



**Всероссийское
Научное
Общество
Кардиологов**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

ISSN 1560-4071

Научно-практический медицинский журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

№ 2 (58)

2006

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

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

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией.

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

Объединенный каталог "Пресса России" — 42432, 42433.

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

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

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



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

- 6** К 95-летию кафедры госпитальной терапии
№ 1 РГМУ
Горбаченков А.А.
Коронарная реабилитация – от покоя
до физических тренировок и многофакторной
профилактики

- 6** Gorbachenkov A.A.
Coronary rehabilitation – from rest to physical
training and multi-factor prevention

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

- 11** Александров Ан. А., Кухаренко С.С.
Миокардиальные проблемы ожирения

A BREAKTHROUGH ARTICLE

- 11** Alexandrov An.A., Kukharensko S.S.
Myocardial problems of obesity

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 18** Белокриницкая Т.Е., Филёв А.П., Баркан В.С.
Дифференцированный подход к лечению
артериальной гипертензии у беременных
- 24** Закирова А.Н., Закирова Н.Э.
Роль перекисного окисления липидов,
антиоксидантной защиты и реологических
нарушений в развитии ишемической болезни
сердца
- 28** Денисов Е.Н., Бахтияров Р.З., Маслова Н.В.
Роль ремоделирования сосудов в механизмах
развития хронической сердечной
недостаточности

ORIGINAL STUDIES

- 18** Belokrinitskaya T.E., Filev A.P., Barkan V.S.
Differential approach to arterial hypertension
treatment in pregnancy
- 24** Zakirova A.N., Zakirova N.E.
Lipid peroxidation, antioxidant protection, and
rheology disturbances in coronary heart disease
pathogenesis
- 28** Denisov E.N., Bakhtiyarov R.Z., Maslova N.V.
Vascular remodeling role in chronic heart failure
pathogenetic mechanisms

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

- 32** Ратникова Л. А., Метельская В. А.,
Мамедов М. Н., Косматова О. В., Перова Н.В.
Влияние комбинированной
гиполипидемической и антигипертензивной
терапии на систему гемостаза у больных с
метаболическим синдромом
- 36** Олейников В.Э., Матросова И.Б., Томашевская
Ю.А., Герасимова А.С.
Влияние ингибитора АПФ квадроприла на
структурно-функциональные свойства
сосудистой стенки при метаболическом
синдроме и эссенциальной гипертензии

- 32** Ratnikova L.A., Metelskaya V.A., Mamedov M.N.,
Kosmatova O.V., Perova N.V.
Combined lipid-lowering and antihypertensive
therapy effects on hemostasis in metabolic
syndrome patients
- 36** Oleynikov V.E., Matrosova I.B., Tomashevskaya
Yu.A., Gerasimova A.S.
Ace inhibitor spirapril effects on structural and
functional vascular wall parameters in metabolic
syndrome and essential arterial hypertension

МЕТОДЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ

- 42** Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г., Семенцов Д.П.,
Костомарова И.В., Малыгина Н.А.
Прогнозирование госпитальных исходов при
остром коронарном синдроме

- 42** Saygitov R.T., Glezer M.G., Sementsov D.P.,
Kostomarova I.V., Malygina N.A.
Predicting in-hospital outcomes in acute coronary
syndrome



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

- 50** Батюшин М.М., Терентьев В.П.
Популяционное и индивидуальное
прогнозирование уровня артериального
давления

- 50** *Batyushin M.M., Terentyev V.P.*
Population and individual-level predicting of
blood pressure

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

EPIDEMIOLOGY

- 56** Садыкова А.Р., Шамкина А.Р.
Распространение факторов риска у женщин с
артериальной гипертензией репродуктивного
возраста г. Казани
- 62** Изможерова Н.В., Попов А.А., Тагильцева Н.В.,
Андреев А.Н., Стрюкова О.Ю., Фоминых М.И.,
Акимова А.В.
Оценка влияния массы тела на частоту
сердечно-сосудистых заболеваний
у женщин в климактерическом периоде

- 56** *Sadykova A.R., Shamkina A.R.*
Risk factor prevalence in Kazan' city reproductive-
age females with arterial hypertension
- 62** *Izmozherova N.V., Popov A.A., Tagiltseva N.V.,
Andreev A.N., Stryukova O.Yu., Fominykh M.I.,
Akimova A.V.*
Body weight and cardiovascular disease prevalence
in climacteric women

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- 67** Сиренко Ю.Н., Рековец О.Л., Дзяк Г.В.,
Багрий А.Э., Поливода С.Н., Визир В.А.,
Андреевская С.А., Ханюков А.А., Черепок А.А.,
Приколота О.А., Березин А.Е., Говорова О.В.
Антигипертензивная эффективность
метопролола ретард у больных с мягкой и
умеренной артериальной гипертензией
(результаты многоцентрового исследования
«ProlongER»)
- 73** Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д.,
Якусевич В.В.
Изучение эффективности и переносимости
препарата ИНДАП в сравнении с препаратами
АРИФОН и АРИФОН ретард у больных
мягкой и умеренной артериальной
гипертензией, назначаемых как в виде
монотерапии, так и в комбинации с
ингибиторами АПФ. Многоцентровое,
открытое, рандомизированное перекрестное
исследование.
- 78** Овчаренко С.И., Литвинова И.В.,
Маколкин В.И.
Применение суперселективного бета-
адреноблокатора небиволола у пациентов с
сердечно-сосудистой патологией в сочетании с
бронхообструктивным синдромом

- 67** *Sirenko Yu.N., Rekovets O.L., Dzyak G.V., Bagriy
A.E., Polivoda S.N., Vizir V.A., Andrievskaya S.A.,
Khanyukov A.A., Cherepok A.A., Prikolota O.A.,
Berezin A.E., Govorova O.V.*
Metoprolol retard antihypertensive effectiveness in
patients with mild to moderate arterial hyperten-
sion (multi-center study "Prolonger" results)
- 73** *Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D.,
Yakusevich V.V.*
Indap effectiveness and tolerability, in comparison
to arifon and arifon retard, as monotherapy or in
combination with ACE inhibitors, among patients
with mild to moderate arterial hypertension.
multi-center, open, randomized, cross-over study
- 78** *Ovcharenko S.I., Litvinova I.V., Makolkin V.I.*
Superselective beta-adrenoblocker Nebivolol in
patients with cardiovascular pathology and
obstructive pulmonary syndrome



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

- 83** *Ахметзянова Э.Х.*
Вопросы дифференциальной диагностики
артериальных гипертензий в структуре
классификаций и терминологий

- 83** *Akhmetzyanova E.Kh.*
Differential diagnostics of arterial hypertension:
classification and terminology aspects

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

- 88** *К 95-летию кафедры госпитальной терапии
№ 1 РГМУ*
*Люсов В.А., Лебедева А.Ю., Петрова Е.В.,
Волов Н.А., Гордеев И.Г., Клыков Л.Л.*
Рецидивирующие расстройства коронарного
кровообращения при остром инфаркте
миокарда

- 88** *Lusov V.A., Lebedeva A.Yu., Petrova E.V., Volov
N.A., Gordeev I.G., Klykov L.L.*
Recurrent coronary circulation disturbances in
acute myocardial infarction

ЛЕКЦИЯ

- 94** *Мравян С.Р., Гуревич М.А.*
Миоперикардиты: клиника, диагностика,
лечение

- 94** *Mravyan S.R., Gurevich M.A.*
Myopericardites: clinics, diagnostics, and treat-
ment

ИНФОРМАЦИЯ

INFORMATION

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

Издатель: ООО «Силиция-Полиграф»

Адрес издательства: 115478, Москва, а/я 509, тел. (495) 323-53-88; факс. (495) 324-22-34, e-mail: nauka@rinet.ru

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

КОРОНАРНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ – ОТ ПОКОЯ ДО ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК И МНОГОФАКТОРНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

Горбаченков А.А.

Российский государственный медицинский университет, кафедра профилактической кардиологии

Со времени первого прижизненно поставленного диагноза инфаркта миокарда (в США – Herrick в 1908 г.; в России – В.Н. Образцов и Н.Д. Стражеско в 1910 г.) прошло еще около 30 лет, прежде чем это заболевание стали уверенно распознавать. Основным методом лечения был физический покой, так как врачи боялись разрыва и остановки сердца. Больным после инфаркта на протяжении первого года фактически запрещали какую-либо физическую активность за исключением медленной ходьбы.

Пребывание в больнице в связи с инфарктом миокарда и постельный режим были очень продолжительными. В СССР существовали «научные» рекомендации, например В.С. Лебедевой (1960 г), согласно которым при легком течении инфаркта миокарда занятия лечебной физкультурой начинались на 20-й день, присаживаться в постели разрешалось на 27-й день, «переход» в положение стоя – на 35-й день, а длительность пребывания в больнице составляла 49(!) дней. При тяжелом течении инфаркта соответствующие сроки были 30, 43, 56 и 78 дней.

В начале 60-х годов автор статьи, будучи аспирантом на кафедре госпитальной терапии 2-го Московского государственного медицинского института и работая в первом в СССР блоке интенсивного наблюдения для больных инфарктом миокарда, застал то время, когда больным рекомендовалось лежать на спине, и родственники просили медперсонал присматривать за их близкими, чтобы они не перевертывались во сне.

В конце концов стало очевидным, что такой строгий режим ограничения физической активности не только не полезен, но и вреден для больных: атрофировались мышцы, терялась ортостатическая устойчивость, развивалась дисфункция кишечника, остеопороз, флеботромбозы, тромбоэмболии легочной артерии, депрессия, страх, потеря сексуального влечения.

А ведь уже в 1944 г. W. Dosc в США начал применять ранний сидячий режим и передвижное судно, что стало очень популярным после того, как в 1952 г. S. Levin и B. Lown предложили «лечение в кресле». Удобное кресло придвигали к самому краю кровати и больные, начиная с первого дня инфаркта, могли сидеть в нем до появления чувства усталости. Однако, как писал в своих клинических лекциях заведовавший в то время кафедрой госпитальной терапии 2-го МГМИ академик АМН П.Е. Лукомский, «лечение в

кресле не нашло в нашей стране практического применения».

Установка кардиомониторов в блоках интенсивного наблюдения позволила контролировать и изучать нарушения ритма у больных инфарктом миокарда и производить дефибрилляцию при фибрилляции желудочков. Это спасло много жизней. Восстанавливать ритм сердца у больных инфарктом миокарда пытались и врачи скорой медицинской помощи, используя методы, которые тогда активно пропагандировались для устранения остановки сердца – массаж сердца. В некоторых европейских странах полицейских снабдили даже специальными ножами, чтобы они могли производить открытый массаж сердца. Так вот, во время дежурства в блок клиники привезли больного с инфарктом и фибрилляцией сердца, которому врач скорой помощи производил открытый массаж сердца. Нормальный ритм восстановили дефибрилляцией, но больной погиб через несколько дней от повторной фибрилляции.

Медикаментозная терапия инфаркта миокарда включала в то время спазмолитики (папаверин), непрямые антикоагулянты (фенилин, омефин, варфарин и др.); в качестве инотропных средств применяли сердечные гликозиды (строфантин, коргликон), которые применяли широко и вводили внутривенно. При кардиогенном шоке внутривенно вводили норадреналин, а затем стали производить внутриаортальную баллонную контрпульсацию. Нитроглицерин при остром инфаркте не применяли, так как боялись развития гипотензии.

Непрямые антикоагулянты уменьшили риск развития флеботромбозов и тромбоэмболий, и больные длительное время получали эти препараты от клиники бесплатно. На кафедре научные и практические аспекты этой проблемы активно разрабатывались. Был создан специальный кабинет для длительного наблюдения больных в постинфарктном периоде.

Физические аспекты активной реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда, внедрялись в СССР медленно, что отчасти было связано с отсутствием достаточной информации о том, как эти больные переносят физическую нагрузку. Врачи советовали больным после инфаркта и больным со стенокардией воздерживаться от физической нагрузки. Это привело к закреплению у больных «стереотипа неподвижности». Ситуация стала медленно исправ-

ляться после внедрения в клиническую практику велоэргометрии, в том числе и в клинике П.Е. Лукомского, где исследовали переносимость физической нагрузки у больных через 2-3 месяца после инфаркта миокарда (Д.Д. Щербаткин).

В 70-х и 80-х годах в СССР активно разрабатывалась и внедрялась государственная система поэтапной реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда: стационар — санаторий — поликлиника (Д.М.Аронов, Л.Ф.Николаева). Однако, к труду после длительного периода временной нетрудоспособности возвращалось менее половины больных, перенесших инфаркт. Больные предпочитали получать инвалидность, и это называлось «рентной заинтересованностью личности». К 1985 г. по инициативе Е.И.Чазова была выполнена большая исследовательская многоцентровая работа по оценке эффективности 3-х этапной системы реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда, в которой принимали участие и сотрудники кафедры госпитальной терапии 2 МГМИ (В.А. Люсов, А.А. Горбаченков, Г.У. Хлобыстова). Завершение этой работы было приурочено к международной конференции по коронарной реабилитации, состоявшейся в Москве. В результате исследования было установлено, что если экспертизу нетрудоспособности производили специализированные ВТЭК, то к труду возвращалось более 80% больных, что было сопоставимо с мировыми показателями.

Начиная с конца 60-х и в начале 70-х годов прошлого века, в США и Европе стали активно разрабатываться методы физической реабилитации коронарных больных — интенсивные физические тренировки, которые оказались очень эффективными. Развитию этого направления в реабилитации послужили исследования по ранним нагрузочным тестам у больных, перенесших инфаркт миокарда, которые впервые были выполнены в Швеции к 1970 г. Через 3 недели после неосложненного инфаркта миокарда больные достаточно хорошо переносили субмаксимальные физические нагрузки, никаких нарушений ритма и проводимости при этом не было. Затем последовала серия работ, в которых сообщалось о вполне удовлетворительной переносимости дозированной физической нагрузки в еще более ранние сроки после неосложненного крупноочагового инфаркта миокарда — через 2 недели, через 1 неделю и даже через 3 дня. Это, в свою очередь, привело к развитию другого нового направления в реабилитации — ранние физические тренировки. Такие тренировки малой интенсивности, рассчитанные в основном на психологическую реабилитацию, начали проводить уже в стационаре.

К изучению физических тренировок у коронарных больных присоединился Всесоюзный кардио-

центр (Д.М. Аронов). В клинике госпитальной терапии 2-го МГМИ, которую после академика П.Е. Лукомского возглавил проф. В.А. Люсов, также были начаты эти работы (А.А. Горбаченков). После переезда клиники в городскую клиническую больницу №15 г. Москвы силами кафедры был создан первый в стране коронарный клуб для коронарных больных, в котором выполнялся широкий комплекс реабилитационной, профилактической, образовательной и научной работы.

У больных, перенесших инфаркт миокарда, проводились ранние (через 1 мес после инфаркта) интенсивные физические тренировки на велотренажерах — от 30 до 60 занятий и более; у больных со стенокардией — тренировки с использованием нитроглицерина, что позволяло быстрее получать тренировочный эффект (В.А. Люсов, А.А. Горбаченков, Г.У. Хлобыстова, О.Е. Холодова). Изучалась методика проведения ранних нагрузочных тестов после инфаркта миокарда — через 10, 20 и 30 дней после инфаркта (А.А. Горбаченков, Т. Почхуа); изменения липидной транспортной системы, коагулологических и реологических свойств крови под влиянием физических тренировок (В.А. Люсов, И. Дюков).

Физические тренировки являются стержнем реабилитационных программ для коронарных больных. Они рекомендуются для больных, перенесших инфаркт миокарда (через 4-6 недель после инфаркта), для больных со стабильной стенокардией напряжения, после АКШ и ангиопластики коронарных сосудов, для больных с систолической дисфункцией левого желудочка и компенсированной ХСН. Вначале тренировки проводятся под наблюдением в постинфарктных отделениях при инфарктных клиниках, а затем на дому.

Тренировки создают не только непосредственный эффект в виде улучшения переносимости физической нагрузки, но и перекрестные защитные эффекты (табл. 1). Непосредственный тренировочный эффект заключается в том, что при нагрузке (как и в покое) пульс становится более редким, а артериальное давление более низким. Вследствие этого потребность миокарда в кислороде при нагрузке снижается, а уровень переносимой нагрузки повышается (антиангинальное, противоишемическое действие). Кроме того, значительно возрастает вариабельность сердечного ритма, что ассоциируется с уменьшением риска смерти от КБС.

Перекрестные защитные эффекты заключаются в благоприятных метаболических изменениях, имеющих антиатерогенную направленность.

Происходит снижение уровня ХС в крови за счет ХС ЛПНП, повышение содержания ХС ЛПВП, снижение содержания ТГ. Уровень инсулина в крови снижается, что говорит об улучшении утилизации

глюкозы тканями. Благоприятное влияние на фибринолитическую систему выражается в том, что происходит уменьшение уровня фибриногена, повышается активность тканевого активатора плазминогена, а активность ингибитора-1 плазминогена уменьшается.

Улучшается продукция оксида азота эндотелием и нормализуется эндотелий-зависимая вазодилатация. Уменьшается содержание холестерина в оболочке эритроцита, которая становится менее жесткой и более способной к деформации при прохождении по капиллярам.

Для определения величины тренировочной нагрузки проводится нагрузочный тест, во время которого определяется тренировочный пульс, то есть максимальный безопасный пульс. В дальнейшем, во время тренировки, нагрузка должна подбираться таким образом, чтобы пульс больного приближался к величине тренировочного.

Эффективность физической тренировки зависит от многих факторов: от типа нагрузки, ее интенсивности, частоты и продолжительности, а также от общих энергетических затрат. Чем больше нагрузка и продолжительнее тренировка, тем быстрее развивается тренировочный эффект. Для поддержания достигнутого эффекта тренировки могут быть менее интенсивными и длительными. С прекращением тренировок достигнутые благоприятные изменения постепенно исчезают.

Практикуются тренировки на выносливость и на развитие силы. При первых используются ходьба (наиболее приемлемый вид нагрузки), гребля и велотренажеры, подъемы по лестнице, бег, плавание, аэробика.

Интенсивность таких тренировок должна составлять 50-80 % максимальной аэробной способности, а тренировочный пульс — 65-85% от максимального, достигнутого при пробе с физической нагрузкой. Если проба с физической нагрузкой не сделана, то за тренировочный пульс может приниматься величина на 20 ударов больше, чем пульс в покое. При стенокардии тренировочный пульс должен быть на 5-10 ударов меньше, чем во время возникновения стенокардии.

В начальном периоде адаптации (2-3 недели) тренировки проводятся с частотой 2-3 раза в неделю, а затем 5-6 раз в неделю. Длительность тренировочной нагрузки от 30 до 60 мин, и она дается в виде интервалов, разделенных периодами частичного отдыха, или непрерывно. Интервальная тренировка переносится легче, и с нее следует начинать лицам с плохой переносимостью тренировочной нагрузки, но при непрерывной нагрузке тренировочный эффект развивается быстрее.

По мере развития состояния тренированности,

Таблица 1

Позитивные изменения состояния ряда систем организма под влиянием физических тренировок

- Урежение ритма сердца в покое и при физической нагрузке
- Уменьшение АД в покое и при нагрузке
- Уменьшение миокардиальной потребности в кислороде при субмаксимальной нагрузке
- Улучшение липидного состава крови
- Улучшение функционального состояния эндотелия
- Благоприятные изменения фибринолитической системы
- Улучшение реологических свойств крови
- Улучшение утилизации глюкозы
- Уменьшение массы тела
- Уменьшение зависимости от никотина
- Улучшение психологического состояния

интенсивность тренировок возрастает, но субъективно развиваемое усилие остается прежним и составляет по шкале G. Borg 13-15 баллов, что соответствует тяжелой нагрузке (17-19 баллов — нагрузка очень тяжелая, 20 — максимальная).

При нагрузке сопротивлением (тренировки на силу) используются различные тяги или тяжелый вес (гантели и др.). Рекомендуется делать по 1-3 подхода и по 8-15 повторений упражнения для каждой группы мышц. Такие тренировки совмещаются с упражнениями на растяжение (кроме больных с рассечением грудины после АКШ) и увеличение амплитуды движений.

Изометрические нагрузки не рекомендуются при реабилитации кардиологических больных.

ЭКГ-мониторирование во время тренировок обычно не проводится, за исключением больных высокого риска, где частота его определяется индивидуально. К больным высокого риска относятся больные с низкой фракцией выброса левого желудочка, сложными нарушениями его ритма в покое или при нарастающей нагрузке, со снижением АД или выраженной депрессией сегмента ST (2 мм и больше) при нагрузке, а также лица, перенесшие тяжелый инфаркт миокарда, осложненный сердечной недостаточностью, кардиогенным шоком, серьезными желудочковыми аритмиями и реанимированные после внезапной смерти.

Главными противопоказаниями к тренировкам у больных КБС являются нестабильная стенокардия, неуправляемая и высокая артериальная гипертензия, выраженный аортальный стеноз, неконтролируемые аритмии, в том числе, синусовая тахикардия более 120 в/мин, полная предсердно-желудочковая блокада без водителя ритма, острые заболевания (миоперикардит, тромбофлебит, эмболии, тиреоидит), лихорадка, плохо компенсированная сердечная недостаточность, другие декомпенсированные системные заболевания (бронхиальная астма, диабет и т.д.), ортопедические проблемы, не позволяющие выполнять тренировочную нагрузку.

Таблица 2

Объединенная программа реабилитации коронарных больных

Физическая активность и тренировки	Оценка переносимости физической нагрузки, определение индивидуального режима физической тренировки, повышение общей физической активности (не менее 1000 ккал в неделю)
Устранение дислипидемии (общий ХС менее 4,5 ммоль/л, ХС ЛПНП менее 2,5 ммоль/л, ХС ЛПВП > 1 ммоль/л – для мужчин и > 1,2 ммоль/л – для женщин)	Еда, медикаменты (статины, эзетимы, фибраты), физическая активность
Лечение артериальной гипертензии (АД < 140/90 или < 130/85 для больных диабетом)	Нормализация массы тела и потребления натрия, физическая активность, медикаменты
Лечение сахарного диабета (нормализация уровня глюкозы натощак и гликозилированного гемоглобина < 7 %)	Диета, медикаменты
Прекращение курения	Заменители никотина, бупропион, психологическая поддержка
Нормализация массы тела (индекс Кетле < 25 или ОТ у мужчин < 102 см и у женщин < 88 см)	Гипокалорийная диета, физические тренировки, изменение пищевых привычек
Фармакотерапия для вторичной профилактики	Аспирин, статины, ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы
Психо-социальная поддержка	Индивидуальные или групповые консультации для преодоления страха, депрессии, беспокойства, гнева, социальной изоляции, фармакотерапия
Обучающие программы	Индивидуальные или групповые беседы, специальная литература по изменению образа жизни, сексу, вторичной профилактике и др.

Программы физических тренировок у коронарных больных являются достаточно безопасными, а частота осложнений низкая. Польза от тренировок значительно перевешивает связанный с ними риск. Среди осложнений на первом месте стоит остановка сердца (приблизительно 1 на 60.000 человеко-часов), затем нефатальный инфаркт миокарда (приблизительно 3-4 на миллион человеко-часов тренировок). Для уменьшения риска развития осложне-

Таблица 3

Положения постинфарктной реабилитации

- Ранняя мобилизация (вставать с постели на 2-й день)
- Ранняя выписка из стационара (на 5-6-й день)
- Тест с физической нагрузкой перед выпиской
- Физические тренировки (через 4-8 недель после инфаркта) 4-12 недель
- Возвращение к труду через 2 мес
- Вождение автомобиля через 1 мес
- Вторичная профилактика: аспирин(или варфарин), бета-адреноблокаторы (до 3 лет после события), ингибиторы АПФ(при фракции выброса ЛЖ менее 40%), статины. Устранение сопутствующих факторов риска.
- Психологические вмешательства

Примечания: а) у перенесших крупноочаговый инфаркт перед выпиской желательно провести ультразвуковое исследование сердца с определением фракции выброса ЛЖ;
б) у больных с аритмиями – холтеровское мониторирование ЭКГ.

ний важен правильный отбор больных и выполнение ими лечебных рекомендаций врача.

Существующий опыт показывает, что программы реабилитации, основанные на физических тренировках, уменьшают риск коронарной заболеваемости и смертности. Кроме того, они улучшают общее состояние здоровья. Многочисленные сообщения показывают обратную зависимость между уровнем физической активности и смертности от всех причин. Например, даже относительно небольшая физическая активность с расходом 1000 ккал в неделю уменьшает на 20-30% риск смерти от всех причин. Увеличение максимальной аэробной способности на 1 МЕТ приводит к существенному уменьшению риска смерти.

В современных программах реабилитации коронарных больных физические тренировки объединяются с многофакторной вторичной профилактикой (табл.2).

Специального обсуждения с больными требуют вопросы их сексуальной жизни. Гемодинамический ответ во время сексуальной активности сопоставим с ответом на обычные жизненные нагрузки — например, с подъемом по лестнице на 2 пролета, однако он может быть превышен при встрече со случайным партнером в непривычной обстановке, после обильной еды и потребления алкоголя. У больных с выраженной стенокардией целесообразно провести более тщательное кардиологическое обследование с включением теста с дозированной физической нагрузкой. Если такие больные получают нитраты, то им не следует рекомендовать препараты из группы ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (силденафил), которые могут вызвать у них выраженную гипотензию.

Несмотря на некоторые различия в построении программ объединенной коронарной реабилитации в разных странах, основные положения программ оди-

наковы. Например, для больных, перенесших крупноочаговый неосложненный инфаркт миокарда — это ранняя мобилизация, ранняя выписка из стационара, физические тренировки, вторичная профилактика (на примере Великобритании, табл.3.).

Если нагрузочный тест производится на 4-6-й день после инфаркта, то дается субмаксимальная нагрузка (не более 70% аэробной способности), а если на 12-14-й день, то уровень нагрузки ограничивается ее переносимостью. При выявлении во время нагрузки ишемии миокарда больной направляется на коронарную ангиографию. Лица, перенесшие инфаркт без зубца Q, также направляются на коронарную ангиографию.

Больные со стабильной стенокардией напряжения, как и постинфарктные больные, получают большую пользу от участия в объединенных программах реабилитации. Физические тренировки у них могут проводиться после приема нитроглицерина, что позволяет увеличить тренировочную нагрузку.

Физические тренировки у коронарных больных с нарушениями ритма способствуют уменьшению аритмии в покое, но должны сопровождаться частым ЭКГ-контролем. Наиболее проблемную группу для физической реабилитации составляют больные с сер-

дечной недостаточностью. Трудности возникают с дозированием тренировки, ибо сделать это по пульсу трудно из-за того, что многие получают бета-адреноблокаторы. Во-вторых, нагрузка должна быть достаточной интенсивности для развития тренировочного эффекта, а такие больные ее плохо переносят.

Считается, что оптимальным является уровень нагрузки, соответствующий использованию 70-80% аэробного резерва, но начинать следует с меньшей нагрузки (60% аэробной способности). Нагрузочному периоду тренировки предшествует период разогревания до 15 мин (у больных без ХСН — 5 мин), затем следует нагрузочный период в 30 мин с периодами отдыха. Тренировки у больных ХСН существенно улучшают переносимость физической нагрузки, способность к самообслуживанию и качество жизни. Увеличивается аэробная способность. На продолжительность жизни они, видимо, не влияют.

Несмотря на эффективность объединенных коронарных реабилитационных программ, существуют препятствия, сдерживающие их широкое внедрение: слаборазвитая сеть учреждений для физических тренировок, неполная осведомленность врачей, дополнительная стоимость, недостаточная приверженность больных к участию в длительных программах.

Поступила 17/01-2006

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

МИОКАРДИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОЖИРЕНИЯ

Александров Ан. А., Кухаренко С.С.

Эндокринологический научный центр РАМН

Ряд смертей, вызванных заболеваниями сердечно-сосудистой системы, можно предотвратить при систематической борьбе с факторами сердечно-сосудистого риска как на индивидуальном, так и на популяционном уровне. В то время как некоторые факторы риска (возраст, пол и генетическая наследственность) реально не могут быть изменены, другие вполне доступны изменению в желательном направлении. Среди потенциально модифицируемых факторов риска ведущее место занимает ожирение.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что ожирение и сердечно-сосудистые заболевания тесно связаны между собой.

Наиболее характерным сердечно-сосудистым проявлением ожирения является гипертрофия левого желудочка сердца (ГЛЖ). Вероятность развития ГЛЖ у лиц с нормальной массой тела составляет 5,5%, а у лиц с ожирением — 29,9% (рис. 1) [1]. Фремингемское исследование продемонстрировало наличие высокодостоверной связи между индексом массы тела, полостными размерами и толщиной стенок ЛЖ. Указанные взаимосвязи сохраняли свою достоверность даже с учетом поправок на возраст, пол и уровень артериального давления.

Первые сведения об увеличении сердца при ожирении были получены при проведении патологоанатомических исследований и оценки размеров сердца с помощью рентгенографии грудной клетки. Внедрение в 60-е годы прошлого века в клиническую практику катетеризации полостей сердца позволило оценить вклад гемодинамических сдвигов в нарастании массы сердца и развитии нарушений геометрии миокарда у больных с ожирением.

Было обнаружено, что у больных с ожирением, даже при отсутствии у них сахарного диабета, артериальной гипертензии и каких-либо других заболеваний сердца и легких, сердечный выброс и его ударный объем значительно увеличены и достоверно коррелируют с весом больных. Считают, что нарастание сердечного выброса при ожирении физиологически связано с удовлетворением метаболических потребностей возросшей тканевой массы тела. При сохранении прежней частоты сердцебиений повышение сердечного выброса происходит за счет увеличения ударного объема сердца. По мере накопления жировой ткани, частота сердечных сокращений в покое растет, что связывают с сопутствующим увеличением актив-

ности симпатической нервной системы и с первичным снижением тонуса парасимпатической нервной системы. Увеличение числа сердечных сокращений способствует дальнейшему нарастанию сердечного выброса.

Повышение ударного объема и сердечного выброса происходит в результате постепенного роста объема циркулирующей крови (ОЦК). Считается, что увеличение ОЦК при ожирении носит адаптивный характер и возникает в ответ на расширение объема сосудистого русла при увеличении массы тела. В ответ на рост объема циркулирующей крови и сердечного выброса периферическое системное сосудистое сопротивление снижается. При этом величина снижения периферического сосудистого сопротивления обратно пропорциональна нарастанию массы тела. В результате, несмотря на повышенный сердечный выброс, систолическое, диастолическое и среднее давление в аорте, а также общее артериальное и легочное сопротивление могут долго оставаться нормальными.

Для объяснения механизмов, определяющих зависимость между объемом циркулирующей крови и структурными изменениями сердца, необходимо напомнить, что величина ОЦК формируется в организме пропорционально объему сосудистой сети периферических тканей. Различные типы тканей, как правило, имеют различный уровень кровоснабжения. Основное различие в уровне кровоснабжения отмечается при сравнении жировой ткани организма и тканей, свободных от жира. В физиологических условиях масса безжировых, обильно кровоснабжаемых, тканей является определяющей в формировании показателей объема системной сосудистой сети организма и соответственно, величины ОЦК. Использование импедансных методов в исследованиях Strong Heart и Augsburg MONICA позволило отдельно изучать процессы в жировой ткани и остальной метаболически активной части организма. Исследования подтвердили, что размеры полости ЛЖ, непосредственно зависящие от ОЦК, в первую очередь определяются массой безжировой ткани организма.

Нарастание массы тела при ожирении связано не только с количественным ростом массы жировой ткани, но и нарастанием массы метаболически активных тканей, свободных от жира: скелетных мышц, внутренних паренхиматозных органов и кишечника. Рост жировых и нежировых масс происходит, примерно, в

отношении 8:2 [2]. Результаты исследований животных и людей подтвердили, что при ожирении кровоток во внутренних органах, скелетной мускулатуре и кишечнике значительно увеличивается.

Потенциальные возможности роста безжировых тканей физиологически ограничены и не превышают у отдельных из них способности увеличить свою массу в 0,5–2,5 раза. При развитии выраженного ожирения потенциал увеличения массы безжировых тканей может быть исчерпан задолго до прекращения роста жировой ткани, масса которой способна возрастать в десятки раз по сравнению с физиологической нормой. Эта способность жировой ткани к практически неограниченному росту принципиально отличает ее от всех других тканей организма.

Есть все основания полагать, что потенциальные физиологические возможности сердца по обеспечению адекватного объема кровотока в периферических тканях соответствуют потенциалу роста безжировой массы тела. Это предположение вытекает из общебиологического принципа симморфизма, который был сформулирован Тейлором и Вейбелем в 1981 году [3]. Этот принцип гласит, что каждая функциональная система подстраивается к уровню, необходимому для максимальной работы, и что в организме нет ни одной структуры, которая не была бы способна удовлетворять максимальные потребности. Общая концепция симморфоза относится ко всем уровням биологической организации, поскольку создание и поддержание конструкции, которой никогда не пользуются, дорого и расточительно. Из этого следует, что структуры организма формируются и поддерживаются в том количестве, в котором имеется необходимость. Таким образом, объем резервных возможностей увеличения массы сердца по существу не может значительно превышать резервных возможностей роста массы основных метаболически активных органов жизнеобеспечения.

При развитии ожирения сердце вынуждено снабжать кровью не только органы жизнеобеспечения, но и поддерживать метаболизм в «складированных запасах» жировой ткани.

Жировая масса снабжается кровью хуже, чем внутренние органы и мышцы. Однако, васкуляризация жировой ткани достаточно интенсивна и при накоплении массы жировой ткани в организме объем ее кровотока может существенно увеличить общий объем циркулирующей крови. Подсчитано, что сердечный выброс в состоянии покоя у больных с тяжелой степенью ожирения достигает 10 л/мин, причем на обеспечение кровотока в жировой ткани используется от 1/3 до 1/2 этого объема [4].

При ожирении нарастание сердечного выброса и ударного объема увеличивает общую работу сердца по сравнению с расчетной величиной для идеального

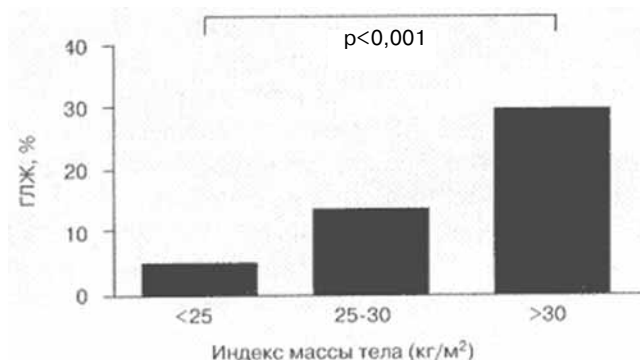


Рис. 1. Распространенность гипертрофии миокарда левого желудочка в зависимости от индекса массы тела у 1670 лиц в исследовании Augsburg MONIKA [1].

веса тела, при котором отсутствует избыточное накопление жировой ткани в организме. Поскольку процессы в жировой ткани достаточно энергозатратны, это приводит к повышению потребности тканей в кислороде и увеличению артериовенозной разницы парциального давления кислорода. Потребление кислорода организмом значительно увеличивается и достоверно коррелирует с весом и степенью ожирения больных.

У лиц с выраженным и продолжительным (обычно более 15 лет) ожирением вышеупомянутые гемодинамические сдвиги вызывают морфологические и функциональные изменения левого желудочка. При ожирении объем циркулирующей крови растет значительно больше, чем объем кровообращения в нежировой массе тела, пропорционально которому увеличиваются размеры сердца. Это вызывает более быстрое истощение резерва физиологического, пропорционального увеличения левого желудочка.

Повышение ОЦК при ожирении сопровождается нарастанием ригидности миокарда ЛЖ, ростом давления наполнения ЛЖ и результирующим нарастанием ударного объема. С нарастанием ожирения изменяются и другие показатели внутрисердечной гемодинамики: нарастают конечно-диастолическое давление в правом желудочке, среднее давление в легочной артерии, давление заклинивания в легочных капиллярах и, наконец, конечно-диастолическое давление в левом желудочке. Эти изменения вызывают расширение полостей левого предсердия, правого желудочка и правого предсердия. Давление крови в правом желудочке, как правило, также повышено, прежде всего из-за сходства гемодинамических изменений или недостаточности левых отделов сердца.

Повышение объема циркулирующей крови и сердечного выброса приводит к дилатации левого желудочка и сдвигает кривую Франка-Старлинга влево. В соответствии с законом Лапласа, расширение полости левого желудочка приводит к увеличению напряжения его стенок. В результате развивается «эксцент-

Таблица 1
Показатели ЭхоКГ больных мягкой АГ с различной
массой тела (M±m)

Структурно-функциональные показатели	Больные без ожирения (n=43)	Больные с ожирением (n=46)	p
ТЗС, см	0,96±0,02	1,02±0,01	0,002
ТМЖП, см	0,98±0,02	1,03±0,02	0,049
КСР, см	3,22±0,05	3,45±0,06	0,006
КДР, см	4,87±0,07	5,26±0,07	0,001
КСО, мл	44,12±2,12	50,48±2,10	0,023
КДО, мл	115,26±4,02	133,32±4,31	0,001
ОТС, мм	0,38±0,02	0,389±0,069	0,501
ИМЛЖ, г	171,41±5,51	207,59±7,60	0,001
ИММЛЖ, г/м ²	87,62±2,52	95,67±3,09	0,1

ТЗС - толщина задней стенки, ТМЖП - толщина межжелудочковой перегородки, КСР - конечно-систолический размер, КДР - конечно-диастолический размер, КСО - конечно-систолический объем, КДО - конечно-диастолический объем, ОТС - относительная толщина стенки, ИМЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка

рическая» гипертрофия миокарда, которая характеризуется высоким значением отношения радиус/толщина стенки левого желудочка и отношением объем/масса левого желудочка. Данный адаптивный механизм представляет собой попытку нормализовать напряжение стенки левого желудочка. Увеличение толщины миокарда снижает чрезмерное напряжение его волокон, что позволяет сохранить нормальную сократительную способность ЛЖ, хотя и создает предпосылки для развития диастолической дисфункции ЛЖ. В ее основе лежит относительное уменьшение количества капилляров на единицу объема мышечной ткани и ухудшение условий диффузии кислорода в гипертрофированных мышечных волокнах.

Если утолщение стенки неадекватно мало по сравнению с нарастанием дилатации полости ЛЖ, то напряжение стенки ЛЖ длительное время остается повышенным. Это ведет к развитию систолической дисфункции и появлению признаков застойной сердечной недостаточности.

Таким образом, один из механизмов, ведущих к развитию сердечно-сосудистых осложнений при ожирении, связан с истощением компенсаторных механизмов миокарда, обусловленным увеличением объема циркулирующей крови. Избыток жировой ткани с ее дополнительной сосудистой сетью усугубляет гемодинамическую нагрузку на левый желудочек. Причем, чем больше ожирение, тем больше дополнительная гемодинамическая нагрузка и тем больше разрыв между потенциальными физиологическими возможностями миокарда и потребностями бесконтрольно увеличивающейся сосудистой сети жировой ткани организма. Нарастающее содержание жировой ткани в организме десинхронизирует физиологические взаимосвязи между сердцем и кровотоком периферических метаболически активных тканей. Координация их морфо-функциональных показателей в норме жестко детерминированная, посте-

пенно исчезает. Функциональный «оркестр» организма начинает фальшивить.

Механизмы гемодинамического воздействия ожирения на сердце не ограничены воздействием объема ее сосудистой сети. Специфические гормонально-метаболические последствия накопления этой ткани в организме существенно влияют на гемодинамические условия функционирования сердечно-сосудистой системы в условиях ожирения. Дополнительные изменения в сердце у больных с ожирением возникают при наличии у них сопутствующей артериальной гипертонии. Присоединение артериальной гипертонии (АГ) при ожирении происходит примерно у 60% больных.

Механизмы формирования АГ при ожирении связывают с развитием гормонально-метаболических отклонений, вызванных накоплением жировой ткани. Ключевую роль среди них играет развитие инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия, усиливая задержку натрия почками, способствует дальнейшему росту ОЦК. Под влиянием гиперинсулинемии повышается активность центральной симпатической нервной системы, активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Происходит подавление биологической активности и доступности натрий-уретического пептида. Непосредственно адипоциты жировой ткани освобождают большое количество биологически активных субстанций, участвующих в регуляции сосудистого тонуса. К ним относятся ангиотензиноген, ангиотензин II, интерлейкины, простагландины, эстрогены, инсулиноподобный фактор роста, фактор некроза опухолей-α, ингибитор активатора плазминогена-1, лептин. Синтезируемый в жировой ткани лептин стимулирует гиперсимпатикотонию, способствует повышению уровня АКТГ, кортизола и альдостерона.

При развитии артериальной гипертонии у больных с ожирением изменяется уровень периферического сосудистого сопротивления: оно становится пограничным или слегка повышенным. В результате у лиц с ожирением и артериальной гипертонией уровень системного сосудистого сопротивления выше, чем у нормотензивных лиц с ожирением, однако ниже, чем у больных с артериальной гипертонией, имеющих нормальную массу тела [5].

Даже небольшое повышение артериального давления у больных с ожирением вызывает выраженное нарастание массы левого желудочка сердца. В своих исследованиях мы обнаружили, что развитие «мягкой» артериальной гипертонии у больных с умеренным ожирением приводит к выраженным изменениям миокарда левого желудочка сердца [6]. Это выражается в достоверно более высокой массе миокарда левого желудочка, увеличенной толщине задней

стенки, межжелудочковой перегородки и величине индекса массы миокарда левого желудочка у больных с ожирением по сравнению с больными мягкой артериальной гипертонией, но без ожирения. Конечнo-систолический и конечнo-диастолический размеры ЛЖ у больных с ожирением при этом статистически достоверно превышают соответствующие показатели у больных без избыточного количества жировой ткани в организме (табл. 1) [6].

Повышенное артериальное давление увеличивает «постнагрузку» ЛЖ сердца. Наличие «постнагрузки» ведет к преимущественному нарастанию толщины стенок левого желудочка сердца и формированию концентрической гипертрофии левого желудочка. Уровень постнагрузки на сердце при ожирении определяется не только величиной артериального давления. Свой вклад в увеличение постнагрузки при ожирении вносят также повышение ригидности артериальных стенок, увеличивающее сопротивление аорты, и характерное для больных с ожирением нарастание вязкости крови из-за повышения гематокрита и уровня фибриногена плазмы (рис.2) [7].

Таким образом, для больных с ожирением и артериальной гипертонией характерно одновременное повышение как пред-, так и постнагрузки. При этом преднагрузка связана, в основном, с увеличением ОЦК, а постнагрузка — с факторами, повышающими сопротивление артериального кровотока.

Совместное существование ожирения и артериальной гипертонии оказывает больший негативный эффект на структуру и функцию левого желудочка, чем каждый из них в отдельности. У больных с АГ и ожирением объем полости ЛЖ меньше, а толщина стенки ЛЖ больше, чем у нормотензивных лиц с ожирением. В результате влияния обоих факторов формируется смешанная форма гипертрофии миокарда. Взаимовлияние ожирения и артериальной гипертензии на показатели сердечной гемодинамики и морфологии структуры сердца представлены на рис. 3 [5]. В целом классические гемодинамические факторы удовлетворительно объясняют причины и характер изменения морфологии и функции сердца при развитии ожирения.

С гемодинамических позиций все же недостаточно ясно, почему утолщение миокардиальных стенок левого желудочка развивается при ожирении более быстро и выражено, чем при изолированной артериальной гипертонии, почему при таком сочетании чаще формируется концентрический тип ГЛЖ с увеличением преимущественно толщины задней стенки и перегородки.

Одним из объяснений этого может быть тот факт, что толщина стенок левого желудочка сердца при ожирении нарастает не только в качестве целесообразного ответа на повышение артериального давле-

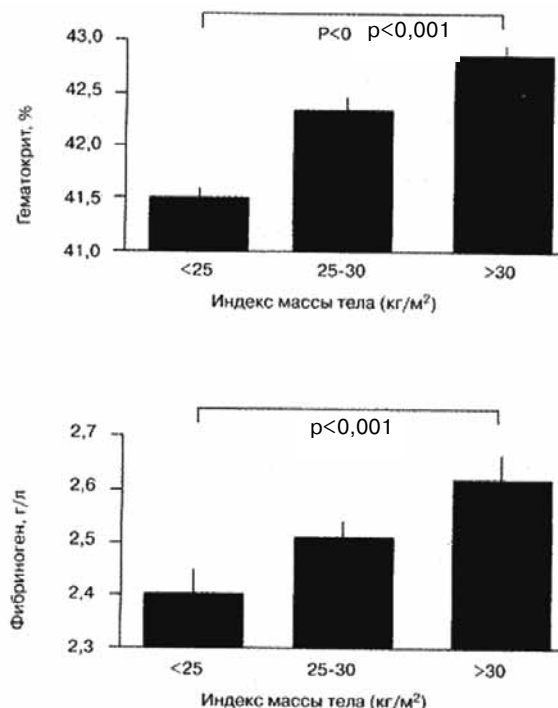


Рис. 2. Уровни гематокрита и фибриногена у 1670 лиц в зависимости от индекса массы тела в исследовании Augsburg MONIKA. Обе ключевые детерминанты вязкости крови повышаются при ожирении, что дополнительно увеличивает нагрузку давлением на сердце [7].

ния, но и как побочная тканевая реакция миокарда на гормонально-метаболические сдвиги, свойственные ожирению.

В 1933 г. Smith и Willius описали результаты микроскопического анатомического исследования сердца больного с массивным ожирением [8]. Ими было обнаружено увеличенное количество эпикардиального жира и наличие жировой инфильтрации миокарда. Было высказано предположение, что именно жировая инфильтрация является причиной нарушения функции сердца.

В 1965 году Amad с соавт. [9] при проведении патологоанатомического исследования сердца у 12 больных с выраженным ожирением описали наличие умеренно выраженной диффузной мышечной гипертрофии у 10 из обследованных и сильно выраженной гипертрофии миокарда — у 2-х из них. Выраженной инфильтрации миокарда жиром отмечено не было. Были выявлены небольшие скопления жировых клеток около коронарных артерий или в наружных слоях миокарда правого желудочка. Имелись признаки распространенного или очагового фиброза. Количество эпикардиального жира было увеличено только у 3-х из 12 обследованных лиц. Состояние эндокарда было практически нормальным во всех случаях. Крупные коронарные сосуды у 8 больных сохранялись нормальными и только у 3-х человек отмечалось небольшое утолщение интимы или гипертрофия ме-

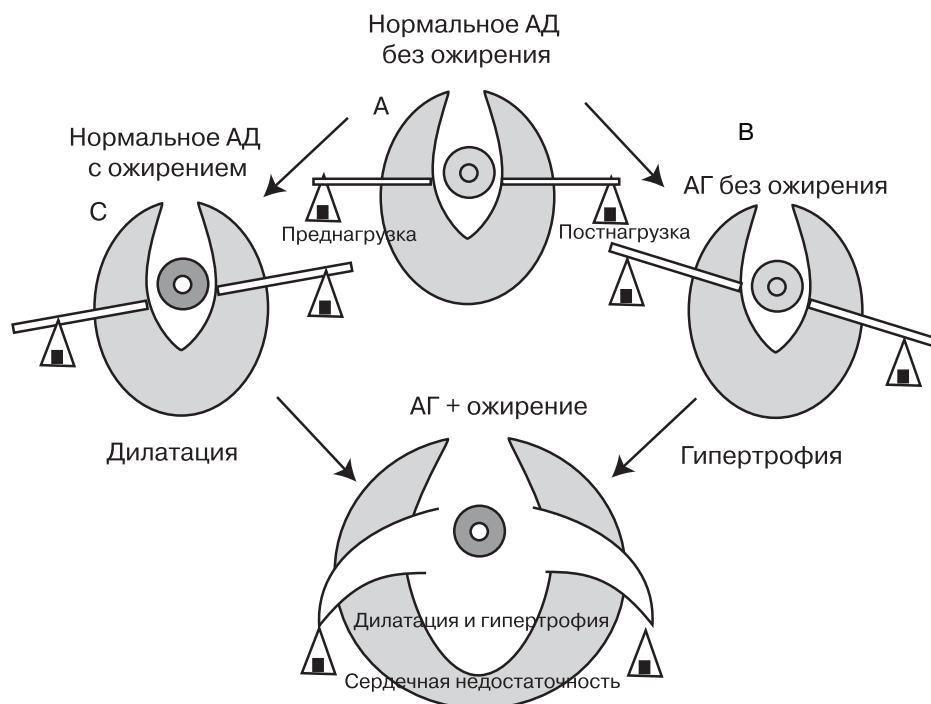


Рис. 3. Последовательность гемодинамических, структурных и функциональных нарушений сердца у больных с ожирением и артериальной гипертензией [5].

дии сосудистой стенки. Таким образом, изменения были связаны, в основном, с изменениями тканевой структуры миокарда, а не с жировой инфильтрацией стенки сердца.

В настоящее время известно, что гормонально-метаболические сдвиги, характерные для ожирения, могут напрямую воздействовать на структуру и массу миокарда. Так, масса миокарда может быть увеличена в связи с гипертрофией миокардиоцитов, вызванной непосредственным воздействием гиперинсулинемии или повышенным уровнем ангиотензина II. С другой стороны, рост массы сердца у больных с ожирением может быть связан с увеличением содержания в нем фиброзной ткани. Повышенный уровень ангиотензина II вызывает пролиферацию фибробластов и нарастание продукции коллагена, ведущих к выраженному фиброзу миокардиальной ткани. Нарастание процессов миокардиального фиброза происходит и под воздействием повышенных уровней кортизола и альдостерона. В результате усиливается жесткость левого желудочка, уменьшается его способность к расслаблению, возникает картина диастолической дисфункции. Развитие миокардиального фиброза закономерно приводит к обеднению микрососудистого циркуляторного русла коронарных артерий и снижению коронарного резерва миокарда. Последствия этого хорошо известны — постепенное снижение сократительной способности сердца, его ремоделирование и в последствии развитие недостаточности кровообращения. Вторичная соматотроп-

ная недостаточность, возникающая у больных с ожирением, также способствует снижению мышечной массы миокарда. Уменьшение количества мышечных волокон при ожирении возникает при накоплении в них триглицеридов. В экспериментальных и клинических исследованиях при ожирении было обнаружено, что депонирование триглицеридов внутри кардиомиоцитов ведет к керамидно-опосредованному апоптозу миофибрилл и, как следствие, увеличению депонирования фиброзной ткани в сердечной стенке. Увеличение концентрации триглицеридов в миофибриллах происходит под воздействием высоких концентраций свободных жирных кислот, поступающих в миокард из циркулирующей крови. В свою очередь, в кровь они поступают из висцеральной и подкожной жировой ткани. Известно, что при ожирении происходит постепенное увеличение размеров клеток жировой ткани, ведущее к изменению их свойств. В увеличивающихся адипоцитах подкожной жировой ткани нарастает не только интенсивность процессов липогенеза, но и интенсивность стимулированного липолиза. Повышенный уровень катехоламинов, глюкокортикоидов и вторичная соматотропная недостаточность, свойственные выраженному ожирению, резко усиливают липолиз. Поступление большого количества свободных жирных кислот в кардиомиоциты в условиях сниженного коронарного резерва и уменьшения окислительного потенциала миоцита ведет к накоплению триглицеридов. Как следствие — апоптоз миокардиоцитов и замещение

их фиброзной тканью. Из функционального «оркестра» сердца выпадает звучание отдельных инструментов, начинается какофония, хаос.

Значимость каждого из описанных механизмов в увеличении массы миокарда и изменении его геометрии при ожирении во многом недостаточно ясна. В своих исследованиях морфологии и геометрии миокарда у больных с ожирением мы обнаружили, что появление различных типов гипертрофии миокарда на фоне «мягкой» артериальной гипертензии возникали у тех лиц с ожирением, которым был свойственен клинико-лабораторный симптомокомплекс, отмечающийся у больных с соматотропной недостаточностью [6]. Изменения геометрии ЛЖ при МАГ у лиц с ожирением возникали в ситуации, которую характеризовало сочетание снижения инсулино-секреторной способности поджелудочной железы и увеличение почечной задержки выделения кальция с мочой (рис. 4).

Если соматотропная недостаточность действительно играет существенную роль в развитии ремоделирования сердца при ожирении и артериальной гипертензии, то встает вопрос о применении современных препаратов соматотропного гормона. Однако до этого далеко. Пока еще это только гипотеза.

В то же время, на сегодняшний день очевидно, что ожирение само по себе ведет к сложному и прогностически неблагоприятному поражению сердца. Многие исследователи считают, что ожирение представляет собой независимый фактор риска развития недостаточности кровообращения. Сердечная недостаточность является ведущей причиной смертности больных с резко выраженным ожирением. Впервые развитие недостаточности кровообращения у больных с ожирением, не страдающих другими заболеваниями сердца, описано в 1933 году [8]. Собственно ожирение является причиной сердечной недостаточности у 11% мужчин и 14% женщин в Соединённых Штатах Америки [10]. По данным Фремингемского исследования, увеличение ИМТ на каждый 1 кг/м² повышает риск сердечной недостаточности на 5% у мужчин и на 7% у женщин, независимо от других факторов риска [11].

В клинике сердечная недостаточность, вызванная наличием тяжелого ожирения, описывается в виде «кардиопатии ожирения». Этот синдром хронической сердечной недостаточности включает в себя все представленные ранее функциональные и структурные нарушения сердца. Кардиопатия ожирения наблюдается исключительно у лиц с ожирением тяжелой степени. При этом преобладают нарушения функции левого желудочка, а недостаточность правых отделов сердца возникает как результат повышенной циркуляции крови и недостаточности левого желудочка. В некоторых случаях определенный вклад в развитие

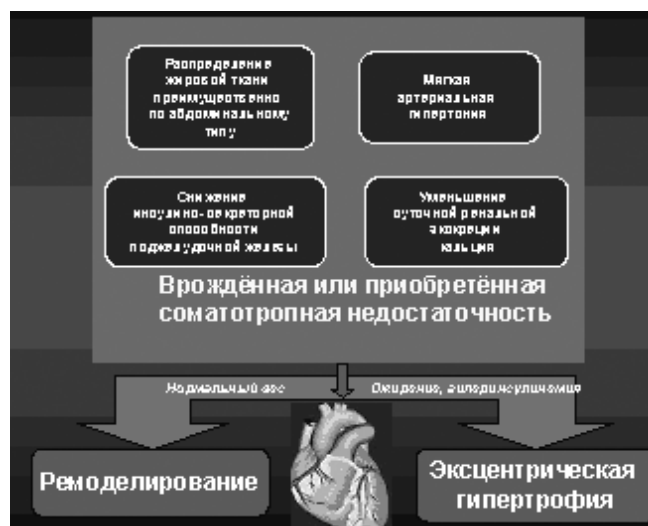


Рис. 4. Механизмы возникновения изменения геометрии левого желудочка у больных с ожирением на фоне «мягкой» артериальной гипертензии [6].

правожелудочковой недостаточности вносит легочная гипертензия, которая развивается в связи с гипоксией, вызванной синдромом ночного апноэ, и может сопровождаться альвеолярной гиповентиляцией. По мере накопления избыточной массы тела, постепенно развивается прогрессирующая одышка

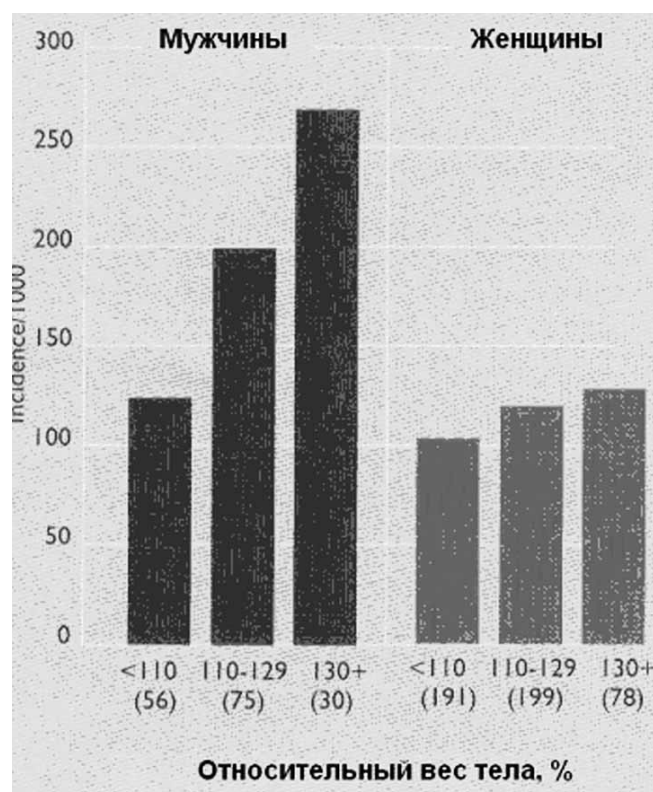


Рис. 5. Взаимосвязь увеличения веса после 25-летнего возраста с сердечно-сосудистым риском у мужчин и женщин в течение 26 лет наблюдения во Фремингемском исследовании [12].

при нагрузках, возникает ортопноэ и параксизмальная ночная одышка, появляются отеки нижних конечностей, может наблюдаться увеличение живота в объеме. На ранних стадиях заболевания эти симптомы обусловлены нарушением диастолической функции левого желудочка при сохраненной систолической функции. Однако, когда симптомы легочного и системного застоя приобретают постоянный характер, систолическая дисфункция левого желудочка становится клинически очевидной.

Несмотря на широкое распространение ожирения в современном обществе, практические врачи не часто встречаются с кардиопатией ожирения в чистом виде. С одной стороны, массивные формы ожирения относительно редки; с другой стороны, у больных с ожирением высок риск присоединения ишемической болезни сердца, которая течет в этих случаях особенно агрессивно и тяжело. Это связано с тем, что имеется сильнейшая взаимосвязь между ожирением и такими факторами риска ИБС, как гиперлипидемия, артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа. Такое сочетание ожирения с другими факторами рис-

ка сердечно-сосудистой смертности иногда заставляет врача сомневаться, является ли ожирение само по себе независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

В отношении ожирения данный вопрос может быть сформулирован следующим образом: «Действительно ли человек с большим содержанием жировой ткани в организме и не имеющий других факторов риска ССЗ, имеет более высокий риск умереть от ССЗ, чем человек, у которого в организме содержится меньше жировой ткани?»

В результате многофакторного анализа данных 26-летнего Фремингемского исследования, ответ однозначен: «Да». Ожирение является мощным и достоверным предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний как у мужчин, так и у женщин (рис. 5) [12].

Тем не менее, дискуссия о том, является ли ожирение независимым фактором риска ССЗ, носит чисто академический характер. Ожирение — это настолько мощный фактор риска ССЗ, что борьба с ним является наиболее важной целью в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. Gottdiener JS, Reda DJ, Materson BJ et al. Importance of obesity, race and age to the cardiac structural and functional effects of hypertension//J. Am. Coll. Card. 1994. -24. -1492-1498.
2. Prentice AM, Goldberg GR, Jabb SA et al. Physiological responses to slimming//Proc. Nutr. Soc.- 1991.- 50. -441-458.
3. Taylor CR, Weibel ER. Design of mammalian respiratory system and strategy// Resp. Physiol. 1981. -44. -p. 1-10.
4. Alpert N., Alexander J. The heart and lung in obesity. Armonk, NY: Future Publishing, 1998.
5. Messerli FH, Christie B, DeCarvalho JGR et al. Obesity and essential hypertension. Hemodynamics, intravascular volume, sodium excretion and plasma renin activity//Arch. Intern. Med. -1981.- 141. -81-85.
6. Александров Ан. А., Поддубская Е.А., Кухаренко С.С. и др. Геометрия левого желудочка, артериальная гипертензия и ожирение: поиск новых путей профилактики. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. -М. -МедиаСфера. -2003. -5. -с. 6-11.
7. Avellone G., Di Garbo V., Cordova R. et al. Coagulation, fibrinolysis and haemorheology in premenopausal obese women with different body fat distribution// Thromb. Res. 1994. -75. -p. 223-231.
8. Smith HL, Willis F. Adiposity of the heart// Arch. Int. Med. 1933. -52. -911.
9. Amad K., Brennan J., Alexander J. The Cardiac pathology of chronic Exogenous Obesity//Circulation. -1965.- 22.- 740-745.
10. Galinier M., Pathak A., Roncalli J. et al. Obesity and cardiac failure// Arch. Mal. Coeur. Vaiss., 2005 -Jan, 98 (1): p.39-45.
11. Kenchaiah S, Evans J., Levy D. et al. Obesity and the risk of heart failure// N. Engl. J. Med. 2002.- 347-305-313.
12. Hubert H.B., Feinleib M., McNamara P.M. et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease . A 26 year follow up of participants in the Framingham heart study// Circulation-1983.- 67.-p. 968-977.

Поступила 11/01-2006

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Белокриницкая Т.Е.¹, Филёв А.П.¹, Баркан В.С.²ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита¹; Читинский областной диагностический центр, г. Чита²

Резюме

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка влияния селективного бета1-адреноблокатора метопролола, клонидина и метилдопы на гемодинамические показатели матери и состояние фетоплацентарного комплекса. Обследовано 60 беременных с гипертонической болезнью II степени и 20 здоровых женщин, сопоставимых по возрасту и сроку гестации. Пациентки были разделены на 3 клинически равнозначные группы, первая из которых в качестве гипотензивного средства получала метопролол по 50 мг 2 раза в сутки (при стабилизации цифр АД переходили на поддерживающую дозу — 25 мг/сутки), вторая — клонидин в дозе 0,075 мг 2-3 раза в день, третья — метилдопу по 250 мг 2 раза в день. Эффективность лечения оценивали по данным эхокардиографии матери, доплерометрии плодово-плацентарных сосудов, кардиотокографии плода, результатам гистологического исследования плаценты.

При лечении артериальной гипертензии у беременных с гиперкинетическим типом центральной гемодинамики метопролол более эффективно, чем клонидин и метилдопа снижал величины артериального давления, нормализовал показатели центральной гемодинамики матери, восстанавливал кровоток в фетоплацентарной системе, повышал реактивность сердечно-сосудистой системы плода. Клинические эффекты клонидина отмечены у пациенток с гипокинетическим типом центральной гемодинамики, метилдопы — при эукинетическом типе кровообращения.

Гипотензивная терапия у беременных с гипертонической болезнью должна быть дифференцированной и зависеть от типа центральной гемодинамики.

Ключевые слова: гипотензивная терапия, беременность, центральная гемодинамика.

Проблема лечения артериальной гипертензии у беременных была и остается актуальной до настоящего времени, несмотря на широкий арсенал применяемых в современной клинической практике гипотензивных препаратов. Высокая медикосоциальная и экономическая значимость этого вопроса заключается еще и в том, что осложнения артериальной гипертензии, возникающие во время беременности, занимают важное место в структуре материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [4, 7]. По данным ВОЗ (1998), с артериальной гипертензией связано 20-33% случаев материнской смертности, при этом в развитых странах мира артериальная гипертензия обнаруживается примерно у 10% беременных женщин [9].

Одними из наиболее часто используемых препаратов для лекарственной терапии гипертонической болезни и симптоматической артериальной гипертензии являются метилдопа и клонидин, которые с хорошим клиническим эффектом на протяжении многих лет применяется при лечении артериальной гипертензии, в том числе у беременных [1, 9].

В последние годы с антигипертензивной целью с успехом стали применяться селективные бета-адреноблокаторы II поколения — метопролол и III поколения — небиволол [3]. Однако в доступной литера-

туре имеются лишь единичные работы об их использовании для коррекции артериального давления у беременных. Между тем, известно, что эти препараты не обладают тератогенным эффектом и не противопоказаны во II-III триместрах гестации.

Целью нашего исследования явилось проведение сравнительной оценки клинической эффективности лечения артериальной гипертензии у беременных препаратами метопролол, клонидин и метилдопа.

Материал и методы

Для реализации поставленной цели была проведена проспективная и ретроспективная оценка течения беременности и родов у 60 беременных с гипертонической болезнью II стадии, находившихся на лечении в кардиологическом отделении городской клинической больницы №1 г. Читы и в отделениях патологии беременных родильных объединений №1 и №2 г. Читы. Для сравнительной оценки показателей функциональных методов исследования было обследовано 20 практически здоровых беременных женщин на 32 неделе гестации. Возраст обследуемых составлял от 32 до 42 лет (в среднем — 36,5 лет). Средний срок беременности на начало лечения у женщин с артериальной гипертензией, включённых в обследование, составил 33,5±1,5 недели. Величина среднего артериаль-

ного давления (АД) до лечения составила 126,5±4,5 мм рт.ст., ЧСС — 75,5±3,5 ударов в минуту. У всех пациенток было получено информированное согласие на проведение обследования и лечения.

Все женщины с гипертонической болезнью были разделены на 3 клинически равнозначные группы, первая из которых в качестве гипотензивного средства получала метопролол по 50 мг 2 раза в сутки (при стабилизации величин АД переходили на поддерживающую дозу — 25 мг/сутки), вторая — клонидин в дозе 0,075 мг 2-3 раза в день, третья — метилдопу по 250 мг 2 раза в день.

До начала лечения всем пациенткам было выполнено эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование на ультразвуковом сканере «Секвойя-512» фирмы Акусон (США) и комбинированное суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) и АД с помощью комплекса «Кардиотехника 4000АД» фирмы Инкарт г. Санкт-Петербург.

При ЭхоКГ оценивались фракция выброса (ФВ), систолическое укорочение (СУ), ударный (УО) и минутный (МО) объёмы, ударный (УИ) и систолический (СИ) индексы, скорость циркулярного укорочения волокон миокарда (Vcf), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) и на основании анализа этих показателей устанавливался тип центральной гемодинамики. При суточном мониторировании ЭКГ оценивали особенности суточного профиля АД (dippers, non-dippers, night-peakers), средние показатели САД, ДАД и СрАД днем и ночью, СНС САД и ДАД, среднюю ЧСС днем и ночью, циркадный индекс (ЦИ), показатели спектрального (VLF, LF, HF) анализа вариабельности сердечного ритма.

Для оценки состояния плода и диагностики фетоплацентарной недостаточности производили ультразвуковое исследование с фетометрией на аппарате ACUSON Computed Sonography 128/xp (USA) конвексным (3,5 МГц) и трансвагинальным (7,5 МГц) датчиками, работающими в реальном масштабе времени. Ультразвуковую доплерометрию с определением систолодиастолического отношения (СДО) выполняли на этом же аппарате конвексным датчиком [2].

Оценка реактивности сердечно-сосудистой системы плода проводилась при записи кардиотокограмм на аппарате Sonicard Team Fetal Monitor Oxford Instrument (Great Britan). При расшифровке записи КТГ пользовались шкалой оценки реактивности сердечно-сосудистой системы плода, предложенной W. Fischer (1973), где 8 и более баллов — реактивность сердечно-сосудистой системы плода в пределах нормы; 6-7 баллов — легкое нарушение реактивности; 4-5 баллов — выраженное нарушение; 3 и менее баллов — терминальное состояние плода.

Через 3 недели от начала гипотензивной терапии проводили повторное эхокардиографическое исследование, контрольное суточное мониторирование АД и оценку состояния фетоплацентарного комплекса. В течение всего периода приема препаратов осуществляли динамическое клинико-лабораторное обследование беременных в соответствии с существующими отраслевыми стандартами [6].

После родоразрешения пациенток оценивали состояние плода по шкале В.Апгар (1957) и выполняли гистологическое исследование плацент (специализированная лаборатория эмбриофетопатологии и плацентологии областного патологоанатомического бюро г. Читы).

Статистическая обработка полученных данных выполнена при помощи программного обеспечения Microsoft Office 2003 Professional for Windows XP на компьютере Intel Pentium 4. При проведении вариационного анализа использовали критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В зависимости от типа центральной гемодинамики пациентки с повышенным АД распределились следующим образом: гиперкинетический тип ЦГД — 36 человек (60%), эукинетический тип ЦГД — 15 (25%), гипокинетический тип ЦГД — 9 (15%).

Для гиперкинетического типа ЦГД были характерны повышенные цифры фракции выброса (ФВ), систолического укорочения (СУ), времени систолического укорочения волокон миокарда (Vcf), ударного объема (УО), минутного объема (МО), ударного индекса (УИ) и систолического индекса (СИ), показатели общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) значительно снижены. При эукинетическом типе ФВ, СУ, Vcf, УО, МО, УИ и СИ соответствовали средним величинам и практически не отличались от показателей здоровых беременных, ОПСС было повышено. При гипокинетическом типе — показатели ФВ, СУ соответствовали нижней границе нормы; показатели насосной функции левого желудочка (УО, МО, УИ и СИ) были снижены, ОПСС — несколько повышено (табл. 1).

У всех пациенток с артериальной гипертензией при исследовании вариабельности ритма сердца общая мощность спектра (tP) была снижена, частота VLF высокой и достигала 68-71%, соотношение волн LF и HF свидетельствовали о выраженной симпатикотонии и угнетении парасимпатического влияния.

Сравнительный анализ показал, что более быстро величины АД нормализовались в группе женщин, получавших метопролол, при этом гипотензивный эффект применения селективного бета-блокатора был более стойкий, чем при использовании клонидина и

Таблица 1

**Основные показатели гемодинамики у беременных с гипертонической болезнью
на фоне лечения метопрололом ($M \pm m$)**

Показатели	Здоровые беременные (n=20)	Беременные с гипертонической болезнью					
		Типы гемодинамики					
		Гипокинетический (n=3)		Гиперкинетический (n=12)		Эукинетический (n=5)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ФВ, %	70,7 $\pm$ 2,5	62,4 $\pm$ 1,9*	63,7 $\pm$ 1,6	83,3 $\pm$ 3,1*	73,4 $\pm$ 3,3**	68,5 $\pm$ 3,1	65,8 $\pm$ 3,4
СУ, %	40,7 $\pm$ 2,1	31,9 $\pm$ 2,6*	34,9 $\pm$ 2,3	52,3 $\pm$ 2,5*	41,9 $\pm$ 1,8**	37,9 $\pm$ 2,8	38,5 $\pm$ 2,2
УО, мл	71,7 $\pm$ 2,2	58,2 $\pm$ 3,9*	60,5 $\pm$ 2,5	104,2 $\pm$ 5,3*	78,8 $\pm$ 2,6**	73,4 $\pm$ 3,7	72,3 $\pm$ 2,9
МО, л/мин	5,8 $\pm$ 1,1	4,4 $\pm$ 0,9*	4,5 $\pm$ 0,6	10,1 $\pm$ 0,9*	6,4 $\pm$ 1,1**	6,7 $\pm$ 0,7	6,2 $\pm$ 0,5
УИ	41,3 $\pm$ 2,8	27,6 $\pm$ 2,3*	32,6 $\pm$ 2,4	56,1 $\pm$ 3,5*	43,6 $\pm$ 2,1**	43,5 $\pm$ 1,9	42,7 $\pm$ 1,9
СИ	3,5 $\pm$ 0,4	2,1 $\pm$ 0,19*	2,9 $\pm$ 0,4	5,5 $\pm$ 0,3*	3,6 $\pm$ 0,4**	3,6 $\pm$ 0,7	3,5 $\pm$ 0,6
Vcf	1,47 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,3*	1,3 $\pm$ 0,1	2,4 $\pm$ 0,4*	1,5 $\pm$ 0,3**	1,3 $\pm$ 0,2	1,4 $\pm$ 0,2
ОПСС	920,8 $\pm$ 58,5	1234,6 $\pm$ 85,9*	992,6 $\pm$ 89,3	643,2 $\pm$ 36,8*	853,6 $\pm$ 94**	1118,6 $\pm$ 52,1*	1109,5 $\pm$ 65,8

Примечание: * - различия достоверны по сравнению со здоровыми беременными ($p < 0,05$); ** - различия достоверны по сравнению с данными до лечения ($p < 0,05$).

Таблица 2

**Основные показатели гемодинамики у беременных
с гипертонической болезнью на фоне лечения клонидином ($M \pm m$)**

Показатели	Здоровые беременные (n=20)	Беременные с гипертонической болезнью					
		Типы гемодинамики					
		Гипокинетический (n=3)		Гиперкинетический (n=12)		Эукинетический (n=5)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ФВ, %	70,7 $\pm$ 2,5	62,4 $\pm$ 1,9	67,3 $\pm$ 1,2*	83,3 $\pm$ 3,1	78,6 $\pm$ 2,6	68,5 $\pm$ 3,1	69,8 $\pm$ 2,8
СУ, %	40,7 $\pm$ 2,1	31,9 $\pm$ 2,6	35,9 $\pm$ 2,2	52,3 $\pm$ 2,5	48,6 $\pm$ 2,5	37,9 $\pm$ 2,8	37,8 $\pm$ 1,9
УО, мл	71,7 $\pm$ 2,2	58,2 $\pm$ 3,9	68,4 $\pm$ 2,4*	104,2 $\pm$ 5,3	88,6 $\pm$ 3,4*	73,4 $\pm$ 3,7	70,5 $\pm$ 2,6
МО, л/мин	5,8 $\pm$ 1,1	4,4 $\pm$ 0,9	5,4 $\pm$ 0,8*	10,1 $\pm$ 0,9	8,7 $\pm$ 1,3	6,7 $\pm$ 0,7	6,4 $\pm$ 0,6
УИ	41,3 $\pm$ 2,8	27,6 $\pm$ 2,3	37,8 $\pm$ 2,2*	56,1 $\pm$ 3,5	53,4 $\pm$ 2,2	43,5 $\pm$ 1,9	42,6 $\pm$ 2,4
СИ	3,5 $\pm$ 0,4	2,1 $\pm$ 0,19	3,3 $\pm$ 0,3*	5,5 $\pm$ 0,3	4,6 $\pm$ 0,18*	3,6 $\pm$ 0,7	3,5 $\pm$ 0,4
Vcf	1,47 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,3	1,3 $\pm$ 0,1	2,4 $\pm$ 0,4	1,8 $\pm$ 0,2	1,3 $\pm$ 0,2	1,4 $\pm$ 0,2
ОПСС	920,8 $\pm$ 58,5	1234,6 $\pm$ 85,9	967,5 $\pm$ 64,6*	643,2 $\pm$ 36,8	718,5 $\pm$ 49,5	1118,6 $\pm$ 52,1*	908,8 $\pm$ 60,6

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с данными до лечения ($p < 0,05$).

метилдопы. Через неделю от начала лечения показатель САД составил $103,3 \pm 2,3$ мм рт. ст., у беременных, принимающих метопролол, $113,5 \pm 2,5$ мм рт. ст. — при лечении клонидином и $105,5 \pm 2,5$ мм рт. ст. — при использовании метилдопы.

При повторном суточном мониторингировании величин артериального давления, ЭхоКГ и ЭКГ была выявлена неоднозначная направленность действия препаратов. У пациенток на фоне терапии метопрололом отмечена нормализация параметров эхокардиограммы, величин артериального давления, а при контрольном исследовании вариабельности ритма сердца — увеличение общей мощности спектра и уменьшение величины соотношения nLF/nHF. Следует особо отметить, что при лечении метопрололом беременных с артериальной гипертензией и гиперкинетическим типом центральной гемодинамики отмечался переход в эукинетический тип кровообращения и снижение величин общего периферического сопротивления сосудов (табл. 1). Наиболее значимые позитивные отличия в эхокардиографических параметрах

при использовании клонидина были выявлены при гипокинетическом типе кровообращения: СИ и УИ увеличивались, а ОПСС — понижалось (табл. 2). Метилдопа, согласно полученным нами данным, оказал влияние только в группе женщин с эукинетическим типом ЦГД: величины среднего артериального давления и ОПСС снизились без изменения показателей сердечного выброса и объема (табл. 3).

При функциональной оценке состояния фетоплацентарного комплекса у беременных, леченных метопрололом, субкомпенсированная форма плацентарной недостаточности встречалась реже, чем при применении клонидина (в 2 раза) и метилдопы (в 1,6 раз) (соответственно у 7, 14 и 11 человек). Клиническими проявлениями плацентарной недостаточности у пациенток 1-й группы была хроническая внутриутробная гипоксия плода (оценка кардиотокограммы 6-7 баллов, дыхательные движения плода при ультразвуковом исследовании). Проявления хронической плацентарной недостаточности во 2-й клинической группе были более разнообразны: у 9

Таблица 3

**Основные показатели гемодинамики у беременных
с гипертонической болезнью на фоне лечения метилдопой (M±m)**

Показатели	Здоровые беременные (n=20)	Беременные с гипертонической болезнью					
		Типы гемодинамики					
		Гипокинетический (n=3)		Гиперкинетический (n=12)		Эукинетический (n=5)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ФВ, %	70,7±2,5	62,4±1,9	64,6±1,4	83,3±3,1	76,6±2,8	68,5±3,1	69,8±2,8
СУ, %	40,7±2,1	31,9±2,6	33,5±2,5	52,3±2,5	51,8±3,2	37,9±2,8	37,8±1,9
УО, мл	71,7±2,2	58,2±3,9	60,2±2,8	104,2±5,3	91,6±4,2*	73,4±3,7	70,5±2,6
МО, л/мин	5,8±1,1	4,4±0,9	4,8±0,9	10,1±0,9	8,2±1,1	6,7±0,7	6,4±0,6
УИ	41,3±2,8	27,6±2,3	29,6±2,1	56,1±3,5	49,5±2,6	43,5±1,9	42,6±2,4
СИ	3,5±0,4	2,1±0,19	2,2±0,2	5,5±0,3	5,1±0,2	3,6±0,7	3,5±0,4
Vcf	1,47±0,1	1,2±0,3	1,3±0,1	2,4±0,4	1,9±0,3	1,3±0,2	1,4±0,2
ОПСС	920,8±58,5	1234,6±85,9	1119,8±89,4	643,2±36,8	785,9±96	1118,6±52,1	869,4±64,5*

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с данными до лечения ($p < 0,05$).

женщин — хроническая внутриутробная гипоксия плода; у 3-х — асимметричная форма задержки развития плода I степени; у 2 пациенток было выявлено сочетание внутриутробной гипоксии и асимметричной формы задержки развития плода I-II степени. В 3-й группе беременных в 8 случаях была хроническая внутриутробная гипоксия плода; в 2-х — сочетание внутриутробной гипоксии и асимметричной формы задержки развития плода I степени; в 1-м — асимметричная форма задержки развития плода I степени.

При оценке пуповинно-плацентарного кровотока нормативным доплерометрическим показателем СДО для срока беременности 32-34 недель считали 2,52, для 35-37 недель — 2,4 [8]. Исходные величины СДО в артериях пуповины у беременных с гипертонической болезнью составили $2,9 \pm 0,9$, что свидетельствовало о выраженном нарушении плацентарно-

плодового кровотока. На фоне нормализации величин артериального давления при приеме метопролола у обследуемых пациенток при повторном обследовании в 35-36 недель гестации регистрировалось снижение СДО до $2,5 \pm 0,19$ ($p < 0,05$). У беременных, получавших клонидин и метилдопу, величины СДО не имели достоверных отличий от исходных показателей и составили соответственно $2,7 \pm 0,09$ ($p > 0,05$) и $2,6 \pm 0,11$ ($p > 0,05$) (рис. 1).

Стабилизация артериального давления на величинах относительной нормотонии у беременных 1-й клинической группы и нормализация кровотока в системе «мать-плацента-плод» закономерно приводили к значительному улучшению реактивности сердечно-сосудистой системы их плодов. Средняя суммарная оценка параметров кардиотокограмм у беременных, получавших метопролол, составила $7,4 \pm 0,3$ балла против $5,2 \pm 0,2$ баллов до лечения ($p < 0,05$), на

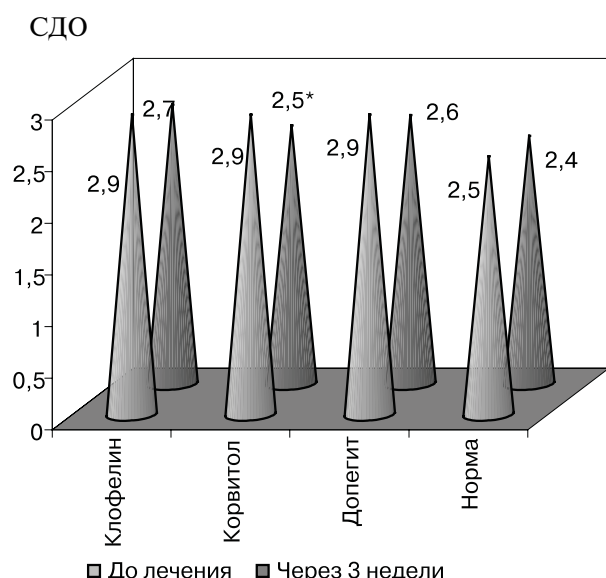


Рис. 1. Влияние гипотензивных препаратов на величину систолиадиастического отношения в артериях пуповины.

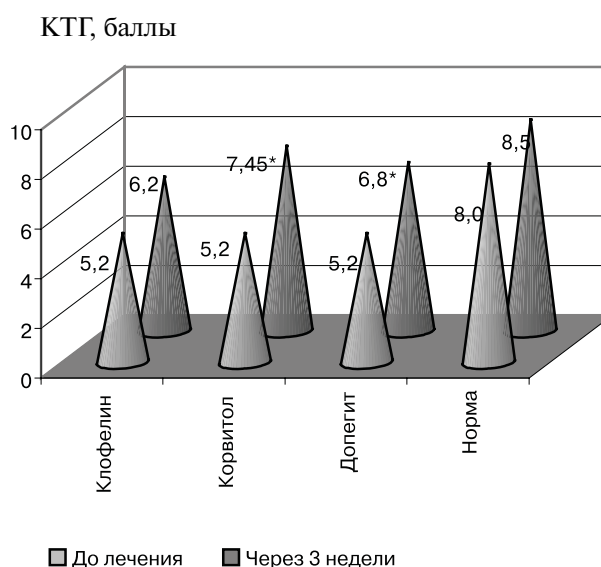


Рис. 2. Влияние гипотензивных препаратов на параметры кардиотокограммы плода.

фоне лечения клонидином — $6,2 \pm 0,3$ балла ($p < 0,05$), метилдопой — $6,8 \pm 0,2$ балла ($p < 0,05$) (рис.2).

Нормализация гемодинамических показателей и относительно удовлетворительное состояние фетоплацентарного комплекса у пациенток 1-й и 3-й групп привели к тому, что средние сроки родоразрешения составили при использовании метопролола — $37,6 \pm 0,5$ недель, метилдопы — $37,3 \pm 0,6$ недель против $35,8 \pm 0,7$ недель у женщин, получавших клонидин ($p < 0,05$).

Средняя масса и длина плодов в 1-й группе беременных были 2976 ± 265 г и $49,4 \pm 1,7$ см, во 2-й — 2505 ± 156 г и $43,5 \pm 1,5$ см, в 3-й — 2668 ± 215 г и $46,7 \pm 1,8$ см соответственно. Средняя оценка детей по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составила $7,4 \pm 0,4$ баллов у матерей 1-й клинической группы, $5,8 \pm 0,3$ балла — во 2-й и $6,8 \pm 0,3$ балла — в 3-й клинической группе ($p < 0,05$).

Гистологические исследования плацент выявили, что у всех пациенток 1-й группы имела место относительная хроническая плацентарная недостаточность, морфологическими признаками которой были: стаз большого числа материнских эритроцитов, наличие групп тесно сближенных ворсин со спавшимися плодными капиллярами (компенсированный ангиоматоз терминальных ворсин), сужением межворсинчатого пространства, содержащего единичные материнские эритроциты (так называемые нефункциональные зоны) на фоне умеренно выраженных компенсаторно-приспособительных процессов (некоторое увеличение массы плаценты, увеличение количества терминальных ворсин малого калибра и синцитиальных узелков) [5]. Дистрофических изменений плацент в этой клинической группе зарегистрировано не было.

Литература

1. Абрамченко В.В., Геворкян Т.В., Клофелин в комплексной терапии гестоза в родах // Рос. Мед. Журн.-2001.- №3.- С.29-31.
2. Агеева М.И. Допплерометрические исследования в акушерской практике // М.: Издательский дом Видар-М, 2000. — 112 с.
3. Белоусов Ю.Б. Бета-адреноблокаторы: современные аспекты применения в кардиологии // Кардиология.-1998.-№2.-С.84-96.
4. Бурдули Г.М., Фролова О.Г. Репродуктивные потери в акушерстве // М.: Трида-Х, 1997. — 188с.
5. Милованов А.П. Патология системы «мать-плацента-плод»: Руководство для врачей// М.:»Медицина», 1999.- 448 с.
6. Кулаков В.И., Серов В.Н., Барашнев Ю.И. и др. Отраслевые стандарты объемов обследования и лечения в акушерстве, гинекологии и неонатологии // М.: Трида-Х, 1999. — 246с.
7. Савельева Г.М., Курцер М.А., Шалина Р.И. Роль интранатальной охраны плода в улучшении перинатальных исходов // Акуш. и гин.- 2001.- №4.- С.3-8.
8. Стрижаков А.Н., Баев О.Р., Черкезова Э.И. Новые подходы к оценке плодового кровотока при физиологической беременности //Акуш. и гин.-2002.- №5.- С.11-15.
9. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных // М.: Трида-Х, 1999.- 816 с.

У 5 женщин, получавших клонидин, и у 3 — метилдопу, и родивших детей с задержкой внутриутробного развития, обнаружены очаговые инволютивно-дистрофические изменения стромы и эпителия ворсин с отложением фибриноида в интервилллезном пространстве с известковой инкрустацией, наличием очаговых псевдоинфарктов, вследствие нарушения кровообращения в интервилллезном пространстве; фокальный некроз синцитиотрофобласта; стаз большого числа материнских эритроцитов. Отмечено большое количество незрелых ворсин, а также тромбоз межворсинчатого пространства, который является признаком выраженного нарушения кровообращения в плаценте [5].

Выводы

1. Перед назначением гипотензивных препаратов беременным с артериальной гипертензией следует определять тип центральной гемодинамики.

2. При выборе препаратов для гипотензивной терапии беременным с артериальной гипертензией следует придерживаться дифференцированного подхода и учитывать преимущества селективного бета1-адреноблокатора метопролола при гиперкинетическом типе центральной гемодинамики, клонидина — при гипокинетическом, метилдопы — при эукинетическом типе кровообращения.

3. Селективный бета-адреноблокатор метопролол, в отличие от бета-блокаторов атенолола и пропранолола, не вызывает нарушений маточно-плацентарной перфузии и, следовательно, не оказывает отрицательного действия на фетоплацентарный комплекс, что подтверждается данными ультразвуковой доплерометрии плацентарно-плодового кровотока, кардиотокографии и результатами гистологического исследования плацент.

Abstract

The aim of the study was to compare effects of selective beta-1-adrenoblocker metoprolol (corvitol), clophelin (clonidine) and dopegyl (methyldopa) on mother's hemodynamics and feto-placental complex state. In total, 60 pregnant women with Stage II essential arterial hypertension (AH), and 20 healthy pregnant women of similar age and gestation duration, were examined. The patients were divided into three clinical groups: Group I received metoprolol (50 mg twice per day; after blood pressure (BP) stabilization — 25 mg/d), Group II - clophelin (0,075 mg 2-3 times per day), Group III — dopegyl (250 mg twice per day). Treatment effectiveness was assessed by mother's echocardiography, feto-placental vessel dopplerometry, fetal cardiotocography, placental histology. In hypertensive women with hyperkinetic hemodynamics, metoprolol more effectively, than clophelin and dopegyl, reduced BP, normalized mother's central hemodynamics, restored feto-placental blood flow, and increased fetal cardiovascular system reactivity. Clophelin was clinically effective in patients with hypokinetic central hemodynamics, dopegyl — in women with eukinetic hemodynamics. Antihypertensive therapy in pregnant women with essential AH should be differential, according to central hemodynamics type.

Keywords: Antihypertensive therapy, pregnancy, central hemodynamics.

Поступила 23/06-2005

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

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

Справочник MEDI.RU распространяется среди врачей бесплатно и свободно!

Справочник MEDI.RU можно получить:

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

Чтобы бесплатно получить MEDI.RU CD, направьте нам запрос

по электронной почте cd@medi.ru

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

по телефону / факсу (478) 303-3400 (из Москвы — бесплатно)

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

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

Запрос может содержать список лиц _____

Вам будет предоставлено соответствующее количество MEDI.RU CD.

РОЛЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ, АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И РЕОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В РАЗВИТИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Закирова А.Н., Закирова Н.Э.

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

Резюме

У 126 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) проведено комплексное исследование показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты, реологических свойств крови, изучена их взаимосвязь и проанализированы взаимоотношения с клинико-гемодинамическими параметрами. При корреляционном анализе у больных ИБС выявлены взаимосвязи между показателями ПОЛ и уровнем антиоксидантных ферментов и антиоксидантов «антирадикального потенциала» плазмы. Установлены зависимости между параметрами ПОЛ и показателями функциональной активности эритроцитов и тромбоцитов. Показана регулирующая роль антиоксидантной системы (АОС) в метаболизме липоперекисей и «перекисном» повреждении клеток крови при ИБС. Выявлены взаимосвязи между показателями ПОЛ, АОС и гемореологии, установлены их взаимоотношения с клинико-гемодинамическими параметрами, подтверждающие патогенетическую роль нарушений этих систем в развитии ИБС.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, реология крови, ишемическая болезнь сердца.

В настоящее время накоплены экспериментальные и клинические данные, указывающие на существенную роль активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при ишемии и реперфузии миокарда. [1, 2, 9, 12], регуляцию которых осуществляет система антиоксидантной защиты с участием антиоксидантных ферментов (АОФ) и антиоксидантов «антирадикального потенциала» плазмы [3, 5].

Важное значение в развитии ишемической болезни сердца (ИБС) придается и реологическим нарушениям, в которых особое внимание уделяется эритроцитам и тромбоцитам [6, 7]. Однако причины изменений физико-химических свойств их мембран окончательно не выяснены.

В работах Люсова В.А. показано значение гиперхолестеринемии в повреждении структурно-функционального состояния эритроцитов и тромбоцитов при ИБС [6,7]. В то же время экспериментально выявлено, что в механизме мембранных повреждений при коронарном атеросклерозе определенная роль принадлежит и продуктам окисления холестерина [3].

Между тем, влияние липоперекисей на структурно-функциональное состояние эритроцитов и тромбоцитов в процессе становления и прогрессирования ИБС в настоящее время не установлено.

Целью исследования явилась оценка взаимосвязи реологических нарушений с показателями ПОЛ и антиоксидантной системы (АОС) у больных ИБС, анализ их взаимоотношений с клинико-гемодинамическими параметрами для определения вклада сопряженных изменений этих систем в формирование клинического течения заболевания.

Материал и методы

В основу работы положены результаты комплексного обследования 126 мужчин, больных ИБС, в возрасте от 40 до 60 лет, из них у 61 пациента диагностирована стенокардия напряжения III-IV ФК, а у 64 - прогрессирующая стенокардия. Для верификации ИБС и оценки тяжести стенокардии проведены велоэргометрия, холтеровское мониторирование ЭКГ и эхокардиография. Больные с заболеваниями печени, почек, легких, крови, эндокринной патологией и высокой артериальной гипертонией в исследование не включались. Для характеристики процессов ПОЛ в плазме и эритроцитах анализировали уровень первичных и вторичных продуктов ПОЛ, оценивали активность АОФ глутатионпероксидазы (ГП) и супероксиддисмутазы (СОД), как описано ранее [1, 2]. Концентрацию церулоплазмينا (ЦП) исследовали по реакции окисления парафенилдиамина [8]. Об активности антиоксидантов (АО) «антирадикального потенциала плазмы» судили по содержанию витамина Е в гексановых экстрактах и уровню общей антирадикальной активности (АРА) [5].

Деформируемость эритроцитов определяли по времени фильтрации 50% суспензии эритроцитов через мелкопористые фильтры. Спонтанную агрегацию эритроцитов анализировали по коэффициенту их агрегации [4]. Электрофоретическую подвижность (ЭФП) эритроцитов измеряли на цитоферометре «Пармаквант» (Германия). Индуцированную агрегацию эритроцитов и тромбоцитов изучали по приводимым методам [6, 7].

При статистической обработке использовали компьютерные программы Excel 7. Количественные

Таблица 1

**Коэффициенты корреляции (r) показателей реологических свойств
крови с параметрами ПОЛ и АОС у больных ИБС**

Показатель	Деформиру- емость эритро- цитов	ЭФП эритро- цитов	Коэффициент агрегации эритроцитов	Индукцированная агрегация	
				эритроцитов	тромбоцитов
Первичные продукты ПОЛ	+0,32*	-0,21	-0,27*	+0,32*	+0,31*
Вторичные продукты ПОЛ	+0,66*	-0,45*	-0,64*	+0,79*	+0,63*
Глутатионпе-роксидаза	-0,53*	+0,37*	+0,44*	-0,51*	-0,39*
Суперокси-ддисмутаза	-0,6*	+0,46*	+0,52*	-0,6*	-0,45*
Витамин Е	-0,31*	+0,10	+0,52*	-0,46*	-0,45*
Общая АРА	-0,27	+0,11	+0,23	-0,31*	-0,25

Примечание: * - различия достоверны ($p < 0,05$).

переменные представлены в виде $M \pm m$. Для сравнения количественных переменных применены модель дисперсионного анализа, критерий Ньюмана-Кейлса. Для количественных данных применялся критерий χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Изучение характера корреляционной связи у больных ИБС между показателями ПОЛ и АОС позволило установить зависимость между активностью ферментов ГП, СОД и уровнем первичных продуктов ПОЛ в эритроцитах

($r = -0,45$; $r = 0,5$; $p < 0,01$). Выявленная взаимосвязь обнаружена между концентрацией АОФ и содержанием вторичных продуктов ПОЛ в эритроцитах ($r = -0,56$; $r = -0,68$; $p < 0,01$).

Корреляция между активностью ЦП и уровнем ацилгидроперекисей была слабой ($r = -0,1$; $p < 0,05$), а между концентрацией ЦП и уровнем вторичных продуктов ПОЛ выявлена отрицательная взаимосвязь ($r = -0,62$; $p < 0,01$). Сравнительный корреляционный анализ определил значимую зависимость между содержанием вторичных продуктов ПОЛ и концентрацией витамина Е ($r = -0,54$; $p < 0,01$), тогда как взаимосвязь этого АО с уровнем первичных продуктов ПОЛ была умеренной ($r = -0,34$; $p < 0,02$). Концентрация общей АРА плазмы у больных ИБС коррелировала с параметрами вторичных продуктов ПОЛ ($r = -0,45$; $p < 0,01$), а с уровнем первичных продуктов ПОЛ достоверной связи не выявлено ($r = -0,26$; $p < 0,1$).

Сравнительный корреляционный анализ, проведенный у больных ИБС для определения взаимосвязи показателей реологии с параметрами ПОЛ и АОС, показал, что между временем фильтрации эритроцитов и содержанием в них вторичных продуктов ПОЛ имеется тесная зависимость, а его связь с уровнем первичных продуктов ПОЛ была умеренной (табл. 1). Обратные зависимости выявлены между деформируемостью эритроцитов и активностью ферментов ГП и СОД. При корреляционном анализе у больных ИБС обнару-

жена зависимость между ЭФП эритроцитов и концентрацией в них вторичных продуктов ПОЛ, активностью СОД и ГП. Выявленные связи установлены между коэффициентом агрегации эритроцитов и уровнем в них вторичных продуктов ПОЛ, а также активностью СОД и б-токоферола. Тесная прямая зависимость обнаружена между степенью индуцированной агрегации эритроцитов и содержанием в них вторичных продуктов ПОЛ. Обратные связи определены между агрегацией эритроцитов и активностью СОД и ГП. При корреляционном анализе у больных ИБС выявлены зависимости между степенью агрегации тромбоцитов и концентрацией в них вторичных продуктов ПОЛ, уровнем СОД и витамина Е.

Кроме того, нами показано и существование выявленных зависимостей между величинами ПОЛ, АОС, реологии и клинико-гемодинамическими параметрами: частотой ангинозных приступов, показателями велоэргометрии и эхокардиографии, отражающими степень ишемии и сократимости миокарда у этих пациентов (табл.2).

Обсуждение

Результаты исследования указывают на существование обратной взаимосвязи между активностью АОС и содержанием продуктов ПОЛ, что свидетельствует о регулирующей роли АОФ и АО «антирадикального потенциала» плазмы в метаболизме липоперекисей при ИБС. Основная роль в формировании антиоксидантного ответа при ИБС принадлежит защитным ферментам ГП и СОД. При низкой активности ферментативной АОС у больных ИБС защиту миокарда от повреждающего действия продуктов ПОЛ, по-видимому, обеспечивают ЦП и АО «антирадикального потенциала» плазмы. Однако расход и этих перехватчиков свободных радикалов может привести к обеднению общего фонда АО, и в организме больных ИБС создаются необходимые условия для неконтролируемой интенсификации процессов ПОЛ и реализации вазоактивного и кардиотропного действия липоперекисей на миокард, способствующие прогрессированию ИБС.

Таблица 2

**Коэффициенты корреляции (г) клинико-гемодинамических показателей
с параметрами ПОЛ, АОС и реологии крови у больных ИБС**

Показатель	Частота ангинозных приступов	Велозергометрия		Эхокардиография
		Пороговая мощность нагрузки	Объем выполн. работы	Фракция выброса
Первичные продукты ПОЛ	+0,64*	-0,53*	-0,43*	-0,48*
Глутатионпероксид-сидаса	-0,71*	+0,62*	+0,77*	+0,63*
Супероксиддис-мутаза	-1,72*	+0,48*	+0,22	+0,38*
Витамин Е	-0,44*	+0,48*	+0,53*	+0,41*
Общая АРА	-0,37*	+0,46*	+0,46*	+0,45*
Деформируемость эритроцитов	+0,4*	-0,16	-0,18	-0,41*
ЭФП эритроцитов	-0,75*	+0,57*	+0,21	+0,46*
Индукцированная агрегация эритроцитов	+0,6*	-0,19	-0,59*	-0,28

Примечание: * - различия достоверны ($p < 0,05$).

Нами установлена взаимосвязь между параметрами реологических свойств крови и показателями ПОЛ и АОС у больных ИБС. Характерной особенностью корреляционных взаимоотношений является наличие отчетливой связи между степенью нарушений функциональной активности клеток крови и интенсивностью в них процессов ПОЛ. Следовательно, перекиси липидов оказывают модифицирующее влияние на структурно-функциональное состояние эритроцитов и тромбоцитов у больных ИБС. Превалирующая роль в дестабилизации их мембран принадлежит вторичным продуктам ПОЛ. Важно отметить, что данные корреляционного анализа указывают на регулируемую роль защитных ферментов СОД и ГП в механизме «перекисного» повреждения эритроцитов и тромбоцитов.

Результаты исследования, свидетельствующие о наличии тесной взаимосвязи между исследованными биохимическими и клинико-гемодинамическими параметрами, позволяют утверждать, что сопряженные изменения системы ПОЛ и антиоксидантной защиты, реологических свойств крови, коррелирующие с тяжестью течения стенокардии, являются одной из причин развития ИБС и играют важную роль в формировании клинического течения заболевания.

Полученные результаты об интенсификации ПОЛ у больных с тяжелым течением стенокардии подтверждают данные экспериментальных исследований, согласно которым продукты ПОЛ, в частности, окисленные липопротеиды низкой плотности (ЛНП) цитотоксичны, могут вызывать апоптоз сосудистых клеток, вазоконстрикторные реакции, способны ингибировать эндотелий-зависимую релаксацию сосудов [10,12]. Следствием эндотелиальной дисфункции и повреждающего действия окисленных ЛНП могут стать атеротромботические осложнения и прогрессирование ИБС [11].

Нами установлено, что продукты ПОЛ, накапливаясь в эритроцитах и тромбоцитах, оказывают дестаби-

лизирующее влияние на структурно-функциональное состояние клеток крови и способствуют их модификации, снижая деформируемость, ЭФП и повышая агрегационную активность.

В наших исследованиях показана взаимосвязь параметров функциональной активности эритроцитов и тромбоцитов при ИБС [1].

Кроме того, известно, что при повреждении мембраны эритроцитов выделяется АДФ, способствующая повышению агрегационной функции тромбоцитов. Тромбоциты, агрегируя, могут высвобождать тромбоксан и другие вазоактивные соединения, высокая концентрация которых на фоне повышенной вазоконстрикторной способности липоперекисей и дефицита эндотелий-зависимой вазодилатации может индуцировать локальный коронарный спазм, активизировать протромботические реакции, провоцировать ишемию миокарда и прогрессирование ИБС.

Следовательно, перекиси липидов непосредственно или путем воздействия на структурно-функциональное состояние эритроцитов и тромбоцитов нарушают в определенных условиях физиологическое состояние миокарда и приводят к изменению течения ИБС.

Выводы

1. Установлено модифицирующее влияние продуктов перекисного окисления липидов на структурно-функциональное состояние эритроцитов и тромбоцитов у больных ИБС.

2. Показана регулирующая роль антиоксидантных ферментов в метаболизме липоперекисей и «перекисном» повреждении клеток крови при ИБС.

3. Установлена роль сопряженных изменений системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, реологических свойств крови в формировании клинического течения ИБС на основе изучения их взаимосвязи.

Литература

1. Закирова А.Н., Мингазетдинова Л.Н., Камилов Ф.Х. и др. Антиоксидант церулоплазмин: влияние на перекисное окисление липидов, гемореологию и течение стенокардии//Тер. архив 1996; 9: 24-28.
2. Закирова Н.Э. Клинико- функциональные и биохимические детерминанты острого коронарного синдрома//Кардиоваск. Тер. Профил. 2004;2:53-58.
3. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra//Кардиология 2004;2:72-81.
4. В. Лапотников В.А., Хараш Л.М. Простой метод определения циркулирующих в крови эритроцитарных агрегатов//Лабораторное дело 1982;7:389-390.
5. Лебедев А.В., Донецкая СВ., Негреску Е.В. Вклад витамина Е в общий пул липидорастворимых антиоксидантов плазмы, эритроцитов, тромбоцитов и цельной крови человека//Биоантиоксиданты 1992;7-8.
6. Люсов В.А., Разумов В.Б., Редчиц Е.Г. Роль холестерина мембран тромбоцитов в нарушении их структурно-функционального состояния у больных стенокардией//Кардиология 1986;2:72-74.
7. Люсов В.А., Разумов В.Б., Редчиц Е.Г. Роль холестерина мембран эритроцитов в нарушении их структурно-функционального состояния у больных ишемической болезнью сердца//Кардиология 1987;1:86-88.
8. Тен Э.В. Экспресс-метод определения активности церулоплазмينا в сыворотке крови// Лабораторное дело 1981;6 334-335.
9. Berliner J.A., Navab M., Fogelman A.M. et al. Atherosclerosis basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics//Circulation 1995;91:2488-2496.
10. Harrison D.G. Endothelial function and oxidant stress//Clin.Cardiol 1997;20:Suppl 11:11-11-17.
11. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes//Circulation 1999;102:2921-95.
12. Steinberg D., Witztun J.L. Is oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? //Circulation 2002;105:2107-2111.

Abstract

In 126 patients with coronary heart disease (CHD), complex assessment of lipid peroxidation (LP) and antioxidant protection, blood rheology, and their interaction with clinical and hemodynamical parameters, was performed. According to correlation analysis, CHD patients demonstrated associations between LP parameters, antioxidant enzyme levels and antioxidants of plasma anti-radical pool. PL parameters correlated with red blood cell and platelet functional activity. Regulatory role of antioxidant system (AOS) in lipid peroxidation metabolism and peroxide blood cell damage in CHD was demonstrated. Associations between PL, AOS, and hemorheology parameters were detected, confirming pathogenetic role of these disturbances in CHD pathogenesis.

Keywords: Lipid peroxidation, antioxidant system, blood rheology, coronary heart disease.

Поступила 7/02-2006

РОЛЬ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОСУДОВ В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Денисов Е.Н., Бахтияров Р.З., Маслова Н.В.

Государственное образовательное учреждение ВПО Оренбургская государственная медицинская академия Росздрава, Оренбург

Синдром хронической сердечной недостаточности (ХСН) остается одной из нерешенных проблем современной кардиологии [1,7,12]. Развитие ХСН сопровождается нарушениями нагнетательной функции сердца, базального тонуса сосудов, снижением перфузии и обмена в тканях, а также изменениями нейрогуморальной регуляции кровообращения в отношении как центральных, так и периферических механизмов [3,8]. В развитии неадекватности кровоснабжения тканей с потребностями их метаболизма при ХСН, имеет значение дисфункция эндотелия, под которой понимают нарушение баланса взаимоотношений между вазоконстрикторными и вазодилаторными факторами, которые секретируются эндотелием сосудистой стенки. В то же время значение эндотелиальных механизмов регуляции тонуса сосудов в развитии ХСН остается недостаточно изученным.

Целью настоящего исследования является изучение значения эндотелиальных механизмов регуляции тонуса сосудов в развитии ХСН.

Материал и методы

Изучали сосудодвигательную функцию эндотелия у пациентов с ХСН. Исследования проводились на 36 больных I-III ФК по классификации NYHA. В исследование не включали больных с сахарным диабетом, симптоматической гипертонией, заболеваниями крови, почечной и печеночной недостаточностью. Исследование проводили по методу D.S.Celermajer et al. [9] с использованием ультразвука высокого разрешения. Измерение диаметра плечевой артерии осуществляли с помощью линейного датчика 7 Мгц на ультразвуковой системе «Acuson 128XP» (США). Плечевая артерия лоцировалась в продольном сечении на 2-15 см выше локтевого сгиба на правой конечности. Исследование проводили в триплексном режиме. САД измеряли по методу Короткова после предварительного нахождения обследуемого в состоянии покоя, лежа на протяжении 10 минут, затем регистрировали с помощью ультразвуковой локацией диаметр сосуда. Далее выше места локации накладывали манжету сфигмоманометра и нагнетали воздух до тех пор, пока давление его не становилось на 50 мм рт. ст. выше уровня САД. Это приводило к компрессии плечевой артерии и временному прекращению кровотока, которое поддерживалось в течение 3 минут. Возникающая окклюзия временно выключала механическую стимуляцию эндотелия и, возможно, некоторые дру-

гие факторы, стимулирующие эндотелиальную секрецию. Прекращение кровотока по плечевой артерии отслеживали с помощью цветного доплеровского картирования потока. По завершении компрессии воздух из манжеты выпускали и в течение первых 15 секунд (в фазу реактивной гиперемии) регистрировали диаметр сосуда. Спустя четверть часа, по мере восстановления изначального диаметра артерии, пациент получал сублингвально 500 мкг нитроглицерина, следовавшая за этим реакция артерий записывалась на протяжении 5 минут. Нитроглицерин вызывал эндотелий-независимую вазодилатацию, что использовалось в качестве контроля за состоянием гладкомышечных клеток сосудистой стенки.

Ультразвуковым способом измерялась толщина слоя интима-медия общей сонной артерии и определялся её диаметр. Данные показатели использовались в качестве маркера атеросклеротических изменений сосудистой стенки у обследованного контингента лиц. В В-режиме исследовалась нагнетательная функция левого желудочка.

Обработка данных проводилась на ЭВМ с помощью программы «Биостатистика 4.03 для Windows» с использованием *t* критерия Стьюдента и непараметрических критериев. Контрольную группу составили 12 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 46 лет.

Результаты и обсуждение

Компрессионная проба с последующим восстановлением кровотока на правой плечевой артерии (табл. 1) приводила в контрольной группе у всех обследуемых к увеличению просвета сосуда. При этом дилататорная реакция составляла 0,7 мм, а просвет сосуда увеличивался с $4,0 \pm 0,58$ до $4,7 \pm 0,3$ мм, что соответствует 17,5% от изначального диаметра сосуда. В норме при проведении окклюзионной пробы прирост просвета сосуда должен составлять не менее 10% от изначальной величины. Это позволяет оценить состояние эндотелий-зависимых механизмов регуляции тонуса сосудов. Сублингвальный прием 500 мкг нитроглицерина позволяет отслеживать состояние не зависящих от эндотелия механизмов регуляции тонуса сосудов. В контрольной группе это выражалось в дилататорной реакции в 0,9 мм и приводило к увеличению просвета сосудов с $4,0 \pm 0,58$ до $4,9 \pm 0,4$ мм, то есть прирост составил 22,5%. Исследование сосудодвигательных реакций у больных с ХСН показало, что формирование тонуса сосудов у них нарушено. Так,

Таблица 1

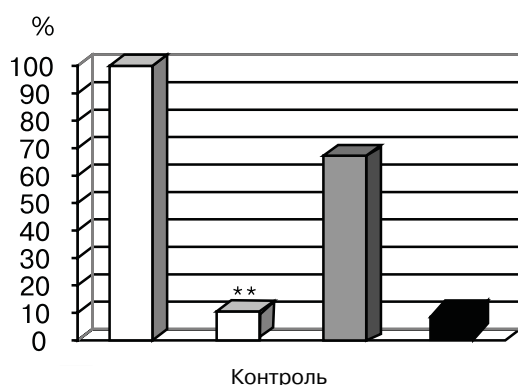
Параметры гемодинамики у обследуемых контрольной группы и пациентов с ХСН I-II и II-III ФК

	Контрольная группа (n=12)	ХСН I-II ФК (n=18)	ХСН II-III ФК (n=18)
Возраст обследуемых	30,3±3,6	51,8±4,1	54,7±1,0
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	125±2,5	135±3,6	133±5,0
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	82±1,2	89±2,1	81±2,1
Частота сердечных сокращений	79±1,9	80±2,4	82±2,3
Фракция выброса левого желудочка, %	71±1,8	60±2,2	50,7±2,6*
Диаметр плечевой артерии до проведения пробы, мм	4,0±0,58	4,61±0,14	4,68±0,13
Диаметр плечевой артерии после окклюзии, мм	4,7±0,3	4,42±0,13	4,26±0,12**
Диаметр плечевой артерии через 1 мин после окклюзии, мм	4,1±0,4	4,67±0,15	4,61±0,09
Диаметр плечевой артерии после приема нитроглицерина, мм	4,9±0,4	5,16±0,14	5,21±0,15
Диаметр общей сонной артерии, мм	5,9±0,6	6,71±0,27	6,48±0,13
Толщина слоя интима-медия сонной артерии, мм	0,72±0,1	0,77±0,08	0,76±0,07

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с ХСН I-II ФК; ** - $p < 0,05$ по критерию знаков в сравнении с ХСН II-III ФК.

компрессионное воздействие, вызывающее временное прекращение кровотока через обследуемый участок плечевой артерии и исключающее действие артериального давления на эндотелий сосудистой стенки с последующим восстановлением движения крови, не вызывало выраженной дилататорной реакции сосудов, как это имело место в контрольной группе. Ответные реакции сосудов у больных с ХСН имели иной характер, очевидно, определяемый состоянием эндотелий-зависимых механизмов регуляции сосудистой стенки. Так, у больных с ХСН I-II ФК (рис. 1а) дилататорная реакция гладкомышечных клеток плечевой артерии имела место при возобновлении кровотока после окклюзии только в 22,2% случаев, а выраженность её составляла $0,2 \pm 0,03$ мм, что достоверно меньше чем в контрольной группе ($p < 0,01$). В 11,1% случаев реакция вообще отсутствовала и просвет сосуда не

изменялся, а в 66,7% случаев наблюдалась вазоконстрикторная реакция сосуда. Еще более выраженные изменения, по сравнению с контрольной группой обследуемых лиц, обнаруживались у больных с ХСН II-III ФК (рис.1б). В частности, доля дилататорных реакций у больных этой группы уменьшалась до 5,6%. Такое же количество (5,6%) составляли случаи с отсутствием ответных реакций сосудов на возобновление кровотока. При этом доминирующими становились вазоконстрикторные реакции, доля которых достигала 88,8% от всех обследованных пациентов с ХСН II-III ФК, а выраженность закономерно возрастала ($p < 0,05$) по сравнению с группой ХСН I-II ФК. Столь выраженные изменения в механизмах регуляции сосудодвигательного аппарата отличались достаточной временной продолжительностью, а именно и через 1 мин после восстановления кровотока в плечевой арте-



□ вазодилататорные реакции сосудов
 ■ вазоконстрикторные реакции
 ■ отсутствие реакции сосудов

Рис. 1а. Распределение эндотелий-зависимых реакций плечевой артерии у больных ХСН I-II ФК и контрольной группы в %.

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$

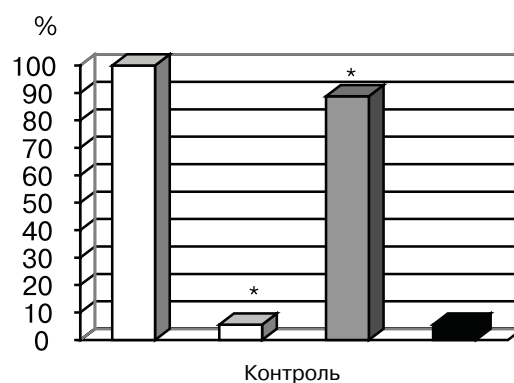


Рис. 1б. Распределение эндотелий-зависимых реакций плечевой артерии у больных ХСН II-III ФК и контрольной группы в %.

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$

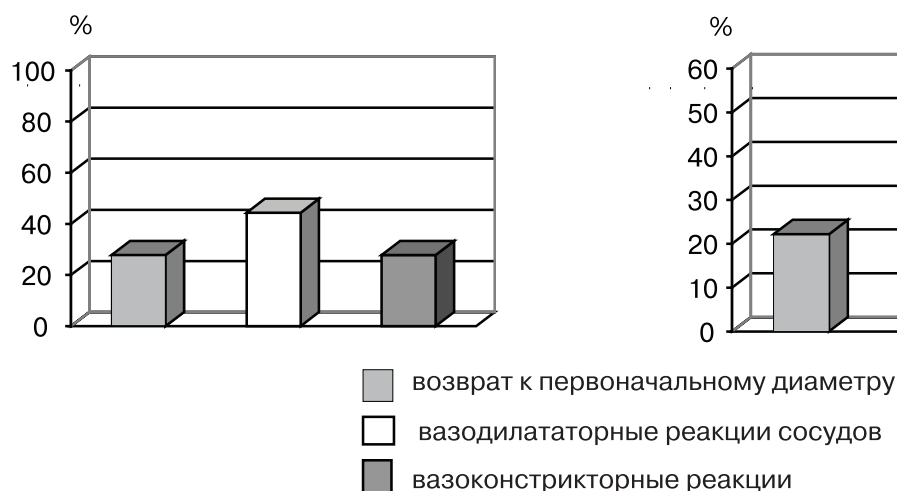


Рис. 2а. Распределение эндотелий-зависимых реакций плечевой артерии у больных ХСН I-II ФК в % через 1 минуту после восстановления кровотока.

рии у пациентов с ХСН I-II ФК в 72,2% случаев диаметр сосуда не возвращался к первоначальной величине (рис.2а), а у больных с ХСН II-III ФК число таких случаев составляло 77,8% (рис.2 б).

При этом в группе с ХСН I-II ФК в 2 раза больше, чем при первоначальной реакции на возобновление кровотока, обнаружилось вазодилаторных реакций (они составляли 44,4%), в 27,8% случаев сохранялась вазоконстрикция, столько же раз, по истечении 60 сек после возобновления кровотока, диаметр сосудов успевал возвращаться к первоначальным значениям. Несколько иные закономерности обнаруживались у лиц, входящих в группу ХСН II-III ФК, где по истечении 1 мин от возобновления кровотока только в 22,2% случаев диаметр сосудов возвращался к первоначальным значениям. Такой же процент, а именно 22,2, составляла вазодилатация, а в 55,6% случаев продолжалась вазоконстрикторная реакция. Все эти изменения в механизмах формирования тонуса сосудов при ХСН происходят на фоне снижения нагнетательной функции левого желудочка, доходящей у больных с ХСН до $50,7 \pm 2,6\%$ ($p < 0,05$). В то же время реакции гладкомышечных клеток сосудистой стенки на действие нитроглицерина хотя и понижались, но в значительно меньшей степени. При этом и у больных с ХСН I-II ФК, и у пациентов с ХСН II-III ФК они сохраняли дилаторную направленность, хотя и подвергались редуцированию по мере утяжеления состояния (рис.3).

Таким образом, развитие ХСН сопровождается выраженными нарушениями эндотелийзависимых механизмов формирования тонуса сосудов, увеличивающимися при прогрессировании сердечной недостаточности. Эти нарушения связывают с дисбалансом в выработке эндотелием сосудистой стенки вазоконстрикторных и вазодилаторных факторов [3, 9,

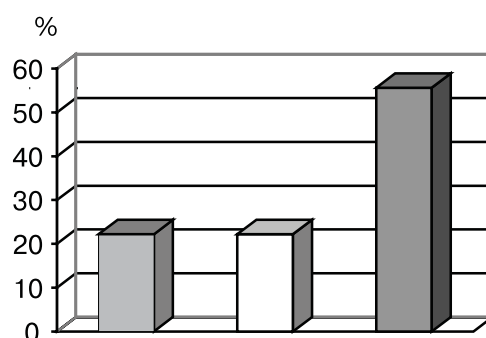


Рис. 2б. Изменение эндотелий-зависимых реакций у больных ХСН II-III ФК в % через 1 минуту после восстановления кровотока.

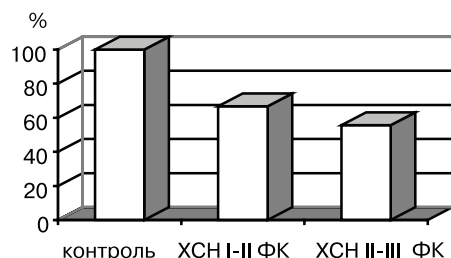


Рис. 3. Реакции плечевой артерии на действие нитроглицерина, %.

4, 11] с характерным преобладанием вазоконстрикторов, в частности, эндотелина, а также нарушениями нитрооксидергических механизмов регуляции вазомоторного аппарата сосудистой стенки [3, 4]. Используемые в терапии ХСН группы лекарственных препаратов не в полной мере позволяют корректировать дисфункцию эндотелия сосудов, оставляя периферическую гемодинамику несостоятельной.

Заключение

Возникновению хронической сердечной недостаточности сопутствуют изменения в регуляции тонуса сосудов, в основном связанные с эндотелием сосудистой стенки. У обследованных нами пациентов ХСН развивалась на фоне артериальной гипертензии, изменяющей чувствительность эндотелия сосудов к напряжению сдвига [5], и тем самым, вызывающим дисфункцию эндотелия сосудистой стенки. Возникающие изменения в механизмах регуляции гладкомышечных клеток стенки сосуда приводят к преобладанию вазоконстрикторных реакций и функциональному «ремоделированию» сосудов, которое на определенном этапе развития ХСН получает и морфологическую составляющую [2]. В результате ХСН развивается на фоне ограничения приспособитель-

ных возможностей сосудистого русла, прогрессирующих по мере утяжеления сердечной недостаточности. В значительной степени это определяется повышенным содержанием в крови эндотелина-1 [6], воздействие которого на гладкомышечные клетки сосудистой стенки становится доминирующим. Это происходит на фоне снижения секреции оксида азота, влия-

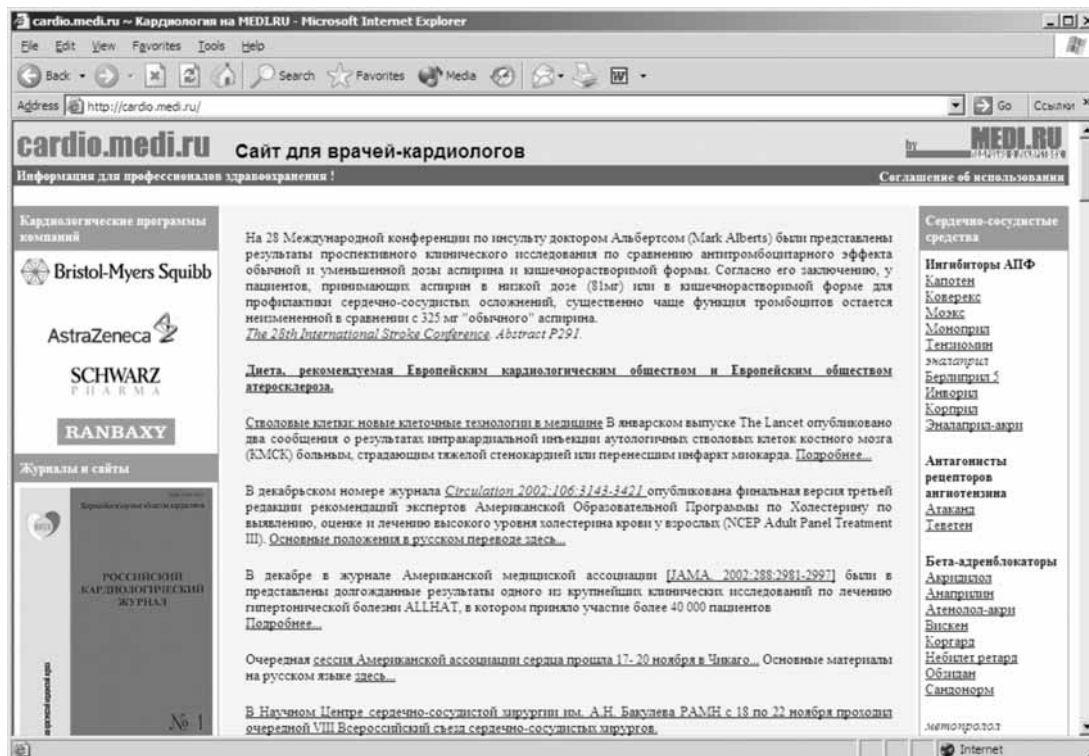
ние которого на сократительный аппарат сосудистой стенки становится недостаточным [3, 4, 10]. Очевидно, что возникающие при ХСН нарушения тонуса сосудов должны исследоваться с целью поиска путей их восстановления, предотвращения процесса ремоделирования сосудов и облегчения состояния пациентов с ХСН.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Арбалишвили Г.Н. Применение ингибиторов АПФ для профилактики сердечной недостаточности у больных с артериальной гипертензией // Сердце. 2003. т.2. №3. с.105-109.
2. Ильинская О.П., Антропова Ю.Г., Калинин М.И. и соавт. Новая концепция развития гиперплазии интимы сосудов // Российский физиологический журнал им.И.М.Сеченова. 2004. т.90. №10.-с.1203-1214.
3. Карпов Ю.А. Роль нейрогуморальных систем в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: эндотелиальные факторы // Сердечная недостаточность. 2002. т.3. №1. с.22-25.
4. Мареев В.Ю., Балахонова Т.В., Маенко В.П. и соавт. Влияние кинаприла на клиническое состояние, гемодинамику и эндотелиальную дисфункцию у больных с клинически выраженной ХСН // Сердечная недостаточность. 2002. т.3. №1. с.48-49.
5. Мелькумянц А.Л., Балашов С.А., Картамышев С.П. Роль механочувствительности эндотелия в ослаблении констрикторных реакций сосудистого русла // Российский физиологический журнал им.И.М. Сеченова. 2004. 90.-№6.- с.693-704.
6. Ольбинская Л.И., Найманн Ю.И. Роль нарушений в системе эндотелина у больных ХСН и возможности терапевтической коррекции // В кн. «Сердечная недостаточность» // М. 2004. С.50.
7. Сидоренко Б.А., Шарошина И.А., Романов Н.Е. и соавт. Клинико-инструментальная диагностика хронической сердечной недостаточности и её медикаментозная терапия // Российский кардиологический журнал 2003. №1. с.63-73.
8. Сумин А.Н., Масин А.Н., Гайфуллин П.А. и соавт. Показатели суточной вариабельности ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца с различными вариантами нарушений внутрисердечной гемодинамики // Российский кардиологический журнал. 2003. №1. с.9-14.
9. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. 1992.- Vol. 340 (8828). - P.1111-1115.
10. Magure S.M., Nugent A.G., McGurk K.C. et al. Abnormal vascular responses in human chronic cardiac failure are both endothelium dependent and endothelium independent // Heart. 1998.- vol. 80.- №2.- p.141-145.
11. Pachu M., Coats A.J., Fowler M.B., et al. Effect of carvedilol on survival in severe Chronic heart failure // N.Eng.J.Med.2001. 344:1651-1658.
12. Yancy C.W. Сердечная недостаточность в 1995-2005 гг. // Клиническая медицина. 2004. №4. стр.78.

Поступила 25/01-2006

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



МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ И АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Ратникова Л. А., Метельская В. А., Мамедов М. Н., Косматова О. В., Перова Н. В.

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Резюме

В работе изучено влияние краткосрочного (8-недельного) курса комбинированной гиполипидемической и антигипертензивной терапии на показатели системы гемостаза у больных с метаболическим синдромом. Показано, что лечение сочетанием фибратов с антигипертензивными препаратами сопровождалось снижением уровня фибриногена (при сочетании фенофибрата с атенололом). Использование в качестве гиполипидемических средств статинов сопровождалось снижением уровня фибриногена (при сочетании ловастатина с периндоприлом) и активацией фибринолиза (при сочетании симвастатина с индапамидом). Очевидно, имеются плейотропные механизмы действия гиполипидемических и антигипертензивных препаратов, обуславливающих их благоприятный эффект на систему гемостаза.

Ключевые слова: метаболический синдром, гемостаз, статины, фибраты, антигипертензивные средства.

К настоящему времени получено достаточно данных, свидетельствующих о том, что у больных с сочетанием основных компонентов метаболического синдрома (артериальной гипертонией, дислипидемией, абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью) наблюдаются нарушения и в других жизненно важных системах, в частности, в системе гемостаза [6].

Так, было показано, что при метаболическом синдроме повышен тромбогенный потенциал крови: усилено тромбообразование и снижен фибринолиз [4, 17, 21]. Более того, в настоящее время высокий уровень ингибитора тканевого активатора плазминогена типа 1 (ИТАП-1), способствующий снижению фибринолитической активности крови, уже причисляют к основным компонентам метаболического синдрома [5, 24]. Все это способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний, тромбозов у лиц с метаболическим синдромом.

В ряде работ есть прямые указания на взаимосвязь между классическими компонентами метаболического синдрома и патологическими изменениями в системе гемостаза [7]. Поэтому вполне возможно, что медикаментозная коррекция нарушений липидного спектра крови (дислипидемия, ДЛП) и артериальной гипертонии (АГ), составляющих основу метаболического синдрома, может оказывать положительное влияние и на гемостатические параметры крови.

В настоящем исследовании было изучено действие комбинированного лечения гиполипидемическими и антигипертензивными препаратами лиц с метаболическим синдромом.

Материал и методы

В исследование было включено 100 пациентов (46 мужчин и 54 женщины в возрасте от 40 до 59 лет) с метаболическим синдромом.

Критериями включения служили следующие характеристики: АГ (уровень систолического артериального давления (САД) составлял 140-179 мм рт. ст. и/или диастолического АД, ДАД – 90-109 мм рт. ст.); дислипидемия (ДЛП) с повышением в сыворотке крови концентрации триглицеридов (ТГ) более 180 мг/дл и/или холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) более 160 мг/дл при общем ХС выше 250 мг/дл; абдоминальное ожирение, о чем свидетельствовала величина отношения окружности талии к окружности бедер более 0,95 у мужчин и более 0,8 у женщин; нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) — уровень глюкозы (Гл) в сыворотке венозной крови натощак до 120 мг/дл и 140-200 мг/дл через 2 часа после пероральной нагрузки 75 г Гл.; инсулинорезистентность, установленная по наличию хотя бы одного из следующих показателей: уровень инсулина (Инс) в сыворотке крови натощак > 22 мкЕд/мл или отношение Гл (мг/дл)/Инс (мкЕд/мл) в сыворотке крови < 6,0 натощак и/или через 2 час после пероральной нагрузки – 75 г Гл.

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от гиполипидемической терапии: пациенты группы I в течение 8 недель принимали фибраты (микронизированный фенофибрат в дозе 200 мг/день или этофибрат в дозе 500 мг/день), а пациенты группы II — статины (симвастатин в дозе 20 мг/день, либо ловастатин в дозе 20 мг/день, либо аторвастатин в до-

Таблица 1

**Параметры гемостаза до и после 8-недельного курса комбинированной терапии
фибратами с антигипертензивными препаратами**

Группа	Фибриноген, г/л		Время лизиса кровяного сгустка, мин	
	исходно	8 недель	исходно	8 недель
I-1. Фенофибрат + ателолол (n=9)	3,2 ± 0,7	2,7 ± 0,7*	353 ± 60	386 ± 82
I-2. Этофибрат + амлодипин (n=15)	3,5 ± 1,2	3,8 ± 1,9	283 ± 63	311 ± 76
I-3. Этофибрат + индапамид (n=16)	3,6 ± 1,1	3,4 ± 1,4	293 ± 95	334 ± 106
I-4. Этофибрат + периндоприл (n=15)	4,7 ± 2,4	4,5 ± 1,9	344 ± 122	392 ± 115

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

зе 10 мг/день). Одновременно с фибратом и статином пациенты получали следующие антигипертензивные средства: группы I-1 и II-1 — бета-блокатор ателолол в дозе 50 мг/день, группы I-2 и II-2 — антагонист кальция амлодипин в дозе 5 мг/день, группы I-3 и II-3 — диуретик индапамид в дозе 2,5 мг/день и группы I-4 и II-4 — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) периндоприл в дозе 4 мг/день.

В качестве параметров гемостаза в плазме крови измеряли концентрацию фибриногена и время лизиса сгустка эглобулиновой фракции крови в качестве показателя фибринолитической активности. Плазму крови получали центрифугированием венозной крови, смешанной в соотношении 9:1 с раствором цитрата натрия (0.11 М), при 1500g в течение 10 мин.

Уровень фибриногена определяли методом Клауса по времени образования сгустка в ответ на добавление к разбавленной в 10 раз плазме раствора тромбина [29]. Фибринолитическую активность оценивали по времени спонтанного лизиса сгустка, образованного эглобулиновой фракцией плазмы крови в ответ на добавление 0,025М раствора хлористого кальция [1].

Измерение параметров гемостаза проводили дважды: исходно и после 8-недельной комбинированной терапии.

Результаты исследования обработаны с помощью пакета прикладных программ «Statistica». Данные в таблицах представлены в виде средних арифметических значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Достоверность различий рассчитывали с помощью метода двухвыборочного t-теста с различными дисперсиями. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ показателей гемостаза у больных с метаболическим синдромом выявил заметные нарушения коагуляции и фибринолиза у тех лиц, которые имели более высокий, в среднем, уровень фибриногена ($4,0 \pm 1,2$ г/л) и более продолжительное время лизиса кровяного сгустка (348 ± 74 мин), чем лица без метаболического синдрома ($2,7 \pm 0,56$ г/л и $196 \pm 16,9$ мин., соответственно; $p < 0,05$ для обоих показателей).

В таблице 1 представлены данные по влиянию фибратов (группа I) в комбинации с антигипертензивными препаратами различного механизма действия на систему гемостаза больных с метаболическим синдромом. Статистически значимое снижение концентрации фибриногена в крови (на 16%) наблюдалось только у пациентов группы I-1, которые в течение 8 недель принимали микронизированный фенофибрат в сочетании с ателололом. Фибринолитическая активность на фоне указанной терапии практически не изменилась. Этофибрат в сочетании с амлодипином, индапамидом или периндоприлом не оказывали существенного влияния ни на уровень фибриногена, ни на фибринолитическую активность. Следует отметить, что после 2-х недельной комбинированной терапии в каждой из групп наблюдалась достоверная коррекция показателей транспорта липидов в составе липопротеидов и снижение САД и ДАД на 11-14% [3].

Известно, что большинство фибратов обладают антитромбогенным эффектом, обусловленным снижением концентрации фибриногена [8]. Kockx et al. в экспериментах на мышах *in vivo* показали, что производные фиброевой кислоты ингибируют синтез фибриногена, уменьшая концентрацию мРНК для цепей молекулы фибриногена в печени [20]. Данные литературы относительно влияния фибратов на фибринолиз неоднозначны. Так, в ряде работ было показано, что фибраты наряду со снижением концентрации фибриногена повышают и фибринолитическую активность [22, 23]. Однако другие работы это не подтверждают [19].

Согласно современным представлениям, механизм действия фибратов, в основном, связан с их влиянием на транскрипцию генов, вовлеченных в метаболизм липопротеидов [10]. Действительно, фибраты являются лигандами ядерных рецепторов ППАР (рецепторов, активируемых пероксисомальным пролифератором), связываясь с которыми они стимулируют липолиз обогащенных ТГ липопротеидов (активация липопротеидлипазы и угнетение продукции ее ингибитора — апоБелка СIII) и обратный транспорт ХС в составе ЛВП (активируя синтез апоБелков AI и AII и рецептора ABCA1) [11]. Более того, оказалось, что фибраты способны снижать экспрессию гена, ко-

Таблица 2

**Параметры гемостаза до и после 8-недельного курса комбинированной терапии статинами
в сочетании с антигипертензивными препаратами**

Группа	Фибриноген, г/л		Время лизиса кровяного сгустка, мин.	
	исходно	8 недель	исходно	8 недель
II-1. Симвастатин + ателолол (n=6)	2,7 ± 0,3	2,6 ± 0,9	361 ± 25	345 ± 33
II-2. Ловастатин + амлодипин (n=14)	4,7 ± 1,4	5,2 ± 1,5	417 ± 92	470 ± 75
II-3. Симвастатин + индапамид (n=10)	3,2 ± 1,0	2,9 ± 0,9	352 ± 42	315 ± 14*
II-4. Аторвастатин + периндоприл (n=12)	6,1 ± 1,7	4,9 ± 1,8*	381 ± 93	413 ± 125

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

дирующего синтез β -фибриногена, что сопровождается его снижением в плазме крови [14, 20].

В нашем исследовании из двух фибратов только фенофибрат (в сочетании с ателололом) оказал положительное действие на систему гемостаза, существенно снизив уровень фибриногена, что позволяет считать указанную комбинацию удачной с точки зрения одновременной коррекции взаимосвязанных метаболических нарушений у лиц с метаболическим синдромом.

В таблице 2 представлены результаты 8-недельной терапии пациентов с метаболическим синдромом препаратами из класса статинов (группа II) в сочетании с теми же антигипертензивными средствами. В группах больных, получавших наряду со статином, соответственно, ателолол и амлодипин (группы II-1 и II-2), существенной динамики исследуемых параметров гемостаза не выявлено. В то же время комбинация симвастатина с индапамидом привела к снижению времени спонтанного лизиса кровяного сгустка (активации фибринолиза) на 11% (табл. 2, группа II-3), но не повлияла на концентрацию фибриногена в крови. В результате лечения аторвастатином с периндоприлом на 20% снизился уровень фибриногена в крови (табл. 2, группа II-4), тогда как фибринолиз на фоне этого сочетания не активировался.

На фоне снижения АД (на 9-18%) во всех группах после курса приема статинов с соответствующим антигипертензивным препаратом имело место статистически значимое снижение уровня ТГ (соответственно порядковым номерам групп, на 23%, на 32%, на 11% и на 23%), и ХС ЛНП (соответственно на 36%, 16%, 29% и на 42%) [3], но заметное снижение времени лизиса сгустка (увеличение фибринолитической активности) произошло только в группе II-3, в которой процент уменьшения уровня ТГ оказался наиболее низким (11%), а снижение уровня ХС ЛНП (29%) было не самым высоким. Поэтому мы склонны предположить, что комбинация симвастатина с индапамидом увеличивает фибринолитическую активность независимо от ее влияния на уровень ТГ и ХС ЛНП.

Действие статинов на систему гемостаза изучается довольно активно, однако результаты исследований неоднозначны. В некоторых работах приводятся дан-

ные о стимуляции фибринолиза и/или снижении тромботического потенциала у больных ССЗ на фоне лечения статинами [25, 28], в других исследованиях эти данные не подтверждаются [15].

Ранее мы изучали в сравнительном аспекте действие симвастатина и аторвастатина на параметры гемостаза у больных коронарной болезнью сердца (КБС) с комбинированной гиперлипидемией и сахарным диабетом (СД) типа 2 [2]. Было показано, что терапия больных симвастатином или аторвастатином в течение 12 недель вызывала не только нормализацию липидного спектра, но и заметное снижение патологически высоких показателей гемостаза: концентрации фибриногена и активности фактора VII свертывания крови. Кроме того, симвастатин активировал фибринолиз, что выражалось в снижении времени спонтанного лизиса кровяного сгустка.

В настоящем исследовании у больных с метаболическим синдромом мы также наблюдали снижение уровня фибриногена в крови в результате терапии аторвастатином в сочетании с ингибитором АПФ периндоприлом. Курс лечения симвастатином в сочетании с диуретиком индапамидом привел к достоверной активации фибринолиза, что также согласуется с полученными нами ранее данными [2].

В ряде работ высказывается предположение, что положительное действие статинов на тромбогенность крови больных обусловлено снижением концентрации крупных частиц ЛОНП, обогащенных ТГ [18]. В работе Juhan-Vague с соавт. показана положительная корреляция между концентрацией ТГ в крови больных с ГЛП и уровнем ингибитора фибринолиза ИТАП-1 [16]. Подтверждением этому служат результаты экспериментальных работ, выполненных на культуре эндотелиальных клеток из пуповинной вены и клеток гепатомы человека (HepG2), где авторы показали индукцию секреции ИТАП-1 из клеток в среде ЛОНП, обогащенными ТГ [26, 27].

В работах последних лет исследуются плейотропные эффекты статинов, в частности, на систему фибринолиза, которые проявляются независимо от их основных свойств, связанных со снижением уровня липидов. Так, на культуре клеток получены результаты по действию статинов на соотношение главных регу-

ляторов фибринолиза, т. е. снижение активности ИТАП-1 и повышение активности ТАП. Экспериментально было доказано, что действие статинов на параметры фибринолиза не связано с их влиянием на уровень липидов [9, 12]. Авторы показали, что статины (в частности, симвастатин и ловастатин), ингибируя ГМГ-КоА редуктазу, независимо от действия на синтез ХС, снижают уровень геранилгеранилпирофосфата, который активирует низкомолекулярный G-белок Rho, участвующий в синтезе ИТАП-1 на уровне транскрипции. Кроме того, активация белка Rho под влиянием статинов приводит к усиленной экспрессии ТАП клетками эндотелия. В результате изменения под действием статинов соотношения основных регуляторов фибринолиза, фибринолитическая активность возрастает. Результаты, полученные в нашем исследовании, вполне согласуются с такой гипотезой о механизме действия статинов.

Проявление положительного влияния гиполипидемических препаратов на систему гемостаза мы наблюдали на фоне таких антигипертензивных препаратов как атенолол (с фенофибратом), индапамид (с симвастатином) и периндоприл (с atorvastатином). Известно, что использованные в настоящем исследовании антигипертензивные препараты всех четырех классов сами по себе могут оказывать положительное действие на систему гемостаза, снижая протромботическое состояние больных КБС [13, 30]. Учитывая существование взаимосвязи между компонентами метаболического синдрома на патофизиологическом уровне, вполне вероятно полагать, что вклад в снижение тромбогенного потенциала крови у таких больных обусловлен именно совместным положительным действием антигипертензивных и гиполипидемических препаратов на основные обменные процессы.

Литература

1. Андреев Г.В., Карабасова М.А., Лютова Л.В. и др. Методы исследования фибринолитической системы крови//М. Изд-во МГУ, 1981, с 40-42.
2. Васютина Е. И., Метельская В. А., Ахмеджанов Н. М. и др. Сравнительное изучение гиполипидемического эффекта и влияния на агрегацию тромбоцитов atorvastатина и симвастатина у больных сахарным диабетом 2 типа и комбинированной гиперлипидемией//Кардиология 2003; 43 (№1): 30-35.
3. Косматова О.В., Перова Н.В., Мамедов М.Н. и др. Эффективность сочетанной коррекции артериальной гипертензии и гиперлипидемии при метаболическом синдроме// Российский кардиологический журнал. 2001, №6 (32), 38-43.
4. Ратникова Л.А., Метельская В.А., Мамедов М.Н. и др. Взаимосвязь между параметрами гемостаза и проявлениями метаболического синдрома у мужчин с мягкой и умеренной гипертензией // Терапевт. Архив 2000; №9, 13-16.
5. Appel SJ, Harrell JS, Davenport ML. Central obesity, the metabolic syndrome, and plasminogen activator inhibitor-1 in young adults//J. Am. Acad. Nurse. Pract. 2005; 17: 535-541.
6. Aso Y, Wakabayashi S, Yamamoto R et al. Metabolic syndrome accompanied by hypercholesterolemia is strongly associated with proinflammatory state and impairment of fibrinolysis in patients with type 2 diabetes: synergistic effects of plasminogen activator inhibitor-1 and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor//Diabetes Care. 2005;28(9):2211-2216.
7. Asplund-Carlson A, Hamsten A, Wiman B, et al. Relationship between plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity and VLDL triglyceride concentration, insulin levels and insulin sensitivity: studies in randomly selected normo- and hypertriglyceridaemic men// Diabetologia 1993; 36: 817-825.
8. Beiraktari ET, Tzallas, Tsimichodimos VK et al. Comparison of the efficacy of atorvastatin and micronised fenofibrate in the treatment of mixed hyperlipidemia// J. Cardiovasc. Risk 1999; 6: 113-116.
9. Bourcier T, Libby P. HMG CoA Reductase Inhibitors Reduce PAI-1 Expression by Human Vascular Smooth Muscle and Endothelial Cells//Atheroscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 556-568.
10. Chinetti-Ghaoui G, Fruchart J-C, Staels B. Therapeutic effects of PPAR agonists assessed by biomarker modulation // Biomarkers 2005; 10 Suppl 1: 30-36.
11. Davignon J. Advances in lipid-lowering therapy in atherosclerosis// Adv. Exp. Med. Biol. 2001; 498: 49-58.
12. Essig M, Nguyen G, Prie D et al. 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors increase Fibrinolytic Activity in Rat Aortic Endothelial Cells. Role of Geranylgeranylation and Rho Proteins//Circulation. Res. 1998; 83: 683-690.
13. Fogari R, Zoppi A. Is the effect of antihypertensive drugs on platelet aggregability and fibrinolysis clinically relevant?// Am. J. Cardiovasc. Drugs, 2005; 5: 211-223.
14. Gervois P, Vu-Dac N, Kleemann R et al. Negative Regulation of Human Fibrinogen Gene Expression by Peroxisome Proliferator-activated Receptor α Agonists via Inhibition of CCAAT Box/Enhancer-binding Protein β //J. Biol. Chem. 2001; 276 (36): 33471-33477.

С остальными источниками (14-30) можно ознакомиться в редакции.

Abstract

The authors studied effects of short-term (8 weeks) combined lipid-lowering and antihypertensive therapy effects on hemostatic parameters in metabolic syndrome (MS) patients. The treatment with fibrates and antihypertensive medications was associated with fibrinogen level reduction (for combination of fenofibrate and atenolol). Statin therapy was associated with fibrinogen level decrease (lovastatin plus perindopril) and fibrinolysis activation (simvastatin plus indapamide). Possible pleiotropic mechanisms of lipid-lowering and antihypertensive medications could beneficially influence hemostasis system.

Keywords: Metabolic syndrome, hemostasis, statins, fibrates, antihypertensive medications.

Поступила 17/01-2006

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА АПФ СПИРАПРИЛА НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ И ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Олейников В.Э., Матросова И.Б., Томашевская Ю.А., Герасимова А.С.

Пензенский медицинский институт при ПГУ, кафедра терапии, Пенза

Снижение податливости и увеличение жесткости артериальной системы — один из независимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. В связи с этим, изучение физических свойств сосудистой стенки при артериальной гипертензии (АГ) приобретает все большее клиническое значение [2]. В настоящей работе представлены результаты исследования влияния АГ и метаболического синдрома (МС) на состояние артериальной системы, а также рассмотрены возможности медикаментозной коррекции ремоделирования сосудов ингибитором АПФ спираприлом.

Действие некоторых ингибиторов АПФ на структурно-функциональное состояние сосудистой стенки оценивалось ранее [5, 11, 12], однако клиническая ценность спираприла в этом аспекте не рассматривалась.

Материал и методы

Обследовано 80 человек, включая 29 человек с МС, 27 больных с АГ 1 и 2 степени и 24 нормотензивных субъекта. МС диагностировали по критериям института национального здоровья США (Adult Treatment Panel III, 2001), согласно которым о наличии МС свидетельствуют 3 и более критерия из нижеперечисленных: окружность талии у мужчин > 102 см у женщин > 89 см; уровень триглицеридов плазмы крови > 1,69 ммоль/л, ХС ЛПВП у мужчин < 1,04 ммоль/л, у женщин < 1,29 ммоль/л; показатели глюкозы натощак > 6,1 ммоль/л и уровень САД > 130 мм рт.ст. и/или уровень ДАД > 85 мм рт.ст. [14].

В группе больных с МС в возрасте от 45 до 64 лет (средний возраст — 54,03 ± 0,9 года), ЧСС составила 70,7 ± 3,2 уд/мин., ИМТ — 30,8 ± 1,6 кг/м²; САД — 156,7 ± 2,6 мм рт.ст., ДАД — 95,3 ± 1,5 мм рт.ст. У лиц с артериальной гипертензией 1-2 степени в возрасте от 21 до 66 лет (средний возраст — 47,6 ± 2,1 лет), ЧСС — 69 ± 2,2 уд/мин., ИМТ — 27,02 ± 0,7 кг/м², САД — 147,9 ± 2,5 мм рт.ст., ДАД — 94,19 ± 1,1 мм рт.ст. В контрольную группу вошли лица в возрасте от 43 до 58 лет (средний возраст — 49,4 ± 0,9); ЧСС составила 70,3 ± 1,7 уд/мин., ИМТ — 25,4 ± 0,7 кг/м², САД — 121,7 ± 1,5 мм рт.ст., и ДАД — 80,5 ± 1,2 мм рт.ст.

Для оценки податливости артерий использовали прибор VaSera (VS-1000) (Fucuda Denshi, Япония), являющийся сфигмоманометром и сфигмографом. Аппарат измеряет и автоматически регистрирует АД осциллометрическим методом, плетизмограммы на 4-х

конечностях (с помощью манжет), ЭКГ и ФКГ. Оценивали информативность и клиническое значение следующих показателей: скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) справа и слева (R-PWV, L-PWV) и сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI₁ и L-CAVI₁). У 15 больных с АГ 1 и 2 ст, не получавших регулярной антигипертензивной терапии, оценивали воспроизводимость этих показателей при двукратном определении одним и тем же исследователем с 3-х месячным интервалом в одинаковое время суток.

Прибор автоматически вычисляет СРПВ справа и слева (R-PWV, L-PWV) по формулам:

$$R-PWV = \frac{LA - LB}{TR}$$

$$L-PWV = \frac{LA - LB}{TL}$$

где LB — длина сосуда от начала аорты до места наложения манжеты на левую (или правую) голень, LA — длина сосуда от начала аорты до места наложения манжеты на правое плечо, TR, TL — время между началом пульсовой волны, регистрируемой на правом плече и началом пульсовой волны, регистрируемой на правой (левой) голени [18].

Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI₁) — новый показатель для оценки истинной жесткости артерий, не зависящий от уровня АД и отраженной волны в сосудах между клапаном и голенью, вычисляется автоматически по формуле:

$$CAVI = \frac{1}{k^2} \ln \frac{Ps}{Pd} PWV^2$$

где k — константа, Ps и Pd — систолическое и диастолическое артериальное давление.

Кроме указанных показателей, автоматически определяется биологический возраст по нормограмме, учитывающей значения R/ L-PWV, фактический возраст и стандартное отклонение PWV [18].

В соответствии с дизайном исследования, 29 пациентов с МС (6 мужчин и 23 женщины) и 16 пациентов с АГ 1 и 2 ст. (8 женщин и 8 мужчин) получали препарат спираприл (Квадроприл®, Pliva) в дозе 6 мг/сут однократно. Если целевые значения АД не достигались (САД < 140, ДАД < 90 мм рт.ст., а у больных СД 2 типа САД < 130 и ДАД < 85 мм рт.ст.), добавляли гипотиазид 12,5-25 мг/сут. Длительность лечения составила 16 недель.

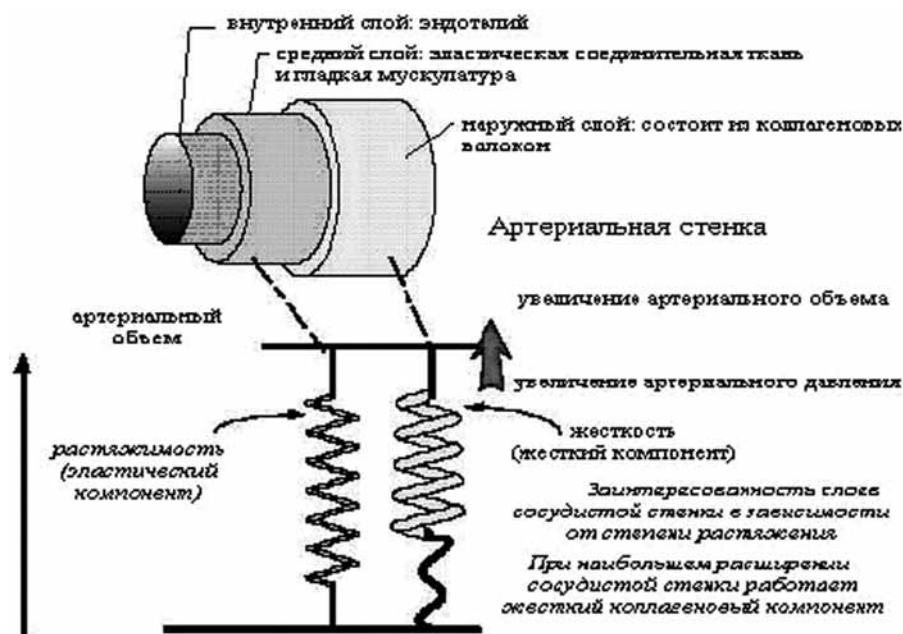


Рис. 1 Структурные и механические свойства артериального сегмента.

Артериальное давление (АД офисное) измеряли по методу Короткова в положении сидя после 5 минут отдыха, трижды, через 1 минуту, с расчётом среднего значения. До лечения и через 16 недель проводили СМАД по стандартной методике. Всем пациентам, включённым в исследование, определяли биохимические показатели сыворотки крови: общий холестерин, триглицериды, ЛПВП и ЛПНП, глюкозу. СРПВ и САVI оценивали до и через 4 месяца лечения.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Statistica 6. При статистической обработке использовали t-критерий, коэффициент корреляции по Пирсону; воспроизводимость оценивали с помощью дисперсионного анализа повторных измерений, парного t-критерия, коэффициента корреляции Пирсона, а также в соответствии с рекомендациями Bland и Altman. Результаты представлены в виде $M \pm m$, воспроизводимость — в виде $M \pm \sigma$.

Результаты и обсуждение

Податливость артерий представляет собой результат сложных взаимодействий таких факторов, как жесткость, сопротивление и напряжение сосудистой стенки, отражение пульсовой волны, сосудистая растяжимость и эластичность. Эти понятия концептуально связаны между собой [4].

Под податливостью артерий (C) понимают изменение объема (ΔV) в ответ на изменение давления (ΔP): $C = \Delta V / \Delta P$. Податливость можно представить, как наклон нелинейной кривой «давление — объем» при данном значении давления [1, 2, 3].

В растяжении сосудистой стенки при изменении

давления задействованы как коллагеновые, так и эластические волокна. При низком уровне АД напряжение сосудистой стенки зависит, главным образом, от растяжения эластических волокон, при высоком АД — от более жестких коллагеновых (рис.1) [2, 3, 8, 10].

Растяжимость (D_1) определяется как отношение податливости к начальному объему и вычисляется по формуле:

$$D_1 = \Delta V / \Delta P \cdot V$$

где $\Delta V / \Delta P$ — податливость, а V — начальный объем.

СРПВ (PWV) может определяться по уравнению Moens — Korteweg:

$$PWV = Eh / 2rp$$

где PWV — скорость распространения пульсовой волны, E — модуль Юнга, h — толщина стенки, r — радиус, p — плотность жидкости.

СРПВ увеличивается с возрастанием жесткости артерий и увеличением толщины стенки сосуда. Модуль упругости — термин, описывающий жесткость сосудистой стенки. В отличие от податливости, он не зависит от размера и геометрии сосуда [1,2,3].

Одна из функций артериальной системы — преобразование пульсирующего неустойчивого артериального потока от сосудов в непрерывный и устойчивый — по капиллярам (эффект Windkessel). В норме во время систолы только часть потока крови (40-50%) продвигается вперед, оставшаяся часть сохраняется в артериях (в основном, в крупных) и впоследствии поступает к периферическим органам и тканям в диастолу (рис.2) [8, 9].

Важное последствие увеличения ригидности артерий — изменение постнагрузки левого желудочка

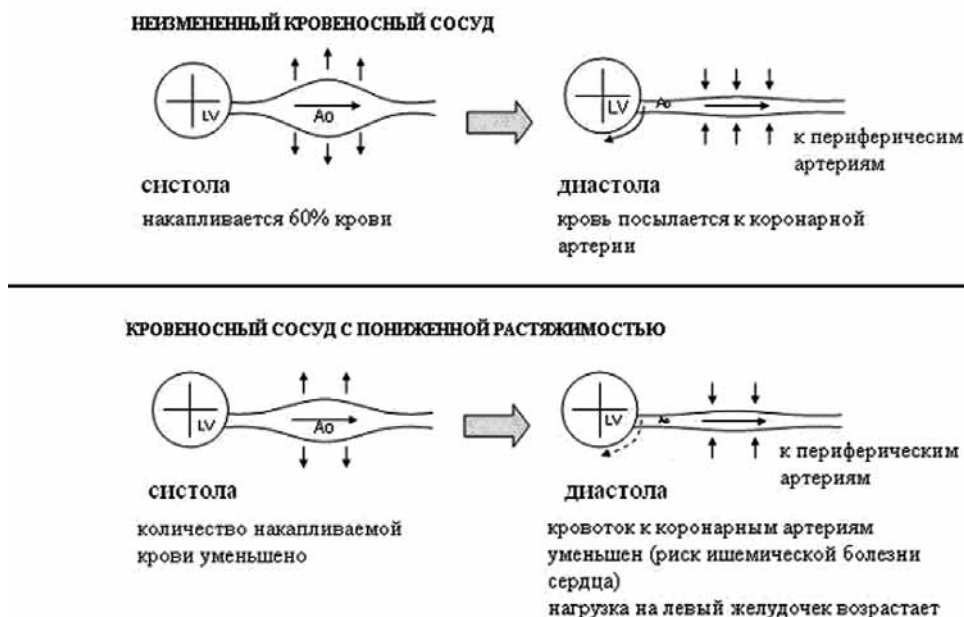


Рис.2. Эффект Windkessel

(ЛЖ) и нарушение коронарной перфузии, что объясняется повышением САД и снижением ДАД, пульсовое давление при этом возрастает. Существуют 2 механизма влияния эластических свойств артериальной системы на АД. Первый механизм состоит в генерировании повышенного САД вследствие выброса крови из ЛЖ в ригидную артериальную систему и в уменьшении диастолической отдачи. Это ведёт к снижению ДАД. Второй механизм определяется влиянием ригидности артериальной стенки на СРПВ и продолжительность прямой и отражённой пульсовых волн [8, 9].

Податливость имеет структурные и функциональные компоненты. Непосредственное увеличение АД при эссенциальной артериальной гипертензии вызывает временное увеличение жесткости артерий чисто механически, поскольку существует прямая зависимость объем/давление. Это — функциональный эффект изменения давления. Однако, длительное увеличение АД может вызвать структурные изменения в стенке артерии. Артериальная гипертензия ускоряет развитие атеросклероза, гиперплазию и гипертрофию гладкомышечных волокон сосуда, синтез коллагена, делая сосуды более жесткими и менее податливыми [6].

В настоящем исследовании состояние сосудов оценивали по СРПВ и индексу CAVI, позволяющим косвенно оценить податливость артерий с помощью автоматического прибора, в котором АД измеряется осциллометрическим методом, имеющим высокую корреляцию с доплеровской методикой измерения. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI), определяемый только с помощью автоматического прибора VaSera для оценки жесткости артерий, не за-

висит от уровня АД и отраженной волны в сосуде между клапаном сердца и голенью. Необходимо подчеркнуть, что величина CAVI прямо коррелирует с жесткостью сосудистой стенки [18].

На первом этапе для оценки адекватности используемой методики задачам исследования, была изучена воспроизводимость получаемых результатов у больных с АГ.

При оценке воспроизводимости значения R-PWV для первого и второго измерений составляли $13,53 \pm 1,2$ м/с и $13,5 \pm 1,9$ м/с; L-PWV — $13,27 \pm 1,15$ м/с и $13,25 \pm 1,7$ м/с соответственно. Показатели CAVI₁ составляли $8,8 \pm 1,7$ и $8,42 \pm 1,1$ для первого и второго измерений и L-CAVI₁ — $8,48 \pm 1,4$ и $8,3 \pm 0,95$ соответственно. Результаты, проанализированные в соответствии с рекомендациями Bland и Altman, показали среднюю разность абсолютных показателей для R-PWV — $0,03 \pm 1,5$ м/с и для L-PWV — $0,013 \pm 1,4$ м/с; для CAVI₁ и L-CAVI₁ $0,38 \pm 0,09$ и $0,23 \pm 0,76$ соответственно. Столь низкая разность показателей свидетельствует об отсутствии систематического расхождения между двумя измерениями. Хорошую согласованность результатов подтверждает дисперсионный анализ повторных измерений, парный t-критерий, а также достаточно высокий коэффициент корреляции Пирсона — для CAVI₁ и L-CAVI₁ — 0,85 ($p < 0,001$), для R-PWV и L-PWV — 0,65 ($p < 0,05$) и 0,58 ($p < 0,05$).

Таким образом, высокая воспроизводимость результатов, получаемая при использовании прибора VaSera (VS-1000), позволяет проводить динамическую оценку влияния медикаментозной терапии на СРПВ и индекс CAVI.

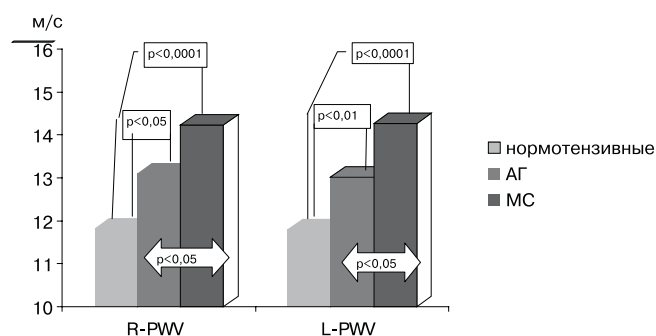


Рис.3 Сравнительная оценка исходных показателей R-PWV и L-PWV в группах нормотензивных лиц и больных с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом.

Результаты определения указанных показателей до лечения представлены на рис.3, 4. Как видно, в группе нормотензивных субъектов R-PWV составила $11,82 \pm 0,2$ м/с, L-PWV – $11,81 \pm 0,2$ м/с, CAVI₁ и L-CAVI₁ – $7,3 \pm 0,07$. У лиц с артериальной гипертензией 1-2 ст в сравнении с контрольной группой отмечались достоверно ($p < 0,05$) более высокие показатели – R-PWV составила $13,1 \pm 0,4$ м/с и L-PWV – $13,01 \pm 0,8$ м/с. Значения индекса CAVI₁ и L-CAVI₁ у пациентов этой группы были также выше, чем у нормотензивных лиц – $8,2 \pm 0,2$ ($p < 0,0001$).

При обследовании больных с МС отмечено значительное увеличение всех исследуемых показателей по сравнению с контрольной группой (рис. 3, 4). Так, R-PWV составил $14,35 \pm 0,47$ м/с, L-PWV – $14,4 \pm 0,5$ м/с ($p < 0,0001$), CAVI₁ – $9 \pm 0,3$ ($p < 0,0001$) и L-CAVI₁ – $8,57 \pm 0,45$ ($p < 0,05$). У лиц с МС значения показателей R-PWV, L-PWV и CAVI₁ были так же достоверно выше, чем у пациентов с артериальной гипертензией 1-2 ст ($p < 0,05$).

Выявленное явное увеличение СРПВ и индекса CAVI₁ при МС обусловлено, по-видимому, опосредованным влиянием МС на податливость артерий (за счет высокого АД), развивающимся в условиях инсулинорезистентности, которая вызывает извращение действия инсулина, и, как следствие, усиление выработки вазоконстрикторов. Кроме того, инсулинорезистентность способствует повышению стимуляции симпатической нервной системы, нарушает функцию эндотелия и внутриклеточный транспорт Na и Ca, повышает реабсорбцию Na. Инсулин опосредованно повышает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [13, 15].

Непосредственное влияние инсулинорезистентности на сосуды проявляется в усилении в них процессов пролиферации, гиперинсулинемия приводит к гиперплазии и гипертрофии гладкомышечных клеток артерий, а следствием усиления выработки инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) является ги-

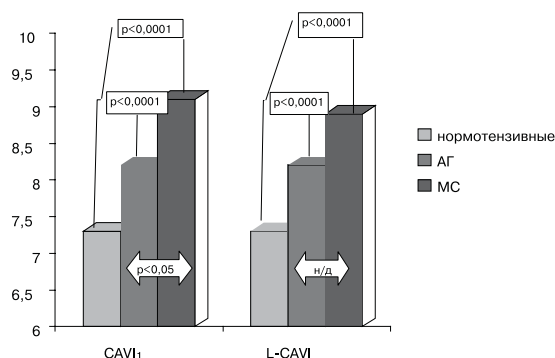


Рис.4. Сравнительная оценка исходных показателей CAVI₁ и L-CAVI₁ в группах нормотензивных лиц и больных с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом.

перплазия мезангия и гипертрофия левого желудочка [13, 14, 15].

Результаты настоящего исследования свидетельствуют, что как у пациентов с АГ, так и у больных с МС, показатели PWV и CAVI были существенно выше, чем у нормотензивных субъектов. Причем, при метаболическом синдроме эти показатели были значительно выше, чем при эссенциальной АГ.

Представленные данные дают основание заключить, что МС, вероятно, главным образом из-за инсулинорезистентности, вызывает более выраженные изменения в стенке артерии и, соответственно, большее снижение податливости, чем эссенциальная гипертензия. G. Reaven рассматривал МС как открытую систему, при которой к основным метаболическим изменениям (инсулинорезистентность, ожирение), выраженным у разных больных в разной степени, могут присоединяться другие нарушения и/или усугубляться выраженность уже имеющихся у больного изменений [19, 20]. Было установлено, что сочетание хотя бы трех симптомов МС с большой вероятностью ассоциируется с инсулинорезистентностью. Одним из вариантов МС является сочетание АГ с дислипидемией и абдоминальным ожирением при отсутствии манифестации нарушений углеводного обмена [15, 16, 20].

На начальных стадиях развития инсулинорезистентности происходит резкое повышение секреции инсулина клетками поджелудочной железы для поддержания гомеостаза глюкозы. Поэтому при проведении стандартного теста на толерантность к глюкозе на данном этапе у пациентов не выявляется нарушение углеводного обмена [17]. Таким образом, отсутствие у больного при обследовании нарушений углеводного обмена не исключает у него инсулинорезистентность при наличии других компонентов МС.

Необходимо подчеркнуть отсутствие различий изучаемых показателей в группах больных с полным и неполным МС. Это, во-первых, свидетельствует о

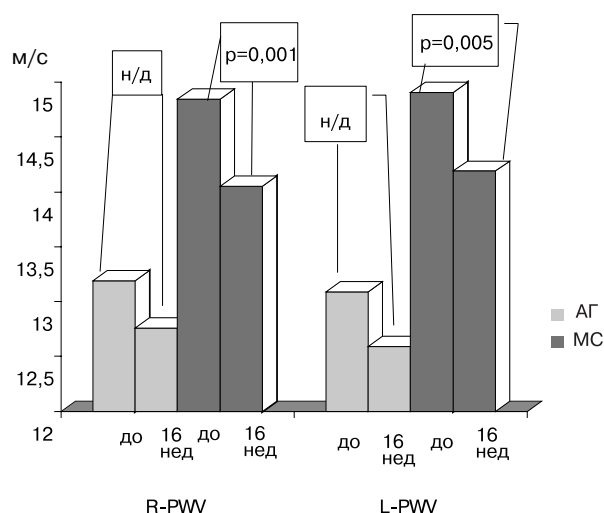


Рис. 5 Динамика показателей R-PWV и L-PWV в группе больных с МС и АГ после 16 недель лечения Квадроприлом.

выраженном в равной мере повреждении артерий у пациентов с повышенным и нормальным уровнем глюкозы в плазме