагностики и лечения» — лекция к.м.н. О.Б. Талибова.

С приветственным словом, по поручению Президента Торгово-промышленной палаты РФ Е.М. Примакова, выступил руководитель департамента ВЯД ТПП И.А. Коротин. По его словам, ситуация, в которой находится наше здравоохранение, далека от идеальной, и поэтому ТПП РФ обращает особое внимание на выставки медицинской тематики и оказывает им информационную и организационную поддержку.

Генеральный директор компании-организатора «МЕДИ Экспо» к.м.н. О.Э. Цоколаева пожелала делегатам крепкого здоровья, мира и успехов в их благородном труде и выразила надежду, что эта встреча будет такой же плодотворной, как и предыдущие.

После церемонии официального открытия свою работу начал форум «Ключи к диагностике и лечению заболеваний сердца и сосудов» с участием специалистов, практикующих кардиологов из разных городов России, СНГ и Балтии. Директор Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, академик РАМН Л.А. Бокерия, директор Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины МЗ РФ, академик РАМН, профессор, президент Всероссийского научного общества кардиологов Р.Г. Оганов, член-корр. РАН, академик РАМН Ю.Н. Беленков. Лекция, посвященная тромболитической терапии больных острым инфарктом миокарда, была прочитана академиком РАЕН, профессором В.А. Люсовым. Познакомили делегатов и гостей форума с современными технологиями в лечении и диагностике заболеваний сердца и сосудов и другие видные ученые.

Обсуждались проблемы сердечной недостаточности, мерцательной аритмии, артериальной гипертензии и ее влияния на беременность, в том числе вопросы, касающиеся неотложных кардиологических состояний, кардиохирургии, артериальной гипертензии после инсульта и многое другое. Заключительный день научной программы был посвящен особенностям эндотелиальной дисфункции и реабилитации перенесших инфаркт.

В 2005 году «Кардиология» состоится в Центре международной торговли с 25 по 28 января.



Всероссийское научное общество кардиологов
Министерство здравоохранения Российской Федерации
Российский кардиологический научно-производственный
комплекс Минздрава РФ
Государственный научно-исследовательский центр
профилактической медицины Минздрава РФ
НИИ кардиологии Томского научного центра
Сибирского отделения РАМН

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

12-14 октября 2004 г. Томск

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО № 1

Уважаемый(ая) коллега!

Приглашаем Вас принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится 12-14 октября 2004 года в Томске.

ТЕМАТИКА КОНГРЕССА

- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Новые медицинские технологии в кардиологии
- Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Совершенствование организации кардиологической службы
- Научная программа конгресса включает лекции, пленарные доклады, научные и сателлитные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать на адрес Оргкомитета заполненную регистрационную форму, а также подтверждение оплаты организационного взноса. Организационный взнос — 800 руб. (200 руб. — только за публикацию тезисов) должен быть перечислен на счет ВНОК. После 1 сентября 2004 г. размер взноса возрастает до 1000 руб.

От уплаты оргвзноса освобождаются члены Правления ВНОК, председатели научных заседаний, приглашенные докладчики, участники конкурса молодых ученых.

Регистрацию также можно осуществить через Интернет, на сайте ВНОК: www.cardiosite.ru и oganolv@online.ru

Расчетный счет 40703810500000000063 в АК «Промторгбанк» ЗАО г. Москва

БИК 044583139

к/с 30101810800000000139

Город Москва

Идентификационный номер поставщика (ИНН) 7720029912 КПП 772001001

Взнос также можно направить почтовым переводом по адресу Оргкомитета:

101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ, на имя Сазоновой Натальи Дмитриевны.

При оплате указать Ф.И.О., цель платежа.

Правила оформления тезисов

1. Тезисы должны быть получены Оргкомитетом не позднее 15 апреля 2004 г.

Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

2. Объем тезисов — 1 страница (A4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times — 12 pts, через 1 интервал.

Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

3. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов, с новой строки — учреждение, город.

4. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить ссылки на литературные источники. В названии тезисов не допускаются сокращения.

