



**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.
Задюченко В.С.
Колпаков Е.В.
Куимов А.Д.
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)
Ревшвили А.Ш. (Москва)
Симоненко В.Б. (Москва)
Туев А.В. (Пермь)
Хрусталев О.А. (Ярославль)
Шугушев Х.Х. (Нальчик)
Ушаков В.Ю. (Саратов)
Adamian K.G. (Армения)
Bondo Kobulia (Тбилиси, Грузия)
Eugenius Kosinskis (Вильнюс, Литва)
Gabinsky V. (Атланта, США)
Hans K. Breddein (Франкфурт, Германия)
Roman Serbak (Брно, Чехия)
Ruthishaur V. (Женева, Швейцария)
Sime Mihatov (Загреб, Хорватия)
Тихомир Даскалов (София, Болгария)
Vaclav Serelak (Пльзень, Чехия)

Перевод англ. Нечипоренко С.Е.

ISSN 1560-4071

**Научно-практический
медицинский журнал**

**РОССИЙСКИЙ
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ**

Russian Journal of Cardiology

№ 4 (42)

2003

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

Подписные индексы
Российского медицинского каталога
полугодовой для медработников — **КМ2927**
полугодовой для медучреждений — **КМ2928**

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.

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

© Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

A BREAKTHROUGH ARTICLES

- 5 *Задюнченко В.С., Погонченко И.В.,
Гринева З.О., Нестеренко О.И., Холодкова Н.Б.*
Хроническое легочное сердце

- 5 *Zadionchenko V.S., Pogonchenkova I.V.,
Grineva Z.O., Nesterenko O.I., Kholodkova N.B.*
Chronic cor pulmonale

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ORIGINAL STUDIES

- 11 *Ефремушкин Г.Г., Трухина Е.А.*
Использование велоэргометрических
тренировок в режиме свободного выбора
параметров физической нагрузки у больных
инфарктом миокарда с аритмиями
- 16 *Арлеевский И. П., Чернова О.А., Ганеева Л.А.,
Сафин И.Н., Чернов В.М.*
Микоплазменные инфекции и инфаркт
миокарда
- 24 *Булашова О.В., Абдрахманова А.И.*
Ранняя диагностика хронической сердечной
недостаточности у больных ишемической
болезнью сердца
- 28 *Карсанов Н. В., Сукоян Г.В. Кавадзе И.К.,
Салибегашвили Н.В., Головач И.В.*
Эндотелиальная дисфункция,
редокс-потенциал системы энергетического
обеспечения и синтез альдостерона при
хронической сердечной недостаточности с
мерцательной аритмией и без нее
- 32 *Шугушев Х.Х., Хамизова М.М.,
Василенко В.М., Шугушев З.Х.*
Показатели вариабельности ритма и аритмии
сердца у больных с терминальной стадией
хронической почечной недостаточности,
находящихся на программном гемодиализе
- 36 *Омельяненко М.Г., Суховой Н.А.,
Назаров С.Б., Плеханов В.Г.*
Клиническое значение эндотелиальной
дисфункции при остром коронарном
синдроме без подъема сегмента ST у лиц в
возрасте до 55 лет
- 41 *Амиров Н.Б., Ацель Е.А., Булашова О.В.,
Газизов Р.М.*
Возможности немедикаментозной коррекции
нарушений реологии крови при ишемической
болезни сердца
- 45 *Гаджиева З.Г., Хасаев А.Ш.*
Chlamydia pneumoniae как фактор
дестабилизации течения ишемической
болезни сердца

- 11 *Yefremushkin G.G., Trukhina E.A.*
The usage of veloergometry training in the mode
of free selection of physical stress parameters in
patients with myocardial infarction with arrhyth-
mias
- 16 *Arleyevsky I.P., Chernova O.A., Ganeyeva L.A.,
Safin I.N., Chernov V.M.*
Mycoplasma spp. infections and myocardial
infarction
- 24 *Bulashova O.V., Abdrakhmanova A.I.*
Early diagnostics of heart failure in patients with
Coronary Heart Disease
- 28 *Karsanov N. V., Sukoyan G.V., Kavadze I.K.,
Salibegashvili N.V., Golovach I.V.*
Endothelial dysfunction, redox-potential systems
of energy supply and aldosterone synthesis in
chronic heart failure with and without atrial fibril-
lation.
- 32 *Shugushev H.H., Khamizova M.M.,
Vasilenko V.M., Shugushev Z.H.*
Heart rate variability and arrhythmias in patients
with end stage chronic renal failure on pro-
grammed hemodialysis
- 36 *Omelyanenko M.G., Sukhovey N.A.,
Nazarov S.B., Plekhanov V.G.*
Clinical significance of endothelial dysfunction in
non-ST-segment-elevation acute coronary syn-
drome in subjects under 55 years of age
- 42 *Amirov N.B., Atsel E.A.,
Bulashova O.V., Gazizov R.M.*
Possibilities of non-drug correction of impaired
blood reology in Coronary Heart Disease
- 45 *Gadjiyeva Z.G., Khasayev A.S.*
Chlamydia pneumoniae as a factor of Coronary
Heart Disease destabilization



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИКА
И ФАРМАКОТЕРАПИЯCLINIC AND
PHARMACOLOGICAL TREATMENT

- | | |
|--|---|
| <p>49 <i>Бейшенкулов М.Т., Баитова Г.М., Савченко Ж.В., Балтабаев Т.Б.</i>
Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных передним инфарктом миокарда и медикаментозная профилактика застойной сердечной недостаточности</p> | <p>49 <i>Beyshenkulov M.T., Baitova G.M., Savchenko Z.V., Baltabayev T.B.</i>
Left ventricle diastolic dysfunction in patients with anterior wall myocardial infarction and drug prevention of congestive heart failure (a long-term observation).</p> |
| <p>55 <i>Кукес В.Г., Стародубцев А.К., Раменская Г.В., Топорова Е.А., Липатова И.С.</i>
Сравнительная клинико-фармакологическая характеристика гипотензивной эффективности и безопасности блокаторов медленных кальциевых каналов короткого и пролонгированного действия: нифедипин, кордафлекса-ретард и нифекарда XL у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией</p> | <p>55 <i>Kukes V.G., Starodubtsev A.K., Ramenskaya G.V., Toporova E.A., Lipatova I.S.</i>
Comparative clinical and pharmacological characteristics of hypotensive efficacy and safety of short and prolonged action slow calcium channels blockers: nifedipine, cordaflex-retard and nifecard XL in patients with mild to moderate arterial hypertension</p> |
| <p>59 <i>Захар А., Антонченков И.В., Борисова Е.В., Попов С.В., Курлов И.О.</i>
Клиническая эффективность и безопасность купирования пароксизмов фибрилляции предсердий пропafenом</p> | <p>59 <i>Zakhar A., Antonchenkov I.V., Borisova E.V., Popov S.V., Kurlov I.O.</i>
Clinical efficacy and safety of seizing paroxysms of atrial fibrillation with Propaphenon</p> |
| <p>63 <i>Мустафаев И. И.</i>
Уровень соматотропина при длительной антигипертензивной терапии</p> | <p>63 <i>Mustafayev I.I.</i>
Somatotropin level in long-term antihypertensive treatment</p> |
| <p>67 <i>Бузиашвили Ю.И., Мацкеплишвили С.Т., Асымбекова Э.У., Ханий И.Х., Бурдули Т.В., Щербакова О.С., Бувальцев В.И.</i>
Новые перспективы применения дипиридамола в лечении ишемической болезни сердца</p> | <p>67 <i>Buziashvili Y.I., Matskeplishvili S.T., Asymbekova E.U., Haniy I.H., Burduli T.V., Sherbakova O.S., Buvaltsev V.I.</i>
New perspectives of dipyridamol usage in treatment of Coronary Heart Disease</p> |
| <p>72 <i>Боровков Н.Н., Мазалов К.В., Советская Е.В., Абеlevич Д.И., Вилкова О.Е., Староверова Т.А., Востокова А.А., Вялова С.В.</i>
Эффективность и безопасность рилменидина у больных мягкой, умеренной и тяжелой гипертензией</p> | <p>72 <i>Borovkov N.N., Mazalov K.V., Abelevich D.I., Vilкова O.E., Staroverova T.A., Vostokova A.A., Vyalova S.V.</i>
Efficacy and safety of albarel in patients with mild, moderate and severe hypertension</p> |
| <p>76 <i>Мазур Н.А.</i>
Эффективность нелипофильных ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний</p> | <p>76 <i>Mazur N.A.</i>
Efficacy of a non-lipophilic angiotensin converting enzyme inhibitor and its possible advantages</p> |

**СОДЕРЖАНИЕ****CONTENTS****КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ****BRIEF REPORTS**

- 80** *Иванов А.Д., Крыленко А.В.*
О взаимосвязи показателей центральной гемодинамики у больных артериальной гипертензией
- 83** *Сисакян А.С., Гуревич М.А.*
Эпидемиологические аспекты идиопатической дилатационной кардиомиопатии

- 80** *Ivanov A.D., Krylenko A.V.*
Concerning values of central hemodynamics in patients with arterial hypertension
- 83** *Sisakyan A.S., Gurevich M.A.*
Epidemiological aspects of idiopathic dilated cardiomyopathy

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**EXPERIMENTAL STUDIES**

- 85** *Елаева Е.Е., Акулина И.В., Балясова Н.М.*
Влияние аминокислотных производных на реперфузионные аритмии

- 85** *Yalayava E.E., Akjulina I.V., Balyasova N.M.*
The influence of amino acids derivatives on reperfusion arrhythmias

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ**LITERATURE REVIEWS**

- 88** *Юнонин И.Е., Хрусталеv О.А., Курапин Е.В., Юнонина Л.В.*
Артериальная гипертензия и шейный остеохондроз позвоночника: проблемы и решения
- 95** *Богова О.Т., Чукаева И.И.*
Инфаркт миокарда. Воспаление и прогноз
- 98** *Лебедева Н.Б., Барбараш О.Л.*
Психосоциальные факторы, определяющие прогноз у больных инфарктом миокарда

- 88** *Yunonin I.E., Khrustalev O.A., Kurapin E.V., Yunonina L.V.*
Arterial hypertension and cervical spine osteoarthritis: problems and solutions
- 95** *Bogova O.T., Chukayeva I.I.*
Myocardial infarction, inflammation and prognosis
- 98** *Lebedeva N.B., Barbarash O.L.*
Psychosocial factors determining prognosis in patients with acute myocardial infarction

ЮБИЛЕИ**JUBILEES**

К юбилею Любови Григорьевны Фоминой

To the jubilee of Lubov Grigoryevna Fomina

**СИГНАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
О КАРДИОПРЕПАРАТАХ****SIGNAL INFORMATION
ON THE CARDIAC DRUGS**

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

ПРИВЕТСТВИЕ УЧАСТНИКАМ III СЪЕЗДА КАРДИОЛОГОВ СТРАН СНГ

Редколлегия “Российского кардиологического журнала” и Всероссийское научное общество кардиологов рады приветствовать всех ученых, врачей, представителей медицинских компаний, принявших участие в подготовке и проведении нашего крупного международного Форума кардиологов. Идея о необходимости постоянного профессионального общения кардиологов наших стран зародилась более 10 лет назад, а, благодаря доброжелательности и энергичной поддержке Российской академии медицинских наук, приобрела четкие организационные формы регулярного общения специалистов. На этом съезде нам предстоит большая совместная работа по многим неотложным проблемам практической и теоретической кардиологии. Необходимо оценить эффективность проводимых в России и ряде стран СНГ государственных программ по борьбе с артериальной гипертензией, церебральным атеросклерозом и инсультом, внезапной аритмической смертью, острой и хронической сердечной недостаточностью и выработать наиболее рациональные подходы к проведению широких эпидемиологических исследований с вмешательством на разнотипных популяциях населения. Требуют неотложного решения кардиологов Стран Содружества вопросы унификации классификационных принципов заболеваний, связанных с артериальными гипертензиями, коронарогенными поражениями миокарда, нарушениями сердечного ритма и проводимости, метаболического синдрома и многие другие. Ряд этих проблем и вопросов уже нашел отражение в публикациях четвертого номера нашего журнала, редколлегия которого приглашает кардиологов стран СНГ к самому широкому сотрудничеству.

От всей души желаем участникам и организаторам Съезда продуктивной работы, новых творческих контактов и идей.

**Главный редактор РКЖ, первый (почетный) президент
Всероссийского научного общества кардиологов,
академик РАЕН, профессор**



ЛЮСОВ В.А.

**Президент Всероссийского научного общества кардиологов,
академик РАМН, профессор**



ОГАНОВ Р.Г.

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ХРОНИЧЕСКОЕ ЛЕГОЧНОЕ СЕРДЦЕ

Задионченко В.С., Погонченкова И.В., Гринева З.О., Нестеренко О.И., Холодкова Н.Б.

Московский государственный медико-стоматологический университет

Уже более 200 лет внимание исследователей привлекает проблема диагностики и лечения хронического легочного сердца (ХЛС). Являясь тяжелым осложнением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ХЛС определяет клинику, течение и прогноз заболевания, приводит к ранней инвалидизации больных и служит частой причиной летальных исходов [10, 18]. Эффективность лечения ХЛС во многом зависит от своевременной постановки диагноза. Однако диагностика легочного сердца на ранних этапах, когда оно сохраняет потенциальную обратимость, является весьма трудной проблемой. Между тем, лечение сформировавшегося ХЛС представляет собой сложную, порой малоперспективную задачу. Присоединение сердечной недостаточности приводит к рефрактерности заболевания к проводимой терапии и значительно ухудшает его прогноз. Все вышесказанное позволяет считать проблему ХЛС не только медицинской, но и социально значимой [7, 14].

Под легочным сердцем следует понимать весь комплекс нарушений гемодинамики (в первую очередь, вторичную легочную гипертензию), развивающийся вследствие заболеваний бронхолегочного аппарата и проявляющийся, на конечном этапе, необратимыми морфологическими изменениями правого желудочка сердца, с развитием прогрессирующей недостаточности кровообращения.

Большинство исследователей считает, что легочному сердцу, как правило, предшествует гипоксическая легочная вазоконстрикция, приводящая к формированию легочной гипертензии (ЛГ) [18, 20]. Важную роль в ее развитии играет перегрузка правого желудочка (ПЖ), связанная с увеличением легочного сопротивления на уровне мышечных артерий и артериол.

Повышение сосудистого сопротивления является следствием анатомических и функциональных факторов, чаще всего имеет место их сочетание. Анатомические изменения (бронхообструкция, эмфизема легких) приводят к редукции сосудистого ложа, сужению прекапилляров, что вызывает повышение сосудистого легочного сопротивления и легочную гипертензию [13].

Важнейшими функциональными факторами развития ЛГ являются альвеолярная гипоксия и гипер-

капния. В ответ на альвеолярную гипоксию развивается, так называемый, альвеолярно-капиллярный рефлекс. Уменьшение парциального давления кислорода в альвеолах вызывает спазм легочных артериол и повышение легочного сосудистого сопротивления. Таким образом, предотвращается поступление насыщенной кислородом крови в большой круг кровообращения [17, 18]. В начале болезни легочная вазоконстрикция носит обратимый характер и может регрессировать при коррекции газовых расстройств на фоне лечения. Однако, по мере прогрессирования патологического процесса в легких, альвеолярно-капиллярный рефлекс утрачивает свое положительное значение из-за развития генерализованного спазма легочных артериол, что усугубляет легочную гипертензию, и при стойких нарушениях газового состава крови она трансформируется из лабильной в стабильную [4, 9, 15].

Кроме хронической гипоксии, наряду со структурными изменениями сосудов легких, на повышение легочного давления влияет и целый ряд других факторов: нарушение бронхиальной проходимости, повышение внутриальвеолярного и внутригрудного давления, полицитемия, изменения реологических свойств крови, нарушение метаболизма вазоактивных веществ в легких [4, 10, 18].

В настоящее время доказана связь между тканевой гипоксией и легочной вазоконстрикцией, обусловленной сосудосуживающим действием биологически активных веществ [10, 17]. В опытах на животных было установлено, что блокада синтеза оксида азота (NO), регулирующего сосудистый тонус, приводит к усилению гипоксической вазоконстрикции. Его синтез активируется при нарушениях кровотока и при воздействии ацетилхолина, брадикинина, гистамина и фактора агрегации тромбоцитов. Одновременно с NO, в ответ на воспаление, из эндотелиальных клеток освобождается простагландин и также участвует в расширении сосудов [8, 14, 19, 22].

У больных ХЛС, уже на ранних этапах формирования недостаточности кровообращения, наблюдается снижение концентрации натрийуретического фактора в плазме крови, в результате чего не происходит адекватной вазодилатации легочных сосудов и давление в малом круге кровообращения остается повышенным [10, 14].

Хорошо известно, что именно в кровеносных сосудах под влиянием ангиотензипревращающего фермента (АПФ) происходит превращение неактивного ангиотензина I в активный ангиотензин II, и именно локальные ренин-ангиотензиновые системы участвуют в регуляции сосудистого тонуса [1, 12]. Следует отметить, что АПФ одновременно участвует в инактивации NO в легких, что вызывает потерю легочными сосудами способности отвечать вазодилатацией на эндотелиозависимые субстанции [10].

Кроме того, ангиотензин II оказывает как прямое, так и опосредованное действие (через активацию симпатoadренальной системы) на миокард и сосуды, что вызывает повышение общего периферического сосудистого сопротивления и артериального давления [11, 21].

Некоторые авторы считают проблему легочной гипертонии во многом преувеличенной, так как она развивается только у части больных ХОБЛ, а выраженная ЛГ встречается не более, чем в 23 % случаев, в том числе и при наличии клинических признаков декомпенсации ХЛС. Повышение среднего давления в легочной артерии (СДЛА) возможно и у здоровых лиц при физической нагрузке и при дыхании гипоксическими смесями [20].

Состояние внутрисердечной гемодинамики на этапах формирования ХЛС

Неоднозначно отношение исследователей к функциональному состоянию левого желудочка у больных ХОБЛ. На ранних этапах ХЛС за счет тахикардии увеличивается работа левого желудочка (ЛЖ) и тип кровообращения соответствует гиперкинетическому. При увеличении нагрузки на правый желудочек отмечается снижение диастолической функции и сократительной способности миокарда, что приводит к уменьшению фракции изгнания ЛЖ и развитию гипокинетического типа гемодинамики [14].

Определенное влияние на функциональное состояние ЛЖ оказывает артериальная гипоксемия [6]. Однако есть мнение, что левожелудочковая недостаточность при ХЛС объясняется сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, ГБ).

При формировании ХЛС наблюдаются изменения миокарда в виде гипертрофии, дистрофии, атрофии и некроза кардиомиоцитов (преимущественно, правого желудочка сердца). Эти изменения обусловлены нарушениями соотношения микроциркуляции и функции кардиомиоцитов. Перегрузка миокарда давлением и объемом приводит к изменениям его функции и сопровождается процессами ремоделирования обоих желудочков.

Патоморфологические изменения в сердце при ХОБЛ и ЛГ характеризуются, в основном, 2-мя типами изменений. Для первого (гипертрофически-ги-

перпластического) типа характерна не столько дилатация, сколько гипертрофия правого желудочка сердца.

При втором типе перестройки имеет место сочетание миогенной дилатации ПЖ с гипертрофией миокарда и, реже, с расширением полости ЛЖ. В мышечных волокнах ПЖ преобладают атрофически-склеротические процессы. В правом предсердии и правом желудочке выражен фиброэластоз эндокарда. В левом желудочке мышечные волокна не изменены или преобладает их гипертрофия, а кардиосклероз имеет крупноочаговый характер и отмечается лишь при наличии сопутствующих заболеваний (артериальная гипертония, атеросклероз).

В сосудах легких также отмечаются два типа системных изменений. Для прекапиллярной (артериальной) гипертонии малого круга кровообращения характерен гипертрофически — гиперпластический тип перестройки сосудов, а при выраженном кардиопульмональном синдроме с легочно-сердечной недостаточностью преобладают процессы склерозирования и атрофии.

У больных ХОБЛ нередко развивается вторичная симптоматическая пульмогенная артериальная гипертония, связанная с состоянием бронхиальной системы [4]. К пульмогенной гипертонии следует относить случаи повышения системного АД на фоне обострения легочного процесса, сопровождающиеся значительными изменениями функции внешнего дыхания и снижением парциального давления кислорода в крови. О пульмогенном происхождении гипертонии свидетельствует связь дыхательных расстройств с уровнем альдостерона, кортикотропина, кортизола, участвующих в формировании сосудистого тонуса и артериального давления. Системная гипертония возникает обычно через 3-5 лет от начала легочного заболевания и характеризуется гиперкинетическим типом кровообращения. Различают две фазы пульмогенной гипертонии — лабильную и стабильную, а также бронхообструктивный и бронхоагноительные ее типы [4, 5].

Увеличение частоты возникновения системной артериальной гипертонии у больных ХОБЛ коррелирует с нарастанием легочной гипертонии, уровень которой тесно связан с парциальным давлением кислорода в крови и показателями ФВД. Наличие пульмогенной гипертонии приводит к более раннему развитию сердечной недостаточности и ее более тяжелому течению. В дальнейшем, при прогрессировании легочного заболевания и формировании ХЛС, особенно декомпенсированного, показатели системного артериального давления не достигают высоких цифр, а в ряде случаев наблюдается гипотония, особенно в ночные часы. Снижение АД носит систолодиастолический характер и сопровождается увеличением час-

тоты эпизодов ишемии миокарда и признаков нарушения церебрального кровообращения [5, 6].

Осложнениями ХОБЛ является не только формирование ХЛС, но и развитие сердечных аритмий, которые при длительной регистрации ЭКГ выявляются у 89-92% больных. Имеют место практически все виды нарушений сердечного ритма, нередко наблюдается сочетание нескольких их видов. Наиболее часто встречаются синусовая тахикардия, предсердная экстрасистолия, суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия, мерцание и трепетание предсердий. Реже – желудочковые нарушения ритма и нарушения проводимости. Не характерны для больных ХОБЛ сложные нарушения проводимости, и частота их встречаемости не превышает общепопуляционные [5].

Степень градации желудочковой экстрасистолии возрастает по мере декомпенсации сердечной недостаточности на фоне ухудшения легочной вентиляции и газового состава крови. Частота желудочковых нарушений ритма сердца у больных при декомпенсации ХЛС, сравнима с частотой возникновения их при острой коронарной патологии. Кроме того, при развитии и прогрессировании ХЛС, наряду с увеличением прогностически неблагоприятных нарушений ритма сердца, снижаются показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР), что позволяет прогнозировать развитие аритмогенных катастроф у этой группы больных. Прогностическая значимость показателей ВСР возрастает при наличии сердечной недостаточности [5].

Решение вопроса о причине развития нарушений ритма сердца является сложным. Трудно сказать однозначно, с чем связано их возникновение, или с сопутствующей ишемической болезнью сердца, или с имеющейся место гипоксией. Ясно одно, что наличие сердечных аритмий утяжеляет течение и ухудшает прогноз ХЛС у больных ХОБЛ.

Механизмы развития сердечной недостаточности у больных хроническим легочным сердцем.

Вопросы развития недостаточности кровообращения при ХЛС также являются дискуссионными. Ряд исследователей связывает возникновение правожелудочковой недостаточности у больного легочным сердцем с экстракардиальными причинами. Так, по мнению W. Mac Nee (1994) при хронической гипоксии и ацидозе усиливается секреция альдостерона надпочечниками, что приводит к увеличению реабсорбции натрия почками и происходит задержка жидкости. Углекислый газ вызывает периферическую вазодилатацию с последующей активацией ренин-ангиотензиновой системы, что сопровождается выработкой вазопрессина. Увеличение внеклеточного объема жидкости и легочная гипертензия приводят к расширению правого предсердия и высвобождению

предсердного натрийуретического пептида, который является основной защитой от отеков, но может быть подавлен ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) [1, 11].

Хроническая гиперактивация РААС является важнейшим фактором дисфункции эндотелия, проявляющаяся дисбалансом между продукцией эндотелием вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстриктивными, протромботическими, пролиферативными факторами – с другой [1, 2, 11, 12, 20].

Большинство авторов основным патогенетическим механизмом развития недостаточности кровообращения при ХОБЛ считают легочную гипертензию, приводящую к перегрузке правых отделов сердца [7, 9, 13, 14, 15, 20]. Основопологающим фактором при этом является обострение бронхолегочного воспаления, что ведет к своеобразному “гипертоническому кризу” в малом круге кровообращения [14]. На ранних стадиях формирования ХЛС возможно развитие гипертрофии правого желудочка и нарушение его диастолической функции, что является наиболее ранним диагностическим критерием развития сердечной недостаточности у больных ХЛС. При стабильно повышенном давлении в легочной артерии на фоне перегрузки объемом правого желудочка развивается его дилатация и начинает страдать систолическая функция сердца, что приводит к снижению ударного выброса. В случае выраженной гипоксической, токсико-аллергической дистрофии миокарда возможно и развитие дилатации ПЖ без его гипертрофии [7].

Таким образом, прогрессирующая дисфункция правой и левой половины сердца утяжеляет течение и прогноз ХЛС, приводя, со временем, к развитию легочно-сердечной недостаточности.

Терапевтические возможности лечения ХЛС

Несмотря на достигнутые за последние десятилетия очевидные успехи в терапии ХЛС, смертность больных остаётся высокой. При наличии развернутой клинической картины ХЛС двухлетняя выживаемость составляет 45% и продолжительность жизни больных, в среднем, колеблется от 1,3 до 3,8 лет. Поэтому поиск новых средств, позволяющих увеличить продолжительность жизни таких больных, продолжает оставаться актуальным.

Безусловно, терапия больных ХОБЛ, течение которых осложнилось развитием хронического легочного сердца, должна быть ранней, комплексной, рациональной, индивидуальной и многоэтапной [9, 13, 14]. Следует отметить, что крупномасштабные многоцентровые контролируемые исследования (на уровне доказательной медицины) по оценке эффективности различных методов и способов (включая лекарственные) лечения больных ХЛС не проводились.

Профилактические мероприятия должны быть направлены на соблюдение режима труда и отдыха. Необходимо полный отказ от курения (в том числе — и пассивного), по возможности избегание переохлаждения и профилактика острых респираторных вирусных инфекций, так как у многих больных ведущей причиной в развитии и прогрессировании ХЛС является инфекционно-воспалительный процесс, что требует назначения *антибактериальных средств* в период его обострения. Показано применение бронхолитической, муколитической и отхаркивающей терапии [7, 9, 13, 14]. Разумное ограничение физической активности показано больным с декомпенсированным ХЛС.

На всех этапах течения ХЛС патогенетическим средством является *оксигенотерапия*. Вследствие повышения парциального давления кислорода в альвеолах и увеличения его диффузии через альвеоларно-капиллярную мембрану достигается уменьшение гипоксемии, что нормализует легочную и системную гемодинамику, восстанавливает чувствительность рецепторов клеток к лекарственным веществам. Длительная оксигенотерапия должна назначаться как можно раньше с целью уменьшения газовых расстройств, снижения артериальной гипоксемии и предупреждения нарушений гемодинамики в малом круге кровообращения, что позволяет приостановить прогрессирование легочной гипертензии и ремоделирование легочных сосудов, повышает выживаемость и улучшает качество жизни больных, уменьшает количество эпизодов апноэ во сне [13, 20].

Наиболее перспективным и патогенетически обоснованным является лечение *оксидом азота*, так как он оказывает действие, аналогичное эндотелий-релаксирующему фактору [2, 22]. При курсовом ингаляционном применении NO у больных ХЛС наблюдается снижение давления в легочной артерии, повышение парциального давления кислорода в крови, уменьшение легочного сосудистого сопротивления [10, 13]. Однако нельзя забывать о токсическом влиянии NO на организм человека, что требует четкого его дозирования. Целесообразно проведение прогностических острых лекарственных проб с оксидом азота с целью выявления больных, у которых вазодилатирующая терапия будет наиболее эффективной [13].

Учитывая ведущее значение легочной гипертензии в развитии ХЛС, необходимо применение лекарственных средств, корригирующих гемодинамические расстройства. Однако резкое медикаментозное снижение легочной гипертензии может приводить к ухудшению газообменной функции легких и увеличению шунта венозной крови за счет усиления перфузии недостаточно вентилируемых участков легких. Поэтому ряд авторов рассматривает умеренную ле-

гочную гипертензию при ХОБЛ как компенсаторный механизм вентиляционно-перфузионной дисфункции [8].

Простагландины являются группой лекарственных препаратов, которые позволяют успешно снижать давление в легочной артерии при минимальном влиянии на системный кровоток. Ограничением к их применению является необходимость длительного внутривенного введения, так как простагландин E1 обладает коротким периодом полужизни [13].

Вопрос о целесообразности применения *сердечных гликозидов* в лечении больных ХЛС остается спорным. Считается, что сердечные гликозиды, обладая положительным инотропным действием, приводят к более полному опорожнению желудочков, увеличивают сердечный выброс. Однако у больных ХОБЛ с недостаточностью ПЖ, без сопутствующей патологии сердца, сердечные гликозиды существенно не улучшают показатели гемодинамики. На фоне приема сердечных гликозидов у больных ХЛС чаще встречаются симптомы дигиталисной интоксикации, возникают практически все виды аритмий и нарушений проводимости сердца. Следует отметить, что вентиляционные нарушения и артериальная гипоксемия способствуют развитию стойкой тахикардии, которая сохраняется и на фоне насыщающей дозы сердечных гликозидов. Следовательно, урежение ЧСС не может быть критерием эффективности применения сердечных гликозидов при декомпенсации легочного сердца, а их использование оправдано при развитии острой недостаточности левого желудочка [9].

Диуретические средства, показанные при наличии признаков застойной сердечной недостаточности, следует назначать осторожно из-за вероятности возникновения метаболического алкалоза, который усиливает дыхательную недостаточность за счет уменьшения стимулирующего действия CO₂ на дыхательный центр. Кроме того, диуретики способны вызывать сухость слизистой бронхов, снижать мукозный индекс легких и ухудшать реологические свойства крови.

В терапии сердечной недостаточности широко применяются *вазодилататоры* различных групп: венозного, артериального и смешанного действия [9, 13].

К препаратам венодилатирующего действия и, одновременно, донаторам NO, относятся *нитраты*. Как правило, во время однократных проб у больных ЛГ, нитраты снижают давление в легочной артерии, но при этом имеет место опасность усиления артериальной гипоксемии за счет увеличения кровотока через гиповентилируемые участки легочной ткани. Длительное применение нитратов у больных ХЛС не всегда оказывают влияние на давление в легочном стволе, вызывает уменьшение венозного воз-

врата к сердцу и легочного кровотока, что сопровождается снижением pO_2 крови [16]. С другой стороны, увеличение венозной емкости, уменьшение притока крови к сердцу и, следовательно, снижение преднагрузки ведет к улучшению насосной функции ПЖ. По данным В.П. Сильвестрова (1991), у больных ХОБЛ с легочной гипертензией без признаков сердечной недостаточности под влиянием нитратов возможно снижение ударного объема и фракции выброса, что, при наличии гипокинетического типа кровообращения, приводит к снижению СИ. Из сказанного следует, что рационально применять нитраты у больных ХЛС с гиперкинетическим типом гемодинамики и признаками недостаточности ПЖ.

Применение нитратов может усугублять имеющую место у больных ХЛС систоло-диастолическую гипотонию, более выраженную при декомпенсации кровообращения. Кроме того, нитраты вызывают венозную застой на периферии, что приводит к усилению отеков нижних конечностей у больных.

Антагонисты кальция вызывают дилатацию сосудов малого и большого круга кровообращения и, по экспериментальным данным, являются прямыми легочными вазодилататорами. Сокращение гладкой мускулатуры бронхов, секреторная активность слизистых желез бронхиального дерева зависят от проникновения кальция внутрь клетки по медленным кальциевым каналам. Однако убедительных данных, доказывающих прямое бронхорасширяющее действие антагонистов кальция, не получено. Оказывая положительное влияние на бронхоспазм, секрецию слизи, антагонисты кальция, по мнению одних авторов, незначительно влияют на давление в легочной артерии, а по мнению других — являются наиболее эффективными вазодилататорами [13]. При проведении острых лекарственных проб было показано, что антагонисты кальция расширяют легочные сосуды, если их начальный тонус повышен и не оказывают эффекта при изначально сниженном тоне. У части больных при их приеме возможно развитие нежелательного торможения легочной вазоконстрикторной реакции на гипоксию, на что указывает снижение pO_2 в артериальной крови. Тем не менее, антагонисты кальция являются одними из основных лекарственных средств, применяемых в лечении легочной гипертензии у больных ХОБЛ.

Исследованиями последних лет убедительно доказано, что ИАПФ значительно улучшают выживаемость и прогноз жизни у больных с застойной сердечной недостаточностью [1, 7, 8]. Однако препараты из группы ИАПФ только в последнее время стали находить применение в лечении больных ХЛС.

Уменьшение конверсии инертного ангиотензина I в фармакологически активный ангиотензин II приво-

дит к выраженному снижению тонуса артериол. Уменьшается ОПСС вследствие повышения содержания в организме кининов, эндотелиального релаксирующего фактора и простагландинов с вазодилатирующими свойствами. Замедляется деградация предсердно-натрийуретического фактора — мощного дегидратанта, улучшается почечная гемодинамика и снижается синтез альдостерона, что приводит к увеличению диуреза и натрийуреза. Сочетание этих механизмов приводит к гемодинамической разгрузке сердца. Положительное влияние оказывают ИАПФ и на показатели гемостаза [1, 11].

Результатом применения ИАПФ является снижение артериального и венозного тонуса, уменьшение венозного возврата крови к сердцу, снижение диастолического давления в лёгочной артерии, увеличение сердечного выброса. ИАПФ снижают давление в правом предсердии, оказывают противоаритмическое действие, что связано с улучшением функции сердца, увеличением содержания калия и магния в сыворотке крови, снижением концентрации норадреналина, что ведет к снижению тонуса симпатoadреналовой системы.

Важным вопросом является дозировка ИАПФ при ХЛС. Клинический опыт и литературные данные демонстрируют возможность эффективного применения преимущественно пролонгированных форм ИАПФ в минимальных терапевтических дозах [3, 7, 9].

Как любые лекарственные средства, ИАПФ имеют и ряд побочных действий. Развитие артериальной гипотонии после приёма первой дозы является наиболее часто наблюдаемым.

Ухудшение функции почек, задержка калия в организме, кашель следуют далее по частоте возникновения осложнений. Сухой кашель, не связанный с бронхоконстрикцией, не может быть абсолютным препятствием к назначению у больных ХЛС ингибиторов АПФ.

Наибольшая эффективность ИАПФ отмечается при гипокинетическом типе кровообращения, так как повышение ударного и минутного объемов, уменьшение системного и легочного сосудистого сопротивления приводит к улучшению и нормализации гемодинамики.

Помимо гемодинамического эффекта, отмечается положительное влияние ИАПФ на размеры камер сердца, процессы ремоделирования, толерантность к физическим нагрузкам и повышение продолжительности жизни больных сердечной недостаточностью.

Таким образом, лечение пациентов, страдающих ХЛС на фоне ХОБЛ, должно быть комплексным, направленным, прежде всего, на профилактику и лечение основного заболевания, на адекватное снижение давления в легочной артерии и уменьшение явлений

Литература

1. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю. и др. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента// *Consilium medicum*. 2001;2:61-65.
2. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Межд. мед. ж.* 2001;3: компьютерная версия.
3. Демикова О.В., Дегтярева С.А. Хроническое легочное сердце: применение ингибиторов АПФ// *Лечащий врач*. 2000;7:1-4.
4. Задионченко В.С., Волкова Н.В., Свиридов А.А. и др. Системная пульмоногенная и вторичная легочная артериальная гипертензия// *Российский кардиологический журнал*. 1997;6:28-37.
5. Задионченко В.С., Погонченкова И.В., Кузмичева Н.В. и др. Особенности суточного профиля артериального давления и ЭКГ у больных ХОЗЛ// *Российский кардиологический журнал*. 1999;3:4-7.
6. Задионченко В.С., Манцурова А.В., Свиридов А.А. и др. Безболевая ишемия миокарда у больных хроническими obstructивными заболеваниями легких и возможности ее лечения// *Российский кардиологический журнал*. 2000;1:66-72.
7. Задионченко В.С., Погонченкова И.В. Место ингибиторов АПФ в лечении хронического легочного сердца. В кн.: "Кардиология-2000", М., 2000;23-27.
8. Казанбиев Н.К. Современные подходы к диагностике и лечению хронического легочного сердца// *Кардиология*. 1995;5:40-43.
9. Моисеев В.С. Хроническое легочное сердце.//*Врач* 2001;11:20-22.
10. Невзорова В.А., Гельцер Б.И. Окись азота и гемоциркуляция легких// *Пульмонология* 1997;2:80-85.
11. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Патогенез и современная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности// *Сердечная недостаточность*. 2002;2:87-92.
12. Скворцов А.А., Челмакина С.М., Пожарская Н.И., Мареев В.Ю. Модулирование активности системы нейрогуморальной регуляции при хронической сердечной недостаточности// *Русск. мед. журнал*, 2000;8;2:87-93.
13. Чазова И.Е. Современные подходы к лечению хронического легочного сердца// *Рус. мед. журнал*. 2001;2: 83-86.
14. Яковлев В.А., Куренкова И.Г. Легочное сердце, - СПб., Медицинское информационное агентство. 1996;351.
15. Auger W. Pulmonary hypertension and cor pulmonale // *Curr. Opin. in Pulmonary Medicine* 1995;1:303-312.
16. Bando M., Ishii Y., Kitamura S., et al. Effect of Inhalation of Nitroglycerin on Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction 1998;1:63-70.
17. Chen H., Hu C., Wu C. Nitric Oxide in Systemic and Pulmonary // *Hypertension. J. Biomed. Science* 1997;4:5:244-248.
18. Fonay K., Zambo K., Radnai B. The effect of high blood viscosity, caused by secondary polycythemia, on pulmonary circulation and gas exchange in patients with chronic cor pulmonale//*Orv. hetil*. 1994;135:19:1017-1038.
19. Kouko H., Takashi M., Takashi F. et al. The role of Nitric Oxide in human pulmonary artery endothelial cell injury mediated by neutrophils // *Intern. Arch. Aller. Immunol.* 1997;114:4:336-342.
20. Morice A.N. Clinical pulmonary hypertension// 1995 London P279
21. Naftilan A. Role of tissue renin-angiotensin in vascular remodeling and smooth muscle cell growth // *Curr. Op. Nephrol. Hypertens.* 1994;3:218-227.
22. Truog W., Norberg M. Effect of Inhaled Nitric Oxide in Endotelin-1-Induced Pulmonary Hypertension// *Biol. Neon.* 1998;73;4:246-253.

Поступила 2/04-2003

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВЕЛОЭРГОМЕТРИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК В РЕЖИМЕ СВОБОДНОГО ВЫБОРА ПАРАМЕТРОВ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С АРИТМИЯМИ

Ефремушкин Г.Г., Трухина Е.А.

Алтайский государственный медицинский университет, санаторий “Барнаульский”, Барнаул

Резюме

Целью исследования было изучение влияния физических нагрузок в режиме “свободного выбора” на динамику нарушений сердечного ритма, его вариабельности и показатели ишемии миокарда у больных инфарктом миокарда (ИМ) на санаторном этапе реабилитации. Обследовано 75 больных, поступивших в санаторий на долечивание на 19-38 день после острого ИМ, которые были разделены на две группы: основную, в которой больные в процессе физической реабилитации использовали велотренировки со свободным выбором параметров нагрузки; сравнения - в которой велотренировки в лечении не использовались. Всем больным осуществлялась программа физической реабилитации: дозированная ходьба, подъем по лестнице, лечебная физкультура. При поступлении в санаторий и при выписке больным проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ в течение 24 часов. Отметили, что включение велотренировок со свободным выбором параметров нагрузки в санаторный реабилитационный комплекс способствует восстановлению вегетативного баланса в организме больных и повышает активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, оказывая протективное влияние и повышая электрическую стабильность миокарда. Установлено, что велотренировки со свободным выбором нагрузки оказывают антиаритмическое воздействие, снижают число потенциально опасных желудочковых экстрасистол высоких градаций, уменьшают ишемию миокарда.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, реабилитация, велотренировки, нарушение ритма, холтеровское мониторирование.

Проблема индивидуального подхода к реабилитации больных инфарктом миокарда (ИМ) остается актуальной в современной кардиологии в связи с высоким удельным весом ИМ в общей смертности и инвалидизации населения. Аритмии занимают одно из первых мест среди предвестников неблагоприятного прогноза после перенесенного ИМ. Связь между желудочковыми экстрасистолами высоких градаций и наступлением внезапной смерти подтверждается у людей, перенесших ИМ [4]. Выявлена зависимость частоты возникновения опасных аритмий и повышением активности симпатического, либо угнетением парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [2, 12]. Одной из непосредственных причин возникновения фатальных желудочковых аритмий в условиях электрической нестабильности миокарда является повышенный тонус симпатической нервной системы [9, 11].

Одним из основных принципов в системе реабилитации больных, перенесших ИМ, является физическая реабилитация, в том числе — проведение курса физических тренировок [1, 6]. Физические тренировки способствуют повышению электрической стабильности миокарда сердца в условиях гипоксии, уменьшают вероятность развития фибрилляции миокарда [5], ускоряют восстановление физиологическо-

го симпато-вагусного взаимодействия, как это было выявлено у постинфарктных пациентов [8, 10].

До настоящего времени не решены многие вопросы применения физических тренировок у больных ИМ с нарушениями сердечного ритма (НСР). Поэтому представляет интерес изучение динамики параметров ЭКГ и состояния вегетативной нервной регуляции в процессе физической реабилитации у больных ИМ.

Цель нашего исследования — изучение влияния физических нагрузок, проводимых в режиме свободного их выбора, на динамику НРС, показатели ишемии миокарда и вариабельность сердечного ритма (ВСР) у больных, перенесших ИМ, на санаторном этапе реабилитации.

Материалы и методы

Обследовано 75 больных, перенесших ИМ, на санаторном этапе реабилитации, поступивших на долечивание на 19-й-38-й дни от его развития. Все больные — мужчины в возрасте от 33 до 61 года (средний возраст — $50,9 \pm 1,2$). Крупноочаговым ИМ был у 66 (88%) человек, мелкоочаговым — у 9 (12%). Больных с нижним ИМ было 21(41%), с задним — 17(33%), с передним — 6 (12%), с боковым — 7(14%).

Все больные были разделены на 2 группы: 1-я (ос-

Таблица 1

Динамика изменений сегмента ST у больных ИМ в процессе санаторного этапа реабилитации

Показатели смещения сегмента ST	1 группа (n = 51)	2 группа (n = 24)
Количество смещений (число)	0,6± 0,09 0,3± 0,05 *	0,4± 0,09 0,4±0,1
Продолжительность смещений (мин)	3,7± 0,8 2,4± 0,6	2,0± 0,9 1,7±0,7
Суммарное значение интеграла смещения (мкВ × мин)	564± 158 375± 101	332± 193 316± 122

Примечание: числитель – при поступлении, знаменатель – при выписке из санатория; * различие достоверно по сравнению со значением в числителе ($p < 0,05$).

новная – 51 пациент), которой назначали индивидуальные велотренировки (ВТ) со свободным выбором параметров нагрузки (СВН); 2-я (группа сравнения – 24 пациента), в лечении которой ВТ не использовались. ВТ проводились в режиме СВН [3] под контролем АД и ЧСС 5-6 раз в неделю, 10-15 раз на курс лечения, длительностью 5-30 мин. В процессе лечения использовали и другие компоненты физической реабилитации: дозированную ходьбу, подъемы по лестнице, лечебную физкультуру. По длительности реабилитационных мероприятий и клинико-функциональным показателям группы больных были сопоставимы между собой.

Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) в течение 24 часов всем больным проводили дважды: первое исследование – при поступлении в санаторий, второе – через 2-3 недели (при выписке). Исследование проводили в динамике на фоне медикаментозной терапии ИМ. Использовали кардиомониторный комплекс “Кардиотехника-4000” (ИНКАРТ, Санкт-Петербург) с регистрацией в трех отведениях. Характер желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) оценивали по классификации В. Lown и М. Wolf (1971). При анализе сегмента ST оценивали смещение уровня сег-

мента ST с отклонением от среднесуточного на 1 мм и более в соответствующем отведении, количество и продолжительность таких эпизодов. Фиксировали суммарное значение интеграла смещения ST (площадь ишемии) за весь период мониторинга.

При исследовании ВСП определяли временные показатели: SDNN – среднеквадратичное отклонение последовательных интервалов RR, RMSSD – стандартное (среднеквадратичное) отклонение разности последовательных интервалов RR, pNN50 – процент последовательных интервалов RR, разность между которыми превышает 50 мс. Вычисляли спектральные показатели ВСП: LF – мощность спектра с частотой 0,05-0,15 Гц, HF – мощность спектра с частотой 0,16-0,4 Гц, LF/HF – соотношение низко- и высокочастотных компонентов, показатель баланса симпатической и парасимпатической части ВСП.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием стандартных методов вариационной статистики. Полученные результаты представлены в таблицах в виде среднего арифметического \pm погрешность последнего ($M \pm m$).

Результаты

По данным ХМ ЭКГ, количество желудочковых экстрасистол (ЖЭ) за сутки у разных больных колебалось от 1 до 5129. Поэтому, в зависимости от частоты ЖЭ, пациенты 1-й группы были разделены на 2 подгруппы: 1А – с частотой ЖЭ >100 / 24 часа (16 человек), 1В – с частотой ЖЭ <100 / 24 часа (35 человек).

После курса ВТ в 1 группе снизилось как общее количество ЖЭ, так и частота выявления ЖЭ высоких градаций (рис.1). Средняя частота одиночной ЖЭ уменьшилась на 54,7% (с 392 ± 138 до 177 ± 59 в сутки), парной ЖЭ – на 60% (с $6,5 \pm 3,6$ до $2,6 \pm 1,3$ в сутки). Наиболее значимая положительная динамика наблюдалась в подгруппе 1А: средняя частота одиночной ЖЭ достоверно ($p < 0,05$) уменьшилась на 56,1% (с 1221 ± 337 до 536 ± 159 в сутки),

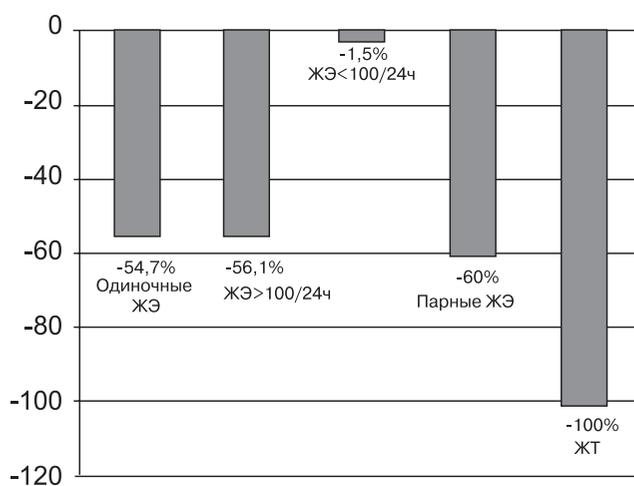


Рис. 1. Изменение числа желудочковых экстрасистол (ЖЭ) у больных основной группы после курса велотренировок (%)

средняя частота парной ЖЭ — на 61,6% (с $19,8 \pm 11,2$ до $7,6 \pm 4,2$ в сутки), уменьшилось количество эпизодов желудочкового ускоренного ритма на 20%, исчезли эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) у 3-х больных. В подгруппе 1В значимой динамики не наблюдалось: при первичном обследовании средняя частота одиночной ЖЭ составила $13,5 \pm 3,3$ в сутки, после курса ВТ — $13,4 \pm 3,4$ в сутки, частота парной ЖЭ уменьшилась на 33,4% (с $0,3 \pm 0,1$ до $0,2 \pm 0,1$ в сутки).

Уменьшение числа ЖЭ произошло в основном за счет НРС, возникавших днем, во время физической активности пациентов. Количество ЖЭ, выявленных днем, уменьшилось на 58,8% (с 308 ± 111 до 126 ± 42 в сутки), ночью — на 35,7% (с 84 ± 29 до $54,3 \pm 20$ в сутки).

Во 2-й группе больных в конце лечения (при выписке) средняя частота одиночной ЖЭ уменьшилась на 8,8% (с $113,2 \pm 70,5$ до $103,3 \pm 41,4$ в сутки), а доля сложных форм ЖЭ не изменилась.

Число наджелудочковых экстрасистол (НЭ) за сутки у разных больных колебалось от 1 до 6964, поэтому пациенты 1-й группы были разделены на 2 подгруппы: 1А — с частотой НЭ $>100 / 24$ часа (13 человек), 1В — с частотой НЭ $<100 / 24$ часа (38 человек), рис. 2. После курса ВТ средняя частота одиночной НЭ в 1-й группе уменьшилась на 36,2% (с 309 ± 170 до 97 ± 98 в сутки), количество эпизодов пароксизмальной наджелудочковой тахикардии (ПНТ) уменьшилось на 60% (с $0,33 \pm 0,14$ до $0,13 \pm 0,07$ в сутки). Незначительно увеличилось количество парной НЭ и групповой НЭ (на 12% и 11%, соответственно). В подгруппе 1А средняя частота одиночной НЭ уменьшилась на 37,6% (с 1165 ± 634 до 727 ± 359 в сутки), в то время как в подгруппе 1В наблюдалась тенденция к увеличению числа НЭ.

Во 2-й группе при выписке наблюдалось увеличение средней частоты одиночной НЭ на 20,5% (с $32,1 \pm 10,1$ до $38,7 \pm 13,3$ в сутки), а количество сложных форм НЭ не изменилось. Из полученных данных видно, что динамика НЭ характеризовалась нестабильностью, но эти изменения не были статистически достоверными ($p > 0,05$).

При анализе изменений сегмента ST диагностически значимое смещение ST было выявлено у 17 (33%) пациентов 1 группы. Из них бессимптомные ишемические изменения ST наблюдались у 8 (47%) человек, болевые — у 5 (29%), по смешанному типу (болевые и безболевые) — у 4 (24%). К моменту выписки число пациентов с эпизодами ишемии миокарда составляло 14 (27%) человек: с болевой ишемией — 3 (21%), безболевой — 9 (64%), болевой и безболевой —

Таблица 2
Динамика временных и спектральных показателей ВСП у больных ИМ, выполнявших и не выполнявших нагрузки со свободным выбором в процессе санаторного этапа реабилитации

Показатель ВСП	1А подгруппа (n=16)	1В подгруппа (n=35)	2 группа (n=24)
SDNN (ms)	$46,3 \pm 2,4$ $47,5 \pm 1,7$	$52,5 \pm 2,1$ $53,6 \pm 2,6$	$48,7 \pm 3,0$ $49,6 \pm 2,7$
PNN50 (%)	$4,2 \pm 1,1$ $4,8 \pm 0,9$	$8,2 \pm 1,3$ $10,1 \pm 1,5$	$7,6 \pm 1,2$ $7,7 \pm 1,4$
RMSSD (ms)	$22,4 \pm 3,2$ $26,8 \pm 3,1$	$25,5 \pm 1,7$ $26,1 \pm 1,9$	$24,5 \pm 1,8$ $26,4 \pm 2,6$
LF (ms ²)	$330,0 \pm 47,3$ $352,0 \pm 44,0$	$363,6 \pm 32,9$ $370,6 \pm 32,7$	$343,5 \pm 46,6$ $362,9 \pm 56,6$
HF (ms ²)	$84,1 \pm 19,4$ $112,5 \pm 23,6$	$102,7 \pm 14,1$ $103,1 \pm 11,5$	$88,5 \pm 11,7$ $114,2 \pm 22,0$
LF/HF	$3,9 \pm 1,1$ $3,0 \pm 0,9$	$3,5 \pm 0,9$ $3,5 \pm 0,8$	$3,2 \pm 1,1$ $3,7 \pm 1,2$
LF (nu)	$79,6 \pm 1,0$ $71,5 \pm 3,0^*$	$76,7 \pm 1,0$ $76,0 \pm 0,9$	$76,8 \pm 1,3$ $75,2 \pm 1,7$
HF (nu)	$19,7 \pm 1,7$ $21,4 \pm 1,9$	$21,2 \pm 1,0$ $21,2 \pm 0,9$	$21,3 \pm 1,3$ $22,3 \pm 1,2$

Примечание: числитель — при поступлении, знаменатель — при выписке из санатория;

* — различие достоверно по сравнению со значением в числителе, ($p < 0,05$).

2 (15%). Общее количество эпизодов ишемии уменьшилось с 27 до 14. При этом количество эпизодов ишемии, возникающих без предшествующего увеличения ЧСС (вызываемых увеличением нагрузки на миокард и потребности его в кислороде), снизилось с 13 до 8 (в 1,6 раза) с существенным увеличением ЧСС (зависящих от нарушения коронарного кровотока) с 14 до 6 (в 2,3 раза).

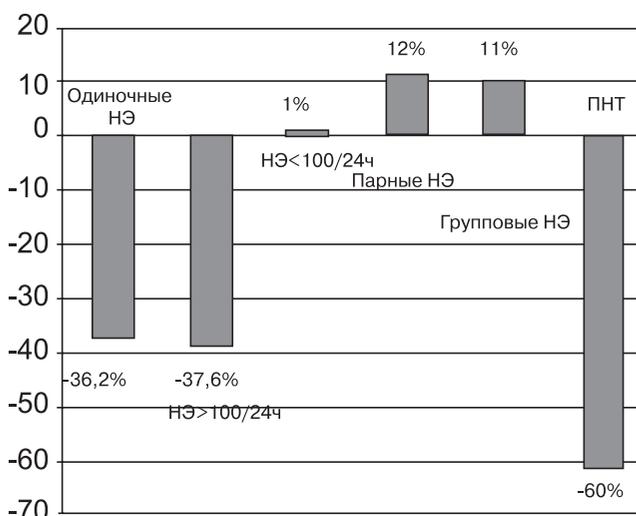


Рис. 2. Изменение числа наджелудочковых экстрасистол (НЭ) у больных основной группы после курса велотренировок (%)

В 1-й группе, одновременно с уменьшением количества экстрасистол и снижением градаций ЖЭ, наблюдалось снижение показателей, характеризующих болевую и “немую” ишемию миокарда (табл. 1). Число смещений сегмента ST достоверно ($p < 0,05$) уменьшилось на 50% (с $0,6 \pm 0,09$ до $0,3 \pm 0,05$ за сутки), как и продолжительность смещений ST на 35,2% (с $3,7 \pm 0,8$ до $2,4 \pm 0,6$ мин за сутки), $p > 0,05$. Суммарное значение интеграла смещения ST (площадь ишемических смещений ST) уменьшилось на 33,4% (с 564 ± 158 до 375 ± 101 мкВ \times мин за сутки). Пороговая ЧСС существенно увеличилась с $83,6 \pm 5,4$ до $87,5 \pm 4,3$ уд/мин. Во 2-й группе количество смещений сегмента ST осталось прежним, продолжительность смещения ST уменьшилась с $2,0 \pm 0,9$ до $1,7 \pm 0,7$ за сутки, суммарное значение интеграла смещения ST — с 332 ± 193 до 316 ± 122 мкВ \times мин за сутки. Пороговая ЧСС существенно не изменилась.

В обеих группах больных при первичном обследовании было выявлено снижение временных показателей ВСР (табл. 2), что свидетельствует о сниженном тоне парасимпатической нервной системы и преобладании симпатической активности. Наиболее низкие значения временных показателей ВСР ($SDNN = 46,3 \pm 2,4$ мс, $RMSSD = 22,4 \pm 3,27$ мс, $rNN50 = 4,2 \pm 1,1\%$) наблюдались у больных 1А подгруппы, имеющих ЖЭ высоких градаций. Если судить по величине $SDNN$, оценивающей ВСР в целом, то в 1А подгруппе показатель $SDNN$ был < 50 мс, что характерно для выраженного снижения ВСР [7]. Поэтому 1А подгруппу можно расценивать как группу высокого риска в отношении аритмических осложнений и внезапной сердечной смерти. Полученные данные подтверждают мнение исследователей, что вагусное влияние оказывает протективное действие, а симпатическое провоцирует электрическую нестабильность миокарда у больных ИБС [2, 7, 12].

После курса реабилитации у больных 1 группы отмечалась более выраженная тенденция к норма-

лизации временных показателей ВСР по сравнению с пациентами 2-й группы. После курса ВТ в 1-й группе произошло увеличение $SDNN$ с $50,7 \pm 1,6$ до $51,8 \pm 1,8$ мс, $RMSSD$ — с $24,6 \pm 1,6$ до $26,3 \pm 1,6$ мс, $rNN50$ — с $7,02 \pm 1,03$ до $8,34 \pm 1,1\%$.

При спектральном анализе ВСР были выявлены низкие величины спектральных компонент LF и HF. При расчете LF и HF в нормализованных единицах наблюдалась повышенная мощность спектра на низких частотах (LF) и пониженная — на высоких частотах (HF), что указывает на смещение симпатико-вагусного баланса в сторону доминирования симпатического и снижения парасимпатического тонуса. При оценке изменения спектральных показателей ВСР (LF, HF, LF/HF) после курса реабилитации в обеих группах происходило увеличение HF компонента спектра мощности, снижение LF компонента и линейное уменьшение LF/HF соотношения. Данные изменения были более выражены в 1-й группе, чем во 2-й, но они не были достоверными.

Выводы

1. Велотренировки в режиме свободного выбора нагрузки оказывают антиаритмическое влияние, приводят к снижению числа потенциально опасных ЖЭ высоких градаций, уменьшают ЭКГ-признаки ишемии миокарда.

2. Включение ВТ со СВН в комплекс реабилитации больных ИМ способствует восстановлению вегетативного баланса их сердечно-сосудистой системы, повышает активность парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы, что может оказывать протективное действие и повышать электрическую стабильность миокарда.

3. Реабилитация больных ИМ с нарушениями сердечного ритма на санаторном этапе может быть дополнена тренировками на велоэргометре в режиме свободного выбора параметров нагрузки, которые потенцируют положительное влияние комплекса методов санаторной реабилитации.

Литература

1. Алкперов Э.З. Ранние физические тренировки в восстановительном лечении больных острым инфарктом миокарда// Кардиология 1999.-№11 С.59-61.
2. Коркушко О.В., Писарук А.В., Лишневецкая В.Ю. Возрастные и патологические изменения суточной вариабельности сердечного ритма// Вестник аритмологии -1999.-№14-С.30-33.
3. Куликов В.П., Ефремушкин Г.Г., Аксенов А.В. и др. Эффективность физических тренировок в режиме свободного выбора нагрузки у здоровых людей и больных инфарктом миокарда// Кардиология -1991-№7-С.14-16.
4. Курбанов Р.Д., Киякбаев Г.К., Абдуллаев Т.А. и др. Динамика желудочковой аритмии в течение первого года после инфаркта миокарда и ее значение для прогноза жизни больных // Кардиология. -1997.-№11 С.36-40.
5. Люсов В.А., Савчук В.И., Горбаченков А.А. и др. Клинико-экспериментальные данные к обоснованию применения физических тренировок у больных ИБС с целью профилактики нарушений ритма// Кардиология.- 1988.- №11-С. 98-100.
6. Люсов В.А. Инфаркт миокарда. Актовая речь на заседании Ученого совета Российского государственного медицинского университета, посвященного 100-летию юбилею П.Е. Лукомского// Кардиология 1999.-№ 9/ -С.8-12.
7. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца// М. -1998.-С.73-78.
8. Furlan R., Piazza D. et al. Early and late effects of exercise and athletic training on neural mechanisms controlling heart rate//Cardiovasc. Res. -1993.- 27-С.482-488.
9. Odemuyiwa O., Malik M., Farreii T., BashirY. et al. Comparison of

- the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction// Am. J. Cardiol.- 1991.- №68- C.434-439.
10. La Povere M.T., Mortara A. et al. Autonomic nervous system adaptation to short-term exercise Training// Chest. -1992-101-C.299-303.
11. Podrid P.J., Fuchs T., Candinas R. Role of the sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmia. // Circulation.- 1990 - V. 82 -N.8 -P. 1103-1113.
12. Zuanetti G., Latini R., Neilson J.M. et al. Heart rate variability in patients with ventricular arrhythmias//J. Am. Coll. Cardiol.- 1991.-№17/-C.604-612.

Abstract

The aim of the study was to evaluate the influence of physical stress in the "free selection mode" on the dynamics of heart rhythm disturbances, its variability and myocardial ischemia parameters in patients with myocardial infarction (MI) on the stage of rehabilitation in special facilities. 75 patients admitted to the facility for rehabilitation treatment on days 19-38 following acute MI have been studied, divided into 2 groups: the basic one, with patients using veloergometry training with the mode of free selection of stress parameters; and the comparison group using no veloergometry training in treatment. All patients underwent physical rehabilitation programme, dose-adjusted walking, climbing stairs, physical training. Upon admission and at the discharge from the facility patients underwent 24-hours Holter ECG monitoring.

The inclusion of veloergometry training with the mode of free selection of stress parameters in the special facilities rehabilitation complex promotes restoration of vegetative balance and increases activity of parasympathetic autonomous nervous system, exerting protective action and increasing myocardial electrical stability. veloergometry training with the mode of free selection of stress parameters have been established to exert antiarrhythmic influence, decrease the prevalence of potentially hazardous high grade ventricular premature beats, decrease myocardial ischemia.

Keywords: myocardial infarction, rehabilitation, veloergometry training, rhythm disturbances, Holter monitoring.

Поступила 30/05-2003

МИКОПЛАЗМЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ И ИНФАРКТ МИОКАРДА

Арлеевский И. П., Чернова О.А., Ганеева Л.А., Сафин И.Н., Чернов В.М.
РФ, Казань, КГМА, КИББ КазНЦ РАН

Резюме

В статье приведены результаты исследований клинических особенностей острого инфаркта миокарда у пациентов с микоплазменными инфекциями и обсуждаются особенности развития заболевания, а также возможные механизмы индукции атерогенеза при персистенции микоплазм.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, атерогенез, микоплазмы

В течение нескольких последних десятилетий проводилось изучение роли инфекционных возбудителей в развитии атеросклероза (АС).

В начале 70-х годов XX столетия в ходе экспериментальных и клинических исследований была обнаружена патогенетическая связь развития АС и инфицирования организма различными вирусами: Коксаки, простого герпеса 1-го или 2-го типа, Эпштейна-Барра, Марека, а также цитомегаловирусом. В последнее время эти данные были подтверждены в исследованиях, выполненных с использованием современных технологий [8]. В связи с этим, было выдвинуто предположение о возможном участии персистирующих инфекций как в развитии АС вообще, так и в обострениях коронарной болезни сердца, в частности. В качестве вероятных возбудителей стали рассматриваться и бактерии: *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* [10, 12], а также микоплазмы (М) [1, 2].

В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что персистирующие микоплазменные инфекции могут сопровождаться хроническим окислительным стрессом, увеличением проницаемости сосудистой стенки, нарушением микроциркуляции, тромбообразованием. Дисфункция эндотелия, фагоцитов, увеличение уровня фибриногена, факторов свертывания крови, наблюдаемые при ряде персистирующих инфекций [5, 12], — характерные последствия персистенции М у восприимчивых индивидуумов [2, 9].

Целью наших исследований является выяснение механизмов влияния микоплазменных инфекций на развитие ОИМ, а также молекулярных основ индукции атерогенеза при персистенции М. Задачей настоящей работы было определение особенностей биохимических и клинических реакций у больных с ОИМ при персистенции микоплазменной инфекции.

Протокол, методы исследования и статистической обработки представлены в предшествующих публикациях [1, 2]. В них также приведены предварительные результаты наших наблюдений, проведенных на группе больных из 42 человек. К настоящему времени этот этап работы завершен полностью и мы хотели бы представить полученные данные.

Результаты

Обследовано 76 больных с ОИМ в возрасте от 25 до 75 лет. Контрольную группу составили 40 практически здоровых лиц в возрасте от 30 до 50 лет. В результате применения ДНК-гибридизации и ПЦР, в качестве диагностических методов для выявления микоплазм, было установлено, что в контрольной группе инфицирование микоплазмами составило 5%, тогда как среди больных в опытной группе — 52% ($p < 0,05$). Такой высокий уровень инфицированности больных ОИМ микоплазмами может свидетельствовать, с одной стороны, о наличии у них иммунных и, вероятно, генетических особенностей, определяющих присутствие оппортунистических инфекций, а с другой, — о возможном участии этих инфекционных агентов в генезе заболевания.

Опытная группа была разделена на две подгруппы: инфицированных М (МИ) и неинфицированных М (МНИ). Обе подгруппы были однородными по возрасту, полу, величине и локализации ОИМ, а также по характеру проводимой терапии.

В обеих группах у больных были выявлены антитела к ряду возбудителей (табл. 1). В группе МИ чаще обнаруживаются антитела к ЦМВ, токсоплазме и краснухе. При этом среди обследованных нами больных с ОИМ не были выявлены пациенты, в тестируемых препаратах которых отсутствовали микоплазмы и/или антитела к ряду других инфекционных агентов (хламидиям, ЦМВ, токсоплазмам, краснухе). Это может быть связано с распространенностью молчащих, латентных (в том числе, рецидивирующих) инфекций смешанного типа, а также суперинфицирования, обычно сопровождающих персистенцию микоплазм [4].

В табл. 2 представлены результаты различных иммунологических и биохимических исследований в группе наблюдения. В группе МИ достоверно выше уровень IgG ($p < 0,05$), более высок уровень IgM, ЦИК, вдвое чаще обнаруживаются больные с воспалительной патологией урогенитальной системы (31,8% против 15%). В этой же группе достоверно ниже уровень цинка ($p < 0,05$) и достоверно выше уровень стронция ($p < 0,01$). Увеличение содержания

стронция в крови пациентов с персистенцией М отмечалось и в других исследованиях. Это обстоятельство может быть связано с нарушением кальциевого обмена вследствие изменения структуры соответствующих клеточных рецепторов и преимущественной акцепцией стронция. Известно, что ионы стронция близки по физико-химическим свойствам ионам кальция и, обладая большей скоростью обмена, могут конкурировать с этим макроэлементом за сайты связи. При этом установлено, что стронций стимулирует образование тромбосана тромбоцитами человека и, таким образом, способствует активации гемокоагуляционного каскада (ГКК).

У больных в группе МИ обнаружена меньшая продолжительность АЧТВ ($p < 0,05$) и более высокий уровень фибриногена, что может свидетельствовать о склонности к тромбофилии. Этот факт нельзя объяснить использованием антикоагулянтной терапии, поскольку она была однотипной в обеих группах. Кроме того, следует отметить, что укорочение АЧТВ выявлено и у лиц, инфицированных М, не получавших антикоагулянты. Этот показатель является неспецифичным маркером нарушения системы гемостаза, часто развивающимся у пациентов с персистенцией М [9].

У больных группы МИ обнаружен достоверно более низкий уровень триглицеридов. Этот феномен может быть связан с уникальностью ограниченного метаболизма М, активным вмешательством этих бактерий в обмен жирных кислот и фосфолипидов клеток инфицированного организма посредством специфичных ферментов и транспортных систем, определяющих акцепцию триацилглицеролов [9, 13].

В табл. 3 отражены особенности течения ОИМ у пациентов, инфицированных и неинфицированных микоплазмами. При этом учитывались наиболее частые осложнения заболевания. Полученные данные свидетельствуют о тенденции к более "мягкому" течению заболевания в группе МИ (возможное объяснение этому факту предложено ниже).

Нами были выполнены также электронно-микроскопические исследования биоптатов атеросклеротических бляшек

Таблица 1

Частота выявления антител к ряду патогенных микроорганизмов в исследуемых группах

Антитела	Контрольная группа (n=40)	Группа больных с инфарктом миокарда, неинфицированных микоплазмами (n=20)	Группа больных с инфарктом миокарда, инфицированных микоплазмами (n=22)
Антитела к цитомегаловирусу	12,5%	27,3%	38,5%
Антитела к токсоплазме	не обнаружены	13,6%	26,9%
Антитела к краснухе	2,5%	9,1%	15,4%
Антитела к хламидиям	не обнаружены	4,6%	3,8%

Таблица 2

Сравнение исследуемых параметров у больных инфицированных и неинфицированных микоплазмами

Параметры	Контрольная группа (n=40)	Больные с ОИМ ($M \pm m$)	
		инфицированные микоплазмами (n=54)	неинфицированные микоплазмами (n = 22)
ЦИК (опт. ед.)	0,017±0,003	0,049±0,0038	0,036±0,0058
IgG (мг/мл)	4,28±1,3	7,08±1,38 *	4,28±1,30
IgA (мг/мл)	1,58±0,3	1,41±0,32	1,60±0,35
IgM (мг/мл)	1,12±0,22	1,28±0,29	1,16±0,27
Стронций крови (мкг/мл)	0,140±0,07	0,240±0,019 **	0,160±0,014
Цинк крови (мкг/мл)	0,470±0,021	0,557±0,020	0,630±0,027 *
Медь крови (мкг/мл)	0,650±0,032	0,697±0,048	0,710±0,051
Железо крови (мкг/мл)	1,21±0,104	1,108±0,106	1,33±0,18
АЧТВ (сек.)	34,6±1,2	24,3±3,0	41,8±11,2 *
АТ-Ш (%)	100±1,87	60,8±3,68	68,8±5,33
СН50-комплемента (%)	59,4±1,9	38,4±5,59	41,1±8,92
С3 – комплемент (мг/мл)	0,829±0,4	0,950±0,21	0,963±0,2
Эритроциты (10^{12} /л)	4,5±0,092	4,56±0,087	4,67±0,14
Гемоглобин (г/л)	140,0±1,35	140,7±2,94	143,8±3,54
СОЭ (мм/ч)	9,0±1,84	12,5±1,82	8,47±1,97
Сахар (ммоль/л)	5,5±0,5	6,67±0,42	5,85±0,45
Триглицериды (ммоль/л)	1,8±0,28	2,31±0,24	7,18±1,02**
Холестерин (ммоль/л)	5,5±0,3	5,46±0,21	5,54±0,4
В-липопротеиды (г/л)	5,6±0,38	8,47±0,46	8,61±0,59
Альфа2-мкг (мкг/мл)	1,39±0,04	2,60±0,11	2,31±0,21
Фибриноген (г/л)	3,3±1,0	5,02±1,54	3,11±0,25
Протромбиновый индекс (%)	98,0±3,87	87,3±4,16	86,3±3,62

Примечание: звездочками отмечены статистически достоверные значения * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

Таблица 3

Осложнения острого инфаркта миокарда

Осложнения	Вся группа (n-76)		Инфицированные микоплазмами (n-54)		Неинфицированные микоплазмами (n-22)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Кардиогенный шок	3	3,95	3	5,56	0	0
Отек легких	5	6,58	4	7,40	1	4,54
Желудочковая тахикардия	8	10,52	4	7,40	4	18,18
Фибрилляция желудочков	4	5,26	2	3,70	2	9,09
Фибрилляция предсердий	3	3,95	2	3,70	1	4,54
Нарушение АВ проводимости	7	9,21	3	5,56	4	18,18
Дисфункция синусового узла	1	1,32	1	1,85	0	0
Ранняя постинфарктная стенокардия	4	5,26	2	3,70	2	9,09
Летальность	3	3,95	2	3,70	1	4,54

(АСБ), полученных при эндартерэктомии для выявления М. Исследование десяти биоптатов бляшек с участками эндотелия позволило выявить признаки МИ в 30% проб. В клетках эндотелия среди ворсинок на внешней мембране эндотелиоцитов (ЭЦ), в цитоплазме макрофагов (МФ), локализованных в субэндотелиальном слое, выявлены образования размером 0,2-0,6 мкм, структура которых соответствует клеткам М (рис. 1). Для строгого доказательства принадлежности этих структур микоплазмам еще потребуются дополнительные исследования. Однако результаты, представленные в данной работе, а также полученные ранее, свидетельствуют, что персистенция М может быть неслучайным образом связана с атерогенезом.

Обсуждение

Микоплазмы являются самыми малыми из ныне известных прокариот, способных к самовоспроизведению. В самом названии класса Mollicutes, к которому принадлежат эти бактерии (mollis – мягкий, cutes – кожа) отражена характерная черта М – отсутствие ригидной клеточной стенки. М можно определить как условно-патогенные микроорганизмы. Они обладают вирулентностью, так как способны проникать в ткани макроорганизма, размножаться в них и образовывать неспецифичные токсические вещества, оказывающие болезнетворное воздействие при снижении резистентности макроорганизма. Эти бактерии могут переноситься и аутогенно, и горизонтально, и вертикально, вызывая, соответственно, эндогенные и экзогенные латентные инфекции. По локализации, инфекционные процессы, вызываемые М, могут быть как очаговыми, так и генерализованными, а по клиническим проявлениям – скрытыми или бессимптомными. Для этих инфекций характерны рецидивы. Как правило, микоплазмозы являются персистирующими (упорными) инфекциями. При этом часто микоплазменные инфекции входят в состав смешанных инфекций. По отношению к другим микроорганизмам, инфекционным агентам, М выступают обычно

как синергенты и могут способствовать развитию суперинфекций [9, 13].

Клиническое благополучие, наступающее после активной антибиотикотерапии, как правило, не сопровождается элиминацией возбудителя и обычно связано с переходом инфекции в “дремлющее” состояние, трансформацией М в “некультивируемые формы”, так что обнаружить их классическими методами клинической диагностики (микробиологическим высевом или серологическими тестами) часто невозможно. Выявить микроорганизмы в подобных случаях возможно лишь с помощью молекулярно-генетических методов, связанных с использованием ДНК-гибридизации и ПЦР, а также электронной микроскопии [9, 13].

У человека обнаружено 16 видов М [4]. Для всех исследованных М характерно длительное, часто пожизненное, сохранение в организме хозяина (персистенция), способность преодолевать иммунный контроль и, таким образом, не вызывать выраженных повреждений тканей, связанных с иммунореактивностью макроорганизма. Однако при некоторых условиях М могут переходить к массовому размножению и вызывать патологические процессы в организме хозяина, главным образом – при ослаблении его иммунного статуса [4]. Нейтральные, а иногда даже мутуалистические взаимодействия М с организмом хозяина могут становиться антагонистическими при смене хозяина или при изменении условий его обитания. В этой связи М инфекции относят к оппортунистическим инфекциям. Персистенция М инфекции в организме человека может быть пожизненной, а основным депо персистирующих М и постоянным источником эндогенной реинфекции – костный мозг. При этом в организме человека и животных М могут активировать вирусы, вызывать аутоиммунные заболевания и иммунодефицит [4]. Именно изучение влияния М на иммунную систему человека и высших животных внесло существенный вклад в понимание некоторых механизмов развития персистирующей ин-

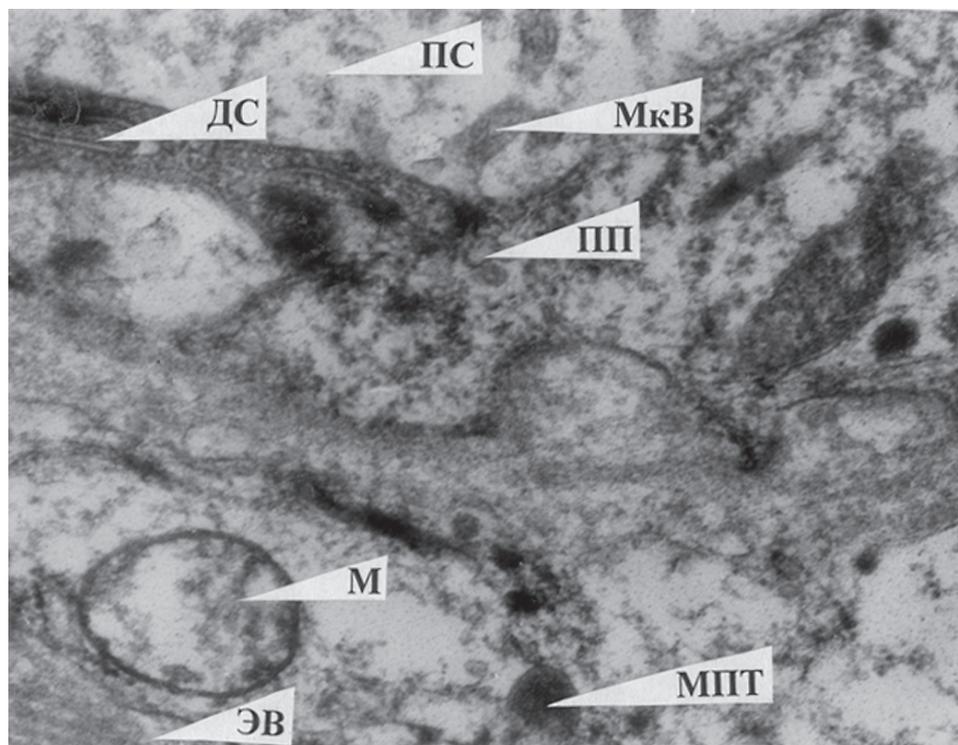


Рис. 1. Трансмиссивная электронная микроскопия биоптатов атеросклеротических бляшек пациентов с персистенцией микоплазм ($\times 33000$). ПС – просвет сосуда; МкВ – микроворсинки; ПП – пиноцитозные пузырьки; М – митохондрии; ДС – десмосома в месте контакта с эндотелиальной клеткой; МПТ – микоплазмоподобные тела; ЭВ – эластиновые волокна

фекции и степени патогенности М для человека [4, 13]. Результаты этих исследований в значительной мере способствовали тому, что в общих представлениях о феноменологии инфекционных процессов, которые в течение всего XX века основывались на парадигме микробного патогенеза, определенной в постулатах Коха, наметились изменения [11]. Исследователи столкнулись с фактами, свидетельствующими, что клиническое выражение инфекционных процессов в значительной степени зависит не от инфекционного агента как такового, а от особенностей иммунореактивности организма хозяина.

Предполагается, что в патогенезе атеросклероза и ИБС существенную роль могут играть как системное, так и локальное воспаления [8, 12]. Повреждение эндотелия сосудов обуславливает пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК), синтезирующих коллаген, что определяет формирование АСБ. В интима артерий присутствуют дендритные клетки, способные к процессингу и презентации Т-клеткам чужеродных антигенов, в качестве которых могут выступать антигены паразита, измененные антигены собственных клеток организма хозяина, окисленные липопротеины низкой плотности. В этой связи иммунореактивность Т-клеточного звена в отношении антигенпрезентирующих клеток может определять атерогенез. Предполагается, что судьба АСБ в значительной мере зависит от баланса субпопуляций активированных

Т-клеток (Th1, Th2) и, соответственно, синтезируемых ими цитокинов [8]. Так, активные воспалительные процессы в интима артерии, индуцируемые цитокинами Th1 клеток, способствуют разрушению и уменьшению биосинтеза коллагена ГМК, что предрасполагает к разрыву покрышки АСБ, тромбообразованию и клиническому проявлению осложнений атеросклероза [8].

Персистенция М может быть пусковым механизмом как формирования, так и дестабилизации АСБ. Воспалительные реакции в АСБ могут быть индуцированы М через иммунологические механизмы, в том числе при непосредственном воздействии метаболитов М на стенку сосудов [4, 9]. Установлено, что, попадая в респираторный или урогенитальный тракт, М могут диссеминировать далее по тканям и органам и индуцировать воспалительные реакции инфицированных сайтов [13].

Ограниченный метаболизм М обуславливает зависимость этих бактерий от клеток высших организмов. М не способны к биосинтезу фосфолипидов (ФЛ), аминокислот и предшественников нуклеиновых кислот *de novo* [13]. Эти соединения М извлекают из окружающей среды, — в частности, от инфицированных ими клеток высших эукариот, нарушая метаболизм и структурно-функциональные свойства последних. Тесный контакт М с поверхностью инфицированных клеток может переходить в слияние мемб-

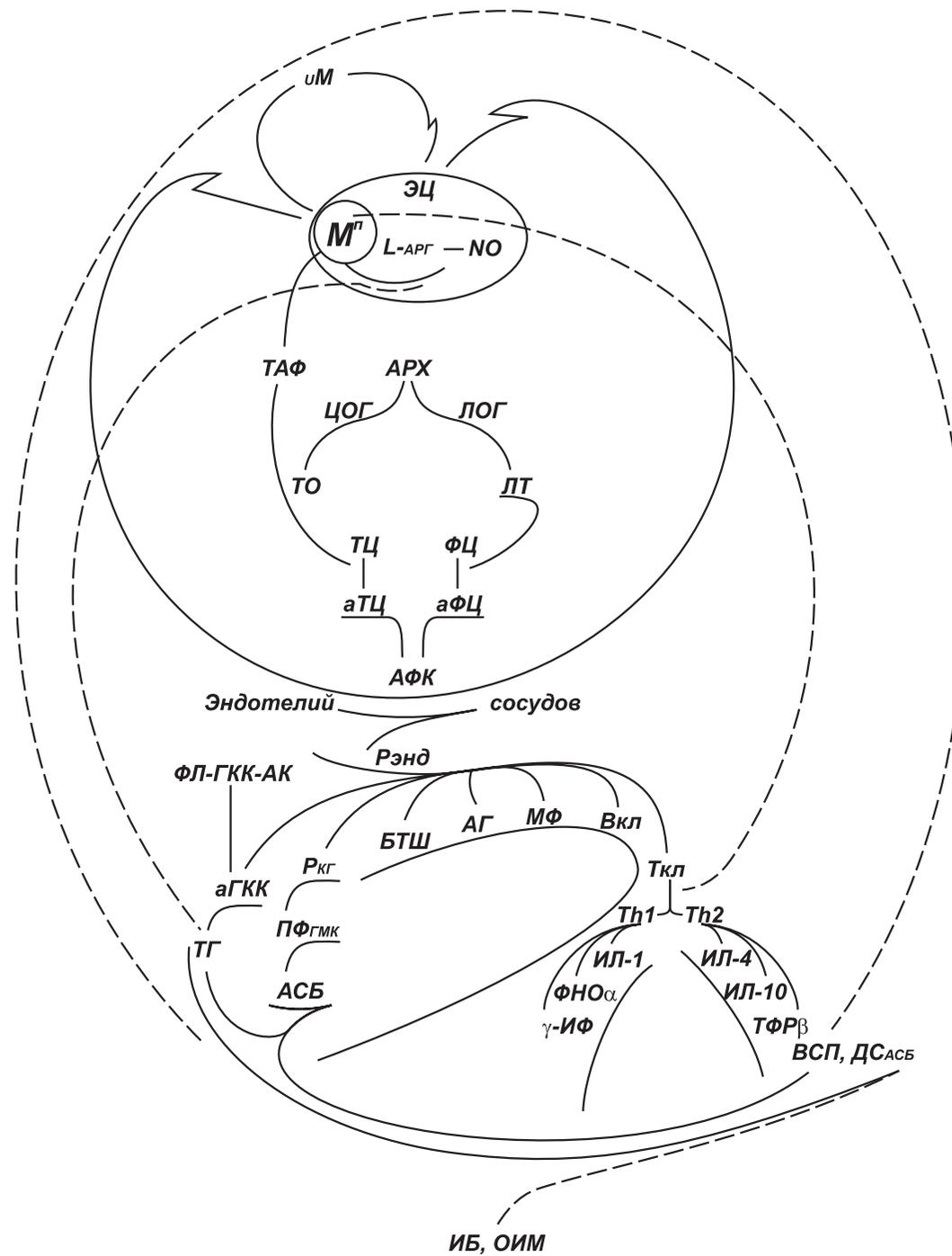


Рис. 2. Схема возможного каскада реакций, определяющих атерогенез при персистенции микоплазм.

ЭЦ – эндотелициты; М^р – персистирующие микоплазмы: фенотипы микоплазм, в отношении ОПАГД которых иммунная система толерантна; иМ – иммунореактивные микоплазмы: фенотипы микоплазм (возникающие вследствие мутагенеза, в том числе индуцированного активными формами кислорода), в отношении ОПАГД которых иммунная система не толерантна; L-арг – L-аргинин; NO – окись азота; ТАФ – тромбоцитактивирующий фактор; АРХ – арахидоновая кислота; ЦОГ – циклоксигеназа; ЛОГ – липоксигеназа; ТО – тромбоксаны; ЛТ – лейкотриены; ТЦ / аТЦ – тромбоциты / активированные тромбоциты; ФЦ / аФЦ – фагоциты / активированные фагоциты; АФК – активные формы кислорода; Рэнд – разрушение эндотелия; ГКК / аГКК – гемокоагуляционный каскад / активация гемокоагуляционного каскада; ФЛ – фибринолиз; АК - антикоагуляция; АГ – измененные антигены собственных клеток тканей организма, индуцирующие иммунореактивность; БТШ – белки теплового шока; РКГ – разрушение коллагена; ПФГМК – пролиферация гладкомышечных клеток; АСБ – атеросклеротическая бляшка; ТГ – тромбогенез; МФ – макрофаги; Вкл – В клетки; Ткл / Th1, Th2 – Т клетки (CD4+) и субпопуляции (Th1 и Th2), продуцирующие, соответственно, провоспалительные (в том числе ИЛ-1, ФНО(, (ИФ) и противовоспалительные (в том числе ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР() цитокины; ВСП, ДСАСБ – воспаление, дестабилизация атеросклеротической бляшки; ИБ, ОИМ – ишемическая болезнь, острый инфаркт миокарда;

Линии → и ← соответствуют реакциям активации или ингибции соответствующих процессов, а → и ← — возможным воздействиям на процессы.

ран. При этом М могут находиться вне или внутри клеток тканей хозяина, но всегда в тесной связи с наружной мембраной клетки. В связи с этим, М называют “мембранными паразитами” [4, 9, 13,]. Именно это обстоятельство, вероятно, в значительной мере определяет особенности патологических последствий при инфицировании М различных клеток тканей млекопитающих, в том числе эндотелиоцитов (ЭЦ).

Так, вмешательство М в ФЛ обмен клеточной мембраны ЭЦ приводит к нарушению асимметрии клеточной мембраны, потере атромбогенности поверхности клеток и, соответственно, активации ГКК [9]. Утилизация М L-аргинина в клетках эндотелия вызывает угнетение биосинтеза NO вследствие конкурентного уничтожения субстрата NO-синтазы. Угнетение биосинтеза NO, в свою очередь, может приводить к адгезии тромбоцитов (ТЦ) [6] и формированию АСБ [8]. Наличие у М собственных фосфолипаз, а также фермента карнитинпальмитоилтрансферазы II не только определяет запуск каскада реакций метаболизации арахидоновой кислоты, но и образование тромбоцитарноактивирующих факторов [9], что также стимулирует миграцию ТЦ и фагоцитов (ФЦ) к эндотелию, кооперацию ТЦ, ФЦ и ЭЦ и высвобождение ряда медиаторов, в том числе активных форм кислорода (АФК), разрушающих эндотелий по механизмам, известным для инфекционных процессов [3].

Будучи неспособными к синтезу аминокислот de novo, М могут использовать коллаген АСБ, а также подэндотелиального слоя в качестве источника необходимых им аминокислот. У некоторых М обнаружены поверхностные антигены с участками, гомологичными доменам интегрин, что позволяет этим бактериям конкурировать с интегрином за фибронектин, связанный с коллагеном [13]. Таким образом, персистенция М может обуславливать хроническое повреждение эндотелия кровеносных сосудов и, соответственно, процессы тромбоза и атерогенеза по механизмам, биохимические и иммунные основы которых представлены в обзорах [3, 4, 5, 6, 8, 9].

Помимо реакций, связанных с распознаванием антигенов микроорганизмов, атерогенез может быть обусловлен и аутоиммунными процессами [8], которые также могут развиваться вследствие персистенции микроорганизмов [4]. Так, предполагается, что аутоиммунный патогенез атеросклероза — “плата” за иммунореактивность в отношении микробных белков теплового шока (БТШ), имеющих высокую степень гомологии с БТШ человека. В случае М, наряду с БТШ, развитие аутоиммунных реакций может быть обусловлено и наличием у М генов и белков, не характерных для прокариот, но присутствующих в клетках у млекопитающих, в том числе — у человека (например, пре-В усиливающий фактор, карнитинпальмитоилтрансфераза II, последовательности основных

поверхностных антигенных детерминант (ОПАГД), гомологичные доменам фибронектина, а также иммуноглобулинов, и некоторые другие) [4, 9, 13]. При этом особенности взаимодействия М с клетками хозяина — “мембранный паразитизм” определяют возможность конформационных изменений поверхностных антигенных структур инфицированной клетки и, соответственно, реактивность Т-клеточного звена иммунитета в отношении модифицированных антигенов клеток собственного организма [4, 13].

Как свидетельствуют многочисленные сообщения последних лет, выраженность неспецифических патологических процессов при различных персистирующих инфекциях у человека и животных в значительной степени зависит от особенности образования и метаболизации АФК в инфицированных клетках организма хозяина [11]. При этом летальность в случае инфекций может быть связана не с видом или множественностью инфекционных агентов, а с уровнем образования ксантиновой оксидазой клеток человека супероксиданиона (O_2^-), который у разных индивидуумов при одном и том же инфекционном заболевании может возрастать в 100-600 раз. Японские исследователи обнаружили, что даже в случае элиминации возбудителей у некоторых индивидуумов гиперпродукция O_2^- может продолжаться, обеспечивая значительные повреждения тканей. Такие реакции называют “инфекционная болезнь в отсутствие инфекционного агента” [11]. Ответные реакции инфицированных организмов в значительной мере зависят от активации NO-синтазы, генерирующей молекулы NO, которые, реагируя с O_2^- , образуют высокотоксичный продукт, — пероксинитрит ($ONOO^-$), обуславливающий нитрацию тканей и окисление компонентов клеток инфицированного организма. При этом в результате инфекций может возникать и активный мутагенез у инфекционных агентов, т.е. реактивность сигнальных систем, обеспечивающих образование АФК в отношении патогенных микроорганизмов, способствует также и генетической изменчивости микроорганизмов [11]. М, имеющие ферменты для усвоения и аргинина, и глюкозы [13], способны не только уничтожать субстрат NO-синтазы, но и переключаться в разных условиях на использование в качестве основного источника энергии то глюкозы, то аргинина, меняя, соответственно, спектр генерируемых ими АФК. При этом некоторые виды М могут аннулировать эффект NO-синтазной сигнальной системы, высвобождая значительные количества диоксида углерода, детоксицирующего $ONOO^-$, что может способствовать подавлению экспрессии патологических изменений и, соответственно, “более мягкому течению заболевания” [9, 11], обнаруженного и в наших исследованиях.

М — условно-патогенные микроорганизмы. Пред-

полагается, что эволюция М ориентирована на симбиоз [13]. Косвенным свидетельством того может быть обнаруженный нами [9] в системе *in vitro* (а позднее — сотрудниками лаборатории патологии Института Вооруженных Сил США в системе *in vivo*) тропизм М к короткому плечу 6-й хромосомы человека, — сайтам главного комплекса гистосовместимости.

Развитие микоплазменных инфекций является индикатором дисстресса организма [9]. При этом чувствительность организма к М обуславливается его иммуногенетическими особенностями [4, 9]. Генетическая детерминация реактивности специфичных и неспецифичных звеньев иммунной системы хозяина (включая особенности регуляции баланса популяций Th1:Th2, функциональной активности иммуноцитов, супероксид-генерирующей и NO-синтазной систем), а также уникальность паразита, способного ускользать от иммунного распознавания хозяина (вследствие генетически детерминированной высокочастотной реорганизации генов ОПАГД) и модулировать реактивность сигнальных сетей хозяина, могут обуславливать разную степень патологии сосудистой системы, так что парадигма микробного патогенеза, основывающаяся на постулатах Коха-Пастера, может быть при персистенции микоплазм также недействительной, как и в случае ряда других персистирующих инфекций, вовлеченных в атерогенез [11]. В этой связи, для оценки прогноза развития заболеваний в слу-

чае персистенции М наряду со специфичными молекулярно-генетическими диагностикумами для выявления микроорганизмов, необходимы и тест-системы для определения особенностей реактивности в конкретной системе “паразит-хозяин”.

Предполагаемая схема атерогенеза (рис. 2) при персистенции микоплазм укладывается в известные представления о патогенезе АС и ИБС с позиций гипотезы “ответа” сосудистой стенки на повреждение эндотелия, в том числе вследствие окислительного стресса [3, 5, 6]. В этой связи, значительный интерес представляют механизмы защиты М от воздействия окислительного стресса, которые до сих пор не идентифицированы. В клетках М не обнаружены известные для других бактерий гены антиоксидантной защиты [13]. Это позволяет предполагать, что М, аналогично некоторым персистирующим в организме человека бактериям, могут использовать нетрадиционные способы защиты от окислительного стресса [9]. Выявление механизмов быстрого реагирования на окислительный стресс и регуляции стрессорного ответа у М имеет как фундаментальное, так и прикладное значение. Расшифровка этих механизмов, возможно, позволит определить молекулярные основы регуляции взаимоотношений в системе “паразит-хозяин” и разработать подходы к решению проблемы подавления персистирующих инфекций, провоцирующих атерогенез.

Литература

1. Арлеевский И.П., Ганеева Л.А., Сафин И.Н., Чернова О.А., Чернов В.М. Персистирующая микоплазменная инфекция как фактор риска развития острого инфаркта миокарда // Кардиология. 2001, 41(3): 45-46.
2. Арлеевский И.П., Чернова О.А., Ганеева Л.А., Сафин И.Н., Чернов В.М. Роль микоплазменных инфекций в развитии острого инфаркта миокарда: факты и предположения // Российский кардиологический журнал. 2000, N 4: 28-31.
3. Белова Л.А. Биохимия процессов воспаления и поражения сосудов. Роль нейтрофилов // Биохимия. 1997, 62(6): 659-668.
4. Борхсениус С.Н., Чернова О.А., Чернов В.М. Взаимодействие микоплазм с иммунной системой животных и человека // Цитология. 2001, 43(3): 219-243.
5. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань: Фэн. 2000, 367 с.
6. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Сафина А.Ф. Механизмы развития окислительного стресса при ишемическом и реперфузионном повреждении миокарда // Успехи совр. биол. 1997. 117(3): 362-373.
7. Пампу С.Ю., Быстревская В.Б., Смирнов В.Н., Мелник Дж.Л. и соавт. Сверххранний антиген цитомегаловируса в клетках различных слоев аорты человека // Кардиология. 2000, 40(7): 27-35.
8. Покровская Е.В. Атеросклероз и иммунная система (по материалам семинара Европейского общества атеросклероза) // Кардиология. 2001, 41(10): 69-79.
9. Чернова О.А. Биохимические и молекулярно-генетические аспекты персистенции микоплазм у человека // Успехи биол. химии. 1999, 39: 103-140.
10. Chiu B., Viira E., Tucker W., Fong I.W. Chlamydia pneumoniae, cytomegalovirus, and herpes simplex virus in atherosclerosis of the carotid artery // Circulation. 1997, 96: 2144-2148.
11. Maeda H. Paradigm shift in microbial pathogenesis: an alternative to the Koch-Pasteur paradigm on the new millennium // 13th Intern. IOM Congress. 2000. Abstracts. p. 35. Fukuoka, Japan.
12. Mattila K.J., Valtonen V.V., Nieminen M.S., Asikainen S. Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, myocardial infarction, and stroke // Clin. Infect. Dis. 1998, 26: 719-734.
13. Razin S., Yogeve D., Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas // In: Microbiol. Molec. Biol. Rev. 1998, 64:1094-1156.

Abstract

The article contains results of studies of clinical features of acute myocardial infarction in patients with *Mycoplasma* spp. infections; discussions of peculiarities in the development of the disease, as wells as possible mechanisms of atherogenesis induction in *Mycoplasma* spp. persistence.

Keywords: myocardial infarction, *Mycoplasma* spp.

Поступила 22/05-2002

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Булашова О.В., Абдрахманова А.И.

Казанский государственный медицинский университет. Межрегиональный клинико-диагностический центр, Казань

Резюме

Проведен скрининг хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС). Применено эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) для выявления возможных вариантов дисфункции миокарда левого желудочка. Выбрана группа пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка (ДДЛЖ). После тщательного клинического обследования, включающего нагрузочные тесты, диагноз ХСН выставлен у 85,9% пациентов. Сделана попытка определения наиболее значимых в диагностическом плане доплерографических показателей ЭхоКГ, характеризующих функцию расслабления ЛЖ при различных ФК ХСН у больных ИБС. Таким образом, наличие нормальной сократительной функции миокарда левого желудочка, по-видимому, не исключает наличие у больных, с продолжительным течением ИБС, ХСН. Протокол обследования больных должен включать определение диастолической функции ЛЖ и последующее проведение тестов с физической нагрузкой для окончательного решения вопроса о наличии ХСН.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, скрининг хронической сердечной недостаточности, информативные методы диагностики.

В связи с высоким уровнем распространенности, инвалидизации и смертности населения, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) привлекает к себе повышенное внимание терапевтов и кардиологов. Увеличение удельного веса лиц пожилого возраста в большинстве цивилизованных стран также предполагает рост ХСН [2]. Хроническая сердечная недостаточность часто вызвана снижением сократительной способности миокарда левого желудочка (ЛЖ) [8]. Однако в последние годы накоплены сведения о том, что симптомы ХСН наблюдаются и у пациентов с нормальной систолической функцией ЛЖ [1]. В большинстве этих случаев причиной патологии является диастолическая дисфункция ЛЖ (ДДЛЖ) [3]. ДДЛЖ чаще обнаруживается у пациентов старших возрастных групп, которые более чувствительны к факторам, обуславливающим диастолические расстройства — таким, как тахикардия, гипертензия, ишемия. Кроме того, с возрастом увеличивается масса миокарда и ухудшаются его эластические свойства [6]. Диастолическая сердечная недостаточность встречается значительно реже, чем диастолическая дисфункция и наблюдается, в среднем, у 30% больных ХСН. К сожалению, исследование ДДЛЖ еще не стало обязательной процедурой для диагностики сердечной недостаточности, что во многом связано с отсутствием проверенных и точных методов ее оценки, в том числе — доплеровских [13]. Тем не менее, уже сейчас не вызывает сомнения, что именно расстройство расслабления миокарда ответственно за тяжесть

декомпенсации сердечной деятельности и выраженность клинических проявлений ХСН [7, 11].

Так как у многих больных симптомы хронической сердечной недостаточности в начальных ее стадиях выражены незначительно, то подтвердить предположение о наличии патологии и выявить возможные причинные факторы можно лишь с помощью инструментальных методов диагностики. Современное эхокардиографическое исследование относится к основным методам диагностики сердечной недостаточности, так как позволяет определить дисфункцию сердечной мышцы и причину её развития. Важным компонентом ЭхоКГ является исследование в доплеровском режиме, позволяющее оценить диастолическую функцию миокарда ЛЖ [10]. Взаимосвязь нарушений диастолического наполнения левого желудочка, клинических проявлений сердечной недостаточности и функционального класса ХСН в настоящее время является предметом углубленных исследований. Отмечено, что корреляция функционального класса ХСН с показателями ДДЛЖ существенно выше, чем с параметрами систолической функции и, в частности, с фракцией выброса левого желудочка [1].

При определении ДДЛЖ особое внимание обращается на характеристику трансмитральных потоков и кровотока в легочных венах. Каждому функциональному классу ХСН типичны свои особенности спектра трансмитрального диастолического потока (ТМДП), определяемого при ЭхоКГ. По мере развития ХСН, характеристика ТМДП претерпевает эво-

Показатели ДДЛЖ (M±m)

Показатель	Исследуемая группа (n=76)	Нормальные показатели
Диастолический размер полости левого желудочка (см)	5,09±0,01	5,25±0,35
Конечно-диастолический объем левого желудочка (мл)	91,8 ±3,02	105,00±35,00
Максимальный объем левого предсердия (мл)	56,0 ±3,02	25,5±11,5
V_E (см/с)	60,3 ±3,7	79±26
V_A (см/с)	80,3 ±3,4	48±22
V_E/V_A	0,74 ±0,02*	1,7±0,6
T_{dec} (мс)	243,0 ±10,2*	184±24
IVRT (мс)	108,8 ±3,6*	100
S/D	1,5±0,06*	1,0±0,3
Z (см/с)	31,12 ±0,58	< 35

Примечание: * — $p < 0.05$;

люционные изменения от “нормального” типа через “гипертрофический” и “псевдонормальный” до “рестриктивного” [13].

Особый интерес вызывает группа пациентов с начальными проявлениями ХСН (I-II ФК NYHA), у которых клинические признаки заболевания выражены в незначительной степени, при проведении доплеровского исследования выявляется нарушение диастолического наполнения ЛЖ, более верифицированным диагнозом ХСН становится после проведения тестов с физическими нагрузками. Количество больных с бессимптомной хронической сердечной недостаточностью не менее, чем в 4 раза превышает число пациентов с клинически выраженными симптомами ХСН [9,12]. По результатам большинства популяционных исследований, основной причиной развития ХСН является ИБС [5].

Цель исследования — раннее выявление ХСН у больных с продолжительным течением ИБС; определение значимости параметров ДДЛЖ у больных ХСН на фоне ИБС в зависимости от ФК ХСН.

Материалы и методы

В условиях амбулаторного диагностического центра обследовано 76 пациентов обоего пола с ранее установленным диагнозом ИБС с длительностью заболевания $8,3 \pm 1,7$ лет. Из них больных со стенокардией напряжения I-III ФК в сочетании с постинфарктным кардиосклерозом — 28 (36,8 %), со стенокардией напряжения I-III ФК — 36 (48,7%) и нарушениями ритма по типу экстрасистолии — 12 (14,5%). Средний возраст больных — $55,5 \pm 1,2$ лет.

Критериями исключения из исследования были: сочетание ИБС с гипертонической болезнью (ГБ), ожирением IIБ — III степени, хроническими obstructивными заболеваниями легких.

Таблица 1

ЭхоКГ, в том числе импульсная доплерэхокардиография, проводились на аппарате HP SONOS — 5500. Измерялись параметры, характеризующие систолическую и диастолическую функцию миокарда левого желудочка: конечный систолический размер левого желудочка (КСР), конечный диастолический размер и объем левого желудочка (КДР и КДО), объем левого предсердия, фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ), скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка (V_E), скорость позднего диастолического наполнения (V_A), отношение V_E/V_A , время замедления потока быстрого наполнения (T_{dec}), время изоволюмического расслабления (IVRT), пиковые скорости антероградной и ретроградной диастолической волны (S и D), пиковая скорость диастолической ретроградной волны (Z), соотношение S/D. Не вошли в группу наблюдения больные с митральной регургитацией более II степени, аортальной регургитацией выше II степени, тахикардией с ЧСС более 100 ударов в минуту, мерцательной аритмией, митральным стенозом.

Для подтверждения ХСН приводился тщательный клинический осмотр и тесты с физической нагрузкой: тредмил по протоколу Nauguton (продолжительность 3 минуты, постоянная скорость 3 км/ч, с изменением угла наклона беговой дорожки), велоэргометрия на аппарате Cardiovit CS- 200 фирмы SCHILLER, либо 6-минутный тест ходьбы (6МТ).

При обработке результатов использовались стандартные методы статистики (Excel 97). Для оценки достоверности различий использовали критерий t Стьюдента для парных измерений и показатель достоверности p. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

При проведении ЭхоКГ-исследования не были обнаружены отклонения от нормальных показателей систолической и диастолической функций у 38 (50%) пациентов. У оставшихся больных были выявлены те или нарушения функции миокарда левого желудочка: нарушение диастолической функции — у 26 пациентов (34,2%), у 9 (1,2%) — нарушение систолической функции левого желудочка, у 3 (0,4%) — сочетание нарушения систолической и диастолической функций ЛЖ. При этом снижение фракции выброса (ФВ) менее 50% отмечалось исключительно у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда.

При анализе ЭхоКГ критериев у пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ при сохраненной ФВ (>50%), по сравнению с нормальными данными, выявлено: уменьшение V_E/V_A ($p < 0,05$), удлинение T_{dec} ($p < 0,05$) и IVRT ($p < 0,05$), увеличение S/D ($p < 0,05$). Нормативы взяты из работ Х. Фейгенбаума и Н.А. Ма-

Таблица 2

Показатели ДДЛЖ в зависимости от ФК ХСН у больных ИБС (M±m)

Показатели	1	2	3
	Контроль	ФК I	ФК II
Конечный диастолический размер полости левого желудочка (см)	5,25±0,35	5,09±0,19	5,15±0,22
Конечно-диастолический объем левого желудочка (мл)	105,00±35,00	97,57±3,51	89,63±3,49*
Максимальный объем левого предсердия (мл)	25,5±11,5	51,00±3,39	61,81±3,86*
V _E (см/с)	79±26	66,66±4,16	59,66±5,68
V _A (см/с)	48±22	84,00±3,02#	80,77±5,32
V _E /V _A	1,7±0,6	0,79±0,03#	0,73±0,03#
T _{dec.} (мс)	184±24	216,00±19,02#	254,44±14,00*
IVRT (мс)	100	100,00±5,67	110,00±5,10#
S/D	1,0±0,3	1,52±0,06	1,65±0,17#*
Z (см/с)	< 35	30,00±0,38	33,25±0,26

Примечание:

сравнение данных ХСН ФК I и II - * - p < 0,05;

сравнение с контрольными значениями - # - p < 0,05

тура [7, 13]. Наиболее значимые эхокардиографические параметры этих пациентов представлены в табл. 1.

Исходя из полученных критериев доплеровского исследования, у всех больных был определен гипертрофический тип ДДЛЖ. Больные с выявленной ДДЛЖ, были повторно осмотрены врачом -кардиологом для уточнения клинических жалоб, характерных для ХСН: одышки, сердцебиения, повышенной утомляемости, ограничения физической активности, избыточного содержания жидкости в организме. При сборе жалоб основными были проявления, указанные в шкале Ю.Н. Беленкова и В.Ю. Мареева [4], без арифметической оценки жалоб.

В результате у 10 (43%) больных выявлено не менее 3 клинических симптомов, характеризующих ХСН. В большинстве случаев ими были диспноэ, повышенная утомляемость, ограничение физической активности, избыточное содержание жидкости в организме. Для определения функционального класса ХСН вид физической нагрузки подбирался индивидуально с учётом состояния пациента от наиболее хорошо переносимого 6 -минутного теста ходьбы до тредмил-теста или велоэргометрии.

У 20 (79%) пациентов при наличии ДДЛЖ выставлен диагноз ХСН, по тяжести течения у 7 (30,4%) пациентов — ФК I, у 12 (51,2%) — ХСН ФК II и у 1 (4,3%) — ХСН ФК III. У 6 (21%) пациентов, несмотря на наличие диастолической дисфункции ЛЖ, хроническая сердечная недостаточность не определялась.

Эхокардиографические критерии диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с ИБС, осложнённой сердечной недостаточностью, имели характерные отличия, в зависимости от тяжести течения патологии (табл. 2). У пациентов I ФК наиболее информативными были изменения соотношения скоростей трансмитрального потока и T_{dec.}; в то время как во II ФК помимо указанных критериев приобретало зна-

чение соотношение скорости потоков в легочной артерии (S/D), возрастающее по мере декомпенсации больного.

При сравнении параметров ЭхоКГ в I и II ФК выявлено достоверное снижение во II ФВ КДОЛЖ, увеличение максимального объема ЛП, времени замедления потока быстрого заполнения и соотношения S/D.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование подтвердило наличие значительной распространенности ДДЛЖ у пациентов с такой часто встречающейся сердечно-сосудистой патологией, как ИБС, со средней продолжительностью течения более 8 лет. Отсутствие систолической дисфункции у большинства больных с подозрением на ХСН, не исключало дальнейший поиск заболевания, а способствовало дополнительному доплерографическому исследованию сердца. В результате направленного поиска у 34,2 % больных были выявлены эхокардиографические признаки ДДЛЖ, при этом вариант изменений функции расслабления левого желудочка был гипертрофическим. В проведенном исследовании для установления диагноза диастолической СН мы использовали критерии, разработанные Европейской группой по изучению диастолической сердечной недостаточности [14], отвечая на три основных вопроса: наличие клинических признаков сердечной недостаточности, определение систолической функции ЛЖ и доказательства диастолической дисфункции. Совокупность жалоб, выявленных клинических проявлений ХСН у больных с ДДЛЖ, позволила поставить ранее не установленный диагноз сердечной недостаточности. Критерии ДДЛЖ существенно не отличались от показателей, полученных рядом авторов [5, 9, 10].

Таким образом, исследование подтвердило заклю-

чения ведущих специалистов, изучающих сердечную недостаточность, о том, что диастолическая дисфункция — это частое и нередко нераспознанное заболевание [1-3]. Проведение доплерографического исследования ДДЛЖ и поиск унифицированных критериев

ее оценки, на наш взгляд, имеет большое практическое значение для своевременной диагностики ХСН, а, следовательно, позволяет во-время начать терапию, улучшив, тем самым, прогноз заболевания в этой группе больных.

Литература

1. Агеев Ф.Т. Эволюция представлений о диастолической функции сердца. //Сердечная недостаточность. - 2000. -Т.1.- №2.-С. 48 -51.
2. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Парадоксы сердечной недостаточности: взгляд на проблему на рубеже веков. //Сердечная недостаточность. — 2000. -Т.1.- №1.-С. 4- 6.
3. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность. //Сердечная недостаточность. - 2000. -Т.1.- №2.-С. 40 -44.
4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности.- Москва.- 2000.- С. 34.
5. Гуревич М.А. Хроническая сердечная недостаточность.- Москва.-2000.-С.181.
6. Лазебник Л.Б., Постникова С.Л. Хроническая сердечная недостаточность у больных пожилого и старческого возраста. //Сердечная недостаточность. — 2000. -Т.1.- № 3.-С. 110- 114.
7. Мазур Н.А. Диастолическая дисфункция миокарда.- Москва.-2001.- С.72.
8. Мареев В.Ю. Результаты наиболее интересных исследований по проблеме сердечной недостаточности в 1999 году //Сердечная недостаточность. — 2000. -Т.1.- №1.-С. 8- 17.
9. Неласов Ю.Н., Кастанаян А.А. К вопросу о модификации каннадской классификации диастолической дисфункции левого желудочка //Сердечная недостаточность. — 2000. -Т.1.- №2.-С. 54 -56.
10. Новиков В.И., Новикова Т.Н., Кузьмина- Крутецкая С.Р. и др.. Оценка диастолической функции сердца и ее роль в развитии сердечной недостаточности. // Кардиология.- 2001.-№2.-С. 78-85.
11. Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Методические аспекты применения Допплер- эхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка. //Сердечная недостаточность. — 2000. -Т.1.- №2.-С. 66- 71.
12. Терещенко С.Н., Демидова И.В., Александрия Л.Г. и др.. Диастолическая дисфункция левого желудочка и ее роль в развитии хронической сердечной недостаточности.//Сердечная недостаточность. - 2000. -Т.1.- №2.-С. 61 -66.
13. Фейгенбаум Х. Эхокардиография.- Москва. “Видар”.- 1999.- С.511.
14. M. Tendera. В каких случаях следует ставить диагноз диастолической сердечной недостаточности? //Европейский кардиолог- журнал по факсу.-2002.-17.01.

Abstract

A screening of chronic heart failure (CHF) in patients with Coronary Heart Disease (CHD) has been done. An echocardiography study (echo) was used to reveal possible variants of left ventricle myocardium dysfunction. A group of patients with left ventricle diastolic dysfunction (LVDD) was selected. After a meticulous clinical examination including stress tests the diagnosis of CHF has been made in 85.9% patients. An attempt has been made to determine most diagnostically valuable echo parameters characterizing left ventricle relaxation function in various CHF functional classes in coronary patients. Therefore the presence of normal contractile function of left ventricle myocardium probably does not rule out the presence of CHF in patients with long term CHD. Patient assessments must include evaluation of LV diastolic function with subsequent physical stress tests for final decision on the presence of CHF.

Keywords: coronary heart disease, screening of chronic heart failure, informative diagnostic methods.

Поступила 10/11-2002

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ, РЕДОКС-ПОТЕНЦИАЛ СИСТЕМЫ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ И СИНТЕЗ АЛЬДОСТЕРОНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ И БЕЗ НЕЕ

Карсанов Н. В., Сукоян Г.В., Кавадзе И.К., Салибегашвили Н.В., Головач И.В. *

Республиканский научно-исследовательский центр медицинской биофизики и внедрения новых биомедицинских технологий, Тбилиси; *инфарктное отделение 9-й городской клинической больницы, Минск

В исследование было включено 83 больных (возраст 37-70 лет, средний возраст $62,3 \pm 3,6$ лет) с ХСН I-IV функционального класса (ФК) по NYHA, обусловленной хроническими формами ишемической болезни сердца. Показано, что эндотелиальная дисфункция, гиперактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы сердца у больных ХСН I-IV ФК по NYHA, более выражены при осложнении ХСН мерцательной аритмией (МА). Установлена корреляционная взаимосвязь между гиперобразованием альдостерона, ренина и эндотелина I со снижением редокс-потенциала НАД/НАДН — выраженность гипоксического фактора определяет дисфункцию нейрогуморальной и эндотелиновой систем при ХСН. Выявлена множественная прямая корреляционная взаимосвязь между ФК ХСН и содержанием эндотелина I и отношением НАД/НАДН ($r=6,9$, $p<0,001$), повышением содержания норадреналина и эндотелина I ($r=5,9$, $p<0,001$), а также обратная — между изменением редокс-потенциала и содержанием эндотелина I и альдостерона, которая описывается уравнением $[\text{эндотелин I}] = -5,1 [\text{НАД}] / [\text{НАДН}] + 6,1$ ($r=-0,71$, $p<0,005$), а в случае альдостерона — $[\text{альдостерон}] = -566 [\text{НАД}] / [\text{НАДН}] + 604$ ($r=0,66$, $p<0,05$) в отсутствие мерцательной аритмии и $[\text{эндотелин I}] = -9,7 [\text{НАД}] / [\text{НАДН}] + 10,2$ ($r=-0,71$, $p<0,005$) и $[\text{альдостерон}] = -790 [\text{НАД}] / [\text{НАДН}] + 821$ ($r=-0,89$, $p<0,001$), соответственно, в случае ХСН, осложненной МА. Высказано предположение, что более резкое снижение редокс-потенциала и суммы пиридиновых нуклеотидов одновременно с повышением в крови уровня ренина, альдостерона и эндотелина I может быть самостоятельным достоверным маркером неблагоприятного прогноза при ХСН.

Несмотря на то, что концепция нейроэндокринной гиперактивации на сегодняшний день является ключевой в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН), истинная диагностическая значимость определения отдельных компонентов нейроэндокринных систем в диагностике СН до сих пор не определена. На больших когортах пациентов показано, что циркуляторный уровень норадреналина, ренина, ангиотензина II, альдостерона, эндотелина-1 и

адреномедулина достаточно тесно коррелирует как с тяжестью, так и с прогнозом ХСН [4, 6], однако концентрации нейрогормонов часто оказываются непредсказуемыми даже у сопоставимых по тяжести заболевания пациентов. Кроме того, содержание нейрогормонов существенным образом изменяется под действием диуретиков, вазодилаторов, ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов, что обуславливает известные трудности в интерпретации таких анализов и ограничивает их диагностическую ценность. Констрикторный эффект эндотелинов при этом может ослабляться или усиливаться под влиянием других эндогенных факторов [10]. В частности, имеется сложная взаимосвязь между активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и гиперпродукцией эндотелина I, обусловленной ишемической болезнью сердца. Однако, с одной стороны, влияние на гиперпродукцию эндотелина I, альдостерона и ренина, осложнения ХСН МА остаются неизученными, а с другой — четко вырисовывается необходимость установления не изолированных, а множественных корреляционных взаимосвязей между клиническими и биохимическими показателями при ХСН. В связи с этим, в работе впервые изучено изменение содержания в крови больных ХСН I-IV ФК по NYHA содержания эндотелина I, альдостерона и окисленной и восстановленной форм пиридиновых нуклеотидов, в зависимости от наличия или отсутствия осложнения ХСН МА, и установлены корреляционные взаимосвязи между этими показателями.

Методы исследования

Для определения эндотелина I, альдостерона и содержания пиридиновых нуклеотидов брали венозную кровь натощак у 94 больных ХСН (средний возраст — $62,3 \pm 3,6$ лет), обусловленной хроническими формами ишемической болезни сердца I-IV ФК по NYHA и отсутствием выраженных признаков почечной недостаточности. ХСН I ФК отмечалась у 21 (10 — с МА), II ФК — у 25 (13 — с МА) больных, III ФК — у 27 (12 — с МА) и IV ФК — у 21 (11 — с МА) больных. Контрольную группу составили 11 практически здоровых лиц, средний возраст — $47,9 \pm 4,4$ лет.

Все больные ХСН длительно получали терапию

Таблица

Динамика изменения содержания пиридиновых нуклеотидов, эндотелина I и альдостерона в крови больных ХСН I-IV NYHA

Показатели	НАД	НАД+НАДН	НАД/НАДН	Эндотелин 1	Альдостерон
норма	20,0±2,5	23,2±4,2	0,9±0,1	1,7±1,2	135±42
I ФК ХСН					
Без МА	17,8±1,1*	27,8±1,1	0,64±0,03*	2,2±0,2	140±25
+ МА	17,5±1,2***	30,0±1,6	0,66±0,03*+++	2,5±0,3***	156±14**
II ФК ХСН					
Без МА	16,2±1,0*	23,8±2,1	0,68±0,04*	2,5±0,2	176±31
+ МА	14,4±1,4***	22,0±1,8	0,64±0,03*+++	3,1±0,3***	212±24**
III ФК ХСН					
Без МА	12,9±0,7*Δ	21,2±1,0	0,62±0,02*Δ	3,7±0,3**	244±42**
+ МА	10,0±1,5*+Δ	17,2±0,8**+++	0,59±0,03*++	4,5±0,4*++ΔΔΔoo	355±25*++ΔΔoo
IV ФК ХСН					
Без МА	8,9±0,4*+++Δoo##	15,0±0,8*Δo#	0,59±0,03*ΔΔΔooo###	4,4±0,5*Δooo###	366±45*ΔΔo#
+ МА	6,0±0,5*+Δoo##	12,5±1,2*++oo##	0,48±0,03*+ooo###	6,6±0,3*+Δo##	546±45*+Δo##

Примечание: НАД, НАДН в нмоль/мл, альдостерон пг/мл, эндотелин 1 фмоль/мл; ренин * — сравнение с нормой, + — сравнение с и без МА, Δ — с I ФК, O — со II ФК, # — III ФК ХСН; один знак — $p < 0,001$, два — $< 0,01$, три — $< 0,05$.

ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретиками, β-адреноблокаторами и при необходимости — нитратсодержащими препаратами, а все больные с МА — дополнительно малыми дозами дигоксина (0,25 мг в сутки). Тяжесть клинического состояния оценивали по данным физикального, электрокардиографического, эхокардиографического обследований и результатов клинико-лабораторных тестов. Содержание эндотелина I определяли с использованием коммерчески апробированного набора R&D Systems (Великобритания), альдостерона — радиоиммунологическим набором Sorin, Biomedica, ренина — с помощью RIA-теста по авторскому методу [9], норадреналина — спектрофлуориметрически, содержание пиридиновых нуклеотидов — согласно описаному в работе методу [3]. Статистическую обработку результатов проводили по программе Stat Soft, различия принимали за достоверные при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Повышение ФК ХСН в группе больных без МА сопровождается повышением содержания вазоконстрикторных соединений в кровеносном русле больных. Так, содержание эндотелина I, повышенное при I ФК, имеет лишь тенденцию к повышению, а при переходе во II ФК со сниженной фракцией выброса левого желудочка — 48(3 %) — достоверно повышается на 47%, при переходе в III ФК (фракция выброса — 42(3 %) дополнительно увеличивается на 48%, а в IV ФК (фракция выброса — 36(4 %) — на 19% (табл.). В результате содержание эндотелина I при IV ФК ХСН в 2,6 раз превосходит уровень нормы. Аналогичная картина наблюдается и в случае альдостерона и ренина (повышается, соответственно, от класса к классу с

1,4 до 3,6 пг/мл ч), их содержание в крови также увеличивается от класса к классу и у больных IV ФК ХСН, обусловленной хроническими формами ИБС, превышает нормальное в 2,7 и 4,0 раз, соответственно (табл.).

Повышенное содержание вазоконстрикторных компонентов в крови причинно-следственно связано с нарушением энергетического метаболизма, прогрессированием гипоксического состояния миокарда (рис. 1), крови, резким усилением анаэробного гликолиза, укорочением диастолы.

Редокс-состояние клеток — как кардиомиоцитов, так и нефроцитов, зависит от редокс-потенциала НАД/НАД·Н и/или НАДФ/НАДФ·Н и играет ключевую роль в механизме продукции вазоконстрикторных изоформ эндотелинов и альдостерона [5]. Оказалось, что повышение содержания эндотелина I в крови прямо коррелирует со снижением редокс-потенциала НАД/НАД·Н и содержанием НАД·Н ($r=6,8$, $p < 0,001$). По-видимому, редокс-потенциал регулирует синтез эндотелинов через участие в механизмах депонирования NO (НАДФН- и НАДН-оксидазы расположены в эндотелиоцитах в непосредственной близости от участков образования пероксинитрила в клетке [7]) и в определении регуляции синтеза оксида азота, не говоря уже о вторичной регуляции через образование АТФ [6].

Установлена корреляционная взаимосвязь между избытком образования альдостерона, ренина и эндотелина I со снижением редокс-потенциала НАД / НАД·Н — выраженность гипоксического фактора определяет дисфункцию нейрогуморальной и эндотелиновой систем при ХСН.

В основе гиперпродукции альдостерона, несмотря

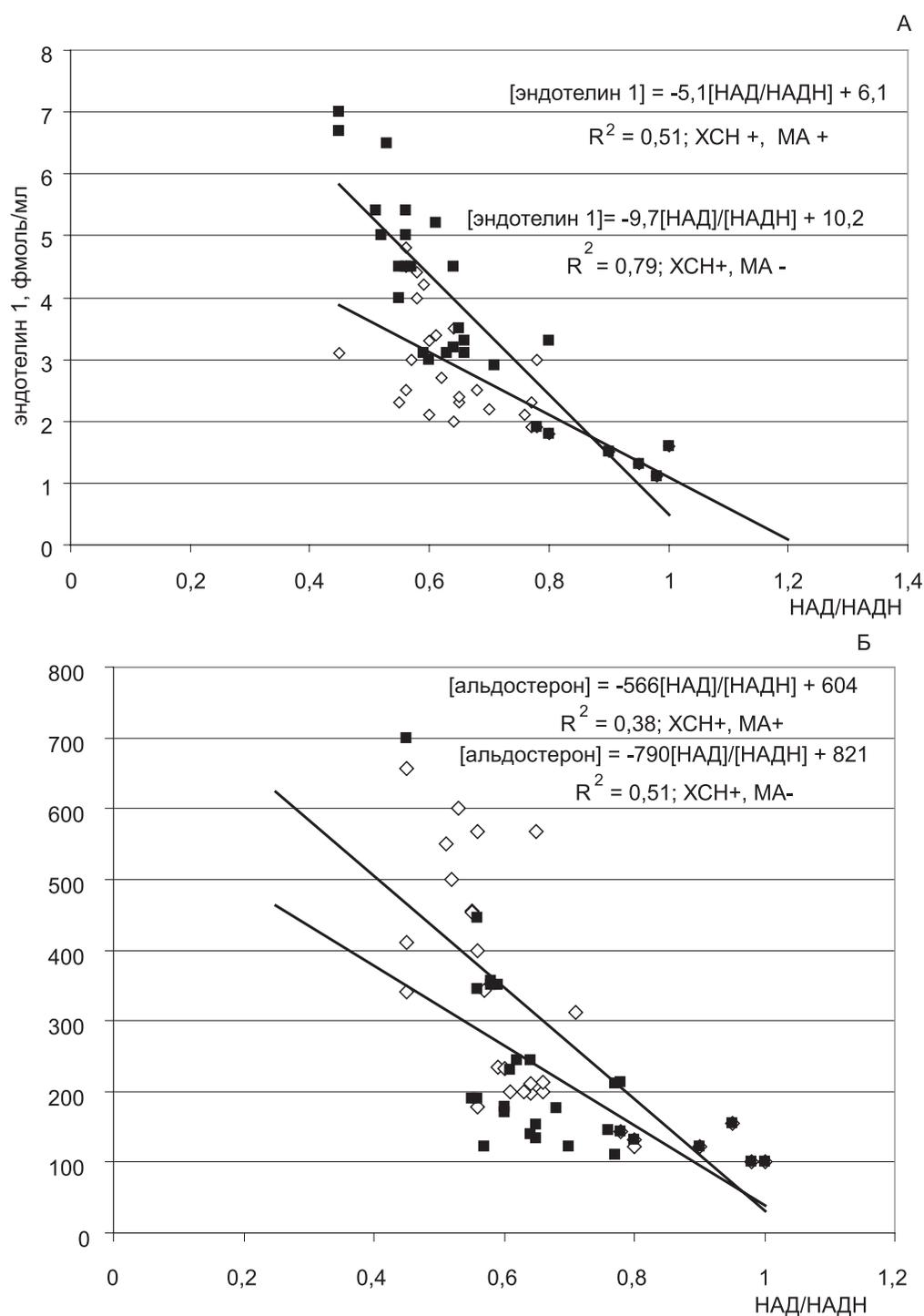


Рис. Взаимосвязи между эндотелиальной функцией (А) и содержанием альдостерона (Б) и редокс-потенциалом системы энергетического обеспечения при ХСН, обусловленной ИБС

на проводимую терапию ингибиторами АПФ и β -адреноблокаторами, по-видимому, лежит резкое снижение при ХСН, прогрессирующее с увеличением ФК, содержания НАД и повышение его содержания в крови [1-2]. Оказалось, что НАД является кофермен-

том 11- β -гидроксистероидной дегидрогеназы 2 (превращает кортизол и кортикостерон в кортизон и 11-дигидрокортикостерон), которая инактивирует глюкокортикоид и, тем самым, предотвращает его связывание с минералокортикоидным рецептором — ку-

пирует синтез альдостерона [5, 10]. В свою очередь, снижение содержания НАД дезактивирует 11- β -гидроксистероидную дегидрогеназу 2 и ведет к резкому увеличению синтеза альдостерона, причем как в почках [5], так и в сердце (концентрация альдостерона в сердце в 17 раз выше, чем в плазме) [8]. Причем, при ацидозе прежде всего активируется НАД, а не НАДФ изоформа 11- β -гидроксистероидной дегидрогеназы 2, в связи с чем высказано предположение, что именно НАД-зависимая 11- β -гидроксистероидная дегидрогеназа регулирует степень метаболического ацидоза [10].

При ХСН I ФК по NYHA на фоне МА содержание эндотелина 1 повышается на 47%, при II ФК — на 82%, при III ФК — на 165%, а при IV — на 288% относительно нормальных значений; альдостерона — на 16, 57, 163 и 305%, а ренина — на 25, 39, 88 и 123%, соответственно. В результате, сдвиги в вазоконстрикторных пептидах, в случае осложнения ХСН МА, значительно превосходят наблюдаемые в отсутствие нарушений ритма. И это, несмотря на то, что достоверных различий в показателях гемодинамики, фракции

выброса между группами с МА и без МА внутри каждого класса не зарегистрировано. Высказано предположение, что значительное повышение содержания в крови эндотелина 1, ренина и альдостерона, с одной стороны, является ответом на более выраженную, судя по большому, чем при ХСН с синусовым ритмом, снижению редокс-потенциала, гистотоксическую гипоксию тканей [2, 6] — прежде всего, сердца и почек, с другой — более выраженным снижением содержания ингибитора синтеза альдостерона, активной формы НАД-зависимой 11- β -гидроксистероидной дегидрогеназы 2. Оказалось, что существует прямая корреляционная взаимосвязь между ФК ХСН и содержанием эндотелина 1 и отношением НАД/НАДН ($r=6,9$, $p<0,001$), а также изменением редокс-потенциала и содержанием альдостерона ($r=5,8$, $p<0,05$) в отсутствие МА и $r=7,1$, $p<0,001$ и $r=6,1$, $p<0,01$ в случае ХСН, осложненной МА. По-видимому, одновременное снижение НАД и редокс-потенциала при повышении содержания в крови эндотелина 1, ренина и альдостерона может быть одним из самостоятельных маркеров плохого прогноза при ХСН.

Литература

1. Карсанов Н.В., Сукоян Г.В., Мелия А.Н. и др. // Росс. кардиол. ж. — 2002. - №4. С.32-41.
2. Палеев Н.Р., Санина Н.П., Палеев Ф.Н. и др. // Клин. мед. — 1998. - №6. — С.21-26.
3. Bessho M, Tajima T, Hori S. et al. // Anal. Biochem., 1989; 182(2):304-308.
4. Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. // J.Am.Coll.Cardiol. - 2000. - Vol. 35. - P.569-580.
5. Delcayre C., J-S Silvestre, A.Garnier, et al. // Kidney Intern. — 2000. — Vol.57. — P.1346-1351.
6. Murphy M.H., Packer M.A., Scarlett J.L. et al.// Gen. Pharmacol. — 1998. — Vol.31. — P.179-186.
7. Rakugi H., Tabuchi Y., Nakamura M., et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1990. — Vol.169. — P.973-977.
8. Slight S.H., Ganjam V.K., Gomez-Sanchez C.E. et.al. // J. Mol. Cell Cardiol. — 1996. — Vol.28. — P.781-787.
9. Sealey J.E.// Clin. Chem. - 1991. - Vol. 37. - P.1811-1819.
10. Thompson A., Bailey M.A., Michael A.E., Unwin R.J. // J. Physiol. - 1998. - Vol. 513P - P.38P.
11. Yanagisawa M., Kunhara H., Tomobe S.Y., et al. // Nature. — 1988. — Vol.332. — P.411-415

Поступила 18/12-2002

ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА И АРИТМИИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

Шугушев Х.Х., Хамизова М.М., Василенко В.М., Шугушев З.Х.

Кабардино-Балкарский государственный университет, кафедра госпитальной терапии, Нальчик

Резюме

В статье приводятся данные о влиянии процедуры программного гемодиализа на структуру и количество наджелудочковых и желудочковых аритмий у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Проведено обследование 67 больных с использованием непрерывного мониторирования ЭКГ, оценки временных и спектральных показателей сердечного ритма до, во время и после проведения гемодиализа ($n=48$) и у больных с ХПН додиализного периода ($n=19$). Обнаружено, что во время процедуры гемодиализа происходит активация вегетативной нервной системы в целом, с преобладанием вагусного влияния на сердце и уменьшением симпатического влияния. После проведения гемодиализа происходит значительное снижение активности вегетативной нервной системы с преобладанием симпатического влияния на сердце, что увеличивает электрическую нестабильность миокарда. Отражена взаимосвязь изменений вариабельности ритма сердца с возникновением опасных нарушений ритма сердца, а также с изменениями концентрации электролитов плазмы.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, сердечно-сосудистая система, гемодиализ, нарушения ритма сердца, вариабельность ритма сердца.

В последние годы большое внимание уделяется проведению исследований по изучению прогностической ценности показателей вариабельности ритма сердца в определении риска внезапной смерти и опасных желудочковых аритмий у больных с ишемической болезнью сердца [2, 4]. В то же время, вопрос диагностики электрической нестабильности сердца у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) остается недостаточно изученным [1, 8, 9].

Немногочисленные данные по оценке нарушений ритма и проводимости сердца у больных с ХПН, находящихся на программном гемодиализе, носят противоречивый характер, а влияние процедуры гемодиализа на показатели вариабельности ритма сердца у данных больных изучено недостаточно.

В связи с этим, целью настоящего исследования было изучение характера нарушений ритма сердца и показателей вариабельности сердечного ритма у больных с терминальной стадией ХПН, а также оценка влияния на них процедуры программного гемодиализа.

Материал и методы

В обследование включены 67 больных с терминальной стадией ХПН, находившихся на лечении в нефрологическом отделении и отделении гемодиализа ГКБ № 1 г.Нальчика. Из общего количества включенных в обследование больных были сформированы 2 группы. Первую группу составили 48 больных с терминальной стадией ХПН, находящихся на программном гемодиализе (29 мужчин и 19 женщин, средний возраст — $42,3 \pm 3,8$ лет). Во вторую группу включены 19 больных

с ХПН додиализного периода (10 мужчин и 9 женщин, средний возраст — $43,8 \pm 2,0$ лет).

У 45 больных ХПН развилась на фоне хронического диффузного гломерулонефрита; у 8 — хронического пиелонефрита; у 4 — диабетической нефропатии; у 5 — гипертонической болезни; у 2 — подагрического нефрита; у 1 — синдрома Гудпасчера; у 1 — синдрома Альпорта; у 1 — врожденной аномалии мочевыводящих путей.

Больным первой группы гемодиализ проводился на аппаратах Fresenius Aroose 4008В, 4008Н (Германия). Гемодиализ проводился 3 раза в неделю. Продолжительность каждой процедуры диализа составляла 4 часа.

Критериями исключения из группы обследуемых были наличие у больных постоянной формы мерцательной аритмии, блокады ветвей пучка Гиса, пороков сердца и ишемической болезни сердца. Обследованные больные не получали сердечные гликозиды, антиаритмические препараты.

Всем больным, входящим в первую группу, проводилось трехкратное (перед диализом, во время и после диализа) определение содержания концентрации калия, магния, фосфора, кальция, натрия в плазме крови. Содержание креатинина и мочевины крови определялись дважды (перед и сразу после гемодиализа). У больных второй группы анализировались лабораторные показатели, полученные при однократном заборе крови, проведенном во время данного исследования.

Всем больным проводилось непрерывное мониторирование ЭКГ, которое у больных первой группы на-

Таблица 1

Частота обнаружения нарушений ритма у больных, находящихся на гемодиализе, и у больных до диализа

Показатели	Абсолютное число и процент больных			Группа додиализного периода (n=19)
	Больные на гемодиализе (n=48)			
	До диализа	Во время диализа	После диализа	
Одиночная НЖЭ	17 (35,4%)	27(56,3%)	36(75%) [^]	9 (47,3%)
Парная НЖЭ	4 (8,3%)	4 (8,3%)	8(16,7%)	5 (26,3%)
Групповая НЖЭ	1(2,1%)	8(16,7%)	3(6,3%)	5 (26,3 %)
НЖТ	0	5(10,4%)	3(6,3%)	2 (10,5%)
Одиночная ЖЭ	12 (25%)	28(58,3%)	24(50%)	8 (42,1%)
Парная ЖЭ	3 (6,3%)	7(14,6%)	4 (8,3%)	2 (10,5%)
Групповая ЖЭ	2 (4,2%)	7(14,6%)	5 (10,4%)	0
ЖТ	0	0	2 (4,2%)	0

Примечание: НЖЭ — наджелудочковая экстрасистолия, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, НЖТ — наджелудочковая тахикардия, ЖТ — желудочковая тахикардия, * — $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим периодом обследования, [^] — $p < 0,05$ по сравнению с периодом до диализа.

чиналось за 4 часа до сеанса гемодиализа. Исследование проводилось с использованием носимых мониторов «ИНКАРТ 4000» (Санкт-Петербург) с полной суточной записью 3-х отведений.

Анализ временных и частотных параметров variability сердечного ритма осуществлялся по 5-минутной записи ЭКГ, регистрировавшейся в состоянии покоя в горизонтальном положении до гемодиализа, во время и после гемодиализа. Анализировались стандартное отклонение интервалов RR (SDNN), квадратный корень из среднего значения суммы квадратов разностей последовательных интервалов R-R (RMSSD), спектральная мощность очень низких частот (VLF), низких частот (LF), высоких частот (HF) и отношение низкочастотной к высокочастотной составляющей спектра (LF/HF).

Для анализа и оценки полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики: вычисление средних значений и их стандартных ошибок ($M \pm m$). Достоверность различий между группами определялась с помощью непарного теста Стьюдента. Достоверность динамики показателей внутри групп и

подгрупп определялась с помощью парного теста Стьюдента. Достоверность различий в частоте выявления неблагоприятных клинических признаков оценивалась с помощью критерия χ^2 . Для оценки степени взаимосвязи количественных показателей использовался корреляционный анализ.

Результаты и обсуждение

При проведении суточного ЭКГ-мониторирования у больных с ХПН были выявлены различные нарушения ритма сердца — от синусовой тахикардии до желудочковых нарушений ритма высоких градаций. Как видно из таблиц 1 и 2, группа больных додиализного периода характеризовалась низкой эктопической активностью желудочков и преобладанием аритмий низких градаций. У больных, находящихся на программном гемодиализе, значительно чаще, чем у больных додиализного периода, выявлялась желудочковая экстрасистолия, в том числе — высоких градаций.

Оценивая влияние процедуры гемодиализа на частоту желудочковых аритмий, необходимо отметить, что во время гемодиализа частота их обнаружения, в том

Таблица 2

Среднее количество различных нарушений ритма у больных, находящихся на программном гемодиализе, и у больных до диализа

Показатели	Средняя частота нарушения ритма в час			Группа додиализного периода (n=19)
	Больные на гемодиализе (n=48)			
	До диализа	Во время диализа	После диализа	
Одиночная НЖЭ	8,3±1,6	31,5±5,6*	40,2±15,0* [^]	37±6,1
Парная НЖЭ	5,5±0,5	22,2±5,2*	61,3±7,9* [^]	1,4± 0,2
Групповая НЖЭ	1,0±0,02	2,8±0,1	2,1±0,02	1,4± 0,2
НЖТ	0	3,2±0,6	1,1±0,02	1,5± 0,1
Одиночная ЖЭ	16,2±4,1	106,2±37,7*	25,0±5,5*	5,1± 1,6
Парная ЖЭ	14,3±1,0	62,1±3,7*	30,0±1,3* [^]	2± 0,2
Групповая ЖЭ	1,2±0,03	22,0±0,9*	2,2 ±0,06*	0
ЖТ	0	0	4,1±0,02	0

Примечание: НЖЭ — наджелудочковая экстрасистолия, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, НЖТ — наджелудочковая тахикардия, ЖТ — желудочковая тахикардия, * — $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим периодом обследования, [^] — $p < 0,05$ по сравнению с периодом до диализа.

Таблица 3

Изменение частотных показателей variability ритма сердца у больных с ХПН, находящихся на гемодиализе, в сравнении с больными контрольной группы

Период	Показатели, мс ² или ед				
	Общая мощность	VLF	LF	HF	LF/HF
До диализа	20886±2602	1117±533	498±199	260±128	4,7±0,9
Во время диализа	23631±3985	1609±1049	674±259*	434±237*	3,5±0,5*
После диализа	19174±2251*	330±68**	257±53**	132±30**	13±8,5**
Группа додиализного периода	15771±1919	503±134	570±230	427±154	1,5±0,2

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим периодом обследования, ^ — $p < 0,05$ по сравнению с периодом до диализа

числе желудочковых аритмий высоких градаций, значительно повышалась. При этом, увеличения количества больных, имеющих парные и групповые желудочковые экстрасистолы во время процедуры гемодиализа, обнаружено не было. Однако, обращает на себя внимание статистически достоверный рост их частоты в диализный период именно у тех больных, у которых они наблюдались перед гемодиализом.

Полученные нами данные коррелируют с результатами ряда исследований, продемонстрировавших, что у больных, находящихся на программном гемодиализе, сложные нарушения ритма встречаются чаще и в большем количестве по сравнению с больными додиализного периода [5, 7, 10].

При анализе временных показателей variability ритма сердца обнаружено, что во время гемодиализа происходило увеличение стандартного отклонения интервалов RR с $24,7 \pm 3,2$ мс до $32,7 \pm 3,8$ мс ($p < 0,01$). Это отражает некоторые положительные изменения регуляции сердечного ритма, происходящие непосредственно во время данной процедуры, а именно — усиление влияния парасимпатической нервной системы на процессы регуляции сердечного ритма. Однако, после завершения гемодиализа отмечено существенное снижение variability ритма сердца. Так, стандартное отклонение интервала RR достоверно снизилось и составило $19,6 \pm 1,9$ мс ($p < 0,01$ по сравнению с обеими предыдущими периодами). При этом в группе больных додиализного периода показатель стандартного отклонения интервала RR был равен $28 \pm 3,7$ мс.

Аналогичные изменения отмечены и для другого временного показателя variability ритма сердца — квадратного корня среднего значения суммы квадратов разностей интервалов R-R (RMSSD), величина которого перед диализом составляла $17,8 \pm 4,3$ мс, во время диализа увеличилась до $31,4 \pm 4,5$ мс ($p < 0,01$), а после проведения гемодиализа снизилась до $15,6 \pm 1,9$ мс ($p < 0,01$ по сравнению с обеими периодами). При этом в группе больных додиализного периода этот показатель составлял $27,7 \pm 3,8$ мс.

Таким образом, при анализе динамики временных показателей variability ритма сердца, было отмечено их улучшение непосредственно во время диализа и существенное и достоверное ухудшение после него.

При изучении частотных показателей variability ритма сердца обнаружено, что во время проведения гемодиализа происходило увеличение показателей общей мощности, мощности в диапазоне очень низких частот (VLF), низких частот (LF) и высоких частот (HF), а значение соотношения LF/HF уменьшалось (табл. 3). Однако, после проведения гемодиализа показатели общей мощности, VLF, LF и HF значительно уменьшались, а значение LF/HF существенно возрастало, что отражает неблагоприятные изменения, происходящие в механизмах регуляции ритма сердца под влиянием процедуры гемодиализа.

В литературе в последнее время идет дискуссия о значении LF-компонента variability ритма сердца. Некоторые авторы считают LF-компонент отражением барорецепторного компенсаторного ответа, другие считают его отражением симпатического ответа [2]. В данном случае повышение LF/HF после гемодиализа могло быть объяснено уменьшением объема циркулирующей жидкости (за счет выведения жидкости), гемодинамическими перепадами и активацией барорецепторного механизма.

Для определения степени взаимосвязи между биохимическими показателями крови и показателями variability ритма сердца был проведен корреляционный анализ. Обнаружено наличие корреляции между уровнем фосфора, креатинином и показателями variability ритма сердца. Так, между уровнем фосфора и показателем SDNN коэффициент корреляции составил 0,255 ($p = 0,044$), мощностью VLF — 0,355 ($p = 0,004$), мощностью LF — 0,313 ($p = 0,013$); мощностью HF — 0,338 ($p = 0,007$). Коэффициент корреляции между концентрацией креатинина и мощностью VLF составил 0,298 ($p = 0,047$).

В литературе имеются работы по изучению variability сердечного ритма у пациентов, получающих гемодиализ [3, 6, 8, 9]. Deligiannis A. et al. при проведении исследования ВСП у хронических уремических больных обнаружили корреляцию между нарушениями ритма и изменениями показателей variability ритма сердца [6].

В нашем исследовании увеличение частоты желудочковых аритмий, в том числе и аритмий высоких градаций, непосредственно во время проведения процеду-

ры гемодиализа, не коррелировало с показателями вариабельности ритма сердца, которые, как было сказано выше, имели тенденцию к улучшению. Вероятно, в этот период возникновение желудочковых аритмий обусловлено не изменением активности вегетативной нервной системы, а несколько иными механизмами. В то же время, в последиализный период между желудочковыми аритмиями и показателями вариабельности ритма сердца обнаружена существенная взаимосвязь.

Таким образом, вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что во время процедуры гемодиализа происходит активация вегетативной нервной системы.

Литература

1. Abe S. et al. Electrocardiographic abnormalities in patients receiving hemodialysis. // Am. Heart J. - 1996. - V. 131. - P. 1137-44.
2. Appel M.L., Berger R.D., Saul J.P. et al. Beat to beat variability in cardiovascular variables: Noise or music? // J. Am. Coll. Cardiol. - 1989. - V. 14. - P. 1139-1148.
3. Christensen J.H., Aaroe J., Knudsen N. et al. Heart rate variability and n-3 fatty acids in patients with chronic renal failure—a pilot study. // Clin. Nephrol. - 1998. - V. 49. (suppl. 2). - P. 102-106.
4. De Ferrary G.M., Vanjli E., Schwartz P.J. Cardiac vagal activity, myocardial ischemia and sudden death. Cardiac electrophysiology. From cell to bedside. - Philadelphia: W.B. Saunders, 1995. - P. 422-434.
5. De Lima J.J., Vieira V.L., Lopes H.F. et al. Blood pressure and the risk of complex arrhythmia in renal insufficiency, hemodialysis, and renal transplant patients. // Am. J. Hypertens. - 1999. - V. 12. - P. 204-208.
6. Deligiannis A., Kouidi E., Tourkantonis A. Effects of physical training

При этом наблюдается преобладание вагусного влияния на сердце и уменьшение симпатического влияния. Однако, после проведения процедуры гемодиализа происходит значительное снижение активности вегетативной нервной системы в целом и, в частности, ее парасимпатического отдела с преобладанием симпатического влияния на сердце. Наблюдение за показателями вариабельности ритма у больных с терминальной стадией ХПН, находящихся на программном гемодиализе, позволяет оценивать состояние электрической стабильности сердца и риск развития опасных желудочковых аритмий.

- on heart rate variability in patients on hemodialysis. // Am. J. Cardiol. - 1999 Jul. 15. - V. 84. (suppl. 2). - P. 197-202.
7. Meier P., Vogt P., Blanc E. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in end-stage renal disease patients on chronic hemodialysis. // Nephron. - 2001. - V. - 87. - P. 199-214.
8. Tamura K., Tsuji H., Nishiue T. et al. Determinant of heart rate variability in chronic hemodialysis patients. // Am. J. Kidney Dis. - 1998. - V. 31(4). - P. 602-606.
9. Thomson B.J., McAreavey D., Neilson J.M. et al. Heart rate variability and cardiac arrhythmias in patients with chronic renal failure. // Clin. Auton. Res. - 1991. - V. 1(2). - P. 131-133.
10. Wizemann V., Kramer W., Funke T., Schutterle G. Dialysis-induced cardiac arrhythmias: fact or fiction? Importance of preexisting cardiac in the induction of arrhythmias during renal replacement therapy. // Nephron. - 1985. - V. 39(4). - P. 356-360.

Abstract

The article contains data on the influence of programmed hemodialysis on the structure and incidence of supraventricular and ventricular arrhythmias in patients with end stage chronic renal failure. 67 patients have been studied with the usage of continuous ECG monitoring, assessment of heart rate temporary and spectral parameters before, during and after hemodialysis (n=48) and in patients with chronic renal failure one the pre-dialysis stage (n=19). It have been noted that hemodialysis procedures are accompanied by activation of the whole autonomous nervous system with predominant vagus influence on the heart and decreased sympathetic tone. Following hemodialysis the activity of autonomous nervous system is decreased significantly with predominant sympathetic influence on the heart increasing myocardium electric instability. Relationship between changes in heart rate variability and the development of hazardous arrhythmias, as well as with changes in electrolytes concentration, is covered.

Keywords: chronic renal failure, cardiovascular system, hemodialysis, arrhythmias, heart rate variability.

Поступила 10/01-2003

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST У ЛИЦ В ВОЗРАСТЕ ДО 55 ЛЕТ

Омельяненко М.Г., Суховой Н.А., Назаров С.Б., Плеханов В.Г.
Ивановская государственная медицинская академия

Резюме

Оценивали роль и клиническое значение эндотелиальной дисфункции (ЭД) в диагностике и прогнозировании острого коронарного синдрома (ОКС) без подъема сегмента ST у лиц в возрасте до 55 лет. Обследованы 134 больных (98 мужчин и 36 женщин) в возрасте до 55 лет с ОКС без подъема сегмента ST и верифицированным диагнозом ИБС (по результатам коронароангиографии). Группу сравнения составили 32 пациента со стабильной стенокардией (СС) II и III функциональных классов. Диагностировали инфаркт миокарда без зубца Q у 50 (37%) «тропонинпозитивных» больных, нестабильную стенокардию - у 84 (63%) «тропониннегативных». Функцию эндотелия оценивали по уровню нитратов в плазме и эритроцитах, L-аргинина, количеству десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) в плазме, проводили выявление скрытой ЭД. Выявлено достоверное повышение нитратов и ДЭ, наиболее выраженное у больных ОКС. ЭД может существовать в виде скрытой (компенсированной), промежуточной (субкомпенсированной) и острой (декомпенсированной) форм.

Ключевые слова: одномоментное исследование, эндотелиальная дисфункция, острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, молодой и средний возраст.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из наиболее важных проблем современной кардиологии. Особую драматичность течение ИБС приобретает при развитии острого коронарного синдрома (ОКС). Под ОКС в настоящее время понимают любое сочетание клинических признаков, заставляющих заподозрить нестабильную стенокардию (НС) или инфаркт миокарда (ИМ) [4].

Клиническое значение ОКС определяется значительно возросшей, по сравнению с периодом стабильности, вероятностью развития крупноочагового ИМ, внезапной смерти и характеризуется качественным изменением предшествующей стенокардии [2]. Понятие «острый коронарный синдром» получило распространение во второй половине 80-х годов и подтверждено уточненными данными о единстве морфологии и патогенеза НС и ИМ [1]. Широкое внедрение в практику коронароангиографии (КАГ) привело к изменению традиционных представлений о патогенезе и диагностике ИБС. Оказалось, что фактически большинство случаев ИМ связано со стенозами коронарных артерий менее 50%, которые обычно оцениваются как «гемодинамически незначимые» [9]. Несоответствие между значительным снижением уровня холестерина и летальности и скромной степенью регресса атеросклероза [6], а зачастую и отсутствием такового, является также весьма неожиданным. Становится очевидным, что на основе известных ранее механизмов патогенеза ИБС уже нельзя дать объяснение данным наблюдениям.

Новое понимание процесса развития атеросклероза и ИБС внесло активное изучение сосудистого эндотелия. Многочисленные исследования, проведенные с момента открытия функций оксида азота (NO) [11], доказали его важнейшую роль в патогенезе эндотелиальной дисфункции (ЭД) [5], в возникновении и развитии атеросклероза, ИБС, артериальной и легочной гипертензии, сердечной недостаточности, вазоспастической стенокардии, микроваскулярной стенокардии, при инсультах и системных васкулитах [6, 12, 13]. В ряде работ представлены данные о возможной роли ЭД и в развитии ОКС [3].

Цель исследования — оценить роль и клиническое значение ЭД в диагностике и прогнозировании ОКС без подъема сегмента ST у лиц в возрасте до 55 лет.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 134 больных (98 мужчин и 36 женщин) в возрасте до 55 лет, поступивших на лечение по поводу ОКС в кардиотерапевтическое отделение областной клинической больницы в 2001–02 гг. В исследование были включены пациенты с клиническими, лабораторными и ЭКГ — признаками ОКС без подъема сегмента ST и верифицированным диагнозом ИБС по результатам коронароангиографии (КАГ), которая выполнялась или экстренно, или в течение первых 3 суток. Группу сравнения составили 32 больных (21 мужчина и 11 женщин) стабильной стенокардией (СС) напряжения II и III функциональных классов.

Всем больным были проведены общеклиническое

Таблица 1
Клинические признаки, факторы риска и показатели липидного обмена у больных острым коронарным синдромом по сравнению с больными стабильной стенокардией (M±m)

Клинические признаки, факторы риска и показатели липидного обмена	Больные ОКС (n=134)	Больные СС (n=32)
Средний возраст (лет)	48,4 ± 0,85	45,9 ± 1,21
Пол: мужской (%) женский (%)	98 (73,0) 35 (27,0)	21 (65,6) 11 (34,4)
Курение (%)	72 (53,7)	15 (46,9)
Длительность заболевания (лет)	1,1 ± 0,26*	2,7 ± 0,37
Длительность АГ (лет)	4,8 ± 0,99*	7,8 ± 1,31
Индекс массы тела (кг/м ²)	27,9 ± 0,55	28,7 ± 0,77
Объем талии (см)	97,3 ± 1,55	95,2 ± 1,97
Коэффициент ОТ/ОБ	0,98 ± 0,01*	0,81 ± 0,02
ОХС (ммоль/л)	6,27 ± 0,27	6,32 ± 0,26
ХС ЛПВП (ммоль/л)	0,97 ± 0,05	0,94 ± 0,06
ХС ЛПНП (ммоль/л)	4,75 ± 0,32	4,80 ± 0,35
ТГ (ммоль/л)	1,91 ± 0,16*	2,45 ± 0,45

Примечание: СС — стабильная стенокардия, ОХС — общий холестерин, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ТГ — триглицериды, * — различия достоверны по сравнению со стабильной стенокардией (p<0,05)

обследование, коагулограмма, липидограмма, ЭКГ, ЭхоКГ, КВГ, определение тропонинов. Для оценки характера распределения подкожно-жировой клетчатки использовали соотношение обхвата талии к обхвату бедер (ОТ/ОБ) и индекс массы тела (ИМТ).

При динамическом наблюдении диагноз ИМ без зубца Q был установлен у 50 (37,3%) “тропонин-положительных” больных, у 84 (62,7%) “тропонин-отрицательных” пациентов диагностировали ИС. Все больные получали медикаментозное лечение: аспирин, гепарин, β-блокаторы, нитраты, ингибиторы АПФ. Тиклопидин назначался больным, которым проводились интракоронарные вмешательства. Стенозирующий характер атеросклеротических изменений коронарных артерий, неэффективность консервативной терапии и трудоспособный возраст потребовали проведения ангиопластики и/или стентирования коронарных артерий у 79 (59%) человек. В результате осложнений, развившихся после проведения ангиопластики и стентирования, умерли 3 (2,2%) больных. Летальных исходов в ближайший период наблюдения (1 месяц) среди больных, получавших консервативное лечение, не было.

Функцию эндотелия оценивали по уровню нитратов (NO₃) в плазме и эритроцитах потенциометриче-

ским методом, содержанию L-аргинина в плазме методом тонкослойной хроматографии, количеству десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) в плазме [7]. Проводили выявление скрытой ЭД по оригинальной методике (заявка на изобретение № 2002110013 от 15.04.02). Взятие крови для определения показателей ЭД производилось утром натощак в свободный период от приема нитропрепаратов (16-18 часов). Показатели ЭД сравнивали с данными, полученными у 27 практически здоровых доноров. Результаты обработаны при помощи пакета программ Microsoft Excel для Windows 98. Показатели представлены в виде M±m. Достоверность различий оценивалась с использованием критерия Стьюдента и коэффициента корреляции Пирсона, статистически достоверными считали значения p < 0,05. С помощью анализа А.Вальда проведена оценка информационной значимости изучаемых маркеров ЭД. Исследование прошло экспертную оценку и одобрено Этическим комитетом Ивановской государственной медицинской академии.

Результаты исследования

Клинические признаки, факторы риска и нарушения липидного обмена у больных ОКС представлены в табл. 1. По большинству признаков и показателей (возраст, ИМТ, обхват талии, ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП) сравниваемые группы больных достоверно не различались. В группе больных ОКС длительность заболевания и длительность предшествующей АГ оказались достоверно меньше, чем у больных СС. Коэффициент ОТ/ОБ, отражающий андронидный тип ожирения, был выше у больных ОКС. Статистически значимо различались также уровни ТГ.

Данные, представленные в табл. 2, демонстрируют морфологические изменения коронарного русла по результатам КВГ. Малоизмененные (со стенозированием менее 50%) коронарные артерии были выявлены у 26 (31%) больных с ИС и у 12 (24%) — с ИМ без зубца Q. Неизмененные сосуды наблюдались у 5 (3,7%) больных ОКС без подъема ST, причем 4 из них оказались женщинами и на КВГ у них определялось “замедленное” прохождение контраста. Данный признак характерен для коронарного синдрома X [10]. Сегментарное стенозирование различной степени, в зависимости от количества пораженных сосудов, при ИС и ИМ без зубца Q достоверно не различались. В обеих группах преобладали однососудистое и двухсосудистые поражения (56% и 52%, соответственно), что не соответствует устоявшейся точке зрения о преимущественно диффузном характере атеросклероза венечных артерий при ИБС. Среднее число сегментов пораженных артерий у больных ОКС составило 1,92 ± 0,13 и достоверно не отличалось от аналогичного показателя у больных СС (1,77 ± 0,16). Оклю-

Таблица 4
Корреляции между маркерами эндотелиальной дисфункции и клинико-инструментальными показателями у больных с острым коронарным синдромом (n=134)

Показатели	Нитраты	L-аргинин	ДЭ	Острая ЭД
Возраст	-0,31	-0,39		
Длительность ИБС	-0,46			+0,91
Фракция выброса	+0,72			-0,38
Диастолическая дисфункция ЛЖ	-0,59	-0,42		
Число стенозов	-0,52	-0,33		
Число окклюзий	-0,60		+0,56	

Примечание: приведены достоверные корреляции ($p < 0,05$); ЭД — эндотелиальная дисфункция.

=-0,49); длительностью АГ и повышением числа ДЭ ($r = 0,61$); повышением коэффициента ОТ/ОБ и уровнем NO_3 в плазме ($r = -0,58$) и в эритроцитах ($r = -0,57$), низким уровнем NO_3 в плазме и повышенным уровнем ЛПНП ($r = 0,64$). Полученные данные подтверждают выводы ряда исследователей о том, что ведущие факторы риска ИБС реализуют свое атерогенное воздействие на сосудистую стенку через нарушение функций эндотелия и формирование ЭД [5, 12, 13].

Обсуждение

Мы полагаем, что эндотелиальная функция является процессом стадийным, саморегулируемым и динамичным. Постоянное воздействие факторов риска при наличии генетической предрасположенности ведет к нарушению какого-либо звена регуляции функций эндотелия и к формированию скрытой (компенсированной) ЭД. Она может существовать в данном виде длительное время, характеризуется компенсаторным повышением NO_3 , снижением L-аргинина и невысоким повышением ДЭ, однако постепенно ведёт к развитию и прогрессированию атеросклероза, артериальной гипертензии, стенокардии, сердечной

Литература

1. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия — острый коронарный синдром. Некоторые новые факты о патогенезе и их значение для лечения// Кардиология, 1996, 11, 4 -16.
2. Мазур Н.А. Острый коронарный синдром//Тер. арх., 1999, 12, 5-7.
3. Маянская С.Д., Куимов А.Д. Эндотелиальная дисфункция и острый коронарный синдром. Российский кардиологический журнал// 2001, 2, 76-84.
4. Шалаев С.В. Догоспитальная диагностика и лечение острых коронарных синдромов// Consilium medicum, 2002, 3, 144 — 148..
5. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans// Review Cardiovasc. Res. 1999; 43: 572-579.
6. Egashira K., Inou T., Hirooka Y. et al. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms//New Engl. J. Med. 1993; 328: 1659-1664.
7. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions//Physiol. Bohemoslov. 1978; 27(2): 140-144.
8. Hladovec J., Prerovsky I., Stanek V., Fabian J. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris// Klin. Wochenschr. 1978; 56(20):1033-1036.
9. Hochman J.S et al. For the Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes II Investigators. Sex, clinical presentations and outcome in patients with acute coronary syndromes//New Engl. J. Med. 1999; 314: 226-232.
10. Kemp H.G., Voronas P.S., Cohn P.F., Gorlin R. The anginal syn-

дрогности и ремоделированию миокарда.

Чрезмерное воздействие триггерных факторов на скрытую ЭД вызывает гиперпродукцию NO , срыв механизмов компенсации и дестабилизацию всей системы эндотелия в виде десквамации эндотелиоцитов, тромбообразования и вазоконстрикции. Данные изменения целесообразно обозначить как острую (декомпенсированную) ЭД. По нашему мнению, развитие острой ЭД может явиться патогенетической основой развития ОКС. Острая ЭД характеризуется повышением уровня NO_3 , низким уровнем L-аргинина и значительным (более 100% от исходного уровня) возрастанием числа ДЭ. Возможно и существование промежуточной (субкомпенсированной) формы ЭД, для диагностики которой большое значение имеет проба для выявления скрытой ЭД. Адекватной реакцией эндотелия у больных со стабильной стенокардией при выполнении данной пробы является увеличение числа ДЭ не более 100% от исходных значений. Превышение порогового значения может явиться маркером риска развития ОКС.

Наибольшую информативную ценность для прогнозирования ОКС (по результатам анализа А.Вальда) из маркеров ЭД имело число ДЭ ($R = 1,21$). Примерно равную значимость имели уровень L-аргинина ($R = 0,56$), NO_3 в эритроцитах ($R = 0,53$) и проба для оценки скрытой ЭД ($R = 0,47$).

Заключение

Эндотелиальная дисфункция может существовать в виде скрытой (компенсированной), промежуточной (субкомпенсированной) и острой (декомпенсированной) форм, способных последовательно сменять друг друга. Нельзя исключить и возможность быстрого перехода от скрытой формы к острой, минуя промежуточную стадию. Выделение клинических форм ЭД имеет определенное практическое значение для прогнозирования и лечения ИБС. Наиболее информативным показателем для прогнозирования развития ОКС оказалось число ДЭ.

- drome associated with normal coronary arteriograms: report of a 6 year experience// Am. J. Med. 1973; 54(6):735-742.
11. Moncada S., Palmer R.M., Higgs E.A. The discovery of nitric oxide as the endogenous nitrovasodilator// Hypertension 1988; 4:365-372.
12. Vanchutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis// Europ. Heart J. 1997; 18: Suppl E: E19-E29.
13. Volpe M., Cosentino F. Abnormalities of endothelial function in the pathogenesis of stroke: the importance of endothelin// J. Cardiovasc. Pharmacol. 2000; 35: Suppl 2: S45-S48.

Abstract

The role and clinical significance of endothelial dysfunction (ED) in the diagnostics and prognosis of non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome (ACS) in subjects under 55 years of age with verified CHD (by heart catheterization). The comparison group was made of 32 patients with stable angina (SA) II and III functional classes. Non-Q-wave myocardial infarction was diagnosed in 50 (37%) troponin-positive patients, unstable angina in 84 (63%) troponin-positive patients. Endothelial function was evaluated by plasma and red blood cells nitrates and L-arginine levels, the number of desquamated endotheliocytes (DE) in plasma, concealed endothelial dysfunction was revealed. A reliable increase of nitrates and DE has been found. most marked in patients with ACS. ED may be present as concealed (compensated), intermediate (subcompensated) and acute (decompensated) forms.

Keywords: single-time study, endothelial dysfunction, non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome, young and medium age.

Поступила 20/05-2003

MEDI.RU

ПОДРОБНО О ЛЕКАРСТВАХ В СЕТИ ИНТЕРНЕТ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Ведущий русскоязычный Web-сайт о лекарствах для профессионалов здравоохранения. Постоянно обновляемый массив полнотекстовой профессиональной информации, снабженный развитой навигацией и контекстным поиском.

- Подробные иллюстрированные описания, подборки статей о препаратах.
- Монографии ведущих специалистов – полный текст в электронном виде.
- Самая свежая информация от 80 компаний-производителей.
- Развернутая информация о новых лекарствах к моменту выхода на рынок.
- 30 медицинских журналов on-line. Полнотекстовые статьи.
- Календарь выставок и конференций.
- Тематические разделы для врачей – специалистов.
- Аннонсы новой медицинской техники и оборудования.

Адрес в Интернет – <http://medi.ru>

Приглашаем к бесплатному размещению информации:

- Фармацевтические компании
- Организаторов медицинских конференций и конгрессов
- Медицинские общества и ассоциации
- Издателей медицинской периодики

Телефон: (095) 507-5502

E-mail: medi@medi.ru

ВОЗМОЖНОСТИ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ РЕОЛОГИИ КРОВИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Амиров Н.Б., Ацель Е.А., Булашова О.В., Газизов Р.М.

Межрегиональный клиничко-диагностический центр, Казань

Резюме

В работе изучено терапевтическое действие озono-оксигенированных кристаллоидов как фактора компенсации гемореологических нарушений у больных ИБС. Проведено наблюдение за 109 больными ИБС: стенокардией напряжения II-III ФК в возрасте от 40 до 79 лет. Все пациенты получали традиционную антиангинальную терапию. Пациентам основных групп на фоне традиционной терапии проводилась озонотерапия. До и после лечения определяли кажущуюся вязкость крови, предел текучести, напряжение сдвига. Выявлено снижение изучаемых параметров во всех исследуемых группах и отсутствие динамики у больных, получавших традиционную терапию. Сделан вывод, что парентральное введение озono-оксигенированных кристаллоидов в терапевтической дозировке способствует улучшению реологических свойств крови.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гемореологические нарушения, традиционная и озонотерапия.

В патогенезе многих заболеваний, в том числе и при ишемической болезни сердца (ИБС), важная роль принадлежит нарушениям реологических свойств крови [3, 4, 10]. К настоящему времени накопилось достаточное количество данных, указывающих на развитие при различных патологических процессах синдрома повышенной вязкости крови [9]. Несмотря на обширный литературный материал, касающийся реологических нарушений при ИБС, до сих пор не решены вопросы лечения и профилактики данных нарушений. Общепринятые методы нормализации гемореологических расстройств (искусственная гемодилюция, гепаринотерапия, применение дезагрегантов, фибринолитиков, кардиотоников и др.) не во всех случаях обеспечивают эффективное воздействие на факторы, влияющие на реологическое поведение крови [6]. Такое лечение, как правило, является симптоматическим и малоэффективным. Необходимо также учитывать, что не все методы коррекции гемореологических нарушений применимы в кардиологической практике.

В настоящее время широкое распространение во всем мире получил метод лечения медицинским озоном. В последние годы также появились работы, убедительно доказывающие высокую эффективность использования медицинского озона в терапии ИБС [2, 5, 7, 8].

Несмотря на то, что достигнуты значительные успехи в применении озона в кардиологической практике, механизмы его воздействия раскрыты далеко не полностью.

Цель исследования — изучение общих закономерностей терапевтического действия озono-оксигенированных кристаллоидов в качестве фактора компенсации гемореологических нарушений с исследованием его ведущих механизмов у больных с ИБС.

Материал и методы

В основу работы были положены клинические наблюдения за 109 больными ИБС: стенокардией напряжения II-III ФК. Все больные были разделены на 2 группы: 1 группа — больные ИБС; 2 группа — больные ИБС в сочетании с артериальной гипертензией (АГ).

Первую группу составили 46 больных в возрасте от 40 до 79 лет (средний возраст — 59,5 лет): 23 женщины в возрасте от 54 до 79 лет (средний возраст — 66,5 лет) и 23 мужчины в возрасте от 40 до 76 лет (средний возраст — 58 лет). У 10 пациентов (21,7%) в анамнезе имелись указания на перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) давностью от 1 года до 8 лет, у 35 пациентов (76%) выявлялись клинические признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) II функционального класса (ФК), у 11 пациентов (24%) — ХСН III ФК. Все пациенты получали традиционную антиангинальную терапию: монотерапию нитратами — 35 пациентов (76%), комбинацию нитратов с блокаторами кальциевых каналов — 2 пациента (4,3%), комбинацию нитратов с β -блокаторами — 8 пациентов (17,4%); 38 пациентов (82,6%) в качестве антиагреганта получали аспирин.

Вторую группу больных составили 63 пациента в возрасте от 45 до 76 лет (средний возраст — 60,5 лет): 39 женщин в возрасте от 55 до 76 лет (средний возраст — 65,5 лет) и 24 мужчины в возрасте от 45 до 75 лет (средний возраст — 60 лет). У 39 больных (62%) была диагностирована эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ) II стадии, у 17 больных (27%) — ЭАГ III стадии и у 7 больных (11%) — симптоматическая артериальная гипертензия (САГ) атеросклеротического генеза. В данной группе у 12 больных (19%) в анамнезе имелись указания на перенесенный ИМ давностью от 1 года до 8 лет, у 42 больных (67%) выявлялись клинические признаки ХСН II ФК, у 21 больного (33%)

Изменение реологических показателей крови в процессе лечения

Скорость сдвига сек ⁻¹	Исследуемые группы									
	I		II		III		IV		V	
25	до леч.	после леч.								
	32,7±0,39 p ₁ <0,001 p ₃ >0,05	24,54±0,25 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001	33,12±0,23 p ₁ <0,001 p ₃ >0,05	24,09±0,15 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001	33,38±0,34 p ₁ <0,001 p ₃ >0,05	32,46±0,46 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	32,17±0,57 p ₁ <0,001 p ₃ >0,05	32,01±0,43 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	24,06±0,19	
100	11,96±0,08 p ₁ <0,001 p ₃ >0,05	10,23±0,20 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001	11,74±0,08 p ₁ <0,001 p ₃ >0,05	9,97±0,10 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001	11,71±0,1 p ₃ >0,05 p ₁ <0,001	11,52±0,14 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	11,69±0,13 p ₁ <0,001 p ₃ >0,05	11,34±0,13 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	9,80±0,18	
250	5,59±0,1 p ₁ <0,001 p ₃ >0,05	5,02±0,11 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001	5,42±0,05 p ₁ <0,001 p ₃ >0,05	4,76±0,07 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001	5,62±0,09 p ₁ <0,001 p ₃ >0,05	5,54±0,11 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	5,66±0,12 p ₁ <0,001 p ₃ >0,05	5,48±0,11 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05	4,87±0,13	
Предел текучести (τ ₀) дин/см ² ×10 ⁻¹	0,600±0,02 p ₁ <0,001 p ₃ >0,05	0,336±0,0 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001	0,605±0,01 p ₁ <0,001 p ₃ >0,05	0,347±0,01 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001	0,611±0,02 p ₁ <0,001 p ₃ >0,05	0,608±0,01 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	0,575±0,02 p ₁ <0,001 p ₃ >0,05	0,591±0,02 p ₁ <0,001 p ₃ >0,05	0,321±0,01	

Примечания:

p₁-достоверность различий по сравнению с V группой;

p₂-достоверность различий с показателями в данной группе до начала лечения;

p₃-достоверность различий по сравнению с показателями в других группах до начала лечения;

I группа- больные ИБС, получавшие озонотерапию в сочетании с традиционной терапией;

II группа- больные ИБС в сочетании с артериальной гипертонией, получавшие озонотерапию в сочетании с традиционной терапией;

III группа- больные ИБС, получавшие традиционную терапию;

IV группа- больные ИБС в сочетании с артериальной гипертонией, получавшие традиционную терапию;

V группа- условно здоровые.

– ХСН III ФК. Все пациенты получали традиционную антиангинальную терапию: монотерапию нитратами – 28 пациентов (44%), комбинацию нитратов с блокаторами кальциевых каналов – 10 пациентов (16%), комбинацию нитратов с β-блокаторами – 15 пациентов (24%), монотерапию блокаторами кальциевых каналов – 3 пациента (5%), монотерапию в-блокаторами – 4 пациента (6%), комбинацию нитратов с β-блокаторами и блокаторами кальциевых каналов – 3 пациента (5%). 41 пациент (65%) получал ингибиторы АПФ в качестве гипотензивных препаратов; 51 пациент (80%) в качестве антиагреганта получал аспирин.

Пациентам обеих групп проводилась терапия в виде внутривенного капельного введения озонированного физиологического раствора с концентрацией озона на выходе из прибора 5 мг/л (терапевтическая концентрация озона в растворе – 0,05 мкг/мл) по 200 мл ежедневно в течение 10 дней.

Группу сравнения составили 60 человек, сопоставимых по возрасту и полу, разделенных на 3 подгруппы: 20 больных ИБС (III группа), 20 больных ИБС в сочетании с АГ (IV группа), получавших традиционную антиангинальную терапию, ингибиторы АПФ и аспирин, и 20 условно здоровых людей (V группа).

В соответствии с разработанным нами алгоритмом, перед назначением лечения и после завершения курса лечения проводилось обследование больных всех групп, включающее электрокардиографию,

ЭХО-кардиоскопию, коагулограмму, свертываемость крови по Сухареву, определение β-липопротеидов, общего холестерина, агрегации тромбоцитов, кажущейся вязкости крови, продуктов ПОЛ и ферментов антиокислительной системы, общий анализ крови.

В исследованиях, проведенных нами, использовался синтезатор озона – “Озон 3”, способный создавать концентрацию озона на выходе 0,5 мкг/мл. Озонирование физиологического раствора проводили по методике, предложенной Г.А. Бояриновым [1], в стандартных флаконах по 200 мл в нормальных условиях методом барботирования через воздушную иглу кислородно-озоновой смесью, полученной на синтезаторе озона. Время насыщения раствора озонном составило 5 минут.

Результаты и обсуждение

До лечения кажущаяся вязкость крови (КВК) при скорости сдвига 25 сек⁻¹ не имела достоверных отличий во всех исследуемых группах (p>0,05) и достоверно отличалась от показателей в группе условно здоровых (p<0,001). КВК при скорости сдвига 25 сек⁻¹ в I группе составляла 32,74±0,39 сПз и была повышена на 36,1%, по сравнению с группой условно здоровых (p<0,001). Во II группе аналогичный показатель составил 33,12±0,23 сПз и был повышен, по сравнению с группой условно здоровых, на 37,6% (p<0,001). В III группе было выявлено повышение КВК при скорости сдвига 25 сек⁻¹ на 38,7%, в IV группе на

33,7%, по сравнению с группой условно здоровых ($p < 0,001$).

Изучение КВК при скорости сдвига 100 сек^{-1} выявило те же закономерности. В I группе изучаемый параметр был на 22% ($p < 0,001$) выше такового в группе условно здоровых. КВК при скорости сдвига 100 сек^{-1} во II группе превышала на 19,8% ($p < 0,001$) результаты, полученные в группе условно здоровых, в III группе на 19,5% ($p < 0,001$), в IV группе — на 19,3% ($p < 0,001$).

Исследование КВК при скорости сдвига 250 сек^{-1} показало следующее. КВК в I группе до лечения превышала данный показатель в группе условно здоровых на 14,8% ($p < 0,001$), во II группе — на 11,3% ($p < 0,001$), в III группе — на 15,4% ($p < 0,001$), в IV группе — на 16,2% ($p < 0,001$).

Предел текучести в I группе был повышен в 1,7 раз ($p < 0,001$), во II и III группе — в 1,9 раз ($p < 0,001$), в IV группе — в 1,8 раз ($p < 0,001$), по сравнению с группой условно здоровых.

После лечения озоном произошло снижение КВК на 25% ($p < 0,001$) и 27,3% ($p < 0,001$) в I и II группах, соответственно, что коррелировало со значениями в группе условно здоровых ($p > 0,05$). В группах, не получавших озонотерапию, значительных изменений КВК при скорости сдвига 25 сек^{-1} не произошло ($p > 0,05$).

Аналогичные результаты были получены нами при изучении КВК при скорости сдвига 100 сек^{-1} . КВК снизилась на 14,7% ($p < 0,001$) и 15,1% ($p < 0,001$) в группах больных, получавших озонотерапию, и существенно не изменилась в группах больных, получавших только традиционное лечение ($p > 0,05$).

После лечения озоном нами наблюдалось также снижение КВК при скорости сдвига 250 сек^{-1} на 10,2% ($p < 0,001$) и 12,2% ($p < 0,001$) в исследуемых группах. В группах больных, не получавших озонотерапию, достоверных изменений КВК не произошло ($p > 0,05$).

Изучение предела текучести крови выявило ее снижение в группах больных, прошедших курс озонотерапии, на 44% ($p < 0,001$) и 42,6% ($p < 0,001$). У больных, не получавших озонотерапию, значения предела текучести крови существенно не изменились ($p > 0,05$).

Литература

1. Бояринов Г.А., Гордеев А.С., Бояринова Л.В. и др. Растворимость озона в физиологическом растворе // Озон и методы эфферентной терапии в медицине. — Тез. докл. — Н. Новгород. — 1998. — С. 6-9.
2. Быков А.Т., Контрощикова К.Н., Сычева Е.И. Влияние озона на биохимические показатели крови у больных ишемической болезнью сердца // Озон и методы эфферентной терапии в медицине. — Тезисы докладов IV Всероссийской научно-практической конференции. — Н.Новгород. — 2000. — С. 47-48.
3. Гавришева И.А., Дуткевич И.Г., Плешанов В.Т. Влияние разных методов фототерапии на реологические свойства крови у больных ИБС // Вестник хирургии им. И.И.Грекова. — 2000. — №2. — С. 60-64.
4. Ганелина И.Е., Денисенко А.Д., Катюхин Л.Н. и др. Липиды плазмы крови и реологические свойства эритроцитов у больных со стабильной стенокардией // Кардиология. — 2000. — №8. — С. 62-63.
5. Камышева Е.Л., Масик А.А., Контрощикова К.Н. Изменение некоторых биохимических показателей у больных разными вариантами стенокардии при озонотерапии // III Всероссийская научно-практ. конф. "Озон и методы эфферентной терапии в медицине" — Тез. докладов-Н. Новгород. — 1998. — С.102.
6. Козинец Г.И., Макаров В.А. Исследования системы крови в клинической практике. — Москва. — 1997. — С. 94-105.
7. Масик А.А., Камышева Е.П., Перетягин С.П. Опыт применения озонотерапии в лечении ишемической болезни сердца //

Течение ИБС определенным образом отразилось на реологическом поведении крови. Отмечалось повышение вязкости крови при изученных скоростях сдвига от 25 до 250 обратных секунд, а предел текучести достигал величины $0,6 \pm 0,02$ и $0,605 \pm 0,01 \text{ дин/см}^2 \times 10^{-1}$ в I и II группах, соответственно. Указанное состояние можно расценить как синдром повышенной вязкости крови.

Из материалов таблицы видно, что показатели текучести и пластичности крови у больных III и IV групп не имели достоверных различий по сравнению с аналогичными показателями до начала терапии, что свидетельствует о том, что традиционное лечение не привело к изменениям значений кажущейся вязкости крови, равно как и предела текучести.

Реологические показатели крови после инфузий растворов озонированных кристаллоидов существенно снизились и находились в пределах физиологической нормы, как это было установлено для группы условно здоровых. Значения кажущейся вязкости крови при всех изучаемых скоростях сдвига не имели достоверных отличий от таковых у условно здоровых.

Выводы

1. Течение ИБС сопровождается характерными нарушениями в системе гемореологии, проявляющимися в увеличении кажущейся вязкости крови, предела текучести и напряжения сдвига.
2. Парентеральное введение озono-оксигенированных кристаллоидов в терапевтической дозировке способствует улучшению реологических свойств крови, что выражается в уменьшении кажущейся вязкости крови, предела текучести, напряжения сдвига.
3. Отсутствие эффекта на изучаемые показатели при использовании традиционной антиангинальной и антиагрегантной терапии и наличие такового после инфузий растворов, насыщенных озоном, свидетельствуют, что именно озон оказал влияние на изученные нами патогенетические составляющие ИБС.
4. Применение озono-оксигенированных кристаллоидов является перспективным методом лечения больных ИБС.

Российский кардиологический журнал № 4 (42) / 2003

- Озон и методы эфферентной терапии в медицине.- Тезисы докладов III Всероссийской научно-практической конференции.- Н.Новгород.- 1998.- С.101.
8. Масленников О.В., Шаров Ю.Г., Масленникова Н.О. и др. Озонотерапия при ишемической болезни сердца// III Всероссийская научно-практ. конф. "Озон и методы эфферентной терапии в медицине"- Тез. докладов-Н. Новгород.-1998.- с.104.
9. Савельева Г.М., Дживеглетова Г.Д., Шалина Р.И., Фирсов Н.Н. Гемореология в акушерстве. – Москва. –1986.
10. Шилов А.М., Мартынов А.И., Святов И.С. Влияние препаратов магния на реологические свойства крови и систему гемостаза у больных ИБС // Клини. мед.-1999.- №10.- С. 39-41.

Abstract

The work has studied the therapeutic action of ozone-oxygenated crystalloids as a factor of compensation of hemoreology disorders in coronary patients. 109 coronary patients with II-III functional class angina at effort, aged 40 to 79, have been followed up. All patients received traditional anti-anginal treatment. Patients in principal groups received ozone therapy in conjunction with traditional treatment. Apparent blood viscosity, fluidity threshold and shift tension were measured before and after the treatment. Study parameters have been found to decrease in all studied groups; with no dynamics in patients receiving traditional therapy. A conclusion has been made that parenteral introduction of ozone-oxygenated crystalloids in therapeutic dosage promotes improvement of blood reology properties.

Keywords: Coronary Heart Disease, hemoreology disorders, traditional and ozone therapy.

Поступила 8/05-2003

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

The screenshot shows the website **cardio.medi.ru** in a Microsoft Internet Explorer browser. The page layout includes a header with the site name and logo, a navigation menu, and several columns of text and links. The main content area includes news articles with titles and brief descriptions, such as "На 28 Международной конференции по инсульту доктором Альбертсом (Mark Alberts) были представлены результаты проспективного клинического исследования..." and "Диета, рекомендуемая Европейским кардиологическим обществом и Европейским обществом атеросклероза...". A sidebar on the right lists "Сердечно-сосудистые средства" with sub-categories like "Ингибиторы АПФ" and "Бета-адренблокаторы", each with a list of drug names and links. The footer of the browser window shows the address bar with "http://cardio.medi.ru/" and the status bar with "Internet".

CHLAMYDIA PNEUMONIAE КАК ФАКТОР ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Гаджиева З.Г., Хасаев А.Ш.

Дагестанская Государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней № 1, Махачкала

Резюме

Цель нашего исследования — определение сероэпидемических связей Chlamydia pneumoniae (ХП) по титру антител классов IgA и IgG, с ишемической болезнью сердца (ИБС) в условиях г. Махачкала. Всего обследовано 122 больных ИБС (средний возраст — $54,6 \pm 0,72$ года). Контрольная группа составила 40 человек (средний возраст — $43,8 \pm 1,28$ года). Определение антител проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа. Установили, что показатель инфицированности ХП по IgG у больных ИБС практически не отличался от обнаруженно-го в контрольной группе ($p > 0,05$). Разница же по наличию анти-ХП-IgA у больных и здоровых была почти четырехкратной: 74,5% и 20,0%, соответственно ($p < 0,001$). Достоверная разница в инфицированности ХП между группами больных со стабильной и нестабильной стенокардией наблюдалась и по IgA ($p < 0,02$), и по IgG ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют, что перенесенная ранее инфекция ХП и бактерионосительство не связаны с показателями заболеваемости ИБС. Только острая инфекция ХП ассоциировалась с клинически манифестной ИБС.

Ключевые слова: Chlamydia pneumoniae, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, нестабильная стенокардия.

Исследования, проведенные в последнее десятилетие, позволяют со значительной долей уверенности предполагать вовлечение инфекционных агентов в патогенез атеросклероза. Обнаружено, что в тканях и крови больных атеросклерозом присутствуют вирусы простого герпеса [1], цитомегаловирусы [2], Helicobacter pylori [3, 4], Chlamydia pneumoniae [5, 6, 7, 8]. Сообщается об обнаружении у ряда больных атеросклерозом полиинфицирования [1, 4, 9]. Анализ литературного материала создает впечатление, что Chlamydia pneumoniae является наиболее значимой инфекцией, ассоциированной с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Известно, что распространенность инфекции в различных регионах может сильно отличаться. Распространенность этих инфекций среди больных ИБС на территории России практически не изучена. Имеются лишь единичные исследования, которые не могут отражать ситуацию на всей территории страны.

Целью нашего исследования было определение сероэпидемических связей Chlamydia pneumoniae (ХП) с ИБС в г. Махачкала.

Материал и методы

В программу нашего исследования входило изучение распространенности инфекции ХП среди больных ИБС, лечившихся стационарно в кардиологических отделениях г. Махачкала. Наличие хламидийной инфекции определялось по титру антител к ХП класса Ig A, отражающих активно текущий инфекционный процесс, и Ig G, более характерных для хронической инфекции. Обследование проводили в течение первой недели после госпитализации. Всего обследовано 122 больных ИБС (средний возраст — $54,6 \pm 0,72$ года, 34-66); из них мужчин — 92 (средний возраст —

$53,1 \pm 0,83$ года, 34-65), женщин — 30 (средний возраст — $59,43 \pm 1,04$ лет, 44 - 66). Длительность заболевания составила от нескольких дней до 15 лет. Основная группа обследованных включала больных стабильной стенокардией III-IV ФК, впервые возникшей стенокардией, прогрессирующей стенокардией и острым инфарктом миокарда. Контрольная группа составила 40 человек без клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний и легочной патологии (средний возраст — $43,8 \pm 1,28$ года, 29-58), из них мужчин — 24 (средний возраст — $43,7 \pm 1,78$ года, 30-58), женщин — 16 (средний возраст — $44,0 \pm 1,89$ года, 29-55). Определение антител проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием диагностических тест-систем Immunocomb фирмы "Organics-Biograd" (Израиль). Титры Ig A $> 1:8$ и Ig G $> 1:16$ считались диагностически значимыми [10].

Результаты и обсуждение

В контрольной группе практически здоровых лиц положительная серологическая реакция на антитела класса IgG к ХП наблюдалась у 77,5% обследованных (рис. 1). Положительная реакция на антитела класса IgA определялась только в 20,0% случаев ($p < 0,001$).

У больных ИБС положительная реакция на наличие антител к ХП класса IgG обнаружена в $86,0 \pm 3,14\%$ случаях. Этот показатель практически не отличался от обнаруженного в контрольной группе ($p > 0,05$). Однако разница была значительной, почти четырехкратной, по частоте положительной реакции на антитела класса IgA ($p < 0,001$). Положительная реакция на антитела к ХП класса IgA наблюдалась у $74,5 \pm 3,94\%$ больных ИБС. Между инфицированностью ХП по IgA и заболеваемостью ИБС функциональная связь оказалась умеренно выраженной ($r = 0,48$).

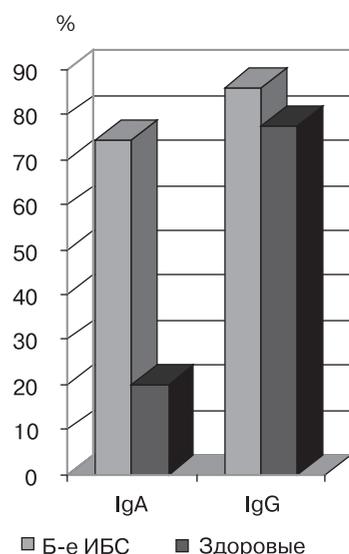


Рис. Частота (в %) положительных реакций на антитела к хламидиям у больных ИБС и здоровых лиц

Почти одинаковая инфицированность ХП у больных ИБС и лиц контрольной группы, оцениваемая по титру антител класса IgG указывает на то, что эта инфекция довольно распространена среди населения. Однако, обнаружение функциональной связи инфекции ХП с ИБС по титру антител класса IgA указывает, что реинфекция или обострение старой инфекции может спровоцировать прогрессирование уже имеющегося клинически проявляющегося или скрыто протекающего атеросклероза.

Такие данные позволяют ожидать наличие функциональной связи не только между ИБС и инфицированностью ХП, но также между группами больных с разной степенью тяжести ИБС (табл. 1). Действительно, разница в инфицированности ХП наблюдалась не только между больными ИБС и клинически здоровыми лицами из контрольной группы, но и между группами больных со стабильной и нестабильной стенокардией ($p < 0,02$). У них же разница в инфицированности ХП, хотя и менее выраженная, отмечалась и по реакции на антитела класса IgG ($p < 0,05$). При этом следует отметить, что при анализе материала с учетом прогрессирования патологического процесса коэффициент корреляции возрастал ($r = 0,61$).

Различия в инфицированности ХП наблюдались также и между группами больных с различными кли-

ническими формами ИБС (табл. 2). У больных стабильной стенокардией положительная реакция на антитела класса IgA отмечалась в $47,0 \pm 12,1\%$, а в группе больных прогрессирующей стенокардией еще выше — у $80,3 \pm 5,0\%$, разница почти двухкратная ($p < 0,02$). Между этими группами больных наблюдалась значимая разница и по частоте положительной реакции с антителами класса IgG. У больных стабильной стенокардией инфицированность ХП, по данным реакции на антитела этого класса, составляла, в среднем, $64,7 \pm 11,5\%$, а в группе больных с прогрессирующей стенокардией она достигала $90,1 \pm 3,8\%$ ($p < 0,05$).

У больных с впервые возникшей стенокардией инфицированность ХП по классу антител IgA составляла, в среднем, $77,7 \pm 8,8\%$. Это существенно выше, чем в группе больных со стабильной стенокардией ($p < 0,05$), и намного выше, чем у практически здоровых лиц из контрольной группы ($p < 0,001$). Инфицированность ХП по классу антител IgG среди больных с впервые возникшей стенокардией также выше, чем у больных со стабильной стенокардией, в среднем, $90,9 \pm 6,1\%$ против $64,7 \pm 11,5\%$, однако эта разница не достигала статистической значимости ($p > 0,05$). Различия в инфицированности ХП по этому классу антител, в сравнении с контрольной группой, мы не отметили.

У больных инфарктом миокарда показатели инфицированности ХП по антителам IgA также оказались более высокими, чем у больных со стабильной стенокардией ($p < 0,05$). Однако по классу IgG ассоциированных антител наблюдаемая нами разница в инфицированности между этими группами больных не достигла значимой величины ($p > 0,05$).

Инфицированность ХП по классу IgA была связана умеренной корреляционной связью с прогрессированием ИБС ($r = 0,31-0,40$). Степень корреляции увеличивалась при включении в анализ больных с острым инфарктом миокарда. Эти данные позволяют предположить, что инициация и прогрессирование ИБС связаны с возникновением острой или обострением старой инфекции ХП.

Между больными ИБС и здоровыми имелись заметные различия и по титру антител класса IgA к ХП (табл. 3). Различия были особенно заметными в титре антител 1:8-1:16 и 1:64 и выше. Низкие титры чаще

Таблица 1

Частота выявления положительных реакций на антитела к хламидиям у больных с различными формами ИБС и в контроле

Группы обследованных	Кол-во обследованных (n)	ХП-IgA+ (n, %)	ХП-IgG+ (n, %)
Практически здоровые	40	8 (20,0 ± 6,3%)	31 (77,5 ± 6,6%)
Стабильная стенокардия напряжения	17	8 (47,0 ± 12,1%)	11 (64,7 ± 11,5%)
Нестабильная стенокардия	85	68 (80,0 ± 4,3%)	77 (90,5 ± 3,1%)
Кoeff. корреляции (r)		0,6	0,3

Таблица 2

Частота выявления положительных реакций на антитела к хламидиям у больных с острыми и хроническими формами ИБС

Форма ИБС	Число обследованных (n)	Возраст, лет	ХП-IgA + (n, %)	ХП-IgG + (n, %)
Стабильная стенокардия напряжения	17	55,6±1,7	8 (47,0±12,1%)	11 (64,7±11,5%)
Прогрессирующая стенокардия напряжения	61	55,3±0,9	49(80,3±5,0%)*	55(90,1±3,8%)*
Впервые возникшая стенокардия напряжения	22	50,5±1,9	17 (77,7±8,8%)*	20 (90,9±6,1%)
Острый инфаркт миокарда	18	54,7(1,8	15 (83,3(8,7%)*	16 (88,8(7,4%)

* p < 0,05

Таблица 3

Распределение больных ИБС и здоровых лиц по уровню титров ХП-IgA

Титры IgA	IgA+ больные ИБС, n=91	IgA+ здоровые, n=8	p
Низкие титры 1:8-1:16	24 (26,3±4,6%)	7 (87,5±11,6%)	<0,001
Средние титры 1:32	21 (23,0±4,4%)	1 (12,5±11,6%)	>0,05
Высокие титры 1:64 и выше	46 (50,5(5,2%)	0	<0,001

наблюдались в контрольной группе ($p < 0,001$). У большинства же больных ИБС выявлялся титр антител 1:64 и выше. Ни у одного здорового человека не было положительной реакции с таким титром ($p < 0,001$). При таком анализе материала корреляционный индекс был равен 0,42.

Каких-либо существенных различий по титру антител класса IgG между больными ИБС и здоровыми людьми того же возраста из контрольной группы нами обнаружено не было. Эти данные свидетельствуют, что перенесенная ранее инфекция ХП и бактерионосительство существенно не связаны с показателями заболеваемости ИБС. Только острая инфекция ХП ассоциирована с клинически манифестной ИБС.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что хламидийная инфекция довольно широко распространена среди обследованного населения республики. Об этом говорит высокий процент положительных реакции на ХП по антителам класса IgG и относительно небольшой процент лиц с высоким титром антител класса IgG у здоровых лиц контрольной группы. Необходимо отметить, что среди больных ИБС чаще встречались лица с высоким титром антител класса IgG, чем среди здоровых. Повышение титров антител, ассоциированных с IgG, является признаком перенесенного в ближайшем прошлом обострения инфекции.

Иными оказались результаты исследования у больных ИБС инфицированности ХП по реакции с антителами класса IgA. Достоверные различия в инфицированности ХП по IgA наблюдались при сравнении групп больных ИБС и здоровых в целом и в зависимости от прогрессирования заболевания, а также при сопоставлении по титру антител. При всех этих сопоставлениях нами была обнаружена корреляционная связь между показателями инфицированности

ХП по IgA и заболеваемости ИБС. Наличие такой связи говорит о возможности развития при инфекции или реинфекции ХП обострений ИБС.

Механизмы влияния ХП на атерогенез остаются неуточненными. Согласно одной из гипотез — повреждения эндотелия — ХП (ХП обладает тропностью к эндотелию сосудов), запускает каскад биохимических и иммунологических механизмов атерогенеза [11, 12, 13]. Такая точка зрения требует обсуждения. Во-первых, ХП — широко распространенная инфекция. Наши данные подтверждают это мнение. Во-вторых, инфицирование населения начинается еще в молодом возрасте, но ИБС чаще возникает после 40 лет. Отсюда следует, что инфицирование ХП не является самодостаточным для развития клинически выраженного атеросклеротического процесса.

Нам представляется, что можно говорить о провоцирующей роли ХП в развитии и прогрессировании атеросклеротического процесса, который начался в организме под влиянием других атерогенных факторов. Проникновение ХП в эндотелий, уже пораженный атеросклеротическим процессом, теоретически может способствовать нарастанию иммуно-воспалительных реакций с дальнейшим прогрессированием морфологических изменений и тромбообразования в сосудах [12, 14, 15].

Выводы

Положительные титры анти-ХП-IgG не имеют значения для прогнозирования дестабилизации коронарного атеросклероза у больных ИБС. Повышенные титры анти-ХП-IgA ассоциированы с манифестацией и прогрессированием стенокардии. Острая инфекция ХП или обострение хронической, в сочетании с другими факторами, видимо, может играть важную роль в ускорении и усугублении течения ИБС.

Литература

1. Абакумова Ю. В. Показатели инфекционного процесса при атеросклерозе и их значение. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук.- Оренбург, 1999.- С. 4.
2. Стакишайтис Д.В., Каменева А.М., Стрибинскене Л.А. Латентная цитомегаловирусная инфекция, аполипротеиды В и А-1 в плазме крови и атерогенез // Клиническая медицина.- 1993.- №4.- С. 28-30.
3. Mendall M.A., Goggin P.M., Molineaux N et al. Relation of Helicobacter pylori infection and coronary heart disease // Br Heart J.-1997.-Vol. 71.- P.437-439.
4. Patel P., Mendall M.A., Carrington D. et al. Association of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors// BMJ.- 1995.- Vol. 311(7007).- P. 711-4.
5. Гурфинкель Э., Бозович Х., Дарока А. и др. Рандомизированное исследование применения рокситромицина при лечении коронарных симптомов без Q-зубцов на ЭКГ // Междунар. мед. журнал.- 1998.- № 2.- С. 128-132.
6. Самсыгина Г.А., Шербакова М.Ю., Мурашко Е.В. и др. Инфекция Chlamydia pneumoniae как вероятный фактор риска развития атеросклероза // Междунар. мед. журнал.- 1998.- № 2.- С. 133-135.
7. Gupta S., Leatham E.W., Carrington D. et al. Elevated Chlamydia pneumoniae anti-bodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction // Circulation.- 1997.- Vol. 96 (2).- P. 404-407.
8. Mendall M.A., Carrington D., Strachan D.P. et al. Chlamydia pneumoniae: risk factors for seropositivity and association with coronary heart disease // J. Infect.- 1995.- Vol. 30 (2).- P. 121-8.
9. Gurfinkel E. P., Rozlosnik J., Bozovich G., Duronto E., Dos-Santos A., Mautner B. Ig G antibodies to chlamydial and mycoplasma infection plus C-reactive protein related to poor outcome in unstable angina // Arch. Inst. Cardiol. Mex.- 1997.- Vol. 67 (6).- P. 462-8.
10. Barnes R.C. Laboratory diagnosis of human chlamydial infections // Clin. Microbiol. Rev.-1989.-Vol.2.-P. 119-136.
11. Осипов С.Г. Иммунология атеросклероза и ишемической болезни сердца.- Томск, 1985.-С.17-18.
12. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса // Российск. Кардиол. журнал.-1999.-№5.-С.48-55.
13. Laitinen K., Laurila A., Pyhala L. et al. Chlamydia pneumoniae infection induces inflammatory changes in the aortas of rabbits // Infect. Immun.-1997.-Vol. 65.- P. 4832-4835.
14. Halme S., Syrjala H., Bloigu A. et al. Lymphocyte responses to Chlamydia antigens in patients with coronary heart disease // Eur. Heart J.-1997.-Vol. 18(7).-P. 1095-1101.
15. Vergassola R., Mazzoli S., Fantini A. et al. Anti-Chlamydia pneumoniae antibodies and production of interleukin 6 in acute myocardial infarct // G. Ital. Cardiol.-1997.-Vol. 27(5).-P. 470-475.

Abstract

The aim of our study was to determine seroepidemiological links of Chlamydia pneumoniae (CP), by IgA and IgG antibodies titers, with Coronary Heart Disease (CHD) in Makhachkala. A total of 122 coronary patients (average age of 54,6±0,72 years) has been assessed (mean age of 54, 60, 72 years). The control group was made of 40 subjects (mean age 43,8±1,28 years). Antibodies detection was made by means of solid phase immune enzyme assay. CP prevalence value in coronary patients has been found to have almost no difference from the one detected in the control group ($p>0,05$). At the same time the difference in anti-CP-IgA in patients and healthy subjects was almost fourfold: 74,5% and 20,0%, respectively ($p<0,001$). A reliable difference in CP prevalence between groups of patients with stable and unstable angina was observed in IgA ($p<0,02$) and in IgG ($p<0,05$) as well. The data show previous CP infection and bacteria hosting not to be connected to CHD prevalence values. Only acute CP infection was associated with clinically manifest CHD.

Keywords: Chlamydia pneumoniae, Coronary Heart Disease, atherosclerosis, unstable angina.

Поступила 5/12-2001

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ПЕРЕДНИМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ЗАСТОЙНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Бейшенкулов М.Т., Баитова Г.М., Савченко Ж.В., Балтабаев Т.Б.

Национальный Центр кардиологии и терапии, Кыргызстан, Бишкек

Резюме

Целью настоящего исследования явилось изучение диастолического резерва (ДР) ЛЖ и возможности профилактики застойной СН длительным применением каптогена и карведилола у больных передним ИМ с бессимптомной диастолической дисфункцией ЛЖ. Больным ИМ при помощи объемной нагрузки (ОН) определяли ДР ЛЖ, соответственно этому пациенты были разделены на 2 группы: 1-я (n=20) больные с сохраненным ДР ЛЖ, лечение — стрептокиназа, аспирин, гепарин, каптоген и атенолол, 2-я (n=43) со сниженным ДР ЛЖ. Больные со сниженным ДР ЛЖ были разделены на группы: А — лечение идентично 1-й группе, Б — вместо атенолола применялся карведилол. Результаты исследования показали, что тяжелые типы ДД ЛЖ и застойная СН развились только у больных со сниженным ДР ЛЖ, а длительное (6 месяцев) сочетанное применение каптогена и карведилола достоверно уменьшает частоту развития застойной СН у больных ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, диастолический резерв левого желудочка, диастолическая дисфункция, каптоген, карведилол, профилактика сердечной недостаточности.

Известно, что снижению насосной функции миокарда предшествует диастолическая дисфункция (ДД) левого желудочка (ЛЖ) [1, 2]. Диастолический резерв (ДР) ЛЖ (способность миокарда увеличивать скорость релаксации при нагрузке) характеризует компенсаторные возможности сердца [3]. В связи с этим, представляет интерес изучение ДР при инфаркте миокарда (ИМ) еще до развития клинических признаков сердечной недостаточности (СН). Достаточно информативным и безопасным методом в этом плане является нагрузочный тест с использованием регулируемой объемной нагрузки (ОН) на сердце [4].

Необходимость активного применения бета-блокаторов в лечении больных, перенесших ИМ, не вызывает сомнений [5]. Одним из самых перспективных препаратов, применяемых в лечении СН, как показали исследования последних лет [6, 7], является карведилол, благодаря его способности блокировать как β , так и α -1-адренорецепторы, а также прямому антиоксидантному и антипролиферативному действиям. Исследования по применению карведилола при ИМ немногочисленны [8], нет исследований по изучению профилактического, по отношению к СН, влиянию карведилола в сочетании с ИАПФ при ИМ на фоне незначительной систолической дисфункции (СД) ЛЖ (ФВ ЛЖ выше 40%).

Цель настоящего исследования — изучение ДР ЛЖ и возможности профилактики хронической СН путем длительного (6 месяцев) применения каптогена и карве-

дилола у больных передним ИМ с бессимптомной ДД ЛЖ.

Материалы и методы

Обследовано 63 больных (мужчин) первым ИМ с элевацией ST без клинических признаков СН с ФВ ЛЖ в пределах 40-55% с диастолической дисфункцией ЛЖ на 1-е сутки заболевания. Диагноз устанавливался на основании клинико-функциональных критериев, рекомендованных Американской Ассоциацией сердца (1999).

Критериями включения в исследование явились: 1) первый переднеперегородочный ИМ; 2) возраст 40-65 лет; 3) мужской пол; 4) отсутствие клинических признаков СН в первые сутки ИМ; 5) наличие стабильной гемодинамики, ФВ ЛЖ в пределах 40-55%; диастолическая дисфункция (нарушения релаксации — $E/A < 1,0$) ЛЖ; 6) согласие больного.

Критерии исключения из исследования: 1) гипертрофия левых и правых отделов сердца; 2) острая аневризма сердца; 3) сердечная недостаточность по Killip II; 4) бронхиальная астма, ХОЗЛ; 5) портальная гипертензия; 6) тромбофлебит нижних конечностей.

Больным ИМ при помощи ОН определяли ДР ЛЖ, соответственно этому пациенты были разделены на 2 группы: 1-я (n=20) — больные с сохраненным ДР ЛЖ, лечение — стрептокиназа (С) (1,5млн ЕД), аспирин (А) (250мг/сут), гепарин (Г) (по схеме), каптоген

(Кп) (50мг/сут) и атенолол (А) (50 мг/сут); 2-я (n=43) — со сниженным ДР ЛЖ. Больные со сниженным ДР ЛЖ были подразделены на 2 группы: А — лечение идентично 1-й группе, Б — вместо атенолола применялся карведилол (Кр) (25мг/сут). Наблюдение за больными проводилось 6 месяцев.

По распространенности и локализации ИМ, возрасту, сопутствующим заболеваниям, группы больных не различались между собой. Для оценки острой СН пользовались классификацией Killip и Kimball (1968), для хронической СН применили классификацию Нью-Йоркской Кардиологической Ассоциации. Контрольная группа состояла из здоровых добровольцев (n=15, средний возраст — 49,7±3,2 года).

1. **ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ.** ЭКГ регистрировали в 12 стандартных отведениях на аппарате фирмы "FUKUDA" (Япония): 3 стандартных (I, II, III), 3 усиленных (aVR, aVL, aVF) и 6 грудных (V₁₋₆).

2. **ЭХОКАРДИОГРАФИЯ.** Эхокардиографическое исследование проводилось по стандартной методике на ЭХО аппарате "Seguioia" фирмы "ACUSON" (США) на 1-е, 20-е сутки и через 6 месяцев. Определяли и рассчитывали следующие показатели СФ ЛЖ: конечно-диастолический объем ЛЖ-КДО ЛЖ, мл; конечно-систолический объем ЛЖ-КСО ЛЖ, мл; фракция выброса ЛЖ- ФВ ЛЖ, % (по формуле Simpson).

3. **ДОППЛЕРЭХОКАРДИОГРАФИЯ.** Исследование ДФ ЛЖ проводилось по стандартной методике в дуплекс-режиме (сочетание двумерной и доплерэхокардиографии). Для получения спектра трансмитрального потока контрольный объем импульсно-волнового доплеровского режима устанавливался в приносящем тракте ЛЖ между кончиками митральных створок. Вычисления проводились минимум по 4-5 комплексам, по результатам которых определялись их средние значения, исследование записывалось на видеоманитовфон "SVO-9500 MDP" фирмы Sony (Япония).

Для оценки ДФ ЛЖ определяли и рассчитывали следующие показатели трансмитрального доплеров-

ского потока: максимальную скорость раннего диастолического наполнения — E, см/с; максимальную скорость позднего диастолического наполнения — A, см/с; их отношение, диастолический коэффициент — E/A; интегралы скоростей — Ai, Ei- площади под кривыми раннего и позднего диастолического наполнения — рассчитывали по формуле: Ei=E x tE/2; Ai=A x tA/2; процент вклада предсердия в наполнение желудочка — %A — вычисляли по формуле: %A=Ai/ (Ei+Ai) x 100%; время замедления пика E—DT (deceleration time) — в мс; фазу изоволюметрического расслабления IVRT — в мс.

4. НАГРУЗОЧНЫЙ ТЕСТ С КРАТКОВРЕМЕННОЙ ОБЪЕМНОЙ НАГРУЗКОЙ НА СЕРДЦЕ

Для оценки ДР ЛЖ всем больным на 3 сутки ИМ проводилась проба с ОН на сердце, разработанная в НЦКТ [4]. Кратковременная ОН на сердце создавалась путем включения в циркуляцию объема крови, депонированного с помощью воздействия отрицательного давления на нижнюю часть тела (ОДНТ), используя оригинальное устройство "Вакуум-2". Исходно, на высоте ОН и на 5-й мин восстановительного периода регистрировались ЭхоКГ и доплер-ЭхоКГ.

Статистический анализ проводился с помощью электронных таблиц Excel 5.0. Применяли стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних величин, стандартных ошибок средней. Достоверность различий определяли с помощью критерия t Стьюдента.

Результаты

Результаты ЭхоКГ, проведенной в первые сутки заболевания, показали, что для больных ИМ, по сравнению с группой здоровых, характерно было достоверное увеличение КДО ЛЖ ($p_{к-1,2,3}<0,001$), КСО ЛЖ ($p_{к-1,2,3}<0,001$), снижение ФВ ЛЖ ($p_{к-1,2,3}<0,001$) (табл.1).

Как и следовало ожидать, у больных ИМ наблю-

Таблица 1
Показатели систолической и диастолической функции ЛЖ у здоровых и больных ИМ (M±m)

Показатели	Группы				Достоверность
	Здоровые (n=15)	1 гр. (n=20)	2А гр. (n=22)	2Б гр. (n=21)	
КДО ЛЖ, мл	114,3±8,7	162,8±5,9*	167,1±6,1*	168,7±2,8*	* $p_{к-1,2,3}<0,001$
КСО ЛЖ, мл	48,2±4,9	89,7±6,23	91,61±5,3*	89±2,09*	* $p_{к-1,2,3}<0,001$
ФВ ЛЖ, %	58,2±1,7	44,7±4,07*	43,5±3,12*	43,7±1,54*	* $p_{к-1,2,3}<0,001$
Е ЛЖ, см/с	72,5±2,9	41,1±2,58*	38,5±4,07*	38,4±1,9*	* $p_{к-1,2,3}<0,001$
А ЛЖ, см/с	52,5±3,1	60,8±2,4**	55,8±2,6**	60,0±3,1**	** $p_{к-1,2,3}<0,05$
Е/А ЛЖ, ед	1,38±0,04	0,66±0,04*	0,69±0,02*	0,64±0,02*	* $p_{к-1,2,3}<0,001$
%А ЛЖ, %	26,6±1,71	39,7±2,9*	38,5±3,7*	36,4±2,3*	* $p_{к-1,2,3}<0,001$
IVRT,мс	84,8±4,6	114,8±5,0*	111,5±4,8*	109,0±3,9*	* $p_{к-1,2,3}<0,05$
DT ЛЖ, мс	172±3,5	211,5±4,8	207±6,9	216±5,2**	** $p_{к-3}<0,05$

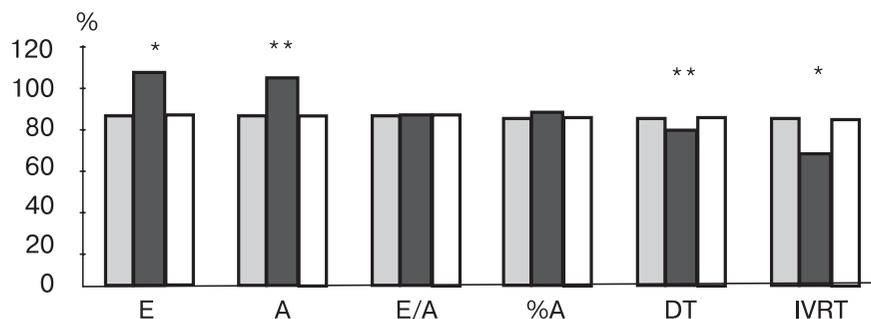


Рис. 1. Изменения трансмитрального доплеровского потока на объемную нагрузку у здоровых (в процентах); □ — исходные данные, ■ — на высоте объемной нагрузки, □ — 5-я минута восстановительного периода; * $p < 0,001$, ** $p < 0,05$

далось нарушение релаксации ЛЖ (табл. 1). Так, наблюдалось достоверное снижение пика Е ЛЖ, увеличение пика А ЛЖ, и как следствие этого, снижение их отношения Е/А ЛЖ, увеличение %А во всех группах исследуемых, по сравнению со здоровыми ($p_{к-1,2А, 2Б} < 0,001$).

При анализе интервальных показателей ДФ ЛЖ мы выявили, что во всех группах больных ИМ достоверно удлинен IVRT ($p_{к-1,2А, 2Б} < 0,001$), у больных 3-й группы достоверно удлинен DT ЛЖ ($p_{к-2Б} < 0,05$), но и в двух других группах больных имеется тенденция к удлинению последнего (табл. 1). Важно, что СФ и ДФ ЛЖ не различались в группах больных ИМ (табл. 1).

При создании ОН на сердце у здоровых лиц отмечалось увеличение пика Е ЛЖ на 13,4% (с $72,5 \pm 2,9$ см/с до $83,7 \pm 2,6$ см/с, $p < 0,001$), пика А ЛЖ — на 12,4% (с $52,5 \pm 3,1$ см/с до $60,3 \pm 2,2$ см/с, $p < 0,05$), Е/А ЛЖ и %А ЛЖ не изменились. Укорачивались продолжительность IVRT ЛЖ на 23,9% (с $84,8 \pm 4,6$ мс до $64,5 \pm 3,7$ мс, $p < 0,001$) и DT ЛЖ на 9,1% (со $172 \pm 3,5$ мс до $156 \pm 3,7$ мс, $p < 0,05$). Все изменения возвращались к исходным значениям к 5-й минуте восстановительного периода (рис. 1).

У больных ИМ на ОН отмечалось 2 типа изменений ТМДП, в результате чего больные были разделены на 2 группы.

Первую группу составили больные, у которых на

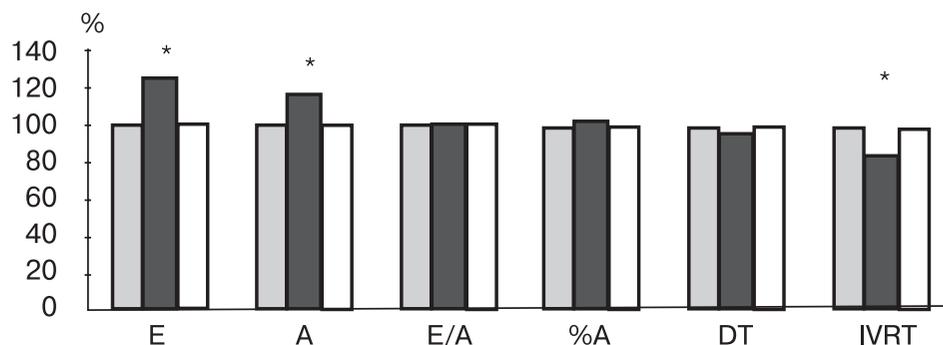


Рис. 2. Изменения трансмитрального доплеровского потока на объемную нагрузку у больных ИМ 1-й группы (в процентах); □ — исходные данные, ■ — на высоте объемной нагрузки, □ — 5-я минута восстановительного периода; * $p < 0,05$

ОН изменения ТМДП были однонаправлены с данными здоровых лиц: увеличились Е ЛЖ — на 19,7% (с $41,1 \pm 2,58$ см/с до $51,2 \pm 3,2$ см/с, $p < 0,05$); А ЛЖ — на 14,7% (с $61,5 \pm 2,39$ см/с до $72,1 \pm 3,1$ см/с, $p < 0,05$), Е/А ЛЖ и %А ЛЖ не изменились; укоротились IVRT ЛЖ — на 15,2% (со $109,2 \pm 2,9$ мс до $92,6 \pm 6,7$ мс, $p < 0,05$) и DT ЛЖ — на 4,5% (с $211 \pm 8,12$ мс до $201,4 \pm 6,7$ мс). Показатели возвратились к исходным значениям к 5-й мин покоя (рис. 2).

Во 2-ю группу вошли больные, у которых на ОН пик Е ЛЖ не изменился ($p > 0,05$), А ЛЖ увеличился на 9,7% (с $61,5 \pm 2,39$ см/с до $68,1 \pm 2,2$ см/с, $p < 0,05$), Е/А ЛЖ уменьшился на 16,4% (с $0,67 \pm 0,03$ см/с до $0,56 \pm 0,02$ см/с, $p < 0,05$), %А ЛЖ вырос на 21,8% (с $39,2 \pm 2,17$ ед до $50,1 \pm 2,2$ ед, $p < 0,05$). Удлинились IVRT ЛЖ — на 10,4% (со $109,2 \pm 2,9$ мс до $121,9 \pm 3,9$ мс, $p < 0,05$) и DT ЛЖ — на 6,7% (с $211 \pm 8,12$ мс до $226,2 \pm 8,2$ мс, $p < 0,05$). Вышеуказанные изменения не возвратились к исходным данным к 5 мин восстановительного периода (рис. 3).

Как было отмечено ранее, больные со сниженным ДР ЛЖ (2-я группа) были подразделены на группы: А — лечение идентично 1-й группе, Б — вместо атенолола применялся карведилол (25 мг/сут).

На 20-е сутки заболевания признаки тяжелых (“псевдонормального” и “рестриктивного”) типов ДД ЛЖ развились только у больных со сниженным

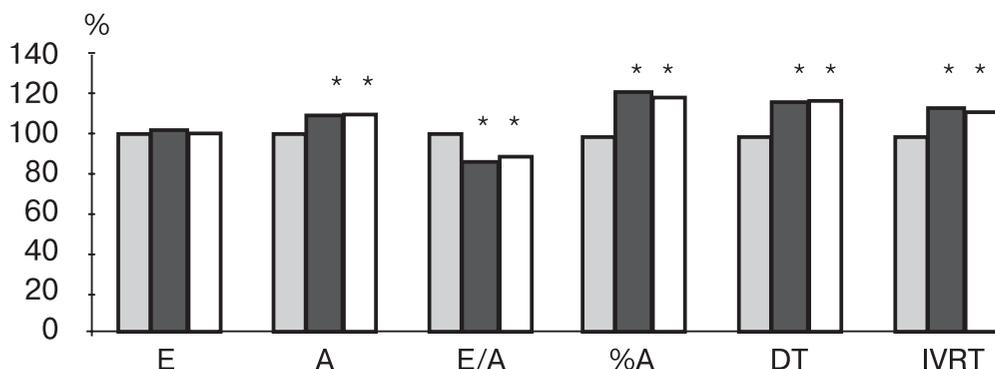


Рис.3. Изменения трансмитрального доплеровского потока на объемную нагрузку у больных ИМ 2-й группы (в процентах); □ — исходные данные, ■ — на высоте объемной нагрузки, □ — 5-я минута восстановительного периода; * $p < 0,05$

ДР ЛЖ: у 18,2% больных 2А группы и у 4,8% больных 2Б группы ($p_{2Б-2А} < 0,001$) (рис. 4).

Следует отметить, что на 20-е сутки заболевания в 1-й группе у 35% больных произошла нормализация ДФ ЛЖ: в 2А группе — у 13,6% больных, а у получающей капотен с карведилолом (в 2Б группе), — у 28,6% ($p_{2Б-2А,1} < 0,05$) (рис. 4).

К 6-му месяцу (рис. 5) заболевания признаки тяжелой ДД ЛЖ (“псевдонормальный” и “рестриктивный” типы) развились только у больных со сниженным ДР ЛЖ: у 36,4% 2А группы и у 9,5% 2Б группы ($p_{2Б-2А} < 0,001$). У всех больных с сохраненным ДР ЛЖ (1-я группа) ДФ ЛЖ нормализовалась. У больных со сниженным ДР ЛЖ получающих капотен и карведилол (2Б группа) нормализация ДФ ЛЖ произошла в 66,7%, а при сочетании капотена с ателололом (2А группа) — в 31,8% случаев ($p_{2Б-2А} < 0,001$).

Как отмечалось выше, в исследование включались пациенты с острым ИМ без клинических признаков СН. За период наблюдения СН развилась только у больных со сниженным ДР ЛЖ, т.е. во 2-й группе. Так, к 20-м суткам заболевания острая СН (Killip II)

развились во 2А группе у 4,5% больных, а в группе получающих Кп и Кр (2Б группа) признаков СН не наблюдалось (рис.6).

К 6 месяцу застойная СН развилась у 27,3% больных 2А группы (ФК II — у 5 больных, ФК III — у 1 больного), а у больных 2Б группы — всего у 9,5% больных (ФК II) (рис. 6).

Обсуждение

При ИМ, вследствие обширных зон ишемии миокарда, нарушение наполнения ЛЖ идет за счет замедления процессов расслабления в сочетании со снижением растяжимости мышечных волокон, что приводит к более крутому наклону кривой “давление-объем” диастолического заполнения ЛЖ [9]. Это означает, что для адекватного наполнения ЛЖ в диастолу потребуется большее давление заполнения. При этом изменение градиента давления между предсердием и желудочком приводит к снижению кровенаполнения в раннюю фазу диастолы и компенсаторному увеличению систолы предсердий. По результатам ЭхоКГ в 1-е сутки заболевания, показано, что для больных ИМ без СД ЛЖ характерно умеренное нарушение ДФ ЛЖ в виде нарушения релаксации ЛЖ.

Особенностью ОН на сердце является выраженное и практически изолированное увеличение преднагрузки [4]. При этом адаптация к возросшей преднагрузке и поддержание адекватного сердечного выброса в этих условиях осуществляется увеличением скорости расслабления в сочетании с небольшим ростом ЧСС, что делает ОН “идеальным тестом” для исследования ДР ЛЖ. При одинаковых показателях ДФ ЛЖ в покое на ОН у больных ИМ выявляются 2 типа изменений ТМДП.

В нашем исследовании изменения ТМДП у больных 1-й группы на ОН мы трактовали как сохраненный диастолический резерв,

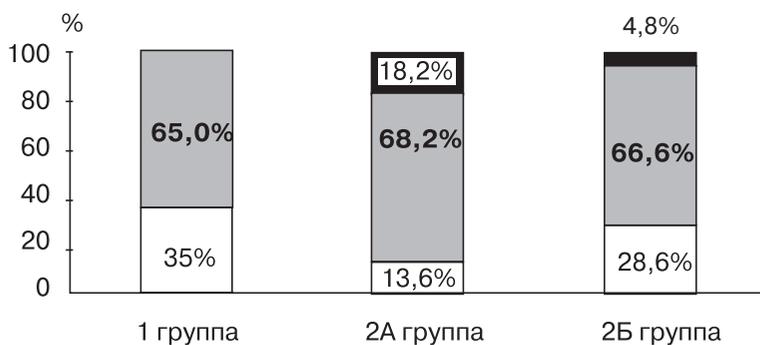


Рис.4. Диастолическая функция левого желудочка у больных ИМ на 20-е сутки

Примечание: □ — нормальный тип ТМДП; □ — нарушения релаксации ЛЖ; ■ — “псевдонормальный” и “рестриктивный” типы ТМДП.

так как эти изменения были подобны реакции здоровых (рис. 1, 2). Анализ состояния ДФ ЛЖ показал, что в этой группе нормализация ДФ ЛЖ на 20-е сутки произошла у 35%, а к 6-му месяцу — у 100% больных, при этом застойная СН не развилась ни у одного больного.

У части же больных (2-я группа), по-видимому, повышенное КДД ЛЖ и увеличенный приток крови при ОН уменьшает градиент давления между ЛП и ЛЖ. В результате этого снижается кровенаполнение в раннюю диастолу (отсутствие увеличения пика Е на ОН) и, соответственно, возрастает “вклад” левого предсердия в наполнение ЛЖ, что является следствием замедления диастолического расслабления миокарда и снижения диастолического резерва ЛЖ. В этой группе в ответ на ОН уменьшился Е/А, не наблюдалось увеличения скорости релаксации: удлинились IVRT и T_{dec} ЛЖ (рис. 3).

У больных ИМ при падении сердечного выброса происходит гиперактивация САС: повышается концентрация норадреналина в плазме периферической крови, что носит компенсаторный характер [9]. Однако норадреналин, действуя на β-адренорецепторы, вызывает дисфункцию и гибель миоцитов, что связано с увеличением цАМФ и внутриклеточного кальция, провоцирует ишемию миокарда в пораженном сердце. Описанные процессы способствуют возникновению и прогрессированию застойной СН.

Учитывая то, что у больных ИМ с нарушениями ДФ ЛЖ в госпитальный период СН развивается в 71% случаев [10], необходимо как можно раньше начать медикаментозную коррекцию ДД ЛЖ. Современная модель патогенеза развития СН, равно тому, как и повышение активности нейрогормональной системы, имеющей место уже в первые минуты острого ИМ, оправдывает применение ингибиторов АПФ и бета-блокаторов — препаратов, уменьшающих нагрузку на миокард и устраняющих избыточную активацию нейрогормональной системы [5, 11]. Результаты исследова-

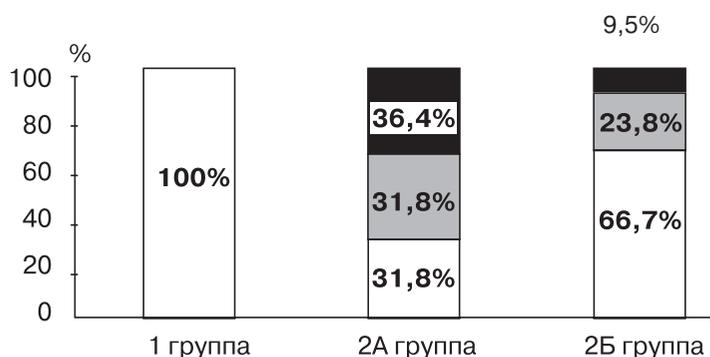


Рис. 5. Диастолическая функция левого желудочка у больных ИМ на 6-м месяце

Примечание: □ — нормальный тип ТМДП; ▒ — нарушения релаксации ЛЖ; ■ — “псевдонормальный” и “рестриктивный” типы ТМДП.

ний доказали способность β-блокаторов снижать летальность больных, перенесших ИМ, на 36-48% [5]. Диастолическим эффектам β-блокаторов посвящены единичные работы, где показаны способность бета-блокаторов улучшать структуру наполнения ЛЖ у больных с умеренной и выраженной хронической СН за счет увеличения диастолического резерва [5]. Блокирование α-рецепторов может ослабить постнагрузку путем стимулирования системной вазодилатации и улучшить кровоснабжение миокарда за счет коронарной вазодилатации. Поэтому, с позиции последних исследований, одним из перспективных препаратов рассматривается неселективный α-1, β-блокатор — карведилол, к тому же обладающий прямым антиоксидантным и антипролиферативным действием [6, 7, 8].

В процессе возникновения и прогрессирования застойной СН, спектр ТМДП начинает изменяться от “гипертрофического” через “псевдонормальный” до “рестриктивного” типа ДД ЛЖ [12-14].

Длительное применение капотена и карведилола у больных ИМ уже к 20-м суткам привело к улучшению ДФ ЛЖ: тяжелые типы ДД ЛЖ стали выявляться реже, чем в 2А группе, при этом застойная СН развилась только у 9,5% больных (во 2А группе — у 27,3% больных, p<0,001).

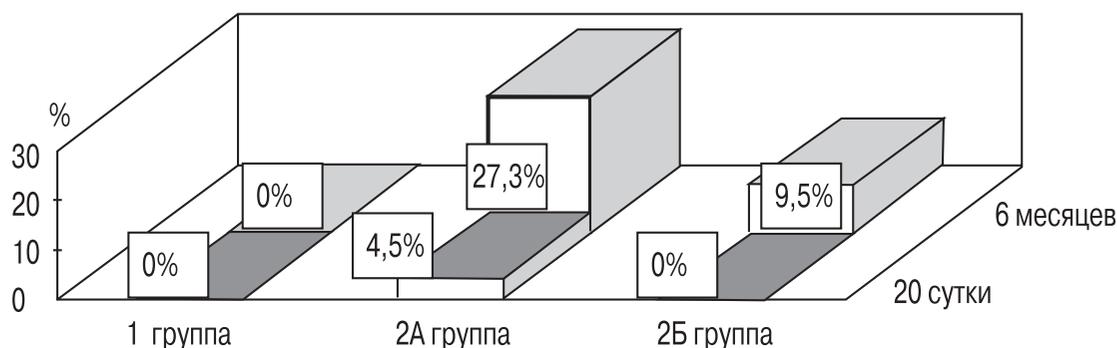


Рис. 6. Частота развития сердечной недостаточности у больных ИМ

Выводы

1. Критериями сниженного диастолического резерва ЛЖ при ОН на сердце у больных ИМ являются уменьшение E/A ЛЖ, увеличение %A, IVRT и TD, причем указанные изменения сохраняются более 5 минут релаксации.

2. Сниженный диастолический резерв ЛЖ свидетельствует о высоком риске развития СН у больных ИМ.

3. Длительное (6 месяцев), сочетанное применение капотена и карведилола улучшает диастолическую функцию ЛЖ и достоверно уменьшает частоту развития застойной СН у больных ИМ.

Литература

1. Мареев В.Ю. Диастолическая дисфункция левого желудочка и ее роль в развитии хронической сердечной недостаточности. // Сердечная недостаточность. - 2000. - Т.1. - №1.
2. Boso L. Wandt B. Ahlin NG. Reduced left ventricular relaxation velocity after acute myocardial infarction. // Clin. Physiol. - 1998. - 18(3):195-201.
3. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Диагностика и лечение больного диастолической сердечной недостаточностью: роль пробы с изометрической нагрузкой. // Сердечная недостаточность. - 2000. - Т.1. - №2.
4. Миррахимов М.М., Балтабаев Т.Б., Ажимаматов Т.А. Оценка резервной возможности сердца при остром инфаркте миокарда, посредством создания кратковременной объемной нагрузки. // Кардиология. - 1985. - №9. - С. 85-87.
5. Aronow WS. Use of beta-blockers during and after myocardial infarction // Comprehensive Therapy. - 1998. - v.24. - p.327-331.
6. Milton Packer, M.D. et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure/ Carvedilol Prospective randomized Cumulative Survival Study Group. // N. Engl J. - 2001. - V. 344:1651-57.
7. Терещенко С.Н., Демидова И.В., Борисов Н.Е. Клинико-гемодинамическая эффективность карведилола у больных застойной сердечной недостаточностью. // Кардиология. - 1998. - №2. - С. 52-28.
8. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORT randomised trial. // Lancet. - 2001. - V.357:1385-90.
9. Скворцов А.А., Пожарская Н.И. Роль нейро-гормональных систем в патогенезе хронической сердечной недостаточности // РМЖ. - 1999. - Том7. - №2. - С. 4-9.
10. Poulsen SH. Jensen SE. Egstrup K. Longitudinal changes and prognostic implications of left ventricular diastolic function in first acute myocardial infarction. // Am. Heart J. - 1999. - V. 137(5):910-8.
11. Kyriakidis MK. Antonopoulos A. Captopril adjuvant therapy to beta-blockers and nitrates improves post-myocardial infarction left ventricular performance // Eur. Heart J. - 1996. - v.17. - p.864-873.
12. Nishimura R.A., Tajik A.J. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. // J. Am. Coll. Cardiol. - 1997. - 30: 8-18.
13. Овчинников А. Г., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю.. Методические аспекты применения Допплер-эхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка. // Сердечная недостаточность. - 2000. - том1/1.
14. Nijland F. Kamp O. Karreman AJ. Prognostic implications of restrictive left ventricular filling in acute myocardial infarction: a serial Doppler echocardiographic study. // J. Am. Coll. Cardiol. - 1997. - 30(7):1618-24.

Abstract

The aim of this study was to evaluate LV diastolic reserve (DR) and possibilities of long-term prevention of congestive heart failure with long-term administration of Captopril and Carvedilol in patients with anterior wall MI and silent LV diastolic dysfunction. DR was measured in patients with MI by means of volume stress, and accordingly the patients were divided into 2 groups: 1st (n=20) with preserved LV DR treated by Streptokinase, aspirin, heparin, captopril and atenolol, 2nd (n=43) with decreased LV DR. Patients with decreased LV DR were divided into groups: A – treatment identical to the 1st group, B – atenolol substituted for carvedilol. The results of the study have shown that severe types of LV DD – congestive HF – developed only in patients with decreased LV DR, whereas long-term (6 months) combined administration of Captopril and Carvedilol reliably decreases the incidence of congestive HF in patients with MI.

Keywords: myocardial infarction, left ventricle diastolic reserve, diastolic dysfunction, Captopril, Carvedilol, prevention of heart failure.

Поступила 15/02 - 2003

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГИПОТЕНЗИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ БЛОКАТОРОВ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ КРОТКОГО И ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ: НИФЕДИПИНА, КОРДАФЛЕКСА-РЕТАРД И НИФЕКАРДА XL У БОЛЬНЫХ С МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Кукес В.Г., Стародубцев А.К., Раменская Г.В., Топорова Е.А., Липатова И.С.

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, кафедра клинической фармакологии

Резюме

Изложен опыт изучения препаратов: нифедипина (коринфара), нифекарда XL и кордафлекса-ретард при лечении больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Целью исследования было сопоставление показателей гемодинамики препаратов с результатами их фармакокинетических исследований при однократном и курсовом приеме. Применялся открытый рандомизированный метод назначения лекарственных средств. Параллельно проводилась сравнительная оценка неблагоприятных эффектов исследуемых препаратов.

В группе пациентов, принимавших нифекард XL при однократном приеме отмечено постепенное нарастание антигипертензивного эффекта в течение 1,5-2 часов, сохранявшегося на протяжении 6-8 часов, что соответствовало постепенно нарастающей и стабильно сохраняющейся концентрации препарата в плазме крови; не отмечалось внезапного снижения артериального давления и увеличения частоты сердечных сокращений. Переносимость нифекарда XL оценена как хорошая.

При однократном приеме у пациентов, принимавших кордафлекс-ретард, отмечено более быстрое нарастание антигипертензивного эффекта (в течение 1-1,5 часов), но более кратковременное его удержание, что объяснялось более низкой степенью всасывания и более быстрым его выведением по сравнению с нифекардом XL. При курсовом приеме, после коррекции дозы, отмечено устойчивое удержание нормальных показателей АД при соблюдении двукратного режима приема препарата.

Ключевые слова: кордафлекс-ретард, нифекард XL, артериальная гипертензия.

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК) широко применяются для лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе — и с артериальной гипертензией [1, 3, 7, 9, 13]. Среди препаратов этой группы значительное распространение получил нифедипин, который продолжает оставаться весьма популярным, занимая одно из ведущих мест по частоте назначения при лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [6].

Известно, что фармакологические свойства нифедипина в значительной степени зависят не столько от концентрации препарата в крови, сколько от скорости изменения его концентрации. С.Kleinbloesem et al. [11] впервые продемонстрировали, что при быстром нарастании концентрации нифедипина в плазме крови его гемодинамическое действие значительно отличается от такового при постепенном нарастании его концентрации в крови. Так, при быстром нарастании концентрации нифедипина в крови авторы наблюдали существенное увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), при этом диастолическое артериальное давление (ДАД) практически не изменялось. При постепенном нарастании концентрации нифедипина в крови, напротив, почти не происходи-

ло возрастания ЧСС, при этом ДАД существенно уменьшалось. Эта закономерность объясняет существенные различия в фармакологических свойствах разных форм нифедипина. Лекарственные формы короткого действия, создающие быстрое нарастание концентрации нифедипина в крови и последующий быстрый спад его концентрации, вызывают резкое снижение артериального давления (АД) и рефлекторное появление тахикардии, следствием чего могут быть различные нежелательные эффекты. В конце действия таких лекарственных форм в ответ на быстрое исчезновение препарата из крови может возникать так называемый эффект «рикошета» (rebound effect), фактически являющийся одним из видов синдрома отмены [6].

При использовании лекарственных форм нифедипина пролонгированного действия концентрация препарата в крови нарастает и снижается более плавно. Соответственно при их назначении не происходит рефлекторного увеличения тонуса симпатической нервной системы, для них не характерен также эффект «рикошета».

Первоначально нифедипин выпускался в виде, так называемых, быстрорастворяющихся капсул, при

применении которых в крови быстро создается высокая концентрация препарата, которая затем начинает столь же быстро снижаться. Эта лекарственная форма обеспечивает быстрое начало эффекта (что весьма удобно для состояний, например, при гипертонических кризах). Однако быстрое изменение концентрации нифедипина в этом случае может привести к ряду нежелательных эффектов: чрезмерному снижению АД, рефлекторному понижению тонуса симпатической нервной системы и развитию, вследствие этого, тахикардии. Есть все основания полагать, что ряд нежелательных действий нифедипина (проишемическое действие, синдром «рикошета») объясняется не столько действием самого нифедипина, сколько особенностями действия данной лекарственной формы [6].

Необходимо отметить, что в исследованиях, в которых были получены данные об отрицательном влиянии нифедипина на прогноз жизни больных с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда (NINT, SPRINT-2), нифедипин применялся именно в виде быстрорастворяющихся капсул [15].

Избежать нежелательных эффектов короткодействующих нифедипинов, сохранив при этом его преимущества в лечении артериальной гипертензии – задача, которая решается «упаковкой» нифедипина в различные пролонгированные лекарственные формы. Ретардные формы – продолжительность эффекта 10-12 ч. При назначении лекарственных форм умеренно-пролонгированного действия нифедипин поступает в кровь достаточно быстро, за счет чего пик его концентрации создается почти в те же сроки, что и при применении короткодействующего нифедипина. Однако концентрация препарата при этом снижается несколько медленнее, чем при применении обычных таблеток.

В последнее время появились и специальные лекарственные формы нифедипина значимого пролонгированного эффекта (таблетки контролируемого высвобождения, нифедипин GITS, нифедипин SR/GITS – продолжительность эффекта до 24 ч). В исследовании INSIGHT была доказана эффективность и безопасность подобных форм по сравнению с хорошо известными диуретиками [8]. В двойном слепом, рандомизированном исследовании сравнивались два типа гипотензивной терапии: пролонгированная форма нифедипина – нифедипин-GITS и комбинация диуретиков – гидрохлортиазид и амилорид. Данное исследование показало, что принимавшие нифедипин-GITS 72% пациентов достигли целевого уровня АД и около 90% из них поддерживали этот уровень в течение 4-х лет терапии. В сравнении с диуретиками смертность составила 12,1% (нифедипин-GITS) и 12,5% (диуретики), т.е. нифе-

дипин-GITS обеспечивает такую же профилактику сердечно-сосудистых заболеваний, как и диуретики.

Проведенные исследования показали, что длительно-действующие формы нифедипина значительно снижают частоту неблагоприятных исходов по сравнению с плацебо [5, 7, 18] и по отдаленным результатам лечения не отличаются от α -адреноблокаторов и диуретиков [8]. В отличие от короткодействующих препаратов, применяемых в традиционных лекарственных формах (коринфар, кордипин, кордафен, фенигидин, нифелат и др.), которые характеризуются определенными фармакокинетическими показателями, затрудняющими рациональное использование в клинической практике (быстрое и значительное нарастание концентрации в крови, короткий период полувыведения), нифедипины длительного действия снижают вариабельность АД и не оказывают стимулирующего нейроморального действия [2, 5, 6, 12, 14].

В связи с этим, представляло интерес проведение исследования эффективности различных пролонгированных форм нифедипина с учетом их фармакодинамических и фармакокинетических свойств.

Материалы и методы

В исследование было включено 40 пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Исключались пациенты с наличием симптоматической артериальной гипертензии, патологией печени, почек, ЖКТ (желудочно-кишечного тракта), остаточными явлениями ОНМК (острого нарушения мозгового кровообращения). Были выделены эквивалентные группы пациентов. После «отмывочного» периода была начата терапия: Нифекард XL 30 мг – один раз в сутки и Кордафлекс-ретард в дозе 20 мг – 2 раза в сутки, с дальнейшей индивидуальной коррекцией дозировки в течение 6 недель. В исследовании сравнивалось 2 пролонгированных нифедипина различных лекарственных форм: Нифекард XL (ЛЕК, Словения) – нифедипин контролируемого высвобождения SR/GITS, новая лекарственная форма, представляющая собой сложную трёхфазную таблетку, гелевый компонент которой позволяет контролировать концентрацию нифедипина в течение 24 часов и Кордафлекс-ретард (ЭГИС, Венгрия) – широко распространённая ретардная форма нифедипина. Сравнительная оценка включала в себя исследование клинических данных, оценку гемодинамических параметров, контроль возможных побочных эффектов. На первые, третьи, пятые, седьмые сутки приема препаратов проводились параллельные фармакокинетические исследования.

Таблица

Оценка негативных эффектов приема препаратов в подгруппах

Симптомы	Нифедипин SR/GITS (Нифекард XL)	Нифедипин- ретард (Кордафлекс-ретард)	Нифедипин (по данным литературы)
Головная боль	-	-	+/-
Головокружение	-	+	+
Периферические отеки	-	-	+
Сердцебиение	+/-	+	++
Гиперемия кожных покровов	-	++	++
Повышенная утомляемость	-	-	-
Тошнота	-	+	+/-
Гипотония	+/-	+	++
Кожный зуд, уртикарная сыпь	-	-	-
Увеличение диуреза	-	+/-	+
Сжимающие боли в области сердца	-	-	+

Примечание:

- эффект не зафиксирован;
- +/- эффект не выражен;
- ++ эффект резко выражен.

Результаты и обсуждение

В группе пациентов, принимавших Нифекард XL при однократном приеме отмечено постепенное нарастание антигипертензивного эффекта в течение 1,5-2 часов, сохранявшегося на протяжении 6-8 часов, не наблюдалось внезапного снижения артериального давления и увеличения частоты сердечных сокращений, что соответствовало постепенно нарастающей и стабильно сохраняющейся концентрации препарата в плазме крови. При курсовом приеме препарата (в варьирующей дозе 30-60 мг однократно в сутки) достигался адекватный постоянный фон АД. Не было отмечено таких типичных побочных эффектов БМКК, как приливы, головокружения, гиперемии лица и тахикардии.

У пациентов, принимавших Кордафлекс-ретард, при однократном приеме через 30-40 минут отмечены случаи резкого снижения АД, гиперемия лица, ощущение приливов; антигипертензивный эффект более кратковременен — в течение 3-4 часов, отмечалась тенденция к тахикардии. Наблюдалось более быстрое нарастание антигипертензивного эффекта (в течение 1-1,5 часов), но более кратковременное его удержание, что объяснялось более низкой степенью всасывания и более быстрым его выведением, по сравнению с Нифекардом XL. При курсовом приеме Кордафлекса-ретард, после коррекции дозы (20-40 мг), отмечено удержание нормальных показателей АД при обязательном соблюдении двукратного режима приема препарата.

Переносимость Нифекарда XL было оценена как хорошая, переносимость Кордафлекса-ретард — как средняя.

После приема Нифекарда XL через 24 часа концентрация в плазме крови составляла $7,6 \pm 1,0$ нг/мл, а после приема Кордафлекса-ретард — $0,8 \pm 0,5$ нг/мл. Значения C_{max} , AUC, MRT, T_{1/2} статистически достоверно выше у Нифекарда XL, по сравнению с препаратом сравнения. Полученные данные показывают, что скорость всасывания препаратов одинакова, а степень всасывания статистически достоверно выше ($p=0,00000125$) у Нифекарда XL, выведение замедлено ($p=0,001074$).

Выводы

При использовании лекарственных форм нифедипина значимо пролонгированного действия — таких, как Нифекард XL, концентрация препарата в крови нарастает и снижается более плавно, чем при применении ретардных форм. Соответственно, при их назначении не происходит рефлекторного увеличения тонуса симпатической нервной системы, снижается количество побочных эффектов, для них не характерен также эффект «рикошета». За счет этого, гипотензивный эффект таких лекарственных форм является более равномерным, что является определяющим в оценке клинической эффективности и уверенном применении подобных препаратов для постоянной терапии артериальной гипертензии.

Литература

1. Андреев Н.А. Моисеев В.С. Антагонисты кальция в клинической практике. М., 1995.
2. Белоусов Ю.Б., Тхостова Э.Б. К вопросу о вреде и пользе нифедипина. Клиническая фармакология и терапия, 1996, №1, с.31-33.
3. Кукес В.Г. Клиническая фармакология, М., Медицина, 2000, с.133-145,166-167.
4. Кукес В.Г., Павлова Л.И. Фармакокинетика, фармакодинамика и клиническая эффективность Адалата SL. Клиническая фармакология и терапия, 1996, №1, с.34.
5. Лазебник Л.Б., Кузнецов О.О., Соколов С.Ф. и др. Сравнительное клинико-фармакологическое изучение разных форм нифедипина у больных артериальной гипертензией в пожилом возрасте. Кардиология, 2000, №1, с.44-47.
6. Марцевич С.Ю. Особенности лечения нифедипином больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиология, 1999, №9, с.91-96.
7. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М., 1996, с.97-123, 59-272, 425-438.
8. Петросян К.Ю. Антагонисты Са сохраняют жизнь больных гипертензией с сопутствующими факторами риска: результаты ADALAT INSIGHT исследования. Кардиология, 2000, №8, с.81.
9. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция. М., 1999.
10. Goulbourn U., Behar S., Reicher-Reiss H. et al. Early administration of nifedipine in suspected Acute myocardial infarction. The Secondary Prevention Reinfarction Israel Nifedipine Trial 2 Study. Arch. Intern. Med., 1993, v. 153, p.345-353.
11. Kleinbloesem C.H., Brummeien P., van Breimer D.D. Nifedipine Relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin. Pharmacokinet., 1987, v.12, p.12-29.
12. Krakoff L.R. Modern approach to the treatment of hypertension. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1993, v.21, Suppl 2, p.14-17.
13. Opie L.H. Clinical of calcium channel antagonists drugs. -2nd Ed. Boston, 1990.
14. Opie L., Messerly F. Nifedipine and mortality. Grave defect in the dossier. Circulation, 1995, v. 92. P.1068-1073.
15. Report of the Holland Interuniversity Nifedipine/ Metoprolol Trial (NINT) Research Group. Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomised double-blind Placebo-controlled comparison of recurrent ischaemia in patients treated with nifedipine or Metoprolol or both. Br. Heart J., 1986, v. 56, p.400-413.

Abstract

An experience of evaluation of the following drugs is provided: nifedipine (Corinfar), Nifecard XL and Cordaflex-retard in treatment of patients with mild to moderate arterial hypertension. The aim of the study was to compare hemodynamics values of the drugs with the results of their pharmacokinetic studies in single and course intake. An open label randomized method of drug administration was used. At the same time a comparative evaluation of adverse effects of studied drugs was made.

In the group of patients receiving Nifecard XL in single intake, a moderate increase of antihypertensive effect was observed for 1,5-2 hours, lasting for 6-8 hours, corresponding to gradually increasing and, respectively, maintained in the stable way drug concentration in blood plasma; no sudden decrease of blood pressure and increase of heart rate was observed. Tolerability of Nifecard XL was assessed as good.

With single intake the group of patients taking Cordaflex-retard demonstrated a rapid increase of antihypertensive effect (for 1-1,5 hours), but a more short-term maintenance explained by less absorption rate and a more rapid excretion as compared to Nifecard XL. With a course intake, following a dose correction, a sustained maintenance of normal BP values if a twice daily regimen is adhered to.

Keywords: Cordaflex-retard, Nifecard XL, arterial hypertension.

Поступила 25/08-2003

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КУПИРОВАНИЯ ПАРОКСИЗМОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРОПАФЕНОМ

Захар А., Антонченков И.В., Борисова Е.В., Попов С.В., Курлов И.О.
НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, Томск

Резюме

Исследование выполнено с целью изучения клинической эффективности, безопасности и электрофизиологических эффектов пропафенона для купирования пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП).

Обследовано 45 пациентов с пароксизмами ФП длительностью до 48 часов. С целью восстановления синусового ритма (СР) использовали однократный пероральный прием 600 мг пропафенона. Купирование ФП проводилось под контролем холтеровского мониторирования ЭКГ и АД.

Антиаритмический эффект оценивали на основании результатов динамики электрофизиологических параметров, определяемых с помощью чреспищеводного электрофизиологического исследования сердца (ЧП ЭФИ) у 12 пациентов.

Сравнительный анализ полученных результатов показал, что пропанорм является эффективным антиаритмическим препаратом для купирования пароксизмов ФП. Восстановление синусового ритма сердца (СР) происходит в 88,9 % случаев, а электрофизиологическими критериями антиаритмического эффекта являются: прирост частотной точки индуцирования (ЧТИ) на 140 имп/мин, исчезновение зоны уязвимости предсердий и удлинение эффективного рефрактерного периода (ЭРП) АВ узла на 50 мс.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пропанорм, чреспищеводное исследование сердца.

Пароксизмальная форма ФП — чрезвычайно часто встречающаяся аритмия сердца, которой страдают миллионы людей во всем мире, и которая по частоте распространенности уступает только экстрасистолии [1]. ФП выявляют у 0,5% лиц в возрасте 50-59 лет. В литературе имеются данные о том, что в последние годы распространенность ФП увеличивается.

Несмотря на то, что ФП не относится к жизнеугрожающим аритмиям, она является независимым фактором повышения риска смерти у различных категорий кардиологических больных [2]. В случаях, когда пароксизм ФП приводит к развитию выраженной сердечной недостаточности и/или тяжелого ангинозного приступа, показана электрическая кардиоверсия. При относительно стабильном состоянии пациента с целью кардиоверсии, в первую очередь, назначают антиаритмические препараты (ААП) I или II класса по классификации Williams-Harrison [3].

Высокая эффективность ААП I класса для купирования ФП подтверждена многочисленными исследованиями и не вызывает сомнений [1]. Среди разнообразных антиаритмических средств наиболее эффективными считаются препараты, которые по своим электрофизиологическим свойствам относятся к подклассу I C класса. Одним из наиболее эффективных препаратов этого класса считается пропанорм [4]. Фармакокинетика данного лекарственного позволяет назначать его внутрь в нагрузочной дозе. Пероральное назначение пропанорма,

вне всякого сомнения, имеет большое преимущество перед внутривенной терапией для купирования пароксизмов ФП и дает возможность широкого применения в условиях поликлиники, отделениях стационаров общего профиля, а также амбулаторно самими больными.

В течение 90-х годов пропанорм все шире используется, но, как правило, опубликованные исследования посвящены оценке противорецидивного действия препарата при наджелудочковой тахикардии [4, 5], тогда как его купирующий эффект у пациентов с пароксизмом ФП изучался лишь в единичных работах с небольшим количеством пациентов [6].

Цель настоящего исследования — изучение клинической эффективности, безопасности и электрофизиологических эффектов перорального приема 600 мг пропафенона (пропанорма, PRO.MED.CS Praha a.s.) в купировании пароксизмов ФП.

Материалы и методы

В исследовании были проанализированы результаты обследования и лечения 45 пациентов (24 мужчин и 21 женщин) в возрасте от 29 до 65 лет. У всех были документированы пароксизмы ФП, продолжительность которых варьировала от двух до 48 часов. В процессе клинического обследования ИБС была диагностирована у 18 пациентов, ИБС в сочетании с гипертонической болезнью II стадии — у 10, у 3 пациентов выявлено диффузное увеличение щитовидной железы без признаков тиреотоксикоза, у двух паци-

ентов — миокардитический кардиосклероз, еще у двух — дилатационная кардиомиопатия, и у одного пациента диагностирована кардиомиопатия токсического происхождения, а в 9 случаях ФП была расценена как идиопатическая (“lone”). Из исследования исключали лиц старше 65 лет, а также с врожденными и приобретенными пороками сердца, артериальной гипотонией (систолическое АД — менее 100 мм рт.ст.) нестабильной стенокардией с изменениями сегмента ST и зубца T на ЭКГ, недавно перенесенным инфарктом миокарда (сроком менее 6 мес.), недостаточностью кровообращения III-IV степени по классификации NYHA, нарушением внутрижелудочковой (QRS больше 120мс) и/или АВ проводимости (PQ больше 200 мс), синдромом слабости синусового узла и /или синкопальными состояниями неясного генеза в анамнезе, синусовой брадикардией (ЧСС менее 40 уд. в мин.).

Восстановление СР у больных с ФП должно быть предпринято во всех случаях при отсутствии противопоказаний к восстановлению ритма, которыми считаются: тромбоз левого предсердия, предшествующее нарушение мозгового кровообращения, выраженные нарушения электролитного баланса (содержание калия в сыворотке крови меньше 3,5 ммоль/л), выраженная почечная/печеночная недостаточность, наличие обструктивных заболеваний легких, гормонально подтвержденная дисфункция щитовидной железы.

С целью восстановления СР использовался однократный пероральный прием 600 мг пропанорма. Купирование ФП проводилось под контролем холтеровского мониторирования ЭКГ и АД.

С целью изучения влияния пропанорма на функцию проводящей системы сердца у пациентов с пароксизмами ФП были обследованы 12 человек (7 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 40 до 55 лет. Продолжительность аритмического анамнеза варьировала от 6 месяцев до 5 лет, частота рецидивирования приступов составляла, в среднем, $2,6 \pm 1,2$ в месяц. ИБС диагностирована у 8 пациентов, а у 4 пациентов ФП была расценена как “lone”. После отмены ААП (не менее, чем за 48 часов) всем пациентам проводили фоновое ЧП ЭФИ.

Диагностическая чреспищеводная электростимуляция включала в себя учащающую и программируемую стимуляцию предсердий [7, 8]. Учащающую стимуляцию начинали с частоты, превышающей спонтанную на 10%, затем частоту стимуляции дискретно увеличивали на 10 имп/мин до достижения периодики Самойлова-Венкебаха, но не более 200-220 имп/мин, ввиду опасности развития желудочковой тахикардии. Программируемую стимуляцию предсердий проводили одиночными стимулами на базовом ритме, превышающем спонтанный на 10%. Стимуляцию начинали

с задержки тестирующего стимула 400-600 мс, а затем дискретно уменьшали ее на 10 мс до достижения эффективного рефрактерного периода (ЭРП) АВ соединения. Если ФП индуцировать не удавалось, то частоту базового ритма дискретно увеличивали на 10 имп/мин (до появления периодики Самойлова-Венкебаха или достижения 200 имп/мин) и программированную стимуляцию одиночным стимулом повторяли вновь. Следующий этап стимуляции — стимуляция залпом асинхронных стимулов с частотой 200-300-400-500-600 импульсов в минуту продолжительностью две секунды. Стимуляцию прекращали на той частоте, на которой индуцировался пароксизм ФП. Во время ЧП ЭФИ оценивали следующие показатели: продолжительность интервала R-R спонтанного ритма, время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ), корригированное ВВФСУ (КВВФСУ), точку Венкебаха (ТВ), ЭРП АВ соединения в антеградном направлении, зону уязвимости, частотную точку индуцирования (ЧТИ). ЧТИ — частота стимуляции, при которой индуцировались пароксизмы ФП продолжительностью более двух мин. После индуцирования пароксизма (длительностью более, чем два часа) с целью купирования пароксизма назначали 600 мг пропанорма внутрь. После восстановления СР повторно проводили ЧП ЭФИ и изучали изменение тех же самых показателей в остром медикаментозном тесте (ОМТ) и в хроническом медикаментозном тесте (ХМТ), после 5-дневного приема препарата внутрь в суточной дозе 600 мг (по 250 мг 4 раза в сутки).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ “Statistica for Windows” фирмы StarSoft Inc., версия 4.3 с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При анализе результатов применения пропанорма, как средства для восстановления СР при пароксизмальной ФП, с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ была продемонстрирована эффективность препарата. Применение 600 мг пропанорма внутрь способствовало восстановлению СР у 40 (88,9%) из 45 пациентов. ФП сохранилась у двух пациентов с дилатационной кардиомиопатией, у пациента с кардиомиопатией токсического происхождения, у одного пациента с миокардитическим кардиосклерозом и у одного пациента — с диффузным увеличением щитовидной железы. У всех больных с сохранением ФП передне-задний размер ЛП превышает 45 мм.

Время восстановления СР составило, в среднем, 150 ± 20 мин. Купирующий эффект пропанорма наступил в первые 2 часа от момента приема препарата у 23% (51,5%) пациентов, к 4 часу — у 9 (20%), а к 8 часу — еще у 8 (17,8%). Высокая эффективность про-

Таблица

Влияние пропанорма на функцию проводящей системы сердца

	RR (мс)	ВВФСУ (мс)	КВВФСУ (мс)	Точка Венкебаха (имп/мин)	ЭРП АВ (мс)	Зона уязвимости (мс)	ЧТИ (имп/мин)
1-Фон	809,11±71,43	1205,22±47,68	393,11±61,15	177,78±10,93	251,11±17,64	30±45,8	370±45,8
2-ОМТ	887,89±57,91	1309,44±48,95	421,56±34,54	163,33±7,07	294,44±10,14	-	510±51,6
3-ХМТ	900,56±56,86	1339±48,43	436,33±45,09	150,00±7,07	308,89±11,76	-	465±45,1
P ₁₋₂	0,02	0,003	0,25	0,005	0,005	-	0,05
P ₁₋₃	0,008	0,002	0,11	0,001	0,001	-	0,05

панорма в первые два часа после приема препарата у 52,5% пациентов соответствует фармакокинетике препарата при приеме внутрь. Пропанорм быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечный тракт в течение двух часов и его концентрация в плазме крови достигает максимума. Биодоступность препарата повышается с увеличением дозы препарата, например, при повышении дозы пропafenона в 3 раза его плазменные концентрации возрастают в 10 раз [9].

Аритмогенные эффекты препарата были оценены по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ у 45 пациентов.

У 6 (13,7%) пациентов прием пропанорма привел к трансформации ФП в трепетание предсердий с последующим восстановлением СР у 4 пациентов. у одного из них зарегистрировано трепетание предсердий с АВ проведением 1:1, перешедшее вновь в ФП, без восстановления СР. У одного пациента в момент восстановления СР отмечался узловой ритм с частотой сокращения желудочков 56 уд/мин, у одного — переходящая АВ блокада II степени. Гемодинамических нарушений не наблюдалось.

Влияние препарата на гемодинамику было оценено по результатам суточного мониторирования АД. У 3 (6,7%) пациентов прием препарата привел к снижению систолического АД ниже 100 мм рт.ст., у одного из них АД было зарегистрировано на уровне 85/60 мм рт.ст. и сопровождалось ухудшением состояния в виде слабости, головокружения и тошноты (проводили мероприятия для нормализации АД); у остальных двух пациентов жалоб не было.

Побочные эффекты пропанорма были оценены на основании жалоб пациентов. Головокружение наблюдалось у одного пациента, и еще у одного отмечалась тошнота; других жалоб не было.

Пропанорм изменял электрофизиологические показатели сердца следующим образом: точка Венкебаха снизилась на всех этапах исследования, во время ОМТ уменьшилась, в среднем, на 15 имп/мин и продолжала уменьшаться, на фоне приема препарата в ХМТ, на 28 имп/мин (табл.). Показатель КВВФСУ тоже увеличился, в среднем, на 28,45 мс. и 43,22 мс., соответственно. Показатель ЭРП АВ соединения уве-

личился как в ОМТ, так и в ХМТ, на 45 мс и 58 мс, соответственно. Эти электрофизиологические эффекты пропafenона объясняют его сравнительно высокую эффективность. Влияние пропafenона на синусовый узел выразилось в следующем: как в ОМТ, так и в ХМТ, отмечено увеличение ВВФСУ, в среднем, на 104 мс и на 134 мс, соответственно. Показатель КВВФСУ тоже увеличился, в среднем, на 28,45 мс и 43,22 мс, соответственно. Патологических изменений функции автоматизма СУ при лечении пропанормом, по данным ЧП ЭФИ, не отмечалось, хотя было умеренное увеличение как ВВФСУ, так и КВВФСУ, но эти показатели не превышали нормальных значений.

Зона уязвимости предсердий исчезла под действием пропанорма как в ОМТ, так и в ХМТ. Второй показатель уязвимости предсердий ЧТИ увеличился, в среднем, на 140 имп/мин в ОМТ и на 95 имп/мин — в ХМТ.

Электрофизиологические параметры, характеризующие функцию синусового узла, АВ узла и уязвимость предсердий в динамике, под влиянием пропанорма, представлены в таблице.

Заключение

Пропанорм является эффективным антиаритмическим препаратом для купирования пароксизмов ФП при применении внутрь в нагрузочной дозе в 600 мг. Восстановление СР происходит в 88,9 % случаев.

Прием пропанорма в дозе 600 мг обеспечивает восстановление СР в течение двух часов — в 51,1%, в течение четырех часов — в 71,1% и в течение восьми часов — в 88,9% случаев.

У больных с пароксизмами ФП прием пропанорма внутрь в дозе 600 мг безопасен и высокоэффективен для восстановления СР, может использоваться как препарат выбора для купирования пароксизмов ФП.

Электрофизиологическими критериями антиаритмического эффекта пропанорма являются: прирост ЧТИ — на 140 имп/мин, исчезновение зоны уязвимости предсердий и удлинение ЭРП АВ узла — на 50 мс.

У больных с пароксизмами ФП прием пропанорма внутрь в дозе 600 мг не угнетает функцию синусового узла.

Литература

1. Кушаковский М.С. Аритмия сердца. СПб, 1999.-С. 498-504.
2. Goette A., Honeycutt C., Langberg J. Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms // Circulation. 1996-№94-С. 2968-2974.
3. Fresco C., Proclemer A. Clinical challenge. Management of recent onset AF. PAFIT-2 Investigators // Eur. Heart J.-1996.-Suppl С-41-47.
4. Яковлев Н.В., Заграй А.А., Соболева В.А. и др. Эффективность и переносимость пропafenона и хинидина у больных с пароксизмальной мерцательной аритмией. Результат перекрестного сравнительного исследования // Кардиология. 1996;4: 37-41
5. Яковлев Н.В., Заграй А.А., Соболева В.А. и др. Эффективность и переносимость пропafenона и верапамила у больных с пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями // Кардиология. 1997;5: 11-18
6. Рахматуллов Ф.К., Олейников В.Э., Татарченко И.П. противоритмическая эффективность пропafenона и верапамила при пароксизмах наджелудочковой тахикардии. Конгресс Ассоциации кардиологов стран СНГ, 1-й: Тезисы докладов. М., 1997- с. 261.
7. Соловьян А.Н. Диагностическая чреспищеводная электрическая стимуляция – неинвазивная методика электрофизиологического исследования сердца. Ч. II // Укр. Кардиол. Журн.-1998.-№9.- С. 94-102.
8. Сулимов В.А., Маколкин В.И. Чреспищеводная электрическая стимуляция сердца. Москва, 2001.
9. Bryson Н.М., Palmer К.Ж., Langtry Н.Д. et al. Propafenone: a reappraisal of its pharmacology, pharmacokinetics and and therapeutic use in cardiac arrhythmias // Drugs, 1993; 45(1): 85-130.

Abstract

The study was made to evaluate clinical efficacy, safety and electrophysiological effects of Propafenon in seizing paroxysms of atrial fibrillation (AF)

45 patients have been evaluated, with AF paroxysms lasting up to 48 hours. To restore sinus rhythm (SR) single oral intake of 600 mg Propafenon (PRO.MED.CS Praha a.s.) was used. AF paroxysms were seized under the control of ECG Holter and BP monitoring.

Antiarrhythmic effect was evaluated based on the results of dynamics of electrophysiological parameters determined by means of transesophageal heart electrophysiology studies (TE EPS) in 12 patients.

A comparative analysis of results obtained has shown that Propanorm is an effective antiarrhythmic drug to treat AF paroxysms. Heart sinus rhythm (SR) restoration takes place in 88.9% cases whereas electrophysiological criteria for antiarrhythmic response include: increased value of rate threshold of induction (RTI) by 140 impulses per minute, disappearance of atrial vulnerability zone and prolonged AV node effective refractory period by 50 ms.

Keywords: atrial fibrillation, Propanorm, transesophageal heart studies.

Поступила 20/06-2003

УРОВЕНЬ СОМАТОТРОПИНА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Мустафаев И. И.

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, кафедра терапии №2, Баку

Резюме

Изменение уровня СТГ плазмы при длительной (12 мес.) медикаментозной терапии ГБ надололом, пропранололом, празозином и гидрохлортиазидом изучено у 104 мужчин с ГБ II ст. по ВОЗ. Лечение пропранололом и надололом приводило к повышению уровня СТГ плазмы в первые 2 месяца терапии с последующим достоверным снижением его содержания. Празозин достоверно снижал уровень СТГ плазмы по всей продолжительности терапии, особенно у лиц с исходно повышенным его содержанием и длительным анамнезом ГБ. С увеличением продолжительности приема препарата возрастает степень снижения среднего значения СТГ плазмы. На фоне лечения гипотиазидом в целом не отмечается достоверного сдвига уровня СТГ плазмы, но у лиц молодого возраста (моложе 50 лет) оно может привести к повышению уровня СТГ плазмы.

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, надолол, пропранолол, празозин, гидрохлортиазид, гормон роста.

Действие соматотропина (СТГ) на сердечно-сосудистую систему в течение ряда лет является предметом изучения как экспериментальной, так и клинической медицины. Число сообщений о тесной взаимосвязи между СТГ и состоянием сердечно-сосудистой системы весьма многочисленно.

Действие СТГ в организме проявляется, по всей вероятности, косвенно, и на него могут оказывать влияние множественные факторы, в том числе и медикаментозные средства.

Цель настоящего исследования — изучение сравнительного эффекта длительной антигипертензивной терапии (АГТ) на концентрацию СТГ в плазме и его возможное клиническое значение.

Материал и методы

Обследовано 104 мужчин в возрасте 30–59 лет (средний возраст — $49,04 \pm 3,25$ лет), страдающих гипертонической болезнью (ГБ) II стадии (по классификации ВОЗ). Диагноз установлен на основании общепринятого клинико-инструментального обследования в стационаре, включавшего радиоизотопную ренографию, экскреторную урографию, эхокардиографию, исследование глазного дна и др.

Уровень СТГ у всех обследованных больных был в пределах нормальных значений. В исследование не включались больные с кризовым течением ГБ и тяжелые больные, у которых отмена гипотензивной терапии могла резко ухудшить состояние здоровья, больные с сопутствующими заболеваниями, требующими специального лечения, и лица, имеющие противопоказания к длительному лечению исследуемыми препаратами. Все АГТ отменяли за 2–3 недели до начала исследования. В последующие 2–4 недели (контрольный период) больные получали плацебо. Если к кон-

цу плацебо-периода уровень диастолического артериального давления (ДАД) находился на уровне 95 мм рт.ст. и более, то больные, в зависимости от возраста, массы тела, уровня АД, длительности ГБ, наличия или отсутствия сопутствующей ишемической болезни сердца, рандомизировались на группы так, что 33 больных получали надолол в суточной дозе 40–480 мг ($121,5 \pm 18,78$ мг/сут), 30 — пропранолол в дозе 40–240 мг/сут (ср. $142,2 \pm 10,4$ мг/сут), 21 — празозин в дозе 1–15 мг/сут (ср. — $8,87 \pm 0,64$ мг/сут) и 17 — гидрохлортиазид в дозе — 50 мг/сут.

Препараты назначали открытым методом. Лечение проводили в амбулаторных условиях. Контроль за лечением осуществляли на протяжении 12 месяцев, не реже 1 раза в месяц.

У всех больных в стандартных условиях в конце контрольного периода, а также через 0,5, 2, 6 и 12 месяцев после начала терапии, утром, натощак, производили забор крови из локтевой вены в количестве 10–15 мл для определения концентрации СТГ плазмы методом радиоиммунологического анализа с помощью радиоиммунологических наборов “Mallinckrodt Diagnostics” (ФРГ).

Статистический анализ результатов производился по t-критериям Стьюдента для парных данных и независимых выборок на персональном компьютере IBM.

Результаты

Антигипертензивный эффект исследуемых препаратов изучался в рамках международного кооперативного исследования [3, 4], частью которого является настоящая работа.

Динамика СТГ на фоне лечения исследуемыми препаратами представлена в таблице. Из таблицы

Таблица

Динамика уровня соматотропного гормона (нг/мл и $\Delta\%$) при монотерапии надололом, пропранололом, празозином и гипотиазидом ($M \pm m$)

Препарат	2 недели		2 месяца		6 месяцев		12 месяцев	
	До леч.	После леч.	До леч.	После леч.	До леч.	После леч.	До леч.	После леч.
Надолол n=33 $\Delta\%$	0,63 \pm 0,12	0,88 \pm 0,23 35,0%*	0,80 \pm 0,11	1,08 \pm 0,23 35,0%*	0,73 \pm 0,1	0,46 \pm 0,11 40%*	0,92 \pm 0,11	0,69 \pm 0,01 25,0%
Пропранолол n=30 $\Delta\%$	0,70 \pm 0,13	0,89 \pm 0,15 27%*	0,59 \pm 0,09	0,73 \pm 0,15 23,4%	0,54 \pm 0,15	0,36 \pm 0,08 33,3%	0,61 \pm 0,08	0,39 \pm 0,09 36,1%
Празозин n=17 $\Delta\%$	0,96 \pm 0,12	0,63 \pm 0,1 34,4%*	0,97 \pm 0,17	0,66 \pm 0,17 32,0%*	0,82 \pm 0,18	0,43 \pm 0,01 47,6%*	0,96 \pm 0,3	0,48 \pm 0,11 50%*
Гидрохлортиазид n=17, $\Delta\%$	1,01 \pm 0,21	0,9 \pm 0,1 10,9%	0,98 \pm 0,28	0,63 \pm 0,16 35,4%	1,00 \pm 0,68	0,66 \pm 0,28 34,0%	-	-

Примечание: * — $p < 0,05$

видно, что изменение СТГ при применении обоих исследуемых бета-блокаторов (БАБ) носит разнонаправленный характер: в первые два месяца лечения концентрация СТГ плазмы имеет тенденцию к повышению, а к последующему сроку терапии, наоборот, к снижению (статистически значимому лишь на фоне 6-месячного лечения).

Наблюдаемые изменения уровня СТГ плазмы в условиях терапии надололом достоверно не зависят от дозы препарата, исходного значения и динамики САД и ДАД. Однако, на фоне лечения пропранололом, установлены дозозависимое изменение концентрации СТГ ($r=0,60$; $p < 0,01$) и прямая зависимость содержания СТГ от исходного значения ДАД ($r=0,64$; $p < 0,01$) и обратная — от изменения уровня ДАД в процессе лечения ($r=0,60$; $p < 0,01$).

Уровень СТГ плазмы достоверно снижается при всех сроках лечения празозином. С увеличением продолжительности приема празозина возрастает степень снижения среднего значения СТГ плазмы.

Наблюдаемые изменения концентрации СТГ плазмы не зависят от дозы празозина и возраста больных, но наблюдается достоверная обратная зависимость с исходным значением СТГ ($r=0,72$; $p < 0,01$): чем выше исходный уровень СТГ плазмы, тем значительнее снижение его концентрации в процессе лечения празозином. Кроме того, обнаружена достоверная линейная корреляция между изменениями концентрации СТГ плазмы и длительностью ГБ ($r=0,65$; $p < 0,01$).

На фоне лечения гидрохлортиазидом уровень СТГ плазмы не подвергается каким-либо статистически значимым изменениям, хотя концентрация СТГ плазмы имеет тенденцию к снижению. Однако корреляционный анализ показал, что динамика содержания СТГ на фоне лечения гидрохлортиазидом неоднозначна в зависимости от возраста больных ($r=-0,48$; $p < 0,05$). Иными словами, у больных молодого возраста (<45 лет) лечение этим препаратом приводит к повышению содержания СТГ плазмы.

Так, если уровень СТГ плазмы на фоне 2-недельной монотерапии гипотиазидом в целом несколько снижается (на 10,9%), то у больных моложе 50 лет он заметно повышается (на 25%). В то же время, у лиц в возрасте старше 50 лет он значительно снижается (на 55%).

Обсуждение

В доступной нам литературе мы не встретили сообщений относительно влияния БАБ на уровень СТГ при курсовом их применении. Однако при проведении острых фармакологических проб с применением БАБ, различных по фармакологическим свойствам, установлено, что БАБ не влияют на спонтанную секрецию СТГ [5], но усиливают индуцированную СТГ-рилизинг гормон секрецию, которая, в итоге, приводит к повышению содержания СТГ в плазме крови [6].

Проведенные нами исследования продемонстрировали, что концентрация СТГ плазмы повышается не только в условиях однократного приема, но и при краткосрочной терапии (2 нед., 2 мес.). Нами впервые установлено, что при длительной монотерапии некардиоселективными БАБ — пропранололом и надололом — первоначальное повышение уровня СТГ плазмы в последующем сменяется снижением его содержания.

Следует отметить, что в исследованиях, проведенных ранее, не было изучено влияния празозина и гидрохлортиазидов на содержание СТГ в крови. Однако у здоровых лиц [7] и у больных с инсулинзависимым сахарным диабетом [8] острый фармакологический тест с применением неселективного α -адреноблокатора (АБ)- фентоламина — приводил к достоверному снижению уровня СТГ плазмы, что согласуется с нашими данными и подтверждает роль постсинаптических α_1 -АБ в синтезе и секреции СТГ.

Точный механизм, лежащий в основе снижения уровня СТГ плазмы на фоне лечения исследуемыми

БАБ и празозином, не установлен. Можно полагать, что наблюдаемые изменения уровня СТГ плазмы происходят за счет усиления эффекта катехоламинов на гормональную активность гипофиза, поскольку установлено, что катехоламины путем стимуляции активности дофаминовых рецепторов увеличивают секрецию СТГ из передней доли гипофиза [9]. Однако нельзя исключить, что подавление секреции СТГ под влиянием празозина, в поздние сроки лечения надололом и пропранололом происходит опосредованно, через подавление гормональной активности щитовидной железы. Это предположение становится очевидным, если учитывать хорошо установленный стимулирующий эффект трийодтиронина (T_3), альдостерона и кортизола плазмы на секрецию СТГ [10].

Кроме участия СТГ в патогенезе артериальной гипертензии [1] доказана его роль в гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), как в экспериментальных [11], так и в клинических условиях [12]. Установлено, что гиперсекреция СТГ при акромегалии сопровождается ГЛЖ, независимо от АД [3]. Однако в условиях АГ масса левого желудочка значительно больше, чем у нормотоников, страдающих акромегалией [12]. Гипофизэктомия или торможение гормональной активности, независимо от того, происходит ли это спонтанно или под действием лечения, приводит к нормализации массы миокарда левого желудочка [11]. Следовательно, снижение уровня СТГ плазмы может играть определенную роль в механизме обратного развития ГЛЖ в условиях лечения празозином. По-видимому, наблюдаемое нами повышение уровня СТГ в ранние сроки лечения исследуемыми препаратами несколько препятствует обратному развитию ГЛЖ в ранние сроки лечения пропранололом и надололом, а снижение концентрации СТГ плазмы в более поздние сроки лечения, наоборот, способствует более заметной регрессии ГЛЖ. Примерно такая же закономерность обратного развития ГЛЖ в условиях длительного лечения ББ получены в ранее проведенных исследованиях [13].

Известно, что СТГ оказывает диабетогенный эффект [14]. Если это так, то с определенной уверенностью можно допустить, что в снижении толерантности к глюкозе на фоне лечения БАБ [15], отчасти играет роль СТГ, уровень которого повышается в ранние сроки терапии БАБ.

Влияние БАБ на уровень СТГ плазмы может служить причиной нарушения липидного обмена на фоне лечения ББ, установленного ранее: СТГ, подавляя липопротеидлипазную активность крови, усиливает липолиз в жировой ткани, что, в конечном счете, приводит к атерогенному нарушению липидного обмена. Следовательно, снижение уров-

ня СТГ плазмы в условиях лечения празозином может играть определенную роль в благоприятном (антиатерогенном) липидном профиле [16].

Результаты исследований впервые показали, что гидрохлортиазид не оказывает существенного влияния на уровень СТГ плазмы у лиц старше 50 лет, но у молодых больных (<50 лет) лечение этим препаратом может привести к повышению уровня СТГ плазмы со всеми, имеющими клиническое значение, последствиями, которые обсуждались выше. В проведенных ранее исследованиях нами впервые было показано, что негативное изменение липидного спектра плазмы крови имеет место также преимущественно у лиц, моложе 50 лет [16]. Наиболее вероятной причиной неоднозначности изменения СТГ в зависимости от возраста, является тот факт, что с возрастом (40-60 лет) снижается число клеток, продуцирующих СТГ [11].

Таким образом, в результате настоящего исследования впервые в клинических условиях выявлена неоднозначность влияния БАБ на уровень СТГ плазмы в зависимости от продолжительности лечения. Так, празозин оказывает благоприятный эффект на содержание СТГ плазмы у больных ГБ, особенно у лиц с исходно высоким значением гормона и более продолжительным анамнезом ГБ. При прочих равных условиях гидрохлортиазид не следует назначать лицам моложе 50 лет с учетом его влияния на содержание гормона роста в крови и спектр липопротеидов. Однако, для лиц старше 50 лет терапия гипотиазидом не чревата негативными гормональными и метаболическими последствиями.

Выводы

1. В условиях длительного применения пропранолола и надолола изменение СТГ плазмы носит разнонаправленный характер: в первые два месяца лечения концентрация СТГ плазмы имеет тенденцию к повышению, а в последующем, наоборот, к снижению.

2. Лечение празозином приводит к снижению уровня СТГ плазмы при всех сроках монотерапии, особенно у лиц с исходно повышенным его содержанием и длительным анамнезом ГБ. С увеличением продолжительности приема препарата возрастает степень снижения среднего значения СТГ плазмы.

3. На фоне лечения гипотиазидом в целом не отмечается достоверного изменения уровня СТГ плазмы, но у лиц молодого возраста (моложе 50 лет) оно может привести к повышению уровня гормона.

4. При планировании и проведении длительной медикаментозной профилактики ГБ необходимо учитывать влияние антигипертензивных препаратов на уровень СТГ плазмы.

Литература

1. Karlberg B.E., Ottosson A.-M. Acromegaly and hypertension: role of renin-angiotensin-aldosterone system// Acta endocrinol.- 1982.- v. 100. — N 4.- P. 581-587.
2. O'kupe J.C., Grant S.J., Wiseman J.C. et al. Acromegaly and the heart — Echocardiographic and nuclear imaging studies// Acta N.Z.J. Med.- 1982.- v. 12.- N 6.- P. 603-606.
3. В.И. Метелица, Н.П. Филатова, Рабочая группа КИППАГ. Результаты сравнительного изучения надолола, пропранолола, празозина и гидрохлортиазида у больных артериальной гипертензией при 12-месячном лечении по ступенчатой схеме (кооперативное исследование). Сообщение 1: протокол исследования, результаты монотерапии.// Тер. архив., 1991., N 8., С.30-34
4. В.И. Метелица, Н.П. Филатова, Рабочая группа КИППАГ. Результаты сравнительного изучения надолола, пропранолола, празозина и гидрохлортиазида у больных артериальной гипертензией при 12-месячном лечении по ступенчатой схеме (кооперативное исследование). Сообщение II: Результаты комбинированной терапии. Побочные действия. Причина выбытия. Заключение //Тер. архив., 1991., N 8., С.35-42
5. Arosio M., Losa M., Bazzoni N. et al. Effects of propranolol on GH responsiveness to repeated GH-releasing hormone stimulation in normal subjects// Akta Endocrinol. (Copenh) — 1990.- v. 122.- N 6.- P. 735-739.
6. Imura H., Kato Y., Ikeda M. et al. Effect of adrenergic-blocking or stimulating agents on plasma growth hormone, immunoreactive insulin, and blood free fatty levels in man// J.Clin. Invest..- 1971.- v. 50.- P. 1069-1079.
7. Pannier J.L., Calders P., Eechaute W. Effect of adrenergic receptor blockade on plasma testosterone response to exercise in conscious dogs// Arc. Inter.Physiol.Biochim.Biophys.- 1994.- v. 102.- P. 195-198.
8. Paradisi R., Venturoli S., Copelli M. et al. Effects of alpha-adrenergic blockade on pulsatile luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and prolactin secretion in polycystic ovary syndrome// Clin.Endo-crinol. Metab.- 1987.- v. 5.- P. 841-946.
9. Ishibashi M., Yamaji T. Direct effects of catecholamines thyrotropin — releasing hormone and prolactin secretion from adenomatous pituitary cells in culture// J.Clin.Invest..- 1984.- v. 73.- N 1.-P. 66-78.
10. Grufeld C., Sherman B.M., Cavalieri R.R. The acute effects of human growth hormone administration on thyroid function in normal men// J.Clin.Endocrinol. Metab.- 1988.- v. 67.- N 5.- P. 1111-1114.
11. Yu-Kai Sun, Yu-Ping Xi, Fenoglio C.M. et al. The effect of age on the number of pituitary cells immunoreactive to growth hormone and prolactin// Hum.Pathol.- 1984.- v. 15.- N 2.- P. 169-180.
12. Radek J., Marek J. Hormone induced cardiomyopathies// In: Proceedings of the 16th World Congress ISIM.- F.Kolbel, V.Parovsky eds.- Avicenum.- Praha.- 1983.- P. 165-182.
13. Mace P.J.E., Litter W.A., Glove D.R. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertension: comparative effects of three different drugs// J.Cardiovasc.Pharmacol.- 1985.- V. 7.- suppl.2.- P. S52-S55.
14. Шрейбер В. Патофизиология желез внутренней секреции// Авиценум.- Прага.- 1987.- С. 3-493.
15. Ahren B., Lunquist I. Effects of selective and nonselective β -adrenergic agents on insulin secretion in vivo// Eur.J.Pharmacol.- 1981.- v.71.- P.93-104.
16. Мустафаев И.И. Влияние гипотензивных средств на липиды крови// Автореф. дисс... канд.мед.наук.-М.- 1985.

Abstract

Changes in plasma STH in long-term (12 months) drug treatment of essential hypertension (EH) with Nadolol, Propranolol, Prazosine, Hydrochlorothiazide have been studied in 104 men with EH II degree according to the WHO classification. Treatment with Propranolol and Nadolol led to increased plasma STH in the first 2 months of treatment, particularly in subjects with baseline increase and long-term history of EH. Mean plasma STH levels decrease to a greater extent with increasing duration of drug intake. Treatment with hydrochlorothiazide is generally accompanied by no reliable shift in plasma STH level, but may lead to increased plasma STH level in young subjects (below 50 years of age).

Keywords: antihypertensive treatment, Nadolol, Propranolol, Prazosine, Hydrochlorothiazide, growth hormone.

Поступила 10/01-2003

Бузиашвили Ю.И. — Новые перспективы применения дипиридамола в лечении ишемической болезни

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДИПИРИДАМОЛА В ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Бузиашвили Ю.И., Мацкеплишвили С.Т., Асымбекова Э.У., Ханий И.Х., Бурдули Т.В., Шербакова О.С.

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н.Бакулева

Резюме

Существует большое количество пациентов с ишемической болезнью сердца, которым не показаны методы реваскуляризации миокарда. Добавление дипиридамола к традиционной антиангинальной терапии способствует улучшению клинической картины заболевания и уменьшению функционального класса стенокардии у больных ИБС. При использовании дипиридамола в течение 3 месяцев отмечается увеличение порога толерантности к физической нагрузке, увеличение времени выполнения нагрузки, уменьшение зон асинергии по данным стресс-ЭхоКГ на высоте нагрузки, что позволяет косвенно судить о возможности ангиогенеза в гипоперфузированных областях миокарда, находящимся в зоне стенозированной коронарной артерии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца (ИБС), ангиогенез, стресс-эхокардиография, дипиридамола

Аортокоронарное шунтирование и транслюминальная баллонная ангиопластика являются основными методами лечения ИБС. Однако, вследствие диффузного характера поражения, многим пациентам с атеросклеротическим поражением коронарных артерий не показаны такие виды вмешательств. Также имеется большое число пациентов, у которых повторные стенозы или окклюзии шунтов после первоначально успешной операции привели к возврату симптомов стенокардии или сердечной недостаточности, с отсутствием возможности повторной операции [1]. Таким образом, важное значение в лечении ИБС имеет стимулирование адаптационных механизмов, направленных на улучшение кровоснабжения сердца, основным из которых является ангиогенез или рост новых коллатеральных кровеносных сосудов, которые способны изменить естественное течение ИБС [17, 19].

Цель данного исследования — определение возможности фармакологической стимуляции ангиогенеза и оценка клинической эффективности применения дипиридамола у больных ИБС.

Материал и методы

Нами обследовано 20 пациентов мужского пола в возрасте от 46 до 72 лет (средний возраст — $58 \pm 1,5$ лет) с ИБС. Все пациенты были разделены на 2 группы по 10 человек: первую группу составили пациенты, которым в дополнение к обычной антиангинальной терапии (нитраты, бета-блокаторы, блокаторы Са-каналов, ингибиторы АПФ, статины, аспирин) был назначен дипиридамола в суточной дозе 300 мг (Курантил N фирмы “Берлин Хеми, Группа Менарини”, Германия), вторая группа дипиридамола не принимала. Пациенты были сопоставимы по возрасту и выраженности клиники стенокардии. Клиническая характеристика пациентов двух групп представлена в таблице № 1.

В исследование были включены пациенты со стенокардией напряжения III и IV ФК, 2/3 из них перенесли ИМ, 12 страдали мультифокальным атеросклерозом. В исследование не были включены пациенты с наличием аневризмы и тромба в полости левого желудочка. По результатам стресс-ЭхоКГ, исходный порог толерантности в 2-х группах достоверно не различался (табл. 2).

В I группе у 4 больных ПТ составил I ступень по Bruce, у 5 — II ступень, у 1 — III ступень. Во II группе у 3 больных ПТ составил I ступень, у 6 — II и у 1 — III ступень. Таким образом, средний порог толерантности составил в 1-й группе $1,7 \pm 0,18$ и во 2-й группе — $1,8 \pm 0,17$ ступень по Bruce ($p > 0,2$).

По результатам коронароангиографии все обследованные пациенты имели многососудистое поражение коронарных артерий. Исходная характеристика стенозирующего поражения коронарного русла представлена в табл. 3.

Среди 20 обследованных больных поражение трех и более коронарных артерий наблюдалось у 10 пациентов, двух — у 7 больных, одной — у 3 больных. Ствол ЛКА был стенозирован у 2 больных.

Все пациенты обследовались по единому протоколу, включавшему ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ в покое, стресс-ЭхоКГ, коронароангиографию. Всем пациентам исходно проводилась стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на тредмиле и коронароангиография. Через 1 и 3 месяца от начала исследования проводилась повторная стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на тредмиле.

Проба с физической нагрузкой проводилась на тредмиле “MARQUETTE CENTRA” фирмы Siemens (Германия) по методике дозированной физической нагрузки НЦССХ им А.Н. Бакулева. Для определения порога толерантности был применен метод непрерывной, ступенчато возрастающей нагрузки в течение 3 мин на каждой ступени. Пробу начинали с

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатели	I ГРУППА	II ГРУППА
Количество больных	10	10
Возраст (лет)	58±1,6	58±1,4
Стенокардия ФК I	1	1
ФК II	1	1
ФК III	6	6
ФК IV	2	2
Длительность ИБС (мес.)	59,4±1,2	56,7±2,1
ИМ в анамнезе (раз)	1,7±0,3	1,8±0,2
Мультифокальный атеросклероз	6	6
Артериальная гипертензия	7	6

предварительной регистрации ЭКГ в 12 стандартных отведениях, в ходе пробы ЭКГ регистрировали после каждой ступени нагрузки, сразу после ее окончания и в восстановительном периоде. До исследования, во время и после нагрузки измерялось артериальное давление по Короткову. В зависимости от выполненной максимальной нагрузки оценивалась толерантность к физической нагрузке: I ступень — низкая, II ступень — средняя, III ступень и выше — высокая толерантность к физической нагрузке. Ультразвуковые исследования проводились на аппаратах “Sonos-2500” и “Sonos-5500” фирмы Hewlett-Packard, США, с использованием трансторакальных датчиков 3,5/2,7 Мгц. Использовали стандартные проекции: парастернально по длинной и короткой оси, апикулярно 2, 4 и 5-камерные позиции. При анализе ЭхоКГ в покое и на высоте нагрузки оценивались следующие параметры: конечно-систолический объем ЛЖ (КСО), конечно-диастолический объем ЛЖ (КДО), общая фракция выброса ЛЖ (ОФВ). Для количественной оценки нарушений сократительной функции рассчитывался индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС) ЛЖ. Этот индекс мы оценивали в баллах: нормальная сократимость — 1 балл, гипокинезия — 2, акинезия — 3, дискинезия — 4 балла. Сумму баллов делили на общее число исследованных сегментов.

Всем больным было проведено ангиографическое исследование. Ангиография выполнялась на установке “Integris V-3000” (Philips, Голландия), цифровую и математическую обработку проводили на аппарате “Easy Vision R/F” (Philips, Голландия). Использовали методику Judkins с введением катетера путем чрескожной пункции бедренной артерии по методу Seldinger. В качестве контрастного вещества применяли “Омнипак”. Селективную коронарографию проводили в нескольких проекциях. Гемодинамически значимым считали сужение коронарной артерии более 50%.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы Excel 2000.

Таблица 2

Порог толерантности в I и II группах исходно

Порог толерантности к физ. нагрузке (ступень)	Количество больных	
	I группа (n)	II группа (n)
I	4	3
II	5	6
III	1	1
Всего	10	10

Таблица 3

Результаты коронароангиографии

Поражение коронарных артерий:	Число больных
трех и более	10
двух	7
одной	3
Всего	20
Поражение ствола ЛКА	2

Достоверность различий определяли по критерию t Стьюдента с помощью таблицы “Критические значения t-критерия для трех уровней значимости (d) и чисел степеней свободы (k)”. Данные считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$. При корреляционно-регрессионном анализе использовали коэффициент линейной корреляции Пирсона (r).

Результаты

До назначения терапии средний функциональный класс стенокардии по канадской классификации кардиологов (CCS) был одинаков в обеих группах и составил $2,9 \pm 0,23$. По результатам ЭхоКГ обследования в покое выявлено, что в среднем по группам общая сократительная способность миокарда была незначительно снижена (ОФВ — $51,3 \pm 1,09\%$ и $51,8 \pm 0,97\%$, ($p > 0,2$); ИНСС — $1,37 \pm 0,06$ и $1,36 \pm 0,06$, ($p > 0,2$), соответственно, в 1-й и 2-й группах. Результаты стресс-ЭхоКГ были положительными во всех случаях (20 больных). Средний порог толерантности составил в 1-й группе $1,7 \pm 0,18$ и во 2-й группе — $1,8 \pm 0,17$ ступень по Bruce ($p > 0,2$). Время выполнения физической нагрузки в I и II группах статистически достоверно также не различалось и составило $4,92 \pm 0,43$ мин и $4,96 \pm 0,43$ мин, соответственно ($p > 0,2$).

Результаты показателей размеров и сократимости до и на стресс-тесте представлены в табл. 4.

Как видно из таблицы, наблюдалось примерно одинаковое достоверное снижение ОФВ в обеих группах на высоте нагрузки, которая составила $44,9 \pm 1,46\%$ и $45,1 \pm 1,59\%$, соответственно, в 1-й и 2-й группах ($p > 0,2$). За счет появления новых и усугубления имевшихся зон асинергии ИНСС после нагрузки увеличился до $1,59 \pm 0,09$ и $1,59 \pm 0,09$, соответственно, в 1-й и 2-й группах ($p > 0,2$).

Таким образом, обе рассматриваемые группы па-

Таблица 4

Результаты ЭхоКГ обследования в покое и на стресс-пробе

Показатели	I группа		II группа	
	исходно	стресс	исходно	стресс
ОФВ (%)	51,32±1,09	44,96±1,46	51,88±0,97	45,17±1,59
КДО (мл)	126,68±5,92	131±6,4	126,8±5,93	131,4±6,38
КСО (мл)	60,7±3,66	65,33±4,14	60,56±3,65	65,38±4,13
ИНСС	1,37±0,06	1,59±0,09	1,36±0,06	1,59±0,09

циентов имели тяжелую форму коронарной недостаточности с низким порогом ишемии и распространенной зоной риска ишемии.

На фоне лечения Курантилом N через 1 месяц большинство пациентов I группы отметили улучшение субъективного самочувствия. Средний ФК стенокардии в группе I составил 2,5±0,19 ($p<0,05$), во II — 2,8±0,22 ($p>0,2$, $p<0,05$).

При проведении стресс-ЭхоКГ, которая была выполнена всем больным, положительный результат пробы отмечался у 8 больных в I группе и у 10 больных во II группе. Как указывалось выше, до назначения Курантила N положительный результат стресс-ЭхоКГ отмечался у всех пациентов. Средний ПТ в I группе составил 1,9±0,2 ($p>0,2$), во II группе — 1,8±0,17 степень по Bruce ($p>0,2$). Таким образом, улучшение самочувствия у пациентов и уменьшение функционального класса стенокардии сочеталось с повышением толерантности к физической нагрузке. Отмечалось также увеличение времени выполнения физической нагрузки в I группе, которое составило 5,28±0,55 мин ($p<0,05$), во II группе — 4,92±0,42 мин, соответственно ($p>0,2$).

Результаты показателей размеров и сократимости в покое и на стресс-пробе, по данным ЭхоКГ, в двух группах через 1 месяц лечения дипиридамолом представлены в таблице № 5.

Через 1 месяц лечения ОФВ в покое в обеих группах сохранилась сниженной и составила 52,3±1,01% ($p>0,2$) и 51,8±0,96% ($p>0,2$). На высоте нагрузки наблюдалось появление меньшего количества сегментов с асинергией миокарда в группе I по сравнению со второй. ОФВ на высоте нагрузки в I и II группах составила 51,8±1,87% ($p=0,01$) и 44,2±1,58% ($p>0,2$). ИНСС составил в I и II группах в покое 1,25±0,05 ($p=0,18$) и 1,36±0,06 ($p>0,2$), после нагрузки — 1,4±0,08 ($p=0,12$) и 1,6±0,08 ($p>0,2$).

Таким образом, у пациентов I группы, получавших Курантил N, через 1 месяц лечения наблюдалась тенденция к увеличению времени выполнения нагрузки и среднего порога толерантности к физической нагрузке, по сравнению со II группой. Также у них отмечалось меньшее снижение ОФВ на высоте нагрузки, чем у больных II группы.

На фоне лечения Курантилом N через 3 месяца отмечалось значительное улучшение субъективного самочувствия и уменьшение функционального класса стенокардии у пациентов I группы. Средний ФК стенокардии в I группе составил 2,3±0,18 ($p<0,05$), во II — 2,8±0,24 ($p>0,2$). Динамика среднего функционального класса стенокардии по CCS в обеих группах представлена на диаграмме.

Таким образом, на диаграмме наглядно представлена эффективность применения Курантила N у больных I группы. Пациенты II группы, получавшие стандартную антиангинальную терапию, не отметили значительного улучшения своего состояния.

При проведении стресс-ЭхоКГ, которая была выполнена всем больным, положительный результат пробы отмечался у 7 больных в I группе и у 10 больных во II группе. Средний ПТ в I группе составил 2,3±0,2 ($p<0,05$), во II — 1,9±0,2 степень по Bruce ($p>0,2$). Время выполнения физической нагрузки в I и II группах составило 5,84±0,56 мин ($p<0,001$) и 4,88±0,42 мин, соответственно ($p>0,2$).

Результаты ЭхоКГ показателей размеров и сократимости в покое и на стресс-пробе через 3 месяца лечения дипиридамолом представлены в табл. 6.

ОФВ в I группе составила в покое, в среднем, 52,43±1,1%, что было несколько выше, чем исходно ($p<0,05$), тогда как во II группе через 3 месяца лечения ОФВ почти не изменилась и составила 51,4±0,98% ($p>0,2$). На высоте нагрузки в I группе, при увеличении порога толерантности и общего вре-

Таблица 5

Результаты ЭхоКГ обследования в покое и на стресс-пробе через 1 месяц приема дипиридамола

Показатели	I группа		II группа	
	исходно	стресс	исходно	стресс
ОФВ (%)	52,3±1,01	51,8±1,87	51,8±0,96	44,2±1,58
КДО (мл)	124±5,95	15,4±6,1	126,7±5,93	129,2±6,4
КСО (мл)	59,8±3,95	59,2±4,12	60,7±3,66	64,0±4,14
ИНСС	1,25±0,05	1,4±0,08	1,36±0,06	1,6±0,08

Таблица 6

Результаты ЭхоКГ обследования в покое и на стресс-пробе через 3 месяца приема дипиридамола

Показатели	I группа		II группа	
	исходно	стресс	исходно	стресс
ОФВ (%)	52,4±1,1	52,3±2,1	51,4±0,98	45,2±1,57
КДО (мл)	121±6,04	118,8±6,07	126,7±5,92	129,3±6,39
КСО (мл)	58,1±3,8	54,5±3,82	60,6±3,68	64,0±4,15
ИНСС	1,23±0,06	1,37±0,08	1,37±0,06	1,52±0,09

мени выполнения нагрузки, достоверного снижения ОФВ не было выявлено (ОФВ — 52,3±2,1%, $p=0,01$). Во II группе на высоте нагрузки отмечалось такое же снижение ОФВ, как и через 1 месяц от начала лечения (ОФВ — 45,2±1,57%, $p>0,2$). Таким образом, можно предположить улучшение кровоснабжения в ранее гипокинетичных сегментах, о чем позволяет судить также ИНСС, который в I группе в покое равен 1,23±0,06 ($p=0,08$), а после нагрузки — 1,37±0,08 ($p=0,03$). Во II группе ИНСС в покое равен 1,37±0,06 ($p>0,2$), при нагрузке — 1,52±0,09 ($p>0,2$).

Через 3 месяца от начала лечения Курантилом N все пациенты I группы отметили улучшение в своем физическом состоянии, а состояние пациентов II группы осталось практически на прежнем уровне, что позволяет нам судить об эффективности добавления дипиридамола к традиционному лечению ИБС.

Обсуждение

При классической форме стенокардии (стенокардия напряжения) на фоне выраженного атеросклероза коронарных сосудов коронарорасширяющие средства могут ухудшать состояние больного, так как расширяют, в основном, относительно здоровые коронарные сосуды. При этом происходит перераспределение крови в относительно здоровые участки миокарда ("синдром коронарного обкрадывания"). Точкой приложения действия дипиридамола являются не магистральные коронарные артерии, а интрамуральные артериолы. Этим объясняется феномен "обкрадывания" у больных с коронарным атеросклерозом после применения дипиридамола. В нашем исследовании не наблюдалось этого тяжелого побочного действия препарата, что соответствует данным многочисленных рандомизированных исследований [2, 6, 12, 16]. У некоторых пациентов в первый месяц лечения отмечались головная боль, тошнота, диарея. Эти побочные эффекты проходили через 1 неделю.

Длительный прием дипиридамола значительно улучшает коронарный кровоток в областях миокарда, кровоснабжаемых стенозированными коронарными артериями, подтверждением чего является снижение функционального класса стенокардии в первый же месяц лечения у пациентов первой группы. Повышение порога толерантности к физической нагрузке и увеличение времени выполнения нагрузки отмечали у всех

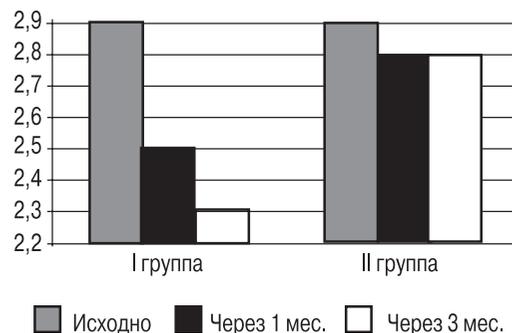


Диаграмма. Динамика среднего функционального класса стенокардии у пациентов I и II групп.

пациентов первой группы, что соответствует исследованию PISA [4]. Подобное действие дипиридамола отмечал и Belardinelli R. et al. [5], а исследования на крысах и кроликах показали рост коронарных коллатералей [13, 20].

Повышение ОФВ и уменьшение зон асинергии миокарда на высоте нагрузки, по данным стресс-ЭхоКГ, у наших пациентов в первой группе теоретически может быть связано с прекондиционированием миокарда, а также с прямым влиянием препарата на кардиомиоциты из-за высокого сродства A1 аденозиновых рецепторов к дипиридамолу [9]. Можно также предположить, что одним из механизмов терапевтического действия больших доз дипиридамола является ангиогенез, медленно развивающийся через какое-то время и связанный с накоплением эндогенного аденозина в условиях гипоксии [15, 18], которые стимулируют пролиферацию эндотелиальных клеток [11, 14] и оказывают влияние на синтез и выделение биологически активных молекул из классов СЭФР, ФРФ и других [7, 8].

Выводы

1. При использовании Курантила N у больных со стабильной стенокардией без аневризмы левого желудочка в течение 3 месяцев отмечается увеличение порога толерантности к физической нагрузке, увеличение времени выполнения нагрузки, уменьшение зон асинергии, по данным стресс-ЭхоКГ, на высоте нагрузки.
2. Применение больших доз дипиридамола у больных ИБС в первый месяц лечения может вызвать головную боль, тошноту, диарею.
3. Добавление Курантила N к традиционной антиангинальной терапии способствует улучшению клинической картины заболевания и уменьшению функцио-

Литература

1. Бузиашвили Ю.И., Picano E., Амбатьелло С.Г., Мацкеплишвили С.Т. Ангиогенез как антиишемический механизм// Кардиология 2000, 12, стр. 82-86.
2. Гуревич К.Г., Лобанова Е.Г. Биохимическая фармакология дипиридамола, клиническое применение// Кардиология 12, 2000, стр. 87-91.
3. Николенко Е.Я., Корж А.Н., Лурье С.З. Применение курантила для коррекции реологических нарушений у больных с хронической сердечной недостаточностью// Укр. мед. вестник. №2 (16) – III/IV 2000 стр. 41-47.
4. A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel group study E.Picano, on behalf of the PISA (Persantin in Stable Angina) study group. Dipyridamole in chronic stable angina pectoris//Eur. Heart J. (2001) 22, 1785-1793.
5. Belardinelli R., Belardinelli L., Schryock J.C. Effects of dipyridamole on coronary collateralization and myocardial perfusion in patients with ischemic cardiomyopathy//Eur. Heart. J. (2001) 22, 1205-1213.
6. Castello R., Hidalgo R. Dipyridamole-induced myocardial ischemia (letter)// J. Am. Med. Assoc. 1988; 259:1179.
7. Couffignal T. Et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor (VEGF/VPF) in normal and atherosclerotic human arteries// Am. J. Pathol. 1997; 150: 5: 1673-1685.
8. Cuevas P. et al. Protection of rat myocardium by mitogenic and non-mitogenic fibroblast growth factor during post-ischemic reperfusion// Growth Factors 1997; 15: 29-40.
9. DiSalvo TG, Webster MWI, Chesebro JH, Fuster V. Dipyridamole. In: Cardiovascular Drug Therapy. Messeri FH (ed)// WB Saunders Co., Philadelphia, 1998;pp. 1451-1464.
10. Fisher S, Sharma HS, Karliczek GF, Schaper W. Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in pig cerebral microvascular endothelial cells and its upregulation by adenosine//Mol. Brain. Res. 1995; 28:141-148.
11. Hashimoto E, Kage K, Ogita T, Nakaoka T, Matsuoka R, Kira Y. Adenosine as an endogenous mediator of hypoxia for induction of vascular endothelial growth factor mRNA in U-937 cells// Biochem. Biophys. Res. Commun. 1994; 204: 318-324.
12. Keitz T.N., Innerfield M., Gitler B., Cooper J.A. Dipyridamole-induced myocardial ischemia. J. Am. Med. Assoc. 1987; 257:1515-1516; Castello R., Hidalgo R. Dipyridamole-induced myocardial ischemia (letter)// J. Am. Med. Assoc. 1988; 259:1179.
13. Mall G., Schikora L., Mattfeldt T., Bodle R. Dipyridamole-induced neoformation of capillaries in the rat heart// Lab. Invest. 1987; 57; 86-93.
14. Memmger CJ, Granger HJ. Mechanisms leading to adenosine-stimulated proliferation of microvascular endothelial cells// Am. J. Physiol. 1990; 258 :H 198-H206.
15. Picano E, Michelassi C. Chronic oral dipyridamole as a "novel" antianginal drug: the collateral hypothesis// Cardiovasc. Res. 1997; 33: 666-670.
16. Sacks H.S., Ancona-Berk V.A., Berrier J., Nagalingam R., Chalmers T.C. Dipyridamole in the treatment of angina pectoris: a meta-analysis//Clin. Pharmacol. Ther. 1988; 43: 610-615.
17. Sasayama S, et al. Recent insights into coronary collateral circulation// Circulation. 1992 Mar;85(3): 1197-204.
18. Schaper W. Collateral vessel growth in the human heart. Role of fibroblast growth factor-2// Circulation 1996; 94: 600-601.
19. Sueishi K, et al. Atherosclerosis and angiogenesis. Its pathophysiological significance in humans as well as in an animal model induced by the gene transfer of vascular endothelial growth factor //Ann. N. Y. Acad. Sci. 1997 Apr 15;811:311-22; 322-4.
20. Torning G. Capillary neoformation in the heart and skeletal muscle during dipyridamole-treatment and exercise// Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. 1982, 72; 369-770.

Abstract

There is a great number of coronary patients to whom traditional methods of myocardium revascularization are not indicated. Addition of dipyridamol to traditional antianginal treatment promotes improvement of clinical features of the disease and decreased functional class of angina in coronary patients. The usage of dipyridamol for 3 months was accompanied by increased physical stress tolerance threshold, increased time of physical stress, decreased asynergy areas on echo ate peak stress, suggesting possible angiogenesis in myocardium hypoperfusion areas in the region of stenotic coronary artery.

Keywords: Coronary Heart Disease (CHD), angiogenesis, stress echo, dipyridamol.

Поступила 25/02-2003

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РИЛМЕНИДИНА У БОЛЬНЫХ МЯГКОЙ, УМЕРЕННОЙ И ТЯЖЕЛОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Боровков Н.Н., Мазалов К.В., Советская Е.В., Абелевич Д.И., Вилкова О.Е., Староверова Т.А., Востокова А.А., Вялова С.В.

Нижегородская государственная медицинская академия; городская клиническая больница №5

В «Рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии» (АГ), разработанных экспертами Всероссийского научного общества кардиологов и принятых на Втором Национальном конгрессе кардиологов в 2001 г., в группу препаратов первой линии антигипертензивной терапии, помимо диуретиков, альфа- и бета-блокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов к ангиотензину II, был включен еще один класс гипотензивных препаратов — агонисты имидазолиновых рецепторов первого типа [1].

Агонисты имидазолиновых рецепторов первого типа — это третье поколение симпатолитиков, антигипертензивных препаратов центрального действия. Рилменидин является первым представителем селективных агонистов имидазолиновых рецепторов, нашедших клиническое применение. Он воздействует на указанные рецепторы головного (продолговатого) мозга и почек. В результате уменьшается симпатическая импульсация. Реализация гипотензивного эффекта рилменидина связана с подавлением базального симпатического тонуса и снижением общего периферического сопротивления [2]. Кроме того, воздействуя непосредственно на почечные имидазолиновые рецепторы, он также препятствует задержке соли и воды.

Антигипертензивная эффективность рилменидина исследована в плацебо-контролируемых, а также в сравнительных исследованиях с представителями основных классов гипотензивных препаратов: атенололом, нифедипином, гидрохлортиазидом, эналаприлом, неселективными симпатолитиками центрального действия (клонидином, альфа-метилдопой) [3, 4].

Эффективность рилменидина не уступает перечисленным препаратам по данным клинических испытаний, проведенных, в основном, среди больных с легкой и умеренной АГ.

Используется рилменидин также в составе поликомпонентной антигипертензивной терапии, хотя взгляды на рациональность некоторых его комбинаций неоднозначны [5, 6].

Целью настоящего исследования было изучение эффективности и безопасности монотерапии рилменидином больных легкой и умеренной АГ, а также лечение им больных тяжелой АГ в составе поликомпонентной, комбинированной терапии.

Материалы и методы

В открытое исследование после получения информированного согласия включено 43 больных эссенциальной АГ 1-3 степени по классификации ВОЗ/МОАГ (1999) в возрасте от 22 до 79 лет.

Критериями исключения из исследования были сахарный диабет 1 типа или неконтролируемый сахарный диабет 2 типа, хроническая почечная недостаточность (сывороточный креатинин более 0,13 ммоль/л), протеинурия более 1 г/сут, заболевание печени или персистирующее трехкратное повышение активности печеночных аминотрансфераз неясной природы, заболевания желудочно-кишечного тракта с синдромом мальабсорбции, злоупотребление алкоголем и/или наркомания, беременность, злокачественная вторичная гипертензия, декомпенсированная сердечная недостаточность, атриовентрикулярная блокада 2-3 степени без имплантированного водителя ритма.

Пациенты, вошедшие в исследование, были разделены на две группы.

Группа 1 включала 20 человек, лечившихся амбулаторно. Они получали монотерапию рилменидином (альбарел, компании «EGIS») в дозе 1 мг в сутки после семи дней отмывочного периода. Лечение продолжалось 12 недель. Через 4 недели от начала терапии, если не удавалось добиться целевых значений АД (140/90 мм рт. ст.), дозу альбарела увеличивали до 2 мг/сут. Через 8 недель к терапии разрешалось добавить второй гипотензивный препарат. До начала терапии и по ее завершении изучалась ЭКГ, центральная гемодинамика (по показателям ЭхоКГ), суточный профиль АД по результатам суточного мониторирования (СМАД), во время которого АД регистрировали каждые 15 минут днем и каждые 30 минут ночью. Исследовали показатели углеводного обмена и липидного обмена: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХЛПВП), триглицериды (ТГ); калий и натрий плазмы; азотовыделительную функцию почек по уровню креатинина плазмы крови.

Во время каждого визита к врачу (через 2, 4, 8 и 12 недель лечения) у больных измеряли АД, определяли частоту сердечных сокращений, оценивали переносимость препарата.

Группу 2 составили 23 человека, поступивших в

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика больных (n=43)

Показатели	группа 1		группа 2	
	абс.	%	абс.	%
Число больных	20		23	
Мужчины	9	45	13	56,5
Женщины	11	55	10	43,5
Возраст (годы)	22-79		35-76	
Средний возраст	51,0±113,7		57,3±2,3	
АГ 1 степени	2	10	-	-
АГ 2 степени	13	65	7	30,4
АГ 3 степени	5	25	16	69,6
Длительность АГ (годы)	8,9±1,4		11,4±1,6	
Сахарный диабет 2 типа	6	30	3	13,0
Избыточная масса тела (ИМТ= 26-30 кг/м ²)	9	45	6	26,1
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²)	6	30	12	52,2
Дислипидемия	12	60	10 (n=19)	52,6
Гипертрофия ЛЖ по данным ЭКГ и/или ЭхоКГ	14	70	21	91,3
Диастолическая дисфункция	15	75	21	91,3
ОНМК в анамнезе	2	10	-	-
Атеросклероз периферических артерий	-	-	3	13,0
Сочетание с ИБС	2	10	13	56,2
Инфаркт миокарда в анамнезе	-	-	6	26
Сердечные аритмии:	12	60	11	47,8
Из них: экстрасистолия	11	55	8	34,7
пароксизмальная фибрилляция предсердий.	1	5	2	8,7
СССУ	-	-	1	4,4
Регулярная предшествующая антигипертензивная терапия	4	20	17	73,9

стационар клинической кардиологической больницы. Эти пациенты получали альбарел в дозе 1 или 2 мг в сутки в составе поликомпонентной антигипертензивной терапии. Альбарел назначался через 7-10 дней после поступления в стационар в качестве второго (2 чел. – 8,7%), третьего (9 чел. – 39,1%), четвертого (10 чел. – 43,5%), либо пятого (2 чел. – 8,7%) гипотензивного препарата. Использовались сочетания альбарела с диуретиками (гипотиазид, индапамид), ингибиторами АПФ (эналаприл, спираприл, физиоприл), антагонистами кальция (кордафлекс, верапамил), бета-блокаторами (метопролол, бисопролол, бетаксол). Лечение альбарелом продолжалось 2-3 недели.

Статистическую обработку проводили с помощью программы BIOSTAT с использованием критерия Стьюдента. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Клиническая характеристика больных обеих групп представлена в табл. 1

Из приведенной таблицы видно, что группы больных были сопоставимы по возрастному и половому составу, по длительности АГ. Однако, госпитальная группа (группа 2) была заметно тяжелее по клиническим проявлениям болезни: большинство больных было с тяжелой АГ, с сопутствующей ИБС. Только в

госпитальной группе были пациенты со стенозирующим поражением периферических артерий. В то же время, в этой группе не было больных с ОНМК в анамнезе, что, по-видимому, связано с более регулярной предшествующей антигипертензивной терапией у 73,9% пациентов. В группе 1 регулярную антигипертензивную терапию до начала исследования получали только 20% больных.

Результаты и обсуждение

В группе 1 полностью завершили исследование 18 человек (двое выбыли из исследования из-за несоблюдения предписаний врача). Из них 14 человек (77,8%) оставались на монотерапии альбарелом: 7 человек принимали 1 мг/сут и 7 человек с пятой недели лечения принимали 2 мг/сут. Четверым больным (22,2%) был добавлен второй препарат: гидрохлортиазид 12,5 мг, либо бисопролол 5 мг. Результаты лечения представлены в табл. 2.

Достоверное снижение АД до целевого уровня, судя по данным таблицы 2, зафиксировано через 2 недели лечения альбарелом. Таким образом, монотерапия альбарелом эффективна и позволяет достичь целевого АД (140/90 мм рт. ст.) у 77,8% больных легкой и умеренной АГ. Эти результаты близки к данным других исследований [4, 7].

Таблица 2
Динамика АД у больных группы 1 (n=20)

Длительность терапии	Систолическое АД	Диастолическое АД
Исходно	162,8±16,0	96,4±9,6
2 недели (n=19)	142,0±12,0*	87,0±9,4*
4 недели (n=19)	139,0±10,0*	86,1±6,4*
8 недель (n=19)	134,2±11,3*	82,4±5,9*
12 недель (n=18)	131,1±9,5*	81,1±4,4*

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным.

Важным показателем для назначения агонистов имидазолиновых рецепторов первого типа является метаболический синдром Х, развитие которого связывают с гиперпродукцией инсулина и активацией симпатической нервной системы. Некоторые исследователи [8] получили нормализацию диастолического АД при монотерапии рилменидином у 75,9% больных сахарным диабетом.

В первой группе было 6 больных сахарным диабетом в сочетании с ожирением. Целевого АД (130/85 мм рт. ст.) при монотерапии альбарелом удалось достичь у двух из них (33,3%).

В группе 2, состоящей почти на 70% из больных тяжелой АГ, альбарел назначался дополнительно к ранее назначенным гипотензивным средствам.

Достоверное снижение АД получено через 1 неделю после добавления альбарела. В этой группе боль-

Таблица 3
Динамика АД у больных группы 2 (n=23)

Длительность терапии	Систолическое АД	Диастолическое АД
При поступлении в стационар	192,2±7,3	105,2±4,2
Исходно, перед назначением альбарела	168,5±7,99	104,2±3,6
1 неделя	148,5±4,2*	91,5±3,4*
2 недели (n=13)	148,4±7,9	88,5±4,8
3 недели (n=4)	152,5±13,8	90,0±9,1

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным. Целевое АД (140/90 мм рт.ст.) достигнуто у 15 человек (65,2%). Результаты лечения больных представлены в табл. 3.

Ни у одного из больных в обеих группах не получено значимого изменения частоты сердечных сокращений, в том числе и у пациента с синдромом слабости синусового узла.

В табл. 4 приведены результаты суточного мониторинга АД больных, подвергшихся монотерапии альбарелом.

Как видно из таблицы, изменение уровня АД, по данным его СМ, подтверждает антигипертензивную эффективность альбарела. Достоверно снизилось среднее АД за сутки, за день и ночь. Эффективно снижая АД, альбарел не изменял его суточный циркадный ритм. Суточный индекс, отражающий степень ночного снижения АД, средние значения которого исходно не выходили за пределы нормы, под влиянием альбарела не изменился. В то же время, единственная пациентка, относящаяся к категории non-dipper (суточный индекс у нее составлял, соответственно, для систолического и диастолического АД 6,8% и 7,4%), после 12-недельного лечения альбарелом перешла в более благоприятную категорию – dipper (11,8% и 14,1% для систолического и диастолического АД, соответственно).

Под действием альбарела уменьшалась величина и скорость утреннего подъема АД. Это свидетельствует об ингибирующем влиянии альбарела на активацию симпатической нервной системы, происходящую в утренние часы.

Альбарел практически не влиял на метаболические процессы, что иллюстрируется результатами лабораторных исследований, представлеными в табл. 5.

Из таблицы видно, что под влиянием альбарела имеется небольшое снижение общего холестерина, что совпадает с результатами некоторых исследований [9]. Остальные показатели липидного обмена (триглицериды, холестерин ЛПВП), уровень глюкозы, креатинина, калия,

Таблица 4
Показатели СМ АД больных при монотерапии альбарелом (n = 8)

Показатели СМ АД	До лечения	Через 12 недель
Систолическое АД:		
- среднесуточное, мм рт. ст.	144,5±2,95	130,7±4,1*
- среднедневное, мм рт. ст.	147,1±3,0	136,7±4,1*
- средненочное, мм рт. ст.	130,8±3,0	120,2±4,4*
- суточный индекс, %	11,7±3,2	12,7±2,5
вариабельность:		
день, мм рт. ст.	14,2±1,8	15,4±1,3
ночь, мм рт. ст.	14,0±0,3	10,4±1,3*
- величина утр. подъема, мм рт. ст.	54,9±2,7	45,4±5,8*
- скорость утр. подъема, мм рт. ст./ч.	33,6±1,95	16,4±1,3*
Диастолическое АД:		
- среднесуточное, мм рт. ст.	89,5±2,95	79,5±4,7*
- среднедневное, мм рт. ст.	91,6±2,8	81,7±4,5*
- средненочное, мм рт. ст.	78,0±2,7	69,0±4,4*
- суточный индекс, %	12,8±3,3	13,9±3,4
вариабельность:		
день, мм рт. ст.	11,7±1,5	11,5±0,4
ночь, мм рт. ст.	10,5±0,7	9,0±0,8
- величина утр. подъема, мм рт. ст.	40,7±5,4	34,7±3,3
- скорость утр. подъема, мм рт. ст./ч.	22,0±3,3	14,2±2,8

Примечание: * - $p < 0,05$

Таблица 5
Динамика лабораторных показателей больных при монотерапии Альбарелом

Показатели	Исходно	Через 12 недель
Общий Хс, ммоль/л	5,6±0,6	5,1±0,6*
Триглицериды, ммоль/л	1,8±0,9	1,5±0,4
Хс ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,2	1,2±0,2
Глюкоза, ммоль/л	5,2±0,8	4,8±0,8
Калий, ммоль/л	4,22±0,4	4,25±0,4
Натрий, ммоль/л	143,5±4,2	141,1±4,7
Креатинин, ммоль/л	0,089±0,016	0,087±0,018

Примечание: * - $p < 0,05$

натрия под влиянием альбарела не менялись. Такая метаболическая «нейтральность» рилменидина, которую считают одним из основных требований к современным гипотензивным средствам, показана и в других исследованиях [4]. В некоторых работах [10] продемонстрировано снижение гликемии у больных метаболическим синдромом X. В нашем исследовании намечалась лишь тенденция к этому.

Переносимость альбарела была хорошей. Нежелательных явлений, потребовавших отмены препарата,

Литература

1. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2001; 7(1): 1–16.
2. Шаваров А.А., Кашерининов Ю.Р., Мамонтов О.В. и др. Динамика чувствительности кардиопульмонального барорефлекса и вариабельности сердечного ритма у лиц с гипертонической болезнью в ходе острых лекарственных тестов: сравнение рилменидина и атенолола. Артериальная гипертензия. 2002; 8(4): 136 – 140.
3. Небиеридзе Д.В. Рилменидин — один из первых представителей агонистов имидазолиновых рецепторов: новые возможности лечения артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2002; 8(4): 147 – 150.
4. Моисеев С.В., Фомин В.В., Зайцева Л.И. и др. Эффективность и безопасность рилменидина у больных артериальной гипертензией (рандомизированное сравнительное исследование с эналаприлом). Клин. фармакол. тер. 2003; 3: 50–54.
5. Моисеев В.С., Кабалава Ж.Д. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии. Сердце. 2002; 5(5): 228–231.
6. Кабалава Ж.Д. Место комбинированной антигипертензивной терапии в современном лечении артериальной гипертензии. Клин. фармакол. тер. 2001; 10(3): 59–63.
7. Лаксионни Р. Эффективность и переносимость рилменидина у 18235 больных гипертонией, леченных более 1 года. Международный мед. ж. 2002; 4: 297–304.
8. Kourilsky O., Meurin P. Efficacy and acceptability of rilmenidine in a population of 2738 hypertensive diabetic patients. Presse Med. 2002; 31: 1864–1868.
9. Моисеев С.В. Симпатическая нервная система и артериальная гипертензия: новые подходы к лечению. Клин. фармакол. тер. 2002; 11(3): 43–47.
10. De Luca N., Izzo R., Fontana D. et al. Haemodynamic and metabolic effects of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. A double-blind parallel study versus amlodipine. J. Hypertens. 2000; 18: 1515–1522.
11. Ostermann G., Brisgand B., Schmitt J., Fillastre J.P. Efficacy and acceptability of rilmenidine for mild — to — moderate systemic hypertension. Am. J. Cardiol. 1988; 61: D76–80.

Abstract

The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety (influence on carbohydrate, lipid and mineral metabolism, as well as nitrogen-excreting function of kidneys) of monotherapy with rilmenidine in patients with mild to moderate AH, as well as treatment of patients with severe AH as multiple combined treatment. 43 patients with essential AH I-III degree, aged 22 to 79, were enrolled in this open label study after signing an informed consent form. Enrolled patients were divided into 2 groups. Group 1 included 20 outpatients. They received monotherapy with rilmenidine 1 mg daily. Duration of treatment was 12 weeks. Group 2 was comprised of 23 subjects admitted to an in-patient clinic. Those subjects received Albarel 1 mg or 2 mg daily as a component of multiple antihypertensive therapy. Albarel was administered 7–10 days following the admission to clinic as a second to fifth hypotensive drug. Albarel's combinations with diuretics, ACE inhibitors, calcium antagonists, beta-blockers.

The result is — monotherapy with Albarel 1–2 mg daily allows to achieve target BP in 77,8% patients with mild to moderate AH. With Albarel as a component of multiple therapy target BP is achieved in 65,2% patients with severe AH. Effectively decreasing BP Albarel does not change its daily profile. It has no influence on renal function, carbohydrate metabolism, and electrolyte content of blood. Albarel is well tolerated. Adverse effects included mouth dryness and drowsiness, was noted in 2,33% cases and did not require drug withdrawal.

Поступила 25/08-2003

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕЛИПОФИЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Мазур Н.А.

Российская медицинская академия постдипломного образования, Москва

Все ингибиторы АПФ обладают одним принципиально важным механизмом действия — ингибированием ангиотензин-превращающего фермента, что обуславливает уменьшение образования ангиотензина II из ангиотензина I и торможение распада брадикинина [1]. Отличия между ними заключаются в их физико-химических свойствах, в способности накапливаться в тканях, в которых, взаимодействуя с тканевой ренин-ангиотензиновой системой, они оказывают аутокрин-паракринные эффекты. Способность накапливаться в тканях связана с липофильностью и энзим-кинетическими свойствами препаратов, что также в неодинаковой степени выражено у различных ингибиторов АПФ. Так, рамиприл обладает почти в 20 раз более выраженными липофильными свойствами, чем эналаприл. Особенно высокой липофильностью характеризуются фозиноприл и квинаприл. Для лизиноприла, как гидрофильного и не проникающего в жировую ткань препарата, это отличительное свойство очень важно (табл. 1).

Одним из важных фармакокинетических свойств препаратов является объем распределения, на который влияет масса тела и, в частности, величина жирового депо. Последнее особенно важно для препаратов, характеризующихся большой липофильностью, что, вероятно, в значительной степени влияет на величину индивидуальной эффективной дозы и продолжительность времени, которое необходимо для ее выбора.

Липофильность препарата должна оказывать влияние на накопление препарата в тканях. Поэтому можно предположить, что степень блокирования тканевой ренин-ангиотензивной системы различными ингибиторами АПФ неодинакова. В частности, те препараты, которые характеризуются меньшей липо-

фильностью, в меньшей степени должны вызывать накопление в тканях брадикинина, с которым связывают появление некоторых побочных действий, в частности, — сухого кашля.

Сравнительных данных о частоте возникновения кашля при длительном приеме различных ингибиторов в научной литературе пока нет, за исключением лишь одной работы, выполненной Yesil S. et al. [2]. В табл. 2 приведены полученные ими данные, свидетельствующие о том, что действительно возникновение кашля наблюдалось наиболее редко при терапии лизиноприлом (1,6%).

В Канадском исследовании с квинаприлом (АС-СЕРТ), продолжавшемся 6 мес., побочные эффекты были зарегистрированы у 26,2% больных артериальной гипертензией, в т.ч. у 3,6% была четко установлена связь терапии с появлением кашля.

Большинство ингибиторов АПФ, за исключением каптоприла и лизиноприла, являются пролекарствами, т.е. свое действие проявляют после биотрансформации в печени и образования активных метаболитов (табл.1). Поэтому у больных с заболеваниями и нарушениями ее функции установлено наличие торможения активации ингибиторов АПФ при первом прохождении через нее [3]. Наиболее часто среди населения нашей страны эта проблема может быть связана со злоупотреблением спиртных напитков, что, очевидно, будет значительно влиять на эффективность тех ингибиторов, которые являются пролекарствами.

В настоящее время влияние ингибиторов АПФ на отдаленные исходы у различных групп кардиологических больных и их эффективные целевые дозы установлены лишь для части из них. К таковым, которые используются сегодня в России, относятся каптоприл, эналаприл, лизиноприл (даприл). При монотерапии периндоприлом (престариум) получены доказательства пользы и безопасности у больных, перенесших нарушение мозгового кровообращения, при использовании его в дозе 4 мг в комбинации с индапамидом.

Особенностью лизиноприла является то, что он выделяется в основном через почки. Поэтому в случае наличия почечной недостаточности, которая приводит к увеличению концентрации в крови таких препаратов, необходимо уменьшить его дозировку. Обычно к этому прибегают, когда клиренс креатинина снижается до 30 мл/мин. Лизиноприл, как и кап-

Таблица 1
Некоторые фармакологические свойства и АПФ,
используемых в РФ

Препарат	Активный препарат	Пролекарство	Липофильность
Каптоприл (капотен)	+	—	+
Эналаприл	-	+	++
Лизиноприл (даприл)	+	—	0
Периндоприл	-	+	+
Фозиноприл	-	+	+++
Квинаприл	-	+	++
Рамиприл	-	+	+

топрил, является активным препаратом, но имеет в 6 раз больше период полувыведения, и поэтому его назначают 1 раз в сутки.

Ингибиторы АПФ заняли очень важное место в лечении больных со сниженной систолической функцией левого желудочка, застойной сердечной недостаточностью (систолической ее формой), включая больных, перенесших инфаркт миокарда. В большом итальянском исследовании (GISSI — 3), включавшем 18895 больных, поступивших в стационары в первые 24 часа от начала боли в груди в сочетании с подъемом или депрессией сегмента ST, оценивалась эффективность лизиноприла в сравнении с нитратами или пустышкой [4]. В контрольных группах 13,3% больных получали другие ингибиторы АПФ (очевидно, в связи с развившейся тяжелой сердечной недостаточностью). Спустя 6 недель общая летальность в группе больных, у которых терапия включала лизиноприл, оказалась достоверно меньше (на 11%). Первые дозы лизиноприла составили 2,5-5 мг. При хорошей переносимости доза увеличивалась до 10 мг. Наиболее отчетливый положительный эффект отмечен у больных, имевших инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка и сахарный диабет. Эти данные обосновывают назначение ингибитора АПФ в ранние сроки от начала инфаркта миокарда в первую очередь больным с обширным инфарктом миокарда (сниженной фракцией выброса левого желудочка) и больным с развившейся сердечной недостаточностью.

В другом исследовании (ATLAS) сравнивалась эффективность большой и малой доз лизиноприла у больных хронической сердечной недостаточностью с фракцией выброса 30% и менее [5]. В исследование были включены больные, у которых в течение 1-2 недель терапии наблюдалась хорошая переносимость лизиноприла в дозе 12,5-15 мг в день. После этого 3164 больных с сердечной недостаточностью II-IV ФК по Нью-Йоркской классификации были разделены на две группы. Первая группа получала лизиноприл в дозе 2,5-5 мг, вторая — 32,5-35 мг в сутки в течение 39-58 мес. (у большинства срок наблюдения составил не менее 45,7 мес.). Разделение больных осуществлялось по стратегии двойного “слепого” метода. Отдаленные результаты терапии свидетельствуют, что во второй группе показатели общей летальности от сердечно-сосудистых осложнений были достоверно меньше (на 8 и 10%, соответственно). Но достоверно реже у больных 2-й группы возникала необходимость в госпитализации по любым причинам, включая сердечную недостаточность. Исходя из этих данных, был сделан вывод, что больным следует назначать максимальную, но хорошо переносимую дозу препарата.

Наиболее распространенным заболеванием, при

котором для лечения сегодня очень часто назначают ингибиторы АПФ, является артериальная гипертония. Скандинавское исследование (STOP-2) было первым исследованием, в котором сравнивалась эффективность ингибиторов АПФ с другими группами гипотензивных препаратов (блокаторы бета-адренорецепторов, гидрохлортиазид в комбинации с амлодипином или фелодипин). В тех случаях, когда артериальное давление на указанных препаратах не снижалось до уровня ниже 160/95 мм рт.ст., к терапии присоединяли другие препараты (к бета-блокаторам — диуретик, диуретик — к ингибиторам АПФ, бета-блокатор — к антагонисту кальция). Из группы ингибиторов АПФ использовали лизиноприл или эналаприл по 10 мг в день. В исследование было включено 6614 больных в возрасте 70-84 лет. Наблюдение за ними продолжалось, в среднем, 54 мес [6]. Общая смертность в трех группах была одинаковой (33-34 случая на 1000 чел. в год), смертность от сердечно-сосудистых заболеваний также не отличалась. Застойная сердечная недостаточность возникла у несколько меньшего числа больных на терапии ингибиторами (13,9 случаев на 1000 чел.), чем на терапии диуретиками, бета-блокаторами (16,7 на 1000 чел.) или антагонистами кальция (17,5 на 1000 чел.). Авторы исследования пришли к заключению, что ингибиторы АПФ и антагонисты кальция оказались одинаково эффективными в профилактике летальности в сравнении со “старыми” препаратами. Кроме того, ингибиторы АПФ более значительно снизили риск возникновения сердечной недостаточности, чем антагонисты кальция и в некоторой степени “старые” гипотензивные препараты.

Исследование ALLHAT было начато в 1994 г. и включало 33357 больных артериальной гипертонией (большинство — жители Карибского региона), наблюдавшихся в среднем 4,9 г. [7]. В исследовании была предпринята попытка оценить эффективность трех гипотензивных препаратов. Поэтому больные были разделены на 3 группы. На первом этапе в условиях двойного слепого метода первой группе больных был назначен хлорталидон (до 25 мг в сутки), второй — амлодипин (до 10 мг в сутки), третьей — лизиноприл (до 40 мг в сутки). На втором этапе в условиях открытого метода, по усмотрению врачей, разреша-

Таблица 2
Частота возникновения кашля при
терапии различными иАПФ [2]

Препарат	К-во больных	Длительность наблюдения	Частота кашля (%)
Каптоприл	234	29 мес.	5,1
Эналаприл	668	26 мес.	7
Периндоприл	90	11 мес.	2,2
Лизиноприл	121	13 мес.	1,6

лось назначение одного из следующих препаратов: атенолола в дозе 25-100 мг, резерпина — 0,05-0,2 мг или клонидина (клофелина) — 0,1- 0,3 мг 2 раза в сутки. На третьем этапе комбинированной терапии использовали гидралазин (апрессин) в дозе 25-100 мг в день. Комбинированную терапию (2-3 препарата) к концу наблюдения получали 40- 43% больных. Снижение артериального давления до целевого уровня (менее 140/90 мм рт.ст.) не было достигнуто в течение всего срока наблюдения у наибольшего числа больных, получавших лизиноприл ($p < 0,001$). Авторы не объясняют причину полученных различий в эффективности гипотензивной терапии, которая может заключаться в том, что на втором этапе подбора терапии у больных третьей группы использовались менее эффективные препараты. В частности, не вызывает сомнений, что клофелин, резерпин — менее эффективные препараты, чем атенолол.

Но, несмотря на наличие достоверных различий в эффективности гипотензивной терапии, при использовании в качестве препаратов первой линии диуретика, антагониста кальция или ингибитора АПФ, показатель общей смертности, как наиболее важный, оказался одинаковым (17,3%; 16,8%; 17,2%, соответственно, в первой — третьей группах). Также не было обнаружено различий в частоте возникновения инфаркта миокарда, летального исхода от инфаркта миокарда (11,3 — 11,5%). Некоторые различия были отмечены в частоте важной “конечной точки” наблюдения — инсульта — у больных, получавших ингибитор АПФ, по сравнению с группой, находившихся на терапии диуретиками (6,3% и 5,4%, соответственно, $p < 0,02$).

Приведенный статистический показатель достоверности различий, как сегодня считается, крайне неубедителен для исследований, которые включают очень большое количество больных (в данном случае — более 30 тыс. чел). Кроме того, известно, что основным фактором риска возникновения инсульта является повышенный уровень артериального давления, контроль которого в группе больных, получавших лизиноприл в комбинации с неизвестными препаратами, обеспечивался в недостаточной степени.

В исследовании ALLHAT также установлен пока необъяснимый парадоксальный факт — увеличение случаев возникновения сердечной недостаточности (без увеличения частоты возникновения инфаркта миокарда) на терапии лизиноприлом и амлодипином. Общеизвестна высокая эффективность ингибиторов АПФ в лечении больных систолической формой сердечной недостаточности. Необходимо искать объяснение приведенным результатам. Первым предположением может быть то, что в исследовании исходно не были сформулированы критерии диагностики сердечной недостаточности. Поэтому можно предположить, что побочные действия амлодипина

(отеки на нижних конечностях) или апрессина (сердцебиение) были в ряде случаев расценены как симптомы сердечной недостаточности. Второе предположение основывается на том, что у больных артериальной гипертонией без ИБС возникновение застойной сердечной недостаточности, как правило, обусловлено диастолической дисфункцией левого желудочка, которая недостаточно контролируется или возможно даже усугубляется при длительной терапии амлодипином, лизиноприлом.

Лизиноприл, как и другие ингибиторы АПФ, может вызывать обратное развитие гипертрофии левого желудочка. Длительная терапия сопровождается дальнейшим постепенным нарастанием данного эффекта.

Увеличение массы миокарда связывают не только с его гипертрофией, но и нарастанием фиброза. Поэтому сегодня активно изучается вопрос о возможности влияния на этот процесс различных препаратов. В частности, в одном из таких исследований [8] было показано, что лечение лизиноприлом в течение 6 мес. нормализует сывороточную концентрацию маркера фиброза (аминотерминальный пептид проколлагена III типа), что свидетельствует о торможении процесса образования фиброза в миокарде.

Важными являются данные, полученные в исследовании ТРОПНУ, в котором сравнивалась эффективность монотерапии гидрохлортиазидом и лизиноприлом у больных артериальной гипертонией с избыточной массой тела [9]. Целевым уровнем снижения артериального давления было достижение уменьшения диастолического АД ниже 90 мм рт.ст. Монотерапия ингибитором АПФ обеспечила контроль давления у 60%, а диуретиком — у 43% больных. В группе, получавшей лизиноприл, более чем у половины доза 10 мг оказалась достаточной, и только у каждого четвертого понадобилось назначить 40 мг в сутки. Для достижения целевого уровня снижения давления на терапии диуретиком почти у каждого второго потребовалось назначение 50 мг гидрохлортиазиды, что сопряжено, как было показано в более ранних исследованиях, с вероятностью возникновения побочных эффектов, включая увеличение риска жизнеопасных аритмий.

У больных артериальной гипертонией, сахарным диабетом и особенно при их сочетании часто развивается нефропатия и ретинопатия. Терапия ингибиторами АПФ достоверно снижает риск возникновения поражения указанных органов-мишеней. Лизиноприл, как показало исследование EUCLID у больных сахарным диабетом I типа, также оказывает нефропротективное действие [10]. В это рандомизированное двойное слепое исследование было включено 530 больных в возрасте 20-50 лет. Особенностью его было то, что у всех больных отсутствовала артериальная гипертония, хотя одной из задач было снижение диа-

столического давления до уровня ниже 75 мм рт.ст. Начальная доза лизиноприла составила 10 мг, спустя 3 мес. её увеличили до 20 мг. Вторая группа больных вместо лизиноприла получала плацебо. К концу наблюдения (2 года) микроальбуминурия на терапии ингибитором уменьшилась на 50%. У тех больных, у которых исходно не было нефропатии, вероятность её возникновения также уменьшилась (12,7%). Из-за относительно небольшого количества наблюдавшихся больных с нормоальбуминурией и сравнительно непродолжительного срока их наблюдения различия оказались статистически недостоверными. Но эти данные позволяют предполагать возможность пер-

вичной профилактики нефропатии с помощью терапии лизиноприлом.

В упомянутом исследовании было также установлено, что лизиноприл значительно снижает риск прогрессирования ретинопатии. В группе, получавшей лизиноприл, прогрессирование изменений на сетчатке глаза отмечено у значительно меньшего числа больных, по сравнению с контрольной группой (13,2% и 26,4%, соответственно).

Таким образом, лизиноприл (даприл) является одним из хорошо изученных ингибиторов АПФ, польза которого является убедительно доказанной при лечении больных сердечно-сосудистой патологией.

Литература

1. Campbell D.J., Kladis A., Duncan A.M. Effects of converting enzyme inhibitors on angiotensin and bradykinin peptides// *Hypertens.* 1994, 23:439-49.
2. Yesil S., Yesil M., Bayata S., Postaci N., ACE inhibitors and lough// *Angiology*, 1994, 45(9), 805-8.
3. Lancaster S.G., Todd P.A. Lisinopril: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure// *Drugs*, 1988, 35:646-69.
4. Gissi-3 Investigators Six-month effects of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together withdrawn six weeks after acute myocardial infarction: the Gissi-3 trial// *J.Am. Coll Cardiol.*, 1996, 27:337-44.
5. Packer M., Poole-Wilson P.A., Armstrong P. et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure// *Circulation*, 1999:100, 1-7.
6. Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T. et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study// *Lancet*, 1999, 354, 1751-6.
7. ALLHAT Authors. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme inhibitor or Calcium channel blocker VS Diuretic// *JAMA*, December 18, 2002, 288, 23, 2981-96.
8. Laviades C., Mayor G, Diez J. Treatment with lisinopril normalizes serum concentrations of procollagen type III amineterminal peptide in patients with essential hypertension// *Am. J. Hypertens.*, 1994, 7(1), 52-8.
9. TROPHY study Group. Lisinopril versus HCTZ in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial// *Hypertens.*, 1997, 30, 140-45.
10. EUCLID study Group. Randomized placebo controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria// *Lancet*, 1997, 349, 1787-92.

Поступила 27/06-2003

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

О ВЗАИМОСВЯЗИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Иванов А.Д., Крыленко А.В.

Гомельский государственный медицинский институт, Республика Беларусь

Резюме

Проанализирован характер взаимосвязи и уровень ее достоверности между показателями центральной гемодинамики у 415 больных артериальной гипертензией.

Коэффициент корреляции между индексом кровоснабжения и минутным объемом кровообращения составил 0,8985 при $p < 0,001$, между индексом периферического сопротивления и общим периферическим сопротивлением оказался равным 0,9283 при $p < 0,001$. Коэффициент корреляции между индексом кровоснабжения и индексом периферического сопротивления оказался равным $-0,6266$ при $p < 0,001$, между минутным объемом кровообращения и общим периферическим сопротивлением составил $-0,7275$ при $p < 0,001$. Высокая степень взаимосвязи и ее достоверности обосновывают корректность перехода от минутного объема кровообращения и общего периферического сопротивления на их индексы для оценки системы кровообращения.

Ключевые слова: индекс кровоснабжения, индекс периферического сопротивления, минутный объем кровообращения, общее периферическое сопротивление, артериальная гипертензия, корреляция, достоверность.

Такие показатели центральной гемодинамики как минутный объем кровообращения и общее периферическое сопротивление в паре ведут себя по принципу “плюс-минус взаимодействие” [1]. Это означает, что стабильный уровень артериального давления поддерживается за счет разнонаправленных колебаний этих показателей — при увеличении одного уменьшается другой. Тем самым обеспечивается один из механизмов саморегуляции артериального давления в норме и при артериальных гипертензиях. Эти показатели существенно зависят от массы тела, что затрудняет их сравнение. Поэтому были предложены интегральные и универсальные показатели центральной гемодинамики, такие как индекс кровоснабжения и индекс периферического сопротивления, которые в паре ведут себя тоже по принципу “плюс-минус взаимодействие” [2]. Данные показатели вполне сопоставимы и применяются во многих исследованиях для оценки системы кровообращения [1, 3, 4, 5]. Однако математического обоснования характера взаимосвязи и уровня ее достоверности между минутным объемом кровообращения и общим периферическим сопротивлением, индексом кровоснабжения и индексом периферического сопротивления в парах и между собой не проводилось. Обоснования корректности замены, при оценке системы кровообращения, показателя минутного объема кровообращения на индекс кровоснабжения и общего периферического сопротивления на индекс периферического сопротивления, в доступной литературе мы также не встретили. Это сравнение и явилось целью данного исследования.

Материалы и методы

Изучены показатели центральной гемодинамики у 415 больных артериальной гипертензией. Мужчин было 103, женщин — 312 в возрасте 47–79 лет, средний возраст — $63 \pm 5,08$ года.

Реографическим методом Кубичека с помощью аппаратно-программного комплекса Импекард-3 (Белорусский НИИ кардиологии) на технической базе ПЭВМ IBM PC и реографа Р4-02 определяли минутный объем кровообращения, общее периферическое сопротивление, среднее артериальное давление. Индекс кровоснабжения и индекс периферического сопротивления рассчитывали путем отнесения минутного и общего периферического сопротивления к массе тела больного по методу Аринчина Н.И. [2]. Уровни артериального давления оценивали согласно классификации Объединенного комитета США (1993 г.). Индекс кровоснабжения и индекс периферического сопротивления были определены у 81 больного мягкой гипертензией, у 114 больных умеренной гипертензией, у 103 — тяжелой и у 117 — очень тяжелой.

При статистической обработке данных применялись непараметрические критерии, позволяющие оперировать шкалами порядка и не зависящие от вида распределения вариационного ряда. Все данные обработаны на ЭВМ IBM PC с помощью пакета прикладных программ (ППП) по статистике “SYSTAT” версия 5.03 от 1991 года (SYSTAT, IMC).

Выявление и измерение связи между изучаемыми признаками осуществлялось с применением коэффициента корреляции (r), вычисляемого по формуле

Пирсона [6]. Взаимосвязь показателей считалась значимой при величине коэффициента более 0,3. Определялась также положительная или отрицательная направленность связи между изучаемыми показателями в зависимости от знака коэффициента корреляции. Оценка надежности коэффициента корреляции проводилась с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Полученные данные свидетельствуют, что с увеличением минутного объема кровообращения уменьшается общее периферическое сопротивление и наоборот. В целом по выборке $r=-0,73$ ($p<0,001$), у больных мягкой артериальной гипертензией $r=-0,76$ ($p<0,005$), у больных умеренной артериальной гипертензией $r=-0,89$ ($p<0,005$), у больных тяжелой артериальной гипертензией $r=-0,82$ ($p<0,005$), у больных очень тяжелой артериальной гипертензией $r=-0,65$ ($p<0,005$).

При увеличении индекса кровоснабжения снижается индекс периферического сопротивления и наоборот. В целом по выборке $r=-0,63$ ($p<0,001$), у больных мягкой артериальной гипертензией $r=-0,67$ ($p<0,001$), у больных умеренной артериальной гипертензией $r=-0,48$ ($p<0,05$), у больных тяжелой артериальной гипертензией $r=-0,65$ ($p<0,001$), у больных очень тяжелой артериальной гипертензией $r=-0,61$ ($p<0,005$).

Рост минутного объема кровообращения сопровождается уменьшением индекса периферического сопротивления и наоборот. В целом по выборке $r=-0,70$ ($p<0,001$), у больных мягкой артериальной гипертензией $r=-0,71$ ($p<0,005$), у больных умеренной артериальной гипертензией $r=-0,81$ ($p<0,005$), у больных тяжелой артериальной гипертензией $r=-0,79$ ($p<0,001$), у больных очень тяжелой артериальной гипертензией $r=-0,58$ ($p<0,005$).

Увеличение общего периферического сопротивления приводит к уменьшению индекса кровоснабжения и наоборот. В целом по выборке $r=-0,70$ ($p<0,001$), у больных мягкой артериальной гипертензией $r=-0,71$ ($p<0,001$), у больных умеренной артериальной гипертензией $r=-0,62$ ($p<0,001$), у больных тяжелой артериальной гипертензией $r=-0,76$ ($p<0,001$), у больных очень тяжелой артериальной гипертензией $r=-0,67$ ($p<0,001$).

В ответ на прирост общего периферического сопротивления возрастает индекс периферического сопротивления и наоборот. В целом по выборке $r=0,93$ ($p<0,001$), у больных мягкой артериальной гипертензией $r=0,94$ ($p<0,001$), у больных умеренной артериальной гипертензией $r=0,93$ ($p<0,001$), у больных тяжелой артериальной гипертензией $r=0,94$ ($p<0,001$), у больных очень тяжелой артериальной гипертензией $r=0,91$ ($p<0,001$).

По мере увеличения минутного объема кровообращения увеличивается индекс кровоснабжения и наоборот. В целом по выборке $r=0,89$ ($p<0,001$), у больных мягкой артериальной гипертензией $r=0,95$ ($p<0,001$), у больных умеренной артериальной гипертензией $r=0,74$ ($p<0,005$), у больных тяжелой артериальной гипертензией $r=0,93$ ($p<0,001$), у больных очень тяжелой артериальной гипертензией $r=0,92$ ($p<0,001$).

Эти данные являются математическим подтверждением того, что минутный объем кровообращения и общее периферическое сопротивление, индекс кровоснабжения и индекс периферического сопротивления ведут себя в парах по принципу “плюс-минус взаимодействие” с высокой степенью отрицательной связи и высоким уровнем ее достоверности (в целом по выборке $r=-0,73$; $p<0,001$ и $r=-0,63$; $p<0,001$, соответственно).

Индекс кровоснабжения и минутный объем кровообращения так же, как и индекс периферического сопротивления, и общее периферическое сопротивление у больных артериальной гипертензией имеют положительную связь, которая подтверждается близким к 1 коэффициентом корреляции и высоким уровнем его достоверности (в целом по выборке $r=0,89$; $p<0,001$ и $r=0,92$; $p<0,001$, соответственно).

Тем самым, математически можно обосновать корректность замены минутного объема кровообращения и общего периферического сопротивления на их индексы, которые не зависят от массы тела больного, универсальны, сравнимы у разных больных, более информативны в оценке системы кровообращения.

Сравнивая адекватность индекса кровоснабжения (кровоснабжение одного килограмма тела) и индекса периферического сопротивления (сопротивление сосудов в одном килограмме тела) в оценке системы кровообращения с одной стороны, с адекватностью сердечного индекса (кровоснабжения одного квадратного метра поверхности тела) и удельного периферического сопротивления (сопротивление сосудов на одном квадратном метре поверхности тела) мы склоняемся в пользу первых двух. По нашему мнению, индекс кровоснабжения и индекс периферического сопротивления более адекватно описывают систему кровообращения, чем сердечный индекс и удельное периферическое сопротивление.

Выводы

1. У больных АГ минутный объем кровообращения и общее периферическое сопротивление, индекс кровоснабжения и индекс периферического сопротивления имеют отрицательную корреляцию с высоким уровнем ее достоверности.

2. Индекс кровоснабжения и минутный объем кровообращения, индекс периферического сопротив-

ления и общее периферическое сопротивление связаны положительной корреляцией с высоким уровнем достоверности.

3. Индекс кровоснабжения и индекс периферического сопротивления являются интегральными и универсальными показателями центральной гемодинамики и могут корректно заменять значения минутного

объема кровообращения и общего периферического сопротивления кровотоку при оценке системы кровообращения. Индекс кровоснабжения и индекс периферического сопротивления более информативны и адекватны в сравнении с сердечным индексом и удельным периферическим сопротивлением при оценке системы кровообращения.

Литература

1. Ярошевич С.А. Гемодинамика у людей с различными патогенетическими формами артериальной гипертензии и при старении. Автореф. дис. ... канд. мед. наук.-Мн., 1985.-18 с.
2. Аринчин Н.И., Володько Г.Д., Недвецкая Г.Ф. и др. Становление и развитие периферических "сердец" в онтогенезе.-Мн.: Наука и техника, 1987.-207 с.
3. Бова А.А., Фекета В.П., Капустин Е.В., Денещук В.Ю. Значение типологической оценки центральной гемодинамики для ранней диагностики и профилактики гипертонической болезни // Современные аспекты диагностики, лечения и реабилитации больных артериальными гипертензиями.-Мн., 1993.-С. 11.
4. Бова А.А. Экспертная оценка ТСК у военных летчиков // Здоровоохранение Беларуси.-1994.-№ 10.-С. 22-24.
5. Бова А.А. Экспертно-прогностическое и адаптационное значение типов кровообращения у летчиков. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.-М., 1996.-36 с.
6. Крыленко А.В. Многофакторный анализ продуктивной профессиональной деятельности практического психолога // Акмеология-практике: Сб. ст. / Под ред. В.Н. Калмыкова, В.В. Серикова.-Гомель: УОГОИ, ГОИПКРРиСО, 2000.-С.75-79.

Abstract

An analysis of relationship and its reliability level between central hemodynamics parameters has been done in 415 patients with arterial hypertension. Correlation coefficient between circulation index and cardiac output was 0.8985 with $p < 0.001$, between peripheral resistance index and total peripheral resistance was 0.9283 with $p < 0.001$. Correlation coefficient between circulation index and peripheral resistance index was $-0,6266$ with $p < 0,001$, between cardiac output and total peripheral resistance $-0,7275$ with $p < 0,001$. High degree association and its reliability justify a transition approach from cardiac output and total peripheral resistance to respective indices for cardiovascular evaluation.

Keywords: cardiovascular index, peripheral resistance index, cardiac output, total peripheral resistance, arterial hypertension, correlation, reliability.

Поступила 15/02-2002

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИДИПАТИЧЕСКОЙ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИПАТИИ

Сисакян А. С., Гуревич М.А.

Ереванский ГМУ, Медицинский центр Эребуни, отделение сердечно-сосудистой диагностики; МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, кафедра внутренних болезней №1, Москва

Ключевые слова: идиопатическая дилатационная кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, эпидемиология.

Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия (ИДКМП) считается одним из труднодиагностируемых заболеваний миокарда неизвестной этиологии. По данным комитета экспертов ВОЗ [13], ИДКМП характеризуется расширением полостей сердца и прогрессирующей сердечной недостаточностью. ИДКМП является самой распространенной формой кардиомиопатий и имеет наибольшую клиническую значимость.

Несмотря на значительный прогресс в изучении ИДКМП с использованием современных клинических и морфологических методов исследования, диагностика заболевания зачастую представляет затруднения. Последние связаны с отсутствием во многих клиниках современных методов диагностики, позволяющих дифференцировать ИДКМП от других, более часто встречающихся сердечно-сосудистых патологий, имеющих сходную клиническую симптоматику.

Изучение эпидемиологии ИДКМП, внедрение новых параклинических методов исследования, а также улучшение информированности врачей о кардиомиопатиях, способствуют облегчению диагностики этого заболевания.

По данным Фремингемского исследования 1971 г., больные ИДКМП составляли 5% от всех больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). К 1993 г. процент больных с ИДКМП в группе с ХСН увеличился на 4% [8]. В исследовании SOLVD больные ИДКМП составляли 12,5% от всех больных с ХСН [10]. Заболеваемость ИДКМП в общей популяции, по данным разных авторов, колеблется: так, в России, по данным М.С. Кушаковского, распространенность ИДКМП в общей популяции составляет 7-8 случаев в год на 100 000 населения [2]; шведские исследователи приводят интенсивный показатель заболеваемости ИДКМП, равный 5; соотношение между мужчинами и женщинами — 3:1; средний возраст заболевших — 47 лет [11]. Следует отметить, что, хотя в клинике всем больным проводилась эндомиокардиальная биопсия для исключения активного миокардита, коронарография выполнялась лишь в отдельных случаях — по усмотрению врача.

Результаты проспективных клинико-патолого-анатомических исследований, включавших 250-тысячное население г.Триеста (Италия), позволили определить показатель заболеваемости ИДКМП, который составил 6,95 случаев в год на 100000 населения [12]. С учётом значительной частоты госпитализаций и производимых вскрытий, а также низкого уровня миграции среди населения города, эти данные, вероятно, наиболее близки к истине. В отличие от некоторых других исследователей, S. Raker et al. не считали критерием исключения диагноза ИДКМП употребление алкоголя и умеренную артериальную гипертензию без гипертрофии миокарда [12].

В последние годы достигнут осязаемый прогресс в изучении этиологии и патогенеза ИДКМП. Показано, что заболевание ИДКМП в ряде случаев является гетерогенным, у 20-30% пациентов выявлена семейная форма. Патогенетическое значение имеют два гена [4, 9]. Первый из них кодирует структурные белки типа дистрофина, входящего в состав гликопротеинового комплекса. Обнаружена также мутация цитоскелетного гена MLP, который кодирует миокардиальный белок LJM. По данным польских авторов, которые изучали семейные случаи ИДКМП в период 1992-1999 гг., было выявлено, что 22% случаев от общей популяции больных ИДКМП являются семейными [3].

Исследователи лаборатории генетики Парижского института кардиологии, изучая распространённость ИДКМП в Европе, также отметили, что, несмотря на неясность этиологии ДКМП, в 20-30% случаев заболевание имеет семейный характер и наследуется по аутосомно-доминантному типу [5]. В связи с этим, согласно рекомендациям ВОЗ по изучению ДКМП [13], для обозначения поражений миокарда с генетически доказанными мутациями цитоскелетных генов следует использовать термин “генетическая ДКМП” [7]. В предыдущей номенклатуре их относили к ИДКМП.

Анализ эпидемиологической ситуации распространённости ИДКМП указывает на определённые трудности ее оценки [1, 11]. Данное обстоятельство

может быть связано с трудностями дифференциальной диагностики ИДКМП и других заболеваний, протекающих с сердечной недостаточностью, при которых также наблюдается дилатация полостей сердца (миокардиты, ишемическая кардиомиопатия, алкогольная кардиомиопатия). В ряде случаев указанные заболевания имеют сходную клиническую картину и могут быть отнесены к ИДКМП.

Важность выделения больных ИДКМП из общего числа больных с сердечной недостаточностью в клинической практике обусловлена ещё и тем, что

эти больные составляют основной контингент, нуждающийся в трансплантации сердца. Так, по данным J. M. Kriett, в США из 3500 тысяч ежегодно проводимых операций по трансплантации сердца 50% выполнены больным ИДКМП [6].

Изучению ИДКМП способствует совершенствование диагностических методов исследования, улучшение оснащённости специализированных клиник и осуществление поэтапного и квалифицированного обследования больных с сердечной недостаточностью.

Литература

1. Гуревич М. А. Хроническая сердечная недостаточность, М. 2000г., с. 183.
2. Кушаковский М. С. Хроническая застойная сердечная недостаточность. Идиопатические кардиомиопатии. Санкт-Петербург, 1997.
3. Bilinska Z. T., Michalak E., et al. Phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. Eur. Heart J., Aug/Sept.2000, Supply, Vol. 21, p. 147.
4. Ducand J. B., Bachinski L.L.. Localization of a gene responsible for familial dilated cardiomyopathy to chromosome 1q 32. Circulation 1995, Dec. 15, 92 (12), p. 3387-9.
5. Frederique Tesson, Nicolas Sylvius. Epidemiology of cardiac action and desmin gene mutation in a European population of dilated cardiomyopathy. Eur. Heart J., Aug/Sept.2000, Suppl, Vol. 21, p. 148.
6. Kriett J. M., Kaye M. P. The Registry of the International Society for Heart Transplantation. Eight Official Report, 1998, J. Heart Transplantation, 1998, Vol. 9, p. 323.
7. Li D., Tapscoft T., et al. Desmin mutation responsible for idiopathic dilated cardiomyopathy. Circulation, 1999, Aug. 3, 100 (5), p. 461-464.
8. Mckee P. A., Castelli W. P., et al. The natural history of congestive heart failure. The Framingham Study. N. Engl. J. Med., 1971, Vol. 285, p. 1441.
9. Milasin J., Muntoni F., et al. Evidence for dystrophin gene 5 and involvement in X- linked dilated cardiomyopathy. Eur.Heart J. 1999, Aug/Sept., Supply, Vol. 20, p. 165.
10. SOLVD Investigation. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. N. Engl. J. Med., 1991, Vol. 325, p. 293-302.
11. Tearlink J., Goldhaber S. Z., Preiffer M. A.. An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure. Am. Heart J., 1991, Vol. 121, N6, p. 1852-1853.
12. Raker S., Sinagra G., Dilenarda A. et al. Epidemiology of dilated cardiomyopathy. A prospective post-mortem study of 5252 necropsies. The Heart Muscle Disease Study Group. Eur. Heart J.-1997-Vol. 18, p. 117-123.
13. Report of 1997,WHO, on the definition and classification of cardiomyopathy.

Поступила 14/02-02

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВЛИЯНИЕ АМИНОКИСЛОТНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НА РЕПЕРФУЗИОННЫЕ АРИТМИИ

Елаева Е.Е., Акулина И.В., Балясова Н.М.

Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, кафедра госпитальной терапии; Мордовский государственный педагогический институт им. М.Е. Евсевьева, Саранск

Резюме

Изучались профилактические антиаритмические свойства лидокаина и шести новых комбинаций аминокислот с микроэлементами. На модели реперфузионных аритмий у кошек все исследуемые препараты в большей или меньшей степени предупреждали постреперфузионные нарушения ритма, в том числе и смертельно опасную фибрилляцию желудочков. Таким образом, поиск новых противоаритмических средств в сфере комбинаций аминокислот с микроэлементами является перспективным направлением в аритмологии.

Ключевые слова: аритмии, реперфузия, лидокаин, аминокислоты, микроэлементы, кошки.

Сложность, многообразие и широкая распространенность нарушений сердечного ритма [2, 10, 12] диктуют необходимость поиска новых эффективных и нетоксичных противоаритмических препаратов, воздействующих на первичные звенья аритмогенеза [1, 3, 4, 7, 9]. В настоящее время усилия многих исследователей направлены на развитие теоретических основ и прикладных аспектов метаболической терапии [5, 8].

Целью настоящего исследования явилась оценка возможности и целесообразности применения препаратов, созданных на основе аминокислот, для купирования и предупреждения реперфузионных аритмий.

Материалы и методы

Исследования проводились с использованием шести новых, оригинальных по химической структуре композиций, синтезированных на основе таких аминокислот, как: лейцин, изолейцин, валин, триптофан, фенилаланин, метионин, лизин, гистидин, серин, глутамин с добавлением микроэлементов. Композиция №1 из аминокислот содержит гистидин, композиция №2 — метионин. Остальные композиции отличаются друг от друга количественным соотношением аминокислот и микроэлементов.

Для исследования активности данных соединений была выбрана реперфузионная модель аритмий, при которой аритмогенным механизмом являются ранняя постдеполяризация и циркуляция волны возбуждения. Предполагается, что эта методика более всего приближается к реальной клинической ситуации.

В опытах использовались беспородные кошки обоего пола, которым производили окклюзию коронарной артерии путем перевязки левой коронарной артерии в проксимальном отделе. Через 30 минут лигатуру снимали. До и после реперфузии записывали ЭКГ.

Противоаритмическую активность оценивали по способности тестируемых соединений предупреждать желудочковые нарушения ритма, в том числе фибрилляцию желудочков (ФЖ), а также по их влиянию на латентный период, длительность аритмий и частоту эктопических сердечных сокращений. В качестве препарата сравнения использовали лидокаин, классический препарат для лечения желудочковых аритмий, но профилактическое введение которого вызывает определенные споры [11, 12].

Статистическую обработку полученных результатов фармакологических исследований проводили с помощью метода “χ-квадрат” и t-критерия Стьюдента-Фишера.

Результаты и обсуждение

В контрольной серии опытов реперфузия коронарной артерии привела к появлению нарушений сердечного ритма (НСР) в 100% случаев, в том числе у 6 (50%) животных — к ФЖ. Аритмии продолжались 328 ± 66 сек с частотой эктопических сокращений (ЧЭС) 108 ± 9 .

На фоне введения препарата сравнения лидокаина в количестве 0,5 мг/кг антиаритмический эффект отсутствовал. В дозе 0,7 мг/кг НСР были предупреждены у 2 из 6 животных ($p < 0,05$). ФЖ при этом развилась в 17% случаев. Увеличение дозы до 1 мг/кг привело к полному предупреждению всех НСР (табл. 1).

При введении композиции (№1), включающей в себя гистидин и литий в дозе 100 мг/кг ($n=6$) статистически достоверно по сравнению с контролем снижалась частота возникновения реперфузионных аритмий и риск развития ФЖ ($p < 0,05$). ЧЭС на этом фоне составила 40 ± 12 в мин ($p < 0,05$) при общей ЧСС 190 ± 10 в мин. Латентный период возникновения аритмий соединение удлиняло до 13 ± 7 сек, а длительность нарушений сердечного ритма сокра-

Таблица 1

Антиаритмическая активность испытуемых соединений на модели реперфузионных аритмий у кошек

Испытуемые соединения	Доза, мг/кг	Количество животных		
		В опыте, (n)	У которых возникла:	
			аритмия, (n,%)	ФЖ, (n,%)
Физ. раствор	-	12	12 (100)	6 (50)
Лидокаин	0,5	6	4 (67)	1 (17)
Лидокаин	0,7	6	2 (33)*	1 (17)
Лидокаин	1,0	6	0 (0)*	0 (0)*
Композиция № 1	100,0	6	3 (50)*	0 (0)*
Композиция № 2	100,0	5	4 (80)	1 (20)
Композиция № 3	100,0	5	4 (80)	3 (60)
Композиция № 4	150,0	6	3 (50)*	1 (17)
Композиция № 5	100,0	6	3 (50)*	1 (17)
Композиция № 6	100,0	8	3 (38)*	0 (0)*

Примечание: ФЖ- фибрилляция желудочков; * — $p < 0,05$.

шалась до 149 ± 69 сек по сравнению с контролем (табл. 2).

Замена гистидина на метионин (композиция №2) оказала выраженный антиаритмический эффект ($p < 0,05$) и предупредила развитие ФЖ на 20%. Исследуемое вещество удлиняло латентный период появления нарушений сердечного ритма до 19 ± 18 сек и уменьшало длительность реперфузионных аритмий до 61 ± 14 сек ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

У 4 (80%) животных на фоне внутривенного введения композиции №3 в дозе 100 мг/кг зафиксированы желудочковые нарушения ритма с ЧЭС 87 ± 58 в мин. В 3 случаях (60%) развилась ФЖ ($p < 0,05$).

После внутривенного введения композиции №4 ($n = 6$) в дозе 150 мг/кг в 67% случаев ($p < 0,05$) регистрировались желудочковые экстрасистолы с ЧЭС 41 ± 6 ($p < 0,05$) в мин при общей ЧСС 175 ± 5 в мин. Фибрилляция желудочков наблюдалась у 1 (17%) животного ($p < 0,05$). Композиция удлиняла латентный период возникновения реперфузионных аритмий до 16 ± 8 сек, что статистически недостоверно, и умень-

шала их длительность до 39 ± 18 сек, что достоверно лучше данных контрольной группы.

Композиция №5 в дозе 100 мг/кг ($n = 6$) предупредила нарушения ритма у 3 (50%) экспериментальных животных ($p < 0,05$). На остальные показатели вещество не оказало статистически значимого влияния.

На фоне применения композиции №6 (100 мг/кг) нарушения сердечного ритма возникли в 3 случаях из 8 ($p < 0,05$), ФЖ не наблюдалась ($p < 0,05$). Продолжительность аритмий уменьшилась до 41 ± 19 сек ($p < 0,05$).

Таким образом, на данной модели реперфузионных аритмий изученные вещества проявили антиаритмическую активность.

Учитывая тот факт, что в генезе ранних реперфузионных аритмий существенная роль принадлежит как изменениям электрофизиологических параметров, так и нарушению энергообеспечения ишемизированных кардиомиоцитов, антиаритмическое действие исследуемых соединений можно объяснить с позиций влияния их на различные звенья аритмоге-

Таблица 2

Влияние испытуемых соединений на течение реперфузионных аритмий у кошек

Испытуемые соединения	Доза, мг/кг	Число животных (n)	ЧСС после реперфузии	ЧЭС	Начало аритмии, сек	Продолжительность аритмии, сек
Физ. раствор	-	12	181 ± 9	108 ± 13	3 ± 1	328 ± 66
Лидокаин	0,5	6	163 ± 12	185 ± 17	4 ± 2	27 ± 15
Лидокаин	0,7	6	150 ± 13	223 ± 28	6 ± 1	13 ± 60
Лидокаин	1,0	6	165 ± 12	196 ± 25	0	0
Композиция № 1	100,0	6	190 ± 10	$40 \pm 12^*$	13 ± 7	149 ± 69
Композиция № 2	100,0	5	200 ± 16	220 ± 56	19 ± 18	$61 \pm 14^*$
Композиция № 3	100,0	5	162 ± 12	87 ± 58	5 ± 2	350 ± 10
Композиция № 4	150,0	6	175 ± 5	$41 \pm 6^*$	16 ± 8	$39 \pm 18^*$
Композиция № 5	100,0	6	170 ± 10	79 ± 15	121 ± 120	240 ± 35
Композиция № 6	100,0	8	165 ± 14	126 ± 10	2 ± 1	41 ± 19

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧЭС — частота сердечных сокращений эктопического генеза; * — $p < 0,05$.

неза. Так, за счет аминокислот, на основе которых созданы композиции, нормализуются метаболические процессы в миокарде в ранние сроки ишемической альтерации, а микроэлементы проявляют способность воздействовать на ионные токи кардиомиоцитов. В частности, литий, входящий в состав композиций №1 и №2, способен конкурировать с кальцием, предупреждая, тем самым, гиперкальциемистию [6].

Литература

1. Бокерия Л.А., Калашников В.Ю., Сыркин А.Л. Результаты хирургического лечения злокачественных желудочковых аритмий // Тер. архив.-1996.-№4.-С.21-24.
2. Каверина Н.В. Противоаритмические средства: итоги и перспективы // Эксперим. и клинич. фармакология.-1994.-№6.-С.12-15.
3. Меркулова И.Н., Тарарак А.З., Коткин К.Л. и др. Электрофизиологические и антиаритмические эффекты нового антиаритмического препарата III класса нибентана у больных с пароксизмальной желудочковой тахикардией //Кардиология.-1997.-№4.-С.16-27.
4. Преображенский Д.В., Маренич А.В., Сидоренко Б.А. и др. Медикаментозная терапия больных с мерцанием предсердий (по материалам совместных рекомендаций Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов от 2001 г.)// Consilium medicum.-2002.-4(3).-С.164-166.
5. Сыркин А.Л., Добровольский А.В. Тактика лечения больных с постоянной формой мерцательной аритмии: современное состояние проблемы // Consilium medicum.-2001.-1(10).-С.492-496.
6. Шварц Ю.Г., Киричук В.Ф. Прогноз осложнений, развившихся вследствие введения антиаритмических препаратов при наджелудочковых аритмиях на догоспитальном этапе лечения //Кардиология.-1997.-№8.-С.31-35.
7. Antman E.M. and Berlin J.A. Declining incidence of ventricular fibrillation in myocardial infarction. Implications for the prophylactic use of lidocaine// Circulation.Vol.86, P.764-773.-1992.
8. Ayanian, John Z., Hauptman Paul J., Guadagnoli E., et al. Knowledge and Practices of Generalist and Specialist Physicians Regarding Drug Therapy for Acute Myocardial Infarction// N. Eng. J. Med. – Vol.331, Number 17: P.1136-1142, October 27, 1994.
9. Bertrand M.E., Simoons M.L., Fox K. Management of Acute Coronary Syndromes: Acute Coronary Syndromes without persistent ST segment elevation. Task Force of the ESC// Eur. Heart J.-2000.-21.-P.1406-1432.
10. Camm A.J., Malik M. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. Task Force of the Working Groups on Arrhythmias and Computers in Cardiology of the ESC and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE)// Eur. Heart J.-1996.-17.-P.354-381.
11. Cannon D.S., Prystowsky E.N. Management of Ventricular Arrhythmias // JAMA.-1999/-281.-2.-P.172-179.
12. Connolly S., Krahn A., Roberts R et al. Device or drugs? Study answers questions about treating dangerous heart irregularities //AHA News Releases.- Vol.10, Number 4.-P.1-11.-2000.

Выводы

1. Лидокаин в адекватной дозе предупреждает реперфузионные аритмии в эксперименте.
2. Применение комбинаций аминокислот с микроэлементами является перспективным направлением в поиске заменителей лидокаина, обладающих низкой токсичностью и способностью предупреждать нарушения сердечного ритма.

Abstract

Preventive antiarrhythmic properties of lidocaine and six new combinations of amino acids with microelements. In models of reperfusion arrhythmias in cats all study drugs more or less prevented post-reperfusion arrhythmias including fatal ventricular fibrillation. Therefore the search for new antiarrhythmic medications in the field of amino acids combination with microelements is a perspective area of arrhythmology.

Keywords: arrhythmias, reperfusion, lidocaine, amino acids, microelements, cats.

Поступила 18/06-2003

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

**АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И ШЕЙНЫЙ ОСТЕОХОНДРОЗ
ПОЗВОНОЧНИКА: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ***Юнонин И.Е., Хрусталева О.А., Курапин Е.В., Юнонина Л.В.*

Ярославская государственная медицинская академия

Ведущее место в структуре заболеваний современного человека занимает сердечно-сосудистая патология. В нашей стране до настоящего времени продолжается неуклонный рост смертности, инвалидизации и снижение социально-трудовой адаптации населения от болезней сердечно-сосудистой системы. По данным официальной статистики в Российской Федерации на долю болезней системы кровообращения приходится 53,5% всех случаев смерти среди населения страны и 49,8 % случаев инвалидности. Только в 1995 году в России умерло от данной патологии 1155 тысяч человек [2]. В России артериальная гипертония является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. Она встречается среди взрослого населения в 15-30 % случаев [15, 21]. АГ наносит значительный ущерб здоровью населения, так как является наиболее значимым фактором риска заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Данные Фремингемского исследования убедительно свидетельствуют, что АГ — наиболее важный фактор риска цереброваскулярных осложнений, которые нередко заканчиваются смертельным исходом [17].

Россия по заболеваемости артериальной гипертонией и летальности в результате ее осложнений значительно опережает развитые страны мира. По частоте нарушений мозгового кровообращения Россия занимает первое место из 28 стран мира, значительно обогнав такие страны, как Китай, Венгрия, Португалия [37].

**Сочетание АГ и шейного остеохондроза —
некоторые особенности патогенеза**

В практической деятельности врачу приходится сталкиваться с наличием многообразной сопутствующей патологии, зачастую оказывающей определенное влияние на течение артериальной гипертонии. Сочетание гипертонической болезни с шейным остеохондрозом позвоночника представляет собой довольно частое явление [20, 25, 26, 27]. Действительно, трудно предположить, что эти патологические процессы протекают изолированно друг от друга. Взаимоотношения между обострением дегенеративно-дистрофического процесса в позвоночнике и ги-

пертонической болезнью сложны и не до конца изучены. В ряде случаев гипертоническая болезнь I-II стадии предшествует клиническому проявлению шейного остеохондроза, но при присоединении синдрома позвоночной артерии принимает кризовое течение. В других ситуациях “мирно” протекавшая “церебрально — ишемическая” артериальная гипертония обостряется кризами после присоединения синдрома позвоночной артерии [4,6]. Ряд авторов, указывая на патогенетическую связь между повышением артериального давления и дегенеративными изменениями шейного отдела позвоночника, выделили среди симптоматических артериальных гипертензий шейную гипертонию [43, 53]. Существуют указания, что шейный остеохондроз отягощает течение гипертонической болезни [6, 24, 25, 26, 27, 31, 32, 33], способствует повышению резистентности к проводимой гипотензивной терапии [26, 27, 28].

Шейный остеохондроз поражает людей разного возраста, в основном 40 — 60 лет. Патологические изменения чаще локализуются в наиболее подвижных нижнешейных отделах позвоночника (C₅₋₇) [13, 25, 33, 55]. Остеохондроз — наиболее тяжелая форма дегенеративно-дистрофического поражения позвоночника, в основе которого лежит дегенерация диска с последующим вовлечением тел смежных позвонков. Межпозвоночный диск состоит из двух гиалиновых пластинок, плотно прилежащих к замыкательным пластинкам двух смежных позвонков, пульпозного ядра и фиброзного кольца [33, 55]. Тела шейных позвонков небольшие и соединены диском не на всем протяжении, поэтому нагрузка на шейные позвонки больше, чем в других отделах позвоночника.

Механизм развития остеохондроза хорошо изучен. Он характеризуется дегенерацией дисков, потерей ими влаги, высыханием ядра, и распадом его на отдельные фрагменты [18, 20, 33]. Фиброзное кольцо теряет эластичность, размягчается, истончается, а в диске появляются трещины, разрывы и щели, в которые могут устремляться секвестры ядра, которые обычно выпячиваются в позвоночный канал. Дегенеративный процесс распространяется на тела смежных позвонков: субхондральный слой склерозирован, под влиянием хронического раздражения начинают

ся явления реактивного репаративного порядка в виде разрастания костной ткани позвонка, т.е. образуются краевые остеофиты. Дегенерация диска приводит к уменьшению межпозвонкового пространства. При переходе патологического процесса на задние отделы фиброзного кольца отмечается сдавливание нервных корешков и спинного мозга, особенно при задних выпячиваниях диска. При остеохондрозе поражается экстрадуральный отрезок спинномозговых корешков. Помимо механического воздействия, важную роль играет их раздражение, связанная с нарушением крово- и ликворообращения, венозным застоем и фиброзом соединительно-тканых мембран в окружности корешков [18, 20, 22, 25, 33, 55]. Определенное значение в патогенезе остеохондроза позвоночника играет утолщение желтой связки: помимо компрессии корешка и спинного мозга [33], она способствует нарушению ликвородинамики. По мере прогрессирования дегенеративно-дистрофического процесса в диске появляется патологическая подвижность в горизонтальной плоскости позвоночного сегмента, т.е. его нестабильность. В результате деформируется форма позвоночного канала и межпозвонковых отверстий, смещается ось позвоночника и центр тяжести тела, что значительно усиливает нагрузку на мышечно-связочный аппарат.

Между шейным отделом позвоночника, тканями шеи, плеча, грудной стенки, с одной стороны, и сердцем — с другой, существуют тесные нервные связи через симпатические образования шейной области и соответствующие сегменты спинного мозга [5]. Спинальные симпатические центры иннервации сердца локализируются в боковых рогах спинного мозга на уровне от С₈ до D₅₋₆, т.е. в тех же сегментах, в которых заложены центры симпатической иннервации головы, шеи, руки, грудной клетки. В иннервации сердца участвуют нервы, отходящие от 3 шейных и 5-6 верхних грудных симпатических узлов позвоночного столба. Наиболее значительные по величине ветви посылает к сердцу звездчатый узел, который образуется от слияния нижнего шейного и первого грудного ганглиев. В состав этого узла входят симпатические центры от третьего шейного до первого грудного сегментов спинного мозга. Расположен *ganglion cervicothoracicum* на уровне между поперечным отростком седьмого шейного позвонка и головкой первого ребра [10, 11].

Нервы, формируемые цепочкой шейных вегетативных узлов, обеспечивают симпатическую иннервацию сердечной мышцы. Левосторонние симпатические нервы сердца вызывают максимальное усиление сокращений миокарда желудочков, правосторонние симпатические нервы влияют, главным образом, на частоту сердечных сокращений, увеличивая ее [15].

Позвоночный нерв состоит из двух корешков: переднего, образующего периаартериальную симпатическую сеть, и заднего, более мощного, представляющего собой собственно n. *vertebralis* [45, 55]. Оба корешка составляют основу симпатического сплетения позвоночной артерии. Периаартериальная симпатическая сеть поднимается вместе с a. *vertebralis* краниально, разветвляется вместе с сосудистыми ветвями этой артерии, и образует коммуникации с периаартериальной симпатической сетью системы сонной артерии. С позвоночной артерии данное сплетение переходит на основную артерию и на отходящие от нее крупные сосуды. От симпатического сплетения позвоночной артерии отходят веточки к седьмому — пятому шейным нервам, а также к длинным мышцам шеи. Волокна этого сплетения распространяются далее к позвонкам, межпозвонковым дискам и твердой мозговой оболочке спинного мозга. Кроме того, в образовании сплетения позвоночной артерии принимают участие ветви пучковидного узла блуждающего нерва, а также ветви нижних спинномозговых нервов [45, 55]. Имеются связи со средним и верхним симпатическими шейными узлами, черепными нервами, синус-вертебральным нервом Люшка, вегетативными сплетениями оболочек и сосудов каротидной системы. Второй корешок, собственно позвоночный нерв, располагается в канале позади позвоночной артерии [10, 11]. Между правым и левым симпатическими стволами и отдельными узлами, в том числе и звездчатыми, существуют анастомозы. Последние имеются также между ветвями звездчатого узла и блуждающим нервом, между симпатической цепочкой и цереброспинальными нервами. Ветви симпатического и блуждающего нервов, соединяясь между собой, образуют поверхностное и глубокое сердечные сплетения. В состав симпатического и блуждающего нервов входят адренергические и холинергические нервные волокна.

Шейный отдел позвоночника, по сравнению с другими отделами, имеет ряд существенных отличий, объясняющих особенности клинической симптоматики, связанной с изменениями в нем. Большая часть экстракраниального отдела позвоночной артерии, являющейся, наряду с внутренней сонной артерией, магистральным сосудом головного мозга, в сопровождении ее вегетативного сплетения и позвоночных вен проходит в подвижном, узком костном канале, образованном поперечными отверстиями шейных позвонков. В этом канале сосудисто-нервный пучок тесно прилежит к телам позвонков. Прохождение позвоночной артерии и окружающего ее симпатического сплетения через отверстия в поперечных отростках шести верхних шейных позвонков создает условия для компрессии и раздражения нервно-сосудистого образования, особенно при движениях головой [39].

Поэтому даже незначительные разрастания крючковидных отростков могут сдавливать и травмировать сосудисто-нервный пучок [18, 19, 20]. Воздействие дегенеративных изменений позвоночника на нервно-сосудистое образование позвоночной артерии реализуется через: компрессионные вертеброгенные факторы, непосредственно сдавливая или раздражая симпатическое сплетение, мышечно-дистонические, — в форме локальных мышечных гипертонусов [12], мышечно-компрессионные туннельные синдромы, вегетативные нарушения с первичным поражением афферентной или эфферентной системы звездчатого узла и позвоночного нерва [3]. При шейном остеохондрозе наиболее частыми непосредственными причинами патологического воздействия на позвоночную артерию, и ее симпатическое сплетение являются унковертебральный артроз с отклонением полунного отростка, а также патологическая подвижность в позвоночном сегменте с соскальзыванием вышележащего позвонка кзади [16, 19, 30].

Позвоночные артерии снабжают обширные и важные в функциональном отношении области: большую часть мозгового ствола, включая ядра черепных нервов и ретикулярную формацию, задние отделы гипоталамуса, нижние отделы затылочных долей мозга, мозжечок, верхнюю часть спинного мозга. От основной артерии, образующейся в результате слияния позвоночных артерий, отходят внутренние слуховые артерии [11].

Все вышеперечисленные особенности шейного отдела позвоночника с учетом общеизвестной склонности симпатической нервной системы к широкой иррадиации и генерализации возбуждения объясняют при шейном остеохондрозе возможность возникновения дисфункции центров, регулирующих артериальное давление. Еще в 1961 году W. Franke, раздражая электрическим током позвоночный нерв, отмечал патологическое действие на сердце — тахикардию и повышение артериального давления [11]. Обращает на себя внимание тот факт, что при раздражении позвоночного нерва слабым током артериальное давление повышается, а сильным — снижается [6, 50]. Именно незначительное и хроническое раздражение позвоночного нерва и периартериального симпатического сплетения позвоночной артерии приводило к выраженным изменениям тонуса брахиоцефальных и кардиальных сосудов, дистрофическим изменениям в миокарде и мышцах шеи. Данная особенность очень важна, поскольку многие авторы в своих работах делают акцент на грубые, легко выявляемые компрессионные факторы, недооценивая роль мышечных и рефлекторных механизмов [11].

Синдром позвоночной артерии может быть представлен в двух формах [46, 54]. Если спазм артерии возникает в результате непосредственной механической

компрессии позвоночной артерии, и ее нервного сплетения, то говорят о компрессионно-ирритативном варианте. В случае, если спазм развивается в результате рефлекторного ответа на раздражение афферентных структур, то речь идет о рефлекторно-ангиоспастическом варианте.

В первом случае сужение сосуда происходит в результате его спазма и экстравазальной компрессии [10, 19], которая возможна на трех уровнях: до вхождения в канал поперечных отростков, в канале поперечных отростков второго-шестого шейных позвонков, после выхода из данного канала. Было установлено, что существует зависимость дисциркуляторных расстройств в вертебрально-базилярном бассейне и уровня компрессионного воздействия на позвоночную артерию [13]. При поражении верхнего уровня дисциркуляторные расстройства локализованы в самом стволе позвоночной артерии, основные причины — аномалии позвоночной артерии и сдавливание патологически измененными мышцами и спайками. При компрессии средней трети спазмируются основная и задняя мозговая артерии. Причинами компрессии являются: подвывих по А. Kovacs, когда артерия травмируется в момент разгибания шеи и усиление сосудистых и радикулярных симптомов связано с движениями головой [66]; травматизация артерии увеличенными в латеральном направлении крючковидными отростками; деформирующий спондилоартроз; боковые грыжи межпозвоночных дисков; обызвествление канала позвоночной артерии и венозные нарушения. При поражении нижней трети спазму подвергаются дистальные ветви вертебрально-базилярного бассейна. Данный вид компрессии обусловлен, чаще всего, патологической извитостью позвоночной артерии, кранио-вертебральными аномалиями, травмой шейного отдела позвоночника [11].

Рефлекторно-ангиоспастическая форма синдрома позвоночной артерии имеет в своей основе общность иннервации межпозвоночных дисков, межпозвоночных суставов и позвоночной артерии. При наличии патологических процессов в данных образованиях происходит раздражение рецепторов, и поток патологических импульсов достигает симпатического сплетения позвоночной артерии, в результате чего возникает ее спазм. При раздражении симпатического сплетения позвоночной артерии и позвоночного нерва, вызванного патологией вертебральных и паравертебральных структур, спазм сосудов вертебрально-базилярного бассейна оказывается более выраженным, чем при компрессии позвоночной артерии.

По мнению А.Ю. Ратнера, длительное нарушение сосудистой иннервации, вследствие шейного остеохондроза, может привести к стойкому изменению артериального давления, когда даже этиотропная терапия не дает улучшения. Он считает, что при этом воз-

никает порочный круг: остеофиты шейных позвонков вызывают компрессию позвоночной артерии и ирритацию ее симпатического сплетения. При определенных условиях, благодаря анатомическим связям, в процесс вовлекаются и ветви внутренней сонной артерии, причем ирритация усугубляет сосудистый спазм [20]. В результате возникает ишемия и неполноценное функционирование гипоталамической области, что усугубляется реперкуссивными изменениями гипоталамуса в связи с ирритацией симпатического сплетения позвоночной артерии.

Повышение артериального давления при ишемии продолговатого мозга называется рефлексом Кушинга. Отмечается четкая корреляция между повышением артериального давления и окклюзионными и стенотическими поражениями магистральных артерий, образующих вертебробазиллярную систему [9]. Есть указания и на роль ишемии головного мозга, связанной со снижением кровотока по сонным артериям [1, 48, 49]. Не потеряла актуальности и гипотеза об эссенциальной гипертензии как адаптации, обеспечивающей нормальное кровоснабжение центров продолговатого мозга [9, 49].

Проведено большое количество опытов на животных как с раздражением, так и выключением центров продолговатого мозга. На ограниченных участках продолговатого мозга выявлено большое число связанных друг с другом ядер, контролирующих сердечно-сосудистую деятельность и кровяное давление [9]. Некоторые ядра солитарного тракта повышают артериальное давление при химическом или электрическом раздражении [9, 52]. Источником этих данных являются наблюдения на крысах и кошках. Как и ожидалось, при выключении этих областей происходит острое [38], а в некоторых случаях — и хроническое повышение АД [35]. Можно предположить, что подобные нарушения могут иметь место и у людей. В пользу этого говорит идентификация аналогичных ядер в соответствующих областях продолговатого мозга человека [9].

Вероятно, реакцию Кушинга вызывают химические изменения, происходящие косвенным путем, вследствие сокращения кровотока в продолговатом мозге [41, 49]. Действенным фактором, по видимому, является повышение продукции ионов водорода или парциального давления углекислого газа, вызванного падением локального pO_2 .

Организм человека располагает комплексом пресорных и депрессорных механизмов, хорошо сбалансированных в физиологических условиях, обеспечивающих постоянство артериального давления и его пластичность. В возникновении и поддержании артериальной гипертензии участвуют сложные и разнообразные механизмы, взаимодействие факторов внешней и внутренней среды. Важную роль в становлении

АГ играет повышение ударного выброса и возрастание общего периферического сопротивления со всевозможными вариантами их соотношения между собой. Положительные хроно- и инотропный эффекты сердечных симпатических нервов (через бета 1-и бета 2-адренорецепторы [38] проявляются в увеличении фракции выброса и минутного объема. Нейрогенные воздействия за счет усиления $\alpha 1$ -адренергических стимулов [9, 14, 49] способствуют сужению резистивных сосудов или препятствуют их адекватному расширению при повышении ударного объема. По мере прогрессирования заболевания, увеличение ударного объема встречается гораздо реже, превалирует относительное или абсолютное повышение ОПСС. Большинство современных исследователей склонно объяснять такую перестройку включением механизмов ауторегуляции, заключающейся в вазоконстрикции при чрезмерном поступлении кислорода к ткани или органу. Одной из первичных причин повышения тонуса резистивных артерий является усиление активности симпатической нервной системы [34, 36, 40, 49]. Ранее предполагалось, что об активности симпатической нервной системы можно судить по концентрации в плазме крови и моче катехоламинов и их метаболитов. Однако многочисленными исследованиями показано, что четкой зависимости между уровнем катехоламинов в плазме и ЭГ нет. Существует точка зрения, что у больных артериальной гипертензией отмечается пониженная способность симпатических депо воспринимать и связывать циркулирующий в плазме и синаптических пространствах норадреналин, что способствует длительному и интенсивному воздействию нейrogормона на адренорецепторы [14]. Активность симпатической нервной системы контролируется ЦНС [34, 36, 40], в частности, гипоталамусом, являющимся симпатингибиторной зоной, и области *nuclei tractus solitarii* (NTS) продолговатого мозга, где расположены первичные синапсы синоортальных барорецепторных нервов и имеется большая плотность норадренергических нейронов с высокой концентрацией норадреналина. В ЦНС норадреналин, воздействуя на центральные (2 – адренорецепторы, оказывает нисходящее торможение эфферентной симпатической активности. Таким образом, центральный и периферический эффекты норадреналина имеют противоположную направленность [14, 44]. Этот факт и другие физиологические данные послужили основой гипотезы, что ЭГ может быть следствием дисбаланса между различными системами мозга, усиливающими и тормозящими центральную симпатическую активность. Такая форма артериальной гипертензии получила свое экспериментальное подтверждение на крысах SHR – линии Okamoto-Aoki, и носит название центральной норадреналин-дефицитной АГ.

Усиление симпатической активности гораздо чаще встречается при становлении артериальной гипертонии, и гораздо реже — в ее развернутой стадии. По мере развития заболевания, первопричины, запустившие в ход цепную реакцию патогенеза, исчезают [42].

Рассмотренные вопросы патогенеза повышения артериального давления представляют собой одну из сторон возможного пути развития артериальной гипертонии. Роль вертебрально-неврогенных механизмов становления и поддержания артериальной гипертензии исследована недостаточно и требует дальнейшего изучения.

Особенности течения артериальной гипертонии при обострении шейного остеохондроза позвоночника

В доступной литературе представлены результаты исследований эпидемиологического характера, посвященные частоте встречаемости шейного остеохондроза у больных гипертонической болезнью. Клинически значимый шейный остеохондроз позвоночника был выявлен у всех обследованных больных артериальной гипертонией [26, 27, 28]. Авторы анализировали наиболее часто встречающуюся клиническую и рентгенологическую симптоматику шейного остеохондроза при данном сочетании патологических процессов [23, 24, 26, 27, 28]. Клиническая картина заболевания наиболее часто проявлялась следующими синдромами [23, 24]:

- кохлеовестибулярным (в 67,3% случаев), проявлявшимся системным, несистемным, а также позиционным головокружением, состоянием неустойчивости, ощущением шума, звона в ушах;

- синдромом нарушения венозного кровообращения (в 38,2% случаев) в виде диффузной головной боли, иррадиирующей в ретроорбитальную область, ощущения тяжести в голове в утренние часы, отеки век и пастозности лица по утрам;

- рефлекторный вариант синдрома позвоночной артерии с характерной клинической симптоматикой, соответствующей ангиодистонической стадии;

- синдром недостаточности мозгового кровообращения [8] в виде головной боли, головокружения, шума в голове в сочетании с расстройствами сна, быстрой утомляемостью, снижением умственной работоспособности;

- кардиалгический синдром.

Характерной особенностью было сочетание указанных синдромов [24].

Выявлена зависимость симптомов от возраста пациентов [26]. У больных до тридцати лет, как правило, наблюдались мышечно-дистрофические образования в затылочно-воротниковой зоне и олигосимптоматика дегенеративно-дистрофического процесса в шейном отделе позвоночника в виде головных болей, цервикалгии. У больных старше тридцати лет отмеча-

лись полисиндромные проявления: к уже упомянутым присоединялись кохлеовестибулярные нарушения, болезненность точки позвоночной артерии, кардиалгия, болезненность и уплотнение передней лестничной мышцы, плечелопаточный периартериит. При рентгенографии шейного отдела позвоночника чаще всего выявлялись признаки унковертебрального артроза, а также патологическая подвижность в одном или нескольких межпозвонковых сегментах [23, 25, 26, 27], выпрямление лордоза, сколиоз, неравномерное снижение высоты межпозвонковых дисков, спондиллоартроз [29]. У большинства больных преобладала II-III степень шейного остеохондроза по Зекеру [25]. При анализе клинических проявлений заболевания авторы отмечают приуроченность увеличения цифр артериального давления к обострению патологического процесса в шейном отделе позвоночника [25, 26]. Предпринята попытка дифференцированного подхода к оценке роли клинических проявлений вертеброгенной патологии в клинике эссенциальной гипертензии, с выделением вертебрального синдрома [24]. Изучалась роль краниоцервикальной травмы в развитии артериальной гипертензии [29, 33, 47]. Для оценки морфо-функционального состояния субстратов данного сочетания патологий использовались следующие инструментальные методики:

- рентгенография шейного отдела позвоночника с функциональной спондилографией [23, 24, 25, 26, 27, 29, 33];

- реоэнцефалография во фронтотомоидальном и окципитотомоидальном отведениях [24];

- ультразвуковая доплерография магистральных сосудов головы и шеи [29];

- эхокардиография [29];

- ультразвуковая энцефалография [29];

- электроэнцефалография [23, 24, 29];

- тахоосциллография [29];

При ультразвуковой доплерографии у лиц, перенесших краниоцервикальную травму, выявлено снижение скорости кровотока по общим сонным и позвоночным артериям, наличие асимметрии кровотока. На ЭЭГ отмечены признаки асимметрии биопотенциалов в заднетеменных отделах, что обусловлено изменением гемодинамики в вертебро-базиллярной системе [29]. По данным ЭхоКГ, у незначительной части больных отмечалось утолщение толщины миокарда левого желудочка.

Предложены способы лечения данного сочетания нозологий, заключающиеся в повторных гидрокортизоново-новокаиновых инфильтрациях мышечно-дистрофических образований затылочно-воротниковой зоны [25], мануальной терапии [29]. По данным авторов, эти методики позволяют добиться более стойкого купирования вертеброгенной симпто-

матики и гипотензивного эффекта, по сравнению с общепринятой терапией.

Таким образом, основываясь на большом количестве проведенных исследований, можно утвердительно-но говорить о значительном влиянии дегенеративно-дистрофических изменений в шейном отделе позвоночника на развитие, становление и течение

артериальной гипертензии. Представленные данные убедительно свидетельствуют о необходимости комплексного подхода к терапии больных эссенциальной гипертензией и шейным остеохондрозом позвоночника, включающего в себя не только гипотензивные препараты, но и лечение патологии шейного отдела позвоночного столба.

Литература

1. Бельдиев С.Н., Шпак Л.В., Трусова Г.С. Показатели церебрального кровотока при ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии в пожилом возрасте. // II Российский национальный конгресс кардиологов. — М., 2001.—С.43.
2. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. М.: 1997.— 400 с.
3. Горбунов В.М. Значение 24- часового мониторирования в выявлении и лечении артериальной гипертензии. // Кардиология. - 1995. - № 6. — С. 64-70.
4. Гордон И.Б. Болевой синдром в области сердца при врожденном блоке шейных позвонков. // Клиническая медицина.-1966.-Т.44, № 3.- С. 126-131
5. Гордон И.Б. Вертеброгенные рефлекторные синдромы грудной клетки и связанные с ними сердечно-болевые синдромы. // Ревматология.-1984.- № 3.- С. 55-59.
6. Гордон И.Б. О связи болевых синдромов и артериальной гипертензии с остеохондрозом позвоночника. // Клиническая медицина.- 1986. — Т.62, № 9. - С. 60-63.
7. Гордон И.Б., Гордон А.И. Церебральные и периферические вегетативные расстройства в клинической кардиологии. М., 1994. С.95.
8. Григорян З.Н., Туниян И.С. Клинико-экспертная классификация хронической недостаточности мозгового кровообращения. // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.- 1987.- Т.87, № 8.- С. 1150-1156.
9. Диккинсон С. Дж. Нейрогенная гипертензия. // Кардиология.-1994.-№4.-С.135-141.
10. Жулев Н.М., Лобзин В.С., Бадзгардзе Ю.Д. Синдром позвоночной артерии. Мануальная и рефлекторная терапия в вертеброневрологии. СПб., 1992.- С.196-199.
11. Жулев Н.М., Кандыба Д.В., Жулев С.Н. Синдром позвоночной артерии. Руководство для врачей. СПб., Сударья. 2001.
12. Иваничев Г.А. Мануальная терапия. Руководство. Атлас. Казань, 1997.
13. Красноярова Н.А. Значение функциональных биомеханических нарушений шейного отдела позвоночника в патогенезе дисциркуляторных энцефалопатий и их коррекция: Автореф. дисс. на соиск. уч. ст. докт. мед. наук. Казань, 1997. С.8-14.
14. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь. СПб., Сотис, 1995.
15. Лобзин С.В., Шангин А.Б. Векторная тракция шейного отдела позвоночника в комплексном лечении вертебрально-базиллярных сосудистых синдромов. // Материалы конференции: "Современные подходы к диагностике и лечению нервных и психических заболеваний". СПб, 2000. — С. 260.
16. Лутзик А.А., Шмидт И.Р. Результаты хирургического лечения синдрома позвоночной артерии и других синдромов шейного остеохондроза. // Вопросы нейрохирургии. - 1970.-Т. 34, № 1.- С. 27-32.
17. Маслова Н.П., Баранова Е.И. Гипертоническая болезнь у женщин. СПб. СПбГМУ, 2000.
18. Попелянский Я.Ю. Шейный остеохондроз. М., Медицина. 1966.
19. Попелянский Я.Ю. Синдром позвоночной артерии. // Болезни периферической нервной системы. М., 1989.- С. 315.
20. Ратнер А.Ю. Шейный остеохондроз и церебральные нарушения. Казань,1970.
21. Руксин В.В. Неотложная кардиология. Изд. 2-е, исп. и доп., СПб., Невский диалект, М., Бином. 1998.
22. Селезнев А.Н. Болевой синдром компрессионно-рефлекторного генеза: механизмы развития и пути терапевтического воздействия. // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.- 1997.- Т.97, № 3.- С. 26-31.
23. Семке Г.В. Нестабильная гипертензия и шейный остеохондроз. // Советская медицина. — 1988. - №9. - С. 62-64.
24. Семке Г.В., Стукс И.И. Влияние вертебрального синдрома при шейном остеохондрозе на течение гипертонической болезни I-II А стадии, биоэлектрической активности и гемодинамики мозга. // Клиническая медицина.-1989.-Т.67, №5.- С.60-63.
25. Тузлуков А.П. Роль шейного остеохондроза в клинике гипертонической болезни и особенности лечения гипертонической болезни при их сочетании. // Автореферат на соиск. уч. ст. канд. мед. наук. ВКНЦ. — М. - 1986.
26. Тузлуков А.П., Горбатовская Н.С. О роли шейного остеохондроза в клинике гипертонической болезни. // Терапевтический архив.-1982.-№1.-С.89-93.
27. Тузлуков А.П., Горбатовская Н.С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний. Новосибирск. - 1983. - С. 272-273.
28. Урбах Б.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. М. Медицина, 1975.
29. Федин А.И., Какорин С.В., Гайкин А.В., Чигарев А.В. Мануальная терапия в лечении больных с артериальной гипертензией, перенесших краниоцервикальную травму. // Кардиология.-1994.-№3.-С.30-32.
30. Шмидт И.Р., Луцик А.А. Вертеброгенные заболевания нервной системы. Новокузнецк, 1969.
31. Эрина Е.В. Лечение гипертонической болезни. М.,1973.
32. Эрина Е.В. — В кн.: Современное лечение артериальной гипертензии. Под ред. Е.В. Эриной. М.,1979, С. 56-64.
33. Юмашев Г.С., Фурман М.Е. Остеохондрозы позвоночника. М., Медицина, 1984.
34. Arita M; Minami E; Nakamura C; Ueno Y; Nishio I; Masuyama Y. Role of the sympathetic nervous system in the nocturnal fall in blood pressure. // Hypertens Res, 1996 Sep; Vol. 19 (3), pp. 195-200
35. Carey R.M., Dacey R.G., Jane J.A. et al. Production of sustained hypertension by lesions in the nucleus tractus solitarius of the American foxhound Hypertension. 1979; 1:246-254.
36. Cerasola G; Vecchi M; Muli G; Cottone S; Mangano MT; Andronico G; Contorno A; Parrino I; Renda F; Pavone G. Sympathetic activity and blood pressure pattern in autosomal dominant polycystic kidney disease hypertensives. // Am J Nephrol, 1998; Vol. 18 (5), pp. 391-8.
37. Chalmers J., Zanchetti A. The 1996 report of a World Health Organization expert committee on hypertension control. // Hypertens.-1996.- V.14. — P. 929-933.
38. Doba N., Reis D.J. Acute Fulminating Neurogenic Hypertension Produced by Brainstem Lesions in the Rat. Circular Res 1973; 32: 584-593.
39. Ebraheim N.A., Reader D., Xu R., Yeasting E.A. Location on the vertebral artery foramen on the anterior aspect of the lower cervical spine by computed tomography/ // Journal of Spinal Disorders. 1997.- Vol. 10.- №4. P. 304-7.
40. Esler M; Ferrier C; Lambert G; Eisenhofer G; Cox H; Jennings G. Biochemical evidence of sympathetic hyperactivity in human hypertension. // Hypertension, 1991 Apr; Vol. 17 (4 Suppl), pp. 29-35.
41. Evans A. Cerebral ischemia as a factor in the vasomotor response to increased intracranial pressure. Texas Med 1967; 63: 84-90.
42. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension // Physiol. Rev. —1982/-Vol. 62. — P. 347- 504.
43. Gutzeit K. Dtsch. Med Wschr., 1951, Bd. 76, S.44.
44. Hall JE; Brands MW; Hildebrandt DA; Kuo J; Fitzgerald S. Role of

Российский кардиологический журнал № 4 (42) / 2003

- sympathetic nervous system and neuropeptides in obesity hypertension. // *Braz J Med Biol Res*, 2000 Jun; Vol. 33 (6), pp. 605-18.
45. Holder J. Degenerative Veränderungen der Halswirbelsäule. Bildgebung. // *Orthopade*, 1996 Nov; Vol. 25 (6), pp. 512-8.
46. Jung A; Kehr P. Surgery of the posterior sympathetic cervical syndrome and vertebral artery syndrome in cervicarthrosis. // *Rheumatologie*, 1969 Aug-Sep; Vol. 21 (7), pp. 247-57.
47. Jung A; Kehr P; Safaoui A. The traumatic cervical syndrome and the vertebral artery syndrome. // *Rev Rhum Mal Osteoartic*, 1968 Apr; Vol. 35 (4), pp. 165-72.
48. Kikuchi K; Kowada M; Kojima H. // Hypoplasia of the internal carotid artery associated with spasmodic torticollis: the possible role of altered vertebrobasilar haemodynamics. // *Neuroradiology*, 1995 Jul; Vol. 37 (5), pp. 362-4.
49. Lambert GW; Vaz M; Rajkumar C; Cox HS; Turner AG; Jennings GL; Esler MD. Cerebral metabolism and its relationship with sympathetic nervous activity in essential hypertension: evaluation of the Dickinson hypothesis. // *J Hypertens*, 1996 Aug; Vol. 14 (8), pp. 951-9.
50. Liard et al. 1975 – Цит. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь. М.1977, С.37.
51. Loewy A.D., Spyer K.M. (Eds.). *Central Regulation of Autonomic Function*. New York: OUP, 1991.
52. Morimoto S; Sasaki S; Takeda K; Furuya S; Naruse S; Matsumoto K; Higuchi T; Saito M; Nakagawa M. Decreases in blood pressure and sympathetic nerve activity by microvascular decompression of the rostral ventrolateral medulla in essential hypertension. // *Stroke*, 1999 Aug; Vol. 30 (8), pp. 1707-10.
53. Otto W. *Degenerative Veränderung der Halswirbelsäule und Bluddruckerhöhung*. Leipzig, 1958.
54. Pfaltz CR; Richter HR. Central vestibular syndromes of vascular origin: vertebral artery syndrome. // *Rev Otoneuroophthalmol*, 1967 Sep-Oct; Vol. 39 (6), pp. 298-300.
55. Prescher A. Anatomy and pathology of the aging spine. // *Eur J Radiol*, 1998 Jul; Vol. 27 (3), pp. 181-95.

Поступила 15/04-2002

ИНФАРКТ МИОКАРДА. ВОСПАЛЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Богова О. Т., Чукаева И. И.

Кафедра факультетской терапии педиатрического факультета РГМУ,
ГКБ № 13, г. Москва

Развитие инфаркта миокарда влечёт за собой возникновение системной и локальной воспалительной реакции, активации острофазовых белков, в частности — компонентов системы комплемента, С-реактивного белка, орозомукоида, α 1-антитрипсина, калликреина, кининов [25]. Системная модуляция проявляется в развитии лихорадки, боли, лейкоцитоза, стимуляции костного мозга, появлении простагландинов, интерферона, белков острой фазы, антител [3].

Увеличение содержания БОФ в крови служит индикатором острофазового ответа, причём его амплитуда и характер в определённой степени зависят от активности заболевания, размеров зоны инфаркта и т.д. [5].

Описана 3-х фазность изменений уровня БОФ при ИМ [16]. В первой фазе происходит повышение СРР, орозомукоида, Ср, ингибиторов протеаз, антихимотрипсина, Нр и фибриногена [23], достигающих максимума к 5-му дню и нормализующихся при благоприятном исходе к концу 3-й недели. Вторая фаза — снижение на 5-е сутки и нормализация к концу 3-й недели отрицательных острофазовых белков — альбумина, трансферрина и др. Третья фаза — постепенное увеличение концентраций Ср и C_3 - компонента с максимумом в конце 2-й недели.

Инициатором этого процесса является С-реактивный белок, который запускает комплементный каскад, происходит элиминация обломков клеток, а затем, под контролем ингибиторов протеаз, воссоздание соединительной ткани.

С-реактивный белок (СРБ) является представителем сразу нескольких функциональных групп: медиаторов, транспортных белков, иммуномодуляторов и представляет собой весьма чувствительный, но неспецифичный острофазовый реактант, продуцируемый в ответ на большинство форм тканевого повреждения, инфекцию и воспаление. Выработка СРБ регулируется цитокинами [9, 10] в том числе интерлейкином-6, интерлейкином-1 и фактором опухолевого роста. Цитокины модулируют иммунологические процессы, воспаление, пролиферацию и апоптоз. В исследованиях выявлена провоспалительная роль цитокинов в сердечно-сосудистых заболеваниях. Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкины: ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 β и фактор некроза опухоли (ФНО), играют важную роль в патогенезе ИБС [10]. Эти молекулы, по всей видимости, определённым образом задействованы в развитии СН. Следует отметить, что пик концентрации СРБ коррелирует с максимальным увеличением концентрации ИЛ-6 [9, 26]. Циркулирующие цитокины стимулируют

клетки печени, которые и синтезируют СРБ. В отличие от всех других белков острой фазы, С-реактивный белок не содержит углеводного компонента, то есть является негликозилированным белком. Он активирует систему комплемента так же активно, как и антитела класса G, и, таким образом, может вызывать воспалительные, литические, опсонические эффекты комплемента. С-реактивный белок выполняет защитную функцию, блокируя продукцию медиаторов воспаления за счёт связывания фосфолипидов мембран [17]. Обнаружено участие этого белка в регуляции функции иммунокомпетентных клеток. С-реактивный белок активирует моноциты [18], регулирует функцию нейтрофилов по принципу обратной связи, усиливает фагоцитоз, стимулирует синтез антагониста ИЛ-1 рецептора [20], наконец, модулирует высвобождение молекул адгезии [22], принимающих участие в прилипанию и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов в зону воспаления. Следовательно, СРБ обладает как провоспалительным, так и противовоспалительным потенциалом. На ранней стадии воспаления он является элементом механизма активации макрофагов, индуцируя хемотаксис и выработку супероксидазы. В то же время, отмечается возможность ингибирования С — реактивным белком хемотаксиса, дегрануляции тучных клеток, фагоцитоза и его иммуносупрессивное действие [12]. С — реактивный протеин способствует удалению фрагментов повреждённых клеток и продуктов их распада за счёт связывания с липопротеидами низкой и очень низкой плотности.

При сопоставлении различных неспецифических показателей воспаления и некроза большинство авторов отмечает, что С-реактивный белок и интерлейкин-6 в сыворотке больных инфарктом миокарда встречается чаще, чем лейкоцитоз, ускорение СОЭ, подъём температуры и предлагают использовать его как маркер инфаркта миокарда [18, 19, 20, 22]. Отмечается корреляция СРБ у больных инфарктом миокарда с уровнем миоглобина [17, 25]. В ходе крупного и тщательно спланированного исследования с участием практически здоровых мужчин Ridker et al. [19] обнаружили, что исходный уровень активности воспаления, оценивавшийся путём определения концентрации СРБ в плазме, служил независимым предиктором риска развития первого инфаркта миокарда и ишемического инсульта. Также было выяснено, что СРБ и ИЛ-6 могут быть маркерами долгосрочного прогноза как у практически здоровых лиц, так и у пациентов с ИБС [30]. Важным моментом исследования [17] яви-

лось то, что эффективность приёма аспирина зависела от активности воспалительного процесса. Это указывает на возможность использования воспалительных маркеров (например, СРБ) в идентификации тех лиц, у кого приём аспирина окажется более эффективным. В других исследованиях повышение уровня СРБ предсказывало исход как у пациентов, перенесших ИМ, так и у пациентов с нестабильной стенокардией, а также ассоциировалось с тяжёлыми случаями госпитального и долгосрочного прогноза [8, 18, 19, 20]. Anzari T. et al. [8] в процессе динамического обследования 220 больных ОИМ установили, что максимальный уровень СРБ был существенно выше у больных, у которых в дальнейшем развились недостаточность ЛЖ и разрыв миокарда, чем у больных без этих осложнений. Более того, оказалось, что увеличение концентрации СРБ (более 20 мг%) является независимым фактором риска аневризмы ЛЖ, СН и кардиальной смерти в течение 1-го года после перенесенного ИМ. Имеются данные о более благоприятном прогнозе в течение 6 месяцев после перенесенного ИМ у больных с исходно низким уровнем СРБ [14]. Как маркер воспаления, СРБ уникален среди других белков плазмы, так как его уровни не зависят от уровня гормонов и противовоспалительных препаратов [20].

В группу иммунорегуляторов входит α 1-кислый гликопротеин орозомукоид, характеризующийся определённой иммуномодулирующей активностью. Проведенные исследования показали [24], что этот белок супрессирует ответ лимфоцитов на некоторые виды митогенов, антителный ответ и клеточно-опосредованную цитотоксичность. Орозомукоид способствует росту фибробластов и связыванию коллагена [25]. Отмечается диагностическое и прогностическое значение изменения концентрации орозомукоида при инфаркте миокарда [6]. Выявлена корреляция уровня орозомукоида, креатининкиназы и лактатдегидрогеназы; уровня орозомукоида и размеров инфаркта миокарда, обширного инфаркта. Выявлена высокая степень корреляции орозомукоида с уровнем миоглобина. Для определения отдаленного прогноза большую значимость приобретает динамика орозомукоида в подостром периоде инфаркта миокарда [6]. Повышение уровня орозомукоида в крови больных на 14-й день инфаркта миокарда является независимым прогностическим признаком развития недостаточности кровообращения в течение года [6].

Наименее изученным, по привлекающим все больше внимания ОФБ, является гаптоглобин (Hr), у которого обнаружили в последние годы полиморфность и генетический контроль над инфарктом миокарда [2].

Уровень Hr в плазме возрастает при острых или хронических воспалениях [14], а также при любых заболеваниях, сопровождающихся процессами деструкции тканей, причем при воспалении Hr является глав-

ной варьирующей составляющей α 1-глобулиновой фракции, что особенно выражено при инфаркте миокарда [15]. Изменения концентрации Hr в сыворотке крови возникают уже на ранних стадиях развития патологических процессов, что делает возможным использование его в качестве клинико-биохимического показателя [1].

Заслуживают особого внимания работы, посвящённые взаимосвязи Hr и заболеваний сердечно-сосудистой системы [2]. Ряд исследователей наблюдал возрастание уровня Hr при ИБС и установил тесную корреляцию между уровнем Hr и степенью тяжести поражения сердца. В исследованиях подобного рода отчётливо прослеживаются две основные тенденции. Первая — установление взаимосвязи между уровнем (концентрацией) Hr в плазме крови больных различными формами ИБС и степенью поражения сердечной мышцы; попытки использовать концентрацию Hr в плазме с диагностической целью [11]. Было показано существование взаимосвязи между концентрацией Hr и размерами ИМ, установленными с использованием энзиматических тестов, однако доказать ценность концентрации Hr для долговременного прогноза у пациентов с инфарктом миокарда не удалось. Была установлена также корреляция между уровнем Hr и летальностью пациентов с ОИМ [11]. Вторая — установление взаимосвязи между определёнными фенотипами Hr и наличием, либо степенью развития ИБС [4].

Ещё в 1965 г. Lundh обнаружил быстрое увеличение количества Hr в плазме крови при инфаркте миокарда, что позже подтвердили Karl и Feissman. Большинство авторов отмечают возрастание уровня Hr на 2-й и 3-й день после коронарной атаки с пиком на 3-й-9-й день. Этот показатель нормализуется на 6-й-8-й день и до 9-ти недель [7]. Насчёт дальнейшей динамики этого показателя в литературе не существует единого мнения, в частности, отмечено, что динамика уровня Hr в плазме зависит от характера поражения миокарда и наличия осложнений.

Таким образом, активное участие в деструктивных и репаративных процессах при инфаркте миокарда многих БОФ несомненно.

Определение “острофазный” подчеркивает, в первую очередь, тот факт, что концентрация реактантов быстро возрастает в циркуляции при соответствующем стимуле, до вовлечения иммунных механизмов, и исчезают они (или их содержание резко снижается) при устранении причины, вызывающей нарастание их количества. В случае продолжающейся деструкции ткани или наличия инфекционного процесса эти реактанты могут длительное время персистировать в организме.

В этом плане важна оценка возможных маркеров деструкции, что позволило бы при определении характера течения острофазового ответа решить вопрос об адекватности его.

Не менее важно изучение влияния на эти параметры применения ряда медикаментозных препаратов, вмешательство которых в острофазовые реакции оп-

ределяет процессы деструкции и репарации, и может повлечь за собой существенное изменение прогноза.

Литература

1. Барановский П.А., Куцин Н.Ф. Клиническое значение С-реактивного белка // Врач. дело 1988; 10: стр. 75-79.
2. Войтенко В.П. Балансовый наследственный полиморфизм и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в популяциях семнадцати стран Европы. Сообщение I. Корреляционный анализ // Генетика. 1984. Т. 20. №3. -стр.512.
3. Капкаева А.Я. Иммунологическое изучение острофазовых белков в сыворотке крови у больных инфарктом миокарда.// Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики внутренних болезней. -Сборник научных статей. -М., -1992.-стр.236-240.
4. Ларский Э.Г., Комелькова Л.В., Белки острой фазы: современное состояние вопроса// М.Р.Ж. –раздел XXII 1988; 12: стр. 33-37.
5. Мягков И.И., Троцюк В.Р., Ясницкая М.Я. Кинномодулирующая терапия больных острым инфарктом миокарда // Кардиология. -1993. -№1. -стр.41-43.
6. Цирцвадзе С.В., Хаджидис Т.К., Чичинадзе Э.О. Инструментальная оценка состояния малого круга кровообращения у больных острым инфарктом миокарда // Кровообращение. 1991; 3: стр.46-49.
7. Чукаева И.И., Богова О.Т., Алёшкин В.А., Новикова Л.И., Корочкин И.М. Сопоставление прогностического влияния острофазовых белков (СРБ, орозомукоид, гаптоглобин) при инфаркте миокарда / В кн.: Российский национальный конгресс "Человек и лекарство" Тез. докладов. – М., апрель -2001, стр.500.
8. Antman E.M., Fox K.M. Guidelines for the diagnosis and management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: proposed revisions. International Cardiology Forum // Am. Heart J. 2000; Mar; 139 (3): 461-75.
9. Biasucci L.M., Vitelli A., Liuzzo G. et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina // Circulation. 1997; Sep 16; 96(6): 2099-101.
10. Biasucci L.M., Liuzzo G., Angiolillo D.S. et al. Inflammation and acute coronary syndromes// Herz. 2000; Mar; 25(2): 108-12.
11. Chapelle J.P., Albert A., Smeets J.P. et. al. The prognostic significance of serum L1-acid glycoprotein changes in acute myocardial infarction // Clin. Chim. Acta. 1981; 115: p.199-209.
12. De Beer F.C., Hind C.R.K., Fox K.M. et. al. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction // Br. Heart J. 1982; 47: p.239-243.
13. Ikeda U., Ohkawa F., Seino Y. et al. Serum interleukin -6 levels becomes elevated in acute myocardial infarction// J. Mol. Cell. Cardiol. 1992; 24: 579-584.
14. Hudson M.P., Christenson R.H., Newby L.K. Cardiac markers: point of care testing // Clin. Chim. Acta 1999; Jun; 30;284(2):223-37.
15. Jayle M.F., Coumel H. Les modifications de la formula proteique du serum Lans I infarctus du myocarde // Arch. Mal. Coeur et Vaisseaux. 1952; 4: p.328.
16. Killingsworth L.M. Plasma protein implicated in the inflammatory as new in marker proteins in information // Clin. Immun. Immunopath. -1982. Vol. 25. P.21-31.
17. Liuzzo G., Biasucci L.M. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina // N. Engl. J. Med. 1994; Aug. 18;331(7):417-24.
18. Ridker P.M., Buring J.E. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently health women // Am. Heart Association Inc. 1998; p: 731-733.
19. Ridker P.M., Cushman M. et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men // N. Engl. J. Med. 1997; 336: 973-979.
20. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J. et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease// Circulation 1998; 97: 425-428.
21. Ridker P.M. Inflammation, infection, and cardiovascular risk: how good is the clinical evidence?// Circulation. 1998; 98: 1671-1674.
22. Ridker P.M., Glynn R.J., Hennekens C.H. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction // Circulation. 1998; 97: 2007-2011.
23. Saxena K.K., Gupta B., Gopal R. et. al. Plasma fibrinogen and serum enzymes: relative significance as prognostic indicator in acute myocardial infarction// J. Assoc. Physicians India. -1986. -Suppl. Vol.34. №9. -p.641-642.
24. Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology, Committee on Enzymes // Scan. J. Clin. Lab. Invest. -1979. -Vol.39. -p.1-5.
25. Smith S.J., Bos G., Essvild R. Acute - phase proteins from the liver and enzymes from myocardial infarction, a quantitative relationship // Clin. Chem. Acta. -1977. -Vol.81. -p.75-85.
26. Zawawi T.H., Alyafi W.A., Hashim I.A. The value of serum interleukin-6 measurement in the investigation of patients suspected of myocardial infarction // Acta Cardiol. 1995; 50(5): p.387-96.

Поступила 29/05-2003

ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Лебедева Н.Б., Барбараш О.Л.

Кемеровская государственная медицинская академия, Кемеровский кардиологический центр СО РАМН

Инфаркт миокарда (ИМ) остается наиболее частой причиной смертности и инвалидизации лиц преимущественно трудоспособного возраста. Возможность прогнозирования ближайших и отдаленных исходов острого ИМ позволяет наиболее оптимально решать вопросы реабилитации больных, а также профилактики этого опасного состояния. Несмотря на огромное значение этой проблемы, прогноз для жизни у больных ИБС, в частности, после ИМ, остается сложной клинической задачей из-за многочисленности и неоднородности влияющих на него факторов.

В настоящее время не вызывает сомнений, что прогноз у больных ИМ определяют не только клинические показатели [8, 9]. Возросло внимание к значимости психологических и социальных факторов для возникновения и исходов ИМ. В ряде исследований отмечается существенное влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, ИМ, социального положения, вредных привычек, типа личности, психоэмоционального напряжения и других особенностей образа жизни [8, 9, 11]. Однако роль перечисленных факторов изучена недостаточно и до сих пор однозначно не определено их прогностическое значение.

Возраст больных оказывает существенное влияние на прогноз после ИМ — чем старше больной, тем хуже прогноз. Летальность в группе больных старше 80 лет превышает 50% [5]. В настоящее время в развитых странах отмечается тенденция к быстрому увеличению доли лиц старше 60 лет в популяции и, соответственно, к повышению числа больных ИБС и ИМ пожилого возраста [19]. Это обуславливает необходимость создания реабилитационных программ, предназначенных для этой категории пациентов. Вместе с тем, ИМ чаще всего поражает лиц трудоспособного возраста и является нередкой причиной инвалидизации, что создает не только медицинские, но и социальные проблемы. У больных молодого возраста нередко нарушения психоэмоционального фона, имеющие значение для трудового прогноза. При утрате профессии ненадежный прогноз адаптации встречается в два раза чаще [3].

Ранее считалось, что ИМ чаще развивается у мужчин, однако в пожилом возрасте половые различия по заболеваемости ИМ сглаживаются, что связано с менопаузой и снижением защитной роли эстрогенов у женщин. Среди женщин коронарный атеросклероз также является наиболее распространенной причиной смерти [25], однако он развивается в среднем на 5–10 лет

позже, чем у мужчин. В последние годы отмечается повышение заболеваемости и смертности от ИБС в молодом возрасте не только среди мужчин, но и среди женщин, хотя половые различия в частоте ИБС и ИМ сохраняются [1]. Существуют данные о том, что при наличии боли в груди женщины реже мужчин обращаются за медицинской помощью, соответственно предстационарный период развития ИМ у них дольше, чем у мужчин [23]. По-видимому, именно этот фактор может объяснить более низкий процент агрессивных вмешательств (тромболитической терапии, аорто-коронарного шунтирования, баллонной ангиопластики) у женщин, страдающих ИБС. Исследования по эффективности различных методов реабилитации после ИМ проводятся, в основном, среди мужчин, а особенности физического и психологического статуса женщин в постинфарктном периоде и анализ эффективности реабилитационных мероприятий у них изучены недостаточно [1]. Вместе с тем, эти особенности существуют и должны быть признаны. В литературе имеются данные о том, что у женщин прогноз после перенесенного ИМ хуже, чем у мужчин [16]. Это обуславливает необходимость дифференцированного подхода к реабилитации больных ИМ в зависимости от пола.

Не последнюю роль в развитии ИБС, ИМ и внезапной смерти играет курение. Угнетая активность противосвертывающей системы, повышая агрегационную способность тромбоцитов и способствуя спазму коронарных сосудов, курение увеличивает риск развития ИМ в 3–5 раз [4]. Существуют данные о связи табакокурения с уровнем липопротеидов низкой плотности [4]. С одной стороны, необходимо учитывать несомненно доказанную патогенетическую роль курения, подтвержденную в многочисленных эпидемиологических исследованиях. С другой стороны, 500-летняя история табакокурения, начавшегося как своеобразный ритуал и окутанного психологической аурой, показывает необычайную трудность успешной борьбы с этим, казалось бы, управляемым, фактором риска. Вместе с тем, в работах некоторых авторов приведены данные о меньшей смертности при ИМ среди курильщиков [27]. Очевидно, у этих больных был менее выражен коронарный атеросклероз во время начала заболевания, т.к. курение в большой степени потенцирует действие острых провоцирующих факторов развития ИМ — спазма, тромбоза и разрыва бляшки. Действительно, в ранее проведенных исследованиях была найдена слабая от-

рицательная корреляционная взаимосвязь курения и атеросклероза [28], однако в последующем эти данные подтверждены не были. В другом исследовании установлена сильная корреляционная взаимосвязь с курением уровня фибриногена плазмы, но он не был связан с количеством выкуриваемых за день сигарет [17].

Мы не нашли в литературе четких данных о том, что ИМ чаще развивается в каких-либо социальных группах. Было показано, что трудности адаптации после ИМ не коррелируют с демографическими особенностями [21]. Вместе с тем, существуют данные о плохой адаптации при ИМ представителей рабочей профессии, а также о том, что больные ИМ с психопатическими изменениями, утяжелявшими прогноз, имели достоверно более низкий уровень образования [3, 8]. Получены данные, свидетельствующие о наличии корреляционной взаимосвязи между степенью коронарной окклюзии и уровнем образования, которая подтверждена в исследовании с включением как женщин, так и мужчин: оказалось, что риск развития ИМ значительно связан с длительностью и уровнем образования — выявлен вдвое больший риск развития ИМ у лиц с высшим образованием по сравнению с имевшими среднее образование [20]. Вероятно, длительность и уровень образования отражают личностные особенности, от которых зависит индивидуальная реактивность на внешние стрессоры и которые модулируют действие других коронарных факторов риска. Существуют данные о том, что работа с низким контролем над ее выполнением и, таким образом, связанная с большей ответственностью, является этиологическим фактором ИБС и ИМ [24]. Показано, что увеличение контроля над выполнением работы снижает риск заболевания ИБС в будущем [24]. Однако особенности течения ИМ, постинфарктного периода и подходов к реабилитации больных ИМ в зависимости от их социального положения нуждаются в дальнейшем изучении.

У больных ИМ часто встречаются изменения психосоциальной сферы, утяжеляющие течение болезни, затрудняющие реабилитацию и экспертизу трудоспособности. Эти изменения как предшествуют ИМ, так и развиваются в виде осложнений. Выраженные психические нарушения наблюдаются, по данным разных авторов, у 20-80% больных ИМ [11]. Существуют данные о том, что в ряду факторов риска ИБС психоэмоциональное напряжение занимает второе место после гиперхолестеринемии [12]. Связь между стрессом и состоянием сердца реализуется через вегетативную нервную систему. Психологический стресс у больных ИМ провоцирует преходящую ишемию миокарда, влияет на вегетативный баланс, активирует агрегацию тромбоцитов, провоцирует опасные нарушения ритма [13]. В настоящее время многие зарубежные авторы признают важную роль психосоциальных факторов в развитии и прогрессировании ИБС. Недавно показана связь пси-

хического статуса с долговременным прогнозом у больных ИМ: оказывается, больные с симптомами психологического стресса имеют вдвое большую смертность от ИБС в течение 5 лет, и этот риск остается, даже если все другие факторы контролируются [13].

Несмотря на большое количество публикаций, посвященных этой проблеме, психосоматические соотношения у больных ИБС и ИМ изучены явно недостаточно. Ряд авторов установил наличие своеобразия личностных свойств больных с различными формами ИБС [2]. Так, у пациентов со стенокардией выявлен более высокий уровень личностной тревожности, чем у больных ИМ. Последним более свойственно отрицание трудностей, основанное на защитном психологическом механизме вытеснения. В этом же исследовании получены данные о существенных различиях в динамике психологического состояния больных стенокардией и ИМ в период госпитализации. В то же время, по вопросу наличия взаимосвязи между психическими изменениями и особенностями клинического статуса в литературе нет однозначного мнения. Часть авторов эту взаимосвязь находит [2], в других исследованиях зависимости между структурой психопатологических нарушений и течением ИМ не выявлено [6].

Наиболее часто встречающимися и изученными в плане влияния на прогноз при ИМ психическими нарушениями являются депрессия и повышенная тревожность [11, 18]. Тревожные и депрессивные состояния после ИМ считались ранее коморбидными психическими изменениями, которые исчезают относительно быстро и не оказывают влияния на прогноз заболевания. Вместе с тем, еще в 1951 году P.D. White отмечал, что сердце можно лечить быстрее, чем депрессию, которая часто является осложнением. Однако в последнее время эти представления были существенно пересмотрены. До недавнего времени депрессию не считали причиной повышения заболеваемости и смертности при ИБС. Однако в последнее время эти представления были существенно пересмотрены. Значительные депрессивные расстройства в течение длительного времени после ИМ были выявлены у 15-30% больных. В общей популяции депрессия встречается у 2-4%, по зарубежным данным [7, 18] и у 9,5-11,3%, по российским [2], т. е., значительно реже, чем у больных ИМ. Показано, что еще до установления диагноза инфаркта миокарда проведение коронароангиографии сочетается с депрессией, таким образом подтверждено, что депрессия — это не просто реакция на заболевание [7]. Развитие депрессии в первые 6-12 месяцев после ИМ существенно коррелирует с повышением уровня смертности от ИБС; аритмии, коронарные события в раннем госпитальном периоде, реинфаркты, диспноэ и сохранение приступов стенокардии достоверно связаны с более глубокой депрессией [18]. У больных, имевших за два года до развития ИМ серьезные жизненные

стрессы, уровень депрессии был значительно выше [18]. Авторы делают вывод о том, что депрессия не зависит от тяжести заболевания и является независимым прогностическим признаком ИМ, летального исхода, а также необходимости аорто-коронарного шунтирования, ангиопластики, лучшим, чем снижение фракции выброса или ранняя постинфарктная стенокардия [7, 18]. Существуют данные о связи депрессии со снижением вариабельности ритма сердца, что объясняют действием вагуса [9]. Таким образом, депрессия после ИМ является прогностически важным признаком исхода заболевания. Анализируя взаимосвязь между уровнем, продолжительностью и стабильностью депрессии и риском неблагоприятного исхода, многие авторы считают, что депрессия является конституционально обусловленной хронической психологической характеристикой [8]. Понимание этой взаимосвязи является сложной методологической задачей. Возможно, имеется общий триггер, запускающий как депрессию, так и тромботический процесс. Оценка субклинических проявлений ИБС и депрессии еще до появления клинических симптомов является задачей будущих исследований и поможет лучше понять взаимосвязь между депрессией и ИБС, природу депрессии при ИМ и механизмы ее влияния на прогноз.

Повышенная тревожность — состояние, которое обычно сопутствует депрессии, но может развиваться и самостоятельно. Исследование, в которое были включены женщины с ИБС, показало, что уровень тревожности у них коррелировал со степенью коронарного атеросклероза, однако, подавление тревожности не предотвращало коронарную окклюзию [20]. Во всех проведенных проспективных исследованиях показана прогностическая роль тревожности для больных ИБС и ИМ; в 11 больших проспективных исследованиях доказано, что депрессия и тревожность могут являться этиологическим фактором ИБС [8].

Не вызывает сомнения, что реакция на стресс и болезнь находится в зависимости от личностных особенностей больного. В связи с этим, наибольшее обоснование и распространение получила выдвинутая в 1959 году М. Friedman и R.H. Rosenman концепция о взаимосвязи ИБС с определенными поведенческими особенностями, в совокупности получившими название поведенческого типа А [12]. Под ним подразумеваются поведенческие черты личности, которой свойственно чувство нетерпеливости, агрессивности, стремление к доминированию, деятельность “на износ” при максимальном напряжении духовных и физических сил, желание достичь эффекта во многих сферах деятельности, неумение отдыхать [12]. Лица типа поведенческого типа А, наоборот, характеризуются уверенностью в себе и отсутствием враждебности, им не свойственно состояние постоянной эмоциональной напряженности. При проведении крупных проспективных исследований за

рубежом и в нашей стране была подтверждена связь между типом поведения А и ИБС, в т.ч. и в исследованиях с использованием коронарорентрикулографии и патологоанатомических данных [10]. В 1981 году тип коронарного поведения А как фактор риска ИБС был официально признан Национальным институтом Сердце, Легкие и Кровь США. Однако интерес к проблеме не угасает до сих пор. Предположение о том, что коронарное поведение типа А — не целостная конструкция и имеет признаки, связанные и не связанные с ИБС, было высказано давно. Главные “коронарные” компоненты типа поведения А — нетерпеливость и враждебность — вероятно, могут быть связаны с ИБС и без наличия типа поведения А [12, 26]. Еще в ранних работах М. Friedman и R. H. Rosenman обнаружили, что неуверенность — скрытый компонент поведения типа А. Предположение, что в основе стремления к успеху у лиц типа коронарного поведения А лежит внутренняя неуверенность, было подтверждено недавно, а также доказана высокая корреляция неуверенности и беспокойства с типом поведения А и его главными компонентами — спешкой и враждебностью [26]. Существуют работы, показывающие, что отдельные компоненты поведения типа А (независимо от его наличия) — нетерпеливость, враждебность, беспокойство — также связаны с развитием ИБС [12]. Однако механизмы взаимосвязи типа поведения А и ИБС не уточнены. Показано, что поведение типа А, а также антагонистическая враждебность связаны с высоким уровнем холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности [15]. Кроме того, существуют данные, что в основе взаимосвязи поведения типа А и ИБС лежит повышенная физиологическая реактивность [31]. Известно, что у лиц типа коронарного поведения А повышена реакция на интеллектуальные тесты, на жизненные события, выражающаяся в повышении артериального давления, частоты сердечных сокращений, выброса катехоламинов, тестостерона и в снижении парасимпатического антагонизма симпатической активности. Молодые люди типа поведения А более реактивны, а у пожилых более выражены признаки хронического стресса. В последнее время появились работы, показывающие, что хроническая враждебность в итоге приводит к истощению и срыву адаптации к хроническим стрессорам, что запускает процесс болезни через активизацию нейроэндокринной системы, лимбико-гипоталамо-адrenalового комплекса и выделение провоспалительных цитокинов [14].

Вместе с тем, в литературе до сих пор не существует однозначного мнения о месте типа коронарного поведения А в ряду факторов риска ИБС и ИМ. Часть авторов указывает на высокую корреляцию типа поведения А и его главных компонентов — нетерпеливости и враждебности — с развитием ИБС и ИМ и приводит данные о том, что коррекция типа поведения снижает

заболеваемость ИБС у лиц типа поведения А [12, 26]. Однако К. Matthews, приводя данные мета-анализа исследований, посвященных связи типа коронарного поведения А с ИБС, делает вывод о том, что поведение типа А не является надежным предиктором ИБС, если учитываются все независимые исследования и их участники [22]. Тем не менее, относительно определенных популяций эта связь прослеживается. Ни в одном из пяти последних исследований, в которых оценивалась прогностическая роль типа поведения А для больных ИБС и ИМ, не получено положительных результатов [8]. Поскольку факторы риска начала ИБС и ее прогрессирования различаются, тип поведения А может по-разному влиять на них и иметь разную связь с ИБС в группе первоначально здоровых и лиц с диагностиро-

ванной ИБС. Возможно, что тип поведения А в большей степени влияет на начало болезни и острые провоцирующие факторы (спазм, тромбоз, разрыв бляшки), и в меньшей — на коронароатеросклероз. Таким образом, можно считать доказанным, что тип коронарного поведения А может быть надежным прогностическим признаком начала ИБС в общепопуляционных группах, однако его роль как прогностического признака прогрессирования ИБС и исходов ИМ не определена.

Таким образом, становится очевидным, что адекватная реабилитационная программа у больных ИМ должна включать не только традиционные медикаментозные воздействия, но и ряд мер, направленных на коррекцию поведенческих и социальных факторов с учетом индивидуальных особенностей пациентов.

Литература

1. Аронов Д.М., Караджаева О.А. Некоторые аспекты физической и психической реабилитации женщин, перенесших инфаркт миокарда. // Тер. арх.-1992.-№3.-С.89-93.
2. Мелентьев А.С., Мелентьев И.А. Особенности личности и психологического статуса больных острым инфарктом миокарда и больных стенокардией. // ТОП-медицина.-1995.-№4.-С.23-25.
3. Николаева Н.В., Федоров В.В. Трудовой прогноз у больных инфарктом миокарда. // Кардиология.-1997.-№3.-С.73-75.
4. Преображенский Д.В., Шатунова И.М. Курение как фактор риска ишемической болезни сердца. // Кардиология.-1988.-№10.-С.113-26.
5. Сумароков А.Б. Риск-стратификация больных ишемической болезнью сердца. // Русск. мед. журн. — 1999.-т.6, №14.-С.896-905.
6. Хадзегова А.Б., Айвазян Т.А. Динамика психологического статуса и качества жизни больных инфарктом миокарда в зависимости от тяжести постинфарктного периода. // Кардиология.-1997.-№1.-С.37-39.
7. Adrew B., Littman M. Prevention of disability due to cardiovascular disease. // Heart Disease and Stroke.-1993.-Vol.2.-274-277.
8. Appels A., Bar E., Lasker J. et al. The effect of a psychological intervention program on the risk of a new coronary event after angioplasty: a feasibility study. // J. Psychosom. Res.-1997.-Vol. 43(2).-P. 209-217.
9. Anda R., Williamson D. et al. Depressed affect, hopelessness and risk of ischemic heart disease in cohort of U.S. adults.// Epidemiology.-1993.-Vol.4.-P.285-294.
10. Brunner E. Socioeconomic determinants of health: stress and biology of inequality. // Brit. Med. J.-1997.-Vol.314.-P.1472-1474.
11. Cleophas T.J. Depression and myocardial infarction. Implications for medical prognosis and options for treatment.// Drugs Aging.-1997.-Vol.11.-P.11-118.
12. Friedman M., Thoresen C. Alteration of type A behaviour and its affect on cardiac recurrences in post-myocardial infarction patients: summary results of the Recurrent Coronary Prevention Project. // Am. Heart J.-1986.-Vol.112.-P. 653-665.
13. Frasure-Smith N., Lesperance F. Differential long-term impact of in-hospital symptoms of psychological stress after non-Q-wave and Q-wave myocardial infarction. // Am. J. Cardiol.-1992.-Vol.69.-P.1129-1131.
14. Goodkin K., Appels A. Behavioural-neuroendocrine-immunologic interactions in myocardial infarction. // Med. Hypothesis.-1997.-Vol.48.-P.209-214.
15. Harralson T.L. The relation of animosities to lipids and lipoproteins in women: an evidence about a role of antagonistic animosities. // J. Behav. Med.-1998.-Vol.20.-P. 59-63.
16. Kornovski R., Goldbourt U. and SPRINT Group. Clinical predictors of reinfarction among men and women after a first myocardial infarction. // Cardiology.-1995.-Vol.86.-P.163-168.
17. Kubzansky L.D., Kawachi I. et al. Anxiety and coronary heart disease: a synthesis of epidemiological, psychological and experimental evidence. // Ann. Behav. Med.-1998.-Vol.20.-P.47-58.
18. Ladwig W., Lehmacher W. Factors which provoke post-infarction depression: results from the post-infarction late potential study. // J. of Psychosom. Res.-1992.-Vol.36.-P.723-729.
19. Lakatta E.G. Anging effects on the vascular system in health: risk factors for cardiovascular disease. // Am. J. Geriatr. Cardiol.-1994.-Vol.3.-P.11-17.
20. Low K.J., Fleisher C., Colman R. et al. Psychological variables, age, and angiographically-determinanted coronary artery disease in women. // Ann. Behav. Med.-1998.-Vol. 20(3).-P. 221-226.
21. Mayou R. The course and determinants of reaction to myocardial infarction. // J. of Psychol. Res.-1990.-Vol.184.-P.588-594.
22. Matthews K. Coronary Heart Disease and type A behaviors: update on alternative to the Booth-Kewley and Fridmen [1987] quantitative review. // Psychol. Bull.-1988.-Vol.104.-P.373-380.
23. Madlik M. Comparative study of differences in samples of a behaviour of a direction of the men and women, who has experienced connected by a means a pain in chess.// Crit. Nurs.-1998.-Vol.14.-P.192-202.
24. Marmot M.G., Bosma H. et. al. Contribution of job control and other risk factors to social variations in coronary heart disease incidence. // Lancet.-1997.-Vol.26.-P.235-239.
25. Maxwell C. Women and coronary heart disease. // Res. Cardiol.-1998.-Vol.93.-P.79-84
26. Price V., Friedman M. Relation between insecurity and type A behavior. // Am. Heart J.-1995.-Vol.129.-P. 488-491.
27. Sparrow D., Dawber T. The influence of cigarette smoking on prognosis after a first myocardial infarction. // J. Chron. Dis.-1988.-Vol. 31.-P. 425-432.
28. Viestra R.E., Kronmal R.A. Factors affecting the extent and severity of coronary artery disease in surgery study. // Arteriosclerosis.-1982.-Vol.2.-P.208-215.
29. Williams R.B., Haney T.L., Lee K.L. Type A behaviour, hostility and coronary atherosclerosis. // Psychosom. Med.-1989.-Vol.42.-P.539-549.
30. Zachar B.Z. Coronary-Prone behavior. Type A behaviour resisted. // Texas Heart Inst. J.-1993.-Vol.3.-P. 143-151.
31. Williams R.B., Barefoot J.C. et al. Prognostic importance of social and economic resources among medically treated patients with angiographically documented coronary heart disease. // JAMA.-1992.-Vol.267.-P.520-524.

Поступила 12/11-2002

К юбилею ЛЮБОВИ ГРИГОРЬЕВНЫ ФОМИНОЙ

Российская медицина традиционно сильна творчески мыслящими клиницистами. К их числу относится Любовь Григорьевна Фомина.

После окончания Челябинского медицинского института в 1946 г. Любовь Григорьевна продолжила своё обучение в трехгодичной клинической ординатуре под руководством выдающегося клинициста, ученого, педагога — профессора П.Е. Лукомского. Каждая лекция, каждый клинический обход П.Е. Лукомского для молодого врача являлся “золотым слитком знаний”, сохранившимся на всю последующую врачебную и научную деятельность. Со второго года обучения в клинической ординатуре Любовь Григорьевна стала “лекционным ассистентом” и начала вести практические занятия со студентами 5 курса лечебного факультета. Свою первую научную работу Любовь Григорьевна написала, еще будучи клиническим ординатором.

В 1954 г. Фомина Л.Г. защитила кандидатскую диссертацию “Функциональное состояние печени при хронических гепатитах и циррозе печени в динамических наблюдениях” на ученом Совете II Московского медицинского института. Научным руководителем был академик АМН СССР, профессор П.Е. Лукомский. В 1957 г. Л.Г. Фомина избрана доцентом кафедры госпитальной терапии Челябинского медицинского института. В 1967 г. Любовь Григорьевна защитила докторскую диссертацию на ученом Совете Ленинградского ГИДУВ на тему: “Длительное наблюдение за больными коронарным атеросклерозом и их лечение”. В 1968 г. Л.Г. Фомина избрана профессором кафедры госпитальной терапии, а в 1974 г. — заведующей кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета Челябинского медицинского института. Любовь Григорьевна Фомина стала достойной преемницей своего великого Учителя — академика АМН СССР, профессора Павла Евгеньевича Лукомского. Великолепный клиницист, мастер дифференциального диагноза, талантливый лектор, Любовь Григорьевна постоянно пользовалась огромным успехом у врачей, студентов, интернов, ординаторов. Каждый её обход являлся школой клинического мастерства, каждая лекция — событием в городе и собирала большую ау-

диторию врачей, студентов. Все бывшие и настоящие заведующие терапевтическими отделениями в стационаре и поликлинике городской клинической больницы №8, где работала и продолжает работать в качестве консультанта Любовь Григорьевна, являются её учениками, закончили клиническую ординатуру, многие защитили под её руководством кандидатские диссертации. Любовь Григорьевна Фомина внесла весомый вклад в развитие кардиологической службы г. Челябинска, в становление терапевтической службы медико-санитарной части легендарного Челябинского тракторного завода. В течение десятилетий Любовь Григорьевна руководила научно-практической деятельностью терапевтической службы ЧТЗ, коллектива кафедры, направленностью их была разработка и совершенствование диспансерного метода в амбулаторных условиях, преемственности лечения больных в поликлинике и стационаре.

Многолетний кропотливый труд оказался плодотворным. Разработаны методы выявления коронарной патологии на ранних стадиях заболевания в организованной популяции, новые технологии профилактики, лечения, внедрение которых дало возможность сохранить жизнь, укрепить здоровье многим людям, улучшить качество их жизни. Результаты этого многолетнего труда обобщены в монографии Л.Г. Фоминой “Диспансерное наблюдение за коронарными больными и их лечение в амбулаторных условиях” (1972), которая отмечена дипломом Министерства здравоохранения Российской Федерации в конкурсе на лучшую монографию года. Профессор Л.Г. Фомина — автор более 100 научных работ.

Своей высокой требовательностью, честностью, отзывчивостью, научной эрудицией и большим клиническим опытом Любовь Григорьевна Фомина заслужила любовь и уважение многочисленных учеников, сотрудников кафедры и медицинской академии, широкой врачебной общественности. Профессор Л.Г. Фомина является Почетным кардиологом Российской Федерации.

Любовь Григорьевна, будучи деятельным профессором, врачом, продолжает щедро делиться своим богатым клиническим опытом.

Всероссийское научное общество кардиологов, коллективы Челябинской Государственной медицинской академии, городской клинической больницы № 8 г. Челябинска, кардиологических служб города и области поздравляют Любовь Григорьевну с замечательным юбилеем и желают ей крепкого здоровья и многих лет деятельной жизни.

Редакционная коллегия РКЖ присоединяется к поздравлениям юбиляру.

ПРОПАНОРМ®—(пропафенон) — антиаритмический препарат с доминирующей активностью, характерной для Ic класса. Обладает менее выраженными β -адреноблокирующими свойствами и является слабым блокатором Ca^{++} каналов.

Состав и форма выпуска:

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 150 мг пропафенона гидрохлорида.

Показания:

- Мерцательная аритмия, профилактика рецидивов
- Купирование пароксизмов мерцательной аритмии
- Желудочковая экстрасистолия
- Пароксизмальная желудочковая тахикардия
- Предсердно-желудочковая "re-entry" тахикардия
- Рецидивирующая наджелудочковая тахикардия, в т.ч. при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Противопоказания:

- хроническая сердечная недостаточность III-IV ф.к.;
- кардиогенный шок;
- брадикардия;
- предшествующие СА, АВ и ИВ нарушения проводимости;

- Больные со злокачественными желудочковыми аритмиями в анамнезе.

Дозировка и способ применения:

Доза препарата должна подбираться индивидуально под наблюдением кардиолога, контролем ЭКГ и артериального давления.

- Мерцательная аритмия, купирование пароксизмов — 600 мг, однократно.
- Мерцательная аритмия, профилактика рецидивов — 300-450 мг в сутки.
- Желудочковая экстрасистолия — 300-450 мг в сутки.
- При наджелудочковых и предсердно-желудочковых тахикардиях в некоторых случаях возможно (при регулярном контроле ЭКГ) увеличение средне-суточной дозы препарата — 450-900 мг.

Упаковка:

50 таблеток.



Эффективность пропафенона (пропанорма) (600 мг) в лечении ФП у пациентов с сопутствующей сердечной патологией и без нее. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (1997)

- Частота восстановления синусового ритма через 8 часов: 56% — у пациентов без органической патологии; 27% — у больных с АГ; 17% — у больных с органической патологией;
- Частота восстановления синусового ритма через 3 часа: у лиц без органической патологии — в 48%, плацебо — в 26%; у больных с АГ — в 41%, плацебо — в 16%; у пациентов с органической патологией — в 47%, плацебо — в 7% случаев.

“Пропафенон против атенолола” после АКШ (Merrick A.F. et al., 1995)

- В обеих группах отмечался низкий уровень возникновения послеоперационных ФП (12% для пропафенона и 11% для атенолола, $p=0,89$)
- Сделаны выводы о том, что пропафенон, обладая менее выраженным отрицательным инотропным эффектом, может стать альтернативой β -блокаторам у больных с нарушенной функцией ЛЖ или с бронхообструктивным синдромом.

Выводы

1. Пропанорм эффективен при наджелудочковых и желудочковых тахиаритмиях.
2. Клиническое применение пропафенона (пропанорма) четко регламентировано рекомендациями Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов (2001 г.)
3. Согласно рекомендациям, пропафенон (пропанорм) — препарат выбора у больных ФП с артериальной гипертензией и умеренными признаками ГМЛЖ.
5. Профилактика рецидивов ФП: пропафенон (пропанорм) — препарат выбора у больных без выраженных органических поражений сердца.
6. Наилучший эффект в плане профилактики пароксизмов ФП отмечен у пациентов с адренергическим патогенетическим типом тахиаритмии, наименьший — у больных с вагусным вариантом.
7. Пропанорм может использоваться для предупреждения рецидивирования других наджелудочковых и желудочковых тахиаритмий.
8. Для купирования пароксизмов ФП пропанорм эффективен при однократном применении нагрузочной дозы (450 — 600 мг).
10. Хорошая переносимость пропанорма при длительной терапии (в отличие от амиодарона!), низкая частота проаритмогенных эффектов.
11. Пропанорм может назначаться в комбинации с амиодароном и β -адреноблокаторами.

ДАПРИЛ (лизиноприл) Ингибитор АПФ пролонгированного действия

По данным ВОЗ, артериальная гипертензия (АГ) в настоящее время является одним из наиболее распространенных заболеваний в развитых странах (среди взрослого населения в мире ее выявляют у 15–25%). Неадекватное или несвоевременно начатое лечение часто приводит к развитию сердечной недостаточности и преждевременной смерти больных с АГ. Прогноз заболевания определяется не уровнем артериального давления (АД), а в первую очередь степенью поражения органов-мишеней (сосудов, органов зрения, почек, сердца). При наличии АГ риск развития сердечной недостаточности у мужчин повышается в 2, а у женщин — в 3 раза (пропорционально тяжести, длительности АГ и возрасту больных) (Arch. Inter. Med., 1993).

К факторам, способствующим повышению АД, относятся чрезмерное потребление поваренной соли и алкоголя, курение, ожирение, малоподвижный образ жизни, стрессы и др. Медикаментозную терапию при АГ следует начинать после устранения факторов риска, причем лечение должно быть направлено на нормализацию как систолического, так и диастолического АД. К антигипертензивным препаратам первого ряда относятся диуретики, блокаторы α - и β -адренорецепторов, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Результаты фундаментальных клинических исследований, проведенных в течение последних лет, свидетельствуют, что в патогенезе эссенциальной АГ ведущую роль играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), в частности ангиотензин II (Remme W., 1998).

Ангиотензин II является одним из наиболее мощных вазоконстрикторов. Он выполняет важную роль во многих процессах гомеостаза в организме, включая регуляцию водно-солевого баланса, АД и сердечной деятельности.

Уменьшение образования ангиотензина II, нормализация сердечного выброса, снижение давления наполнения левого и правого желудочков, активности симпатической нервной системы, уровня норадреналина, альдостерона, повышение уровня брадикинина, кардиопротекторный эффект — это основные механизмы действия ингибиторов АПФ. К препаратам этой группы относится лизиноприл (под торговым названием ДАПРИЛ в форме таблеток по 5 и 10 мг № 30 и по 20 мг № 20).

После приема внутрь лизиноприл медленнее, чем другие ингибиторы АПФ (Haw Kins D.W. et al., 1994), достигает максимальной концентрации в плазме крови (через 6–8 ч и более). Его действие начинается через 2 ч после приема, что предотвращает резкое снижение АД. **Отсутствие активации и метаболизма лизиноприла в печени делает его препаратом выбора в лечении больных АГ с печеночной недостаточностью.** Гипотензивное действие сохраняется в течение 24 ч, что обуславливает удобство его применения для больных — 1 раз в сутки. Данных, свидетельствующих о снижении эффективности препарата при длительном приеме, нет. Прием пищи не влияет на биодоступность лизиноприла. После окончания лечения синдром отмены не развивается.

Фармакологические свойства лизиноприла достаточно подробно изучены. Препарат обладает хорошей переносимостью при длительном применении, побочные эффекты отмечаются редко. Использование лизиноприла в качестве монотерапии высокоэффективно, позволяет контролировать уровень АД в течение суток, не вызывает обострений сопутствующих заболеваний. Лизиноприл обладает свойствами кардиопротектора, что проявляется уменьшением числа коро-



нарных эпизодов, случаев внезапной смерти, снижением вероятности развития повторного инфаркта миокарда, нарушений коронарного кровотока и возникновения ишемии миокарда.

При АГ значительно повышается риск развития сердечной недостаточности. На протяжении последних десятилетий сердечная недостаточность стала серьезной медицинской проблемой. По данным мировой статистики сердечная недостаточность в мире диагностирована приблизительно у 15 млн человек. Эта патология может быть исходом практически любого заболевания сердечно-сосудистой системы. По результатам Фремингемского исследования (Beller V. et al., 1995), в 91% случаев развитию сердечной недостаточности предшествовала АГ. При эффективном лечении больных с АГ риск возникновения сердечной недостаточности снижается.

Ключевую роль в патогенезе сердечной недостаточности играет РААС. Ангиотензин II, эффекторный гормон этой системы, имеет важное значение в регуляции центральной и периферической гемодинамики, функции сердца и почек, поэтому является одной из главных «мишеней» медикаментозного лечения у больных с сердечной недостаточностью. В последние годы ингибиторы АПФ стали стандартом в лечении этой патологии. Установлено их положительное влияние на структурные и функциональные изменения при сердечной недостаточности: на фоне применения препаратов этой группы улучшается состояние пациентов, о чем свидетельствует изменение функционального класса заболевания, повышается толерантность к физическим нагрузкам, а также качество жизни, замедляется прогрессирование дисфункции левого желудочка, снижается смертность.

В 1998 году завершено рандомизированное исследование ATLAS (Assessment of treatment with Lisinopril and Survival Ongoing trial), направленное на изучение влияния лизиноприла в различных дозах на уровень заболеваемости и смертности пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Доказано, что лизиноприл в высоких дозах (35 мг), по сравнению с его применением в низких дозах (5 мг), позволяет снизить риск внезапной смерти на 12%, частоту госпитализации — на 12%, госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности — на 24%. Лизиноприл хорошо переносился все больные, побочных эффектов, требовавших отмены препарата, не отмечено.

Таким образом, Даприл (лизиноприл) является высокоэффективным ингибитором АПФ при лечении больных как с АГ, так и с сердечной недостаточностью. Начальная доза препарата при лечении пациентов с сердечной недостаточностью составляет 2,5 мг, с артериальной гипертензией 10 мг. При необходимости потенцирования эффекта целесообразно сочетание с салуретиком (Индап).