5. Тезисы принимаются в двух экземплярах (на обороте 2-го экз. укажите Ваш тел, факс, e-mail) и на дискете 3,5" формата Word.

6. Пожалуйста, вложите в конверт с тезисами почтовую открытку, на которой укажите по адресу получателя Ваш адрес для переписки, фамилию, имя, отчество. На обороте открытки укажите название тезисов и фамилии авторов.

Тезисы отправлять по адресу: 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ, ответственному секретарю Конгресса Молостову О.К. Тезисы можно представить в электронном виде через сайт ВНОК: www.cardiosite.ru или вложенным файлом по эл. почте: info@cardiosite.ru, oganolv@online.ru

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу, рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ
Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ, Москва

В рамках Конгресса будут проводиться:

А. Конкурс молодых ученых.

- К участию в конкурсе молодого кардиолога допускаются лица в возрасте до 35 лет.
- Автор (без соавторов) представляет на конкурс только одну работу. Для проведения предварительной экспертизы конкурсная работа (статья объемом до 6 страниц), тезисы, сведения об авторе (Ф.И.О., место работы, область научных интересов), направление от учреждения, рекомендация научного руководителя направляются в 2-х экземплярах в Оргкомитет до 15 апреля 2004 г., с пометкой "На конкурс".
- По результатам независимой экспертизы будут отобраны работы для устного (стендового) доклада. Победители конкурса награждаются премиями и дипломами ВНОК.

Б. Школы по различным направлениям кардиологии.

- Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:
- Сателлитные симпозиумы
- Доклады в рамках научной программы
- Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

участника Российского национального конгресса кардиологов

Томск, 12-14 октября 2004 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____

Имя _____

Отчество _____

Должность _____

Ученая степень _____ Ученое звание _____

Место работы _____

Служебный адрес с индексом _____

Домашний адрес с индексом _____

Телефон: _____ служебный с кодом города _____

_____ домашний с кодом города _____

Факс с кодом города _____

Email _____

Просьба поставить v в соответствующих квадратах:

Нуждается ли Вы в гостинице:

☐ да

☐ нет

Тип номера:

☐ одноместный

☐ одно место в двухместном (трехместном) номере

Стоимость:

☐ до 500 руб./сут

☐ до 900 руб./сут

☐ свыше 900 руб./сут

Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Оплата регистрационного взноса: Дата....., № квитанции

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет не позднее 1 июля 2004 г. почтой, по факсу: (095) 928 50 63, или по e-mail: oganov@online.ru

Адрес Оргкомитета: 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

До 1 сентября 2004 (получение регистрационных форм и взносов, заказ гостиницы)

Ответ. секретарь: Молостов О.К.

Контактные телефоны: (095) 924 45 93, 925 45 44, факс: (095) 928-50-63

E-mail: oganov@online.ru, сайт ВНОК: www.cardiosite.ru

После 1 сентября 2004 г. (получение регистрационных форм, заказ гостиницы)

634012, г. Томск, ул. Киевская, 111 а. НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН.

Ответств. секретарь Волкова Т.Г., тел: (3822) 55-82-63, 55-34-49, 55-71-32 факс: 55-50-57

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемый коллега!

Мы рады сообщить Вам, что 26-27 апреля 2004 года Секция кардиологии Ученого совета МЗ РФ, Всероссийское научное общество кардиологов, Министерство здравоохранения Ростовской области, Ростовский государственный медицинский университет, Ростовское региональное научно-практическое общество кардиологов проводят в г. Ростове-на-Дону Третий съезд кардиологов Южного федерального округа.

Основные направления Съезда:

- эпидемиология сердечно-сосудистой патологии;
- этиология и патогенез сердечно-сосудистой патологии;
- клиника и диагностика сердечно-сосудистой патологии;
- лечение сердечно-сосудистой патологии;
- реабилитация больных с сердечно-сосудистой патологией;
- диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста.

К открытию Съезда планируется издание сборника тезисов докладов Съезда, тематика докладов — различные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Требования к оформлению тезисов:

- Тезисы должны быть представлены не позднее 1 марта 2004 года.
- Тезисы должны быть представлены на бумаге и в электронном виде (файл в формате Microsoft Word 7,0, Microsoft Word 6,0).
- Объем тезисов — 1 машинописная страница.
- Шрифт — Times New Roman Cyr, размер не менее 10 пт, через 1,5 интервала.
- Первый абзац: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов без указания научных степеней и титулов, с новой строки — учреждение, город.
- Содержание тезисов: цель, методы исследования, полученные результаты, заключение.
- Тезисы принимаются в 2-х экземплярах, на втором экземпляре следует указать адрес для переписки, телефон.

Взнос за публикацию тезисов — 200 рублей. Регистрационный взнос — 500 рублей. Публикация тезисов для уплативших регистрационный взнос бесплатна. Взносы необходимо перечислить на расчетный счет РРНОК до 1 марта 2004 года. Регистрационный взнос можно внести по прибытии на Съезд.

Во время Съезда будет проведен конкурс молодых ученых, для чего будет отведено время для устных сообщений и ознакомления с постерными докладами. Работы на конкурс подаются в соответствии с общепринятыми требованиями к публикациям в журналах до 1 апреля 2004 года участниками в возрасте до 35 лет без соавторов с пометкой «На конкурс». С требованиями для авторов вы можете ознакомиться в №6, 2002г. Южно-Российского медицинского журнала и на страничке в интернете <http://www.medi.ru/urmj>. Презентация докладов на Съезде в виде короткого устного сообщения и постерного доклада, размещенного на планшете размером не более 1,0м×1,0м. Лучшие работы будут опубликованы в Южно-Российском медицинском журнале и награждены поощрительными призами.

Заявки на участие и выступление с докладом, бронирование гостиницы принимаются до 1 апреля 2004 года в адрес оргкомитета Съезда с указанием адреса, фамилии, имени, отчества, места работы, срока прибытия (дата и время приезда и отъезда), а также по телефонам: 8 (8632) 33-61-09, 52-18-94; факсу — 8 (8632) 35-98-98, ответственному секретарю Съезда Г.О. Тренивой. Возможно выступление с постерным сообщением, размещенном на планшете размером не более 1,0м×1,0м.

Дополнительную информацию можно получить по телефону: (8632) 33-61-09 у секретаря РРНОК Тренивой Гелены Олеговны.

Адрес оргкомитета:

г. Ростов-на-Дону, ул. Бодрая, 88/35, 344068, БСМП №2, кафедра внутренних болезней №4 ФПК Ростовского государственного медицинского университета, оргкомитет Съезда, секретарь РРНОК Тренива Гелена Олеговна, e-mail: katelnitskay@mail.ru.

Реквизиты РРНОК:

РРОО «НПО кардиологов»

344068, г. Ростов-на-Дону, ул. Бодрая 88/35

ИНН 6161033022

Р/с 40703810052000100151

В Юго-Западном банке СБ РФ

К/с 30101810600000000602

В РКЦ ГУ ЦБ РФ по Рост. обл.

БИК 046015602

ОКОНХ 98400

ОКПО 51617400

РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА УЧАСТНИКА

ВНИМАНИЕ! Карта заполняется разборчиво, печатными буквами, с целью исключения ошибок при оформлении документов.

Фамилия _____
 Имя _____
 Отчество _____
 Ученая степень _____
 Ученое звание _____
 Область практической работы _____

 Место работы _____

 Должность _____
 Адрес для переписки _____
 (при использовании адреса организации указывается ее полное название)
 Индекс _____ Страна _____
 Область _____
 Район _____ Город _____
 Улица _____ дом _____ корп. _____ кв. _____
 Название организации _____
 Телефоны: код города _____ служебный: _____
 домашний: _____ факс: _____
 E-mail: _____
 Оплата оргвзноса: за наличный расчет _____
 _____ Номер документа, подтверждающего оплату
 за счет спонсора _____
 _____ Название компании, учреждения
 Гостиница: Да ☐ Нет ☐
 Номер: _____
 Одноместный повышенной комфортности ☐ Одноместный ☐
 Двухместный повышенной комфортности ☐ Двухместный ☐
 Оплата проживания: за наличный расчет _____
 _____ Номер документа, подтверждающего оплату
 за счет спонсора _____
 _____ Название компании, учреждения
 Дата заезда _____ мая 2002 года, предполагаемое время заезда _____
 Дата выезда _____ мая 2002 года, предполагаемое время выезда _____

ПРОШУ ВКЛЮЧИТЬ В ПРОГРАММУ СЪЕЗДА ДОКЛАД

 (авторы)

 (название доклада)

 (устный, стендовый)
 Подпись _____

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ**К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!**

При оформлении статей для печати редакция «РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ЖУРНАЛА» просит придерживаться следующих правил:

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором проведена данная работа, и визой научного руководителя на первой странице, заверенной круглой печатью учреждения.
2. В начале первой страницы указываются: название статьи (заглавными буквами); инициалы и фамилия автора (авторов); полное название учреждения; город.
3. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 с., заметок из практики 5-6 с. машинописного текста. Большой объем (до 25 с.) возможен только для обзоров и лекций.
4. Текст печатается на одной стороне листа формата А4 (Word) с полуторным интервалом между строчками и полями не менее 2 см. Статья должна быть собственноручно подписана всеми авторами. Следует указать фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция может вести переписку, точный почтовый адрес, телефон, факс и/или адрес электронной почты. Статьи принимаются в двух экземплярах. Необходимо предоставить электронный вариант рукописи (на дискете 3,5) или по электронной почте: nauka@rinet.ru.
5. Оригинальные работы должны иметь следующие разделы: краткое введение по проблеме, ее актуальности, целях и задачах исследования, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение, краткое заключение и выводы (только по собственному материалу).
6. При обработке материала используется система единиц СИ. Статья должна быть тщательно выверена автором: цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются авторами на полях. В сноске к цитатам указывается источник (автор, год).
7. Рисунки не должны повторять материалов таблиц. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. Место, где в тексте должен быть помещен рисунок или таблица, следует отметить квадратом на полях.
8. Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица печатается с номером, ее названием и пояснением, все цифры, проценты и показатели достоверности (р) должны соответствовать приводимым в тексте.
9. Цитируемая литература должна быть напечатана на отдельном листе колонкой через 2 интервала. Рукописный текст не допускается. Статья предполагает не более 10 – 12 источников, обзор – не более 40. Список литературы составляется в алфавитном порядке (сначала отечественные, затем зарубежные авторы). В тексте дается ссылка на порядковый номер цитируемой работы (в квадратных скобках). Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции. Не допускаются ссылки в тексте на работы, которых нет в списке литературы и - наоборот. Не допускаются ссылки на неопубликованные работы, а также на работы многолетней давности (> 10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.
10. В библиографическом описании приводятся фамилии авторов до трех. При описании статей из журналов указывают в следующем порядке выходные данные: фамилия и инициалы авторов, название источника, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до).
11. К каждой оригинальной статье необходимо приложить на отдельном листе краткое резюме (не более 1/3 страницы) для перевода на английский язык с указанием названия статьи, фамилий и инициалов авторов. Редакция будет благодарна авторам за предоставление, наряду с резюме на русском языке, также его английского варианта.
12. Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие издания или напечатаны в них не допускается.
13. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Корректуры авторам не высылаются, вся работа с ними проводится по авторскому оригиналу.
14. Редакция имеет право размещать фрагменты статей, резюме в массовых электронных базах данных и электронных www – страницах сети Интернет.
15. Работы, присланные с нарушением правил оформления и подачи материала, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

Статьи с дискетами следует направлять по адресу:
111539, Москва, Вешняковская ул., 23,
ГКБ №15 Терапевтический корпус, Кафедра терапии,
редакция «Российского кардиологического журнала» или по e-mail: nauka@rinet.ru

Надеемся на продолжение сотрудничества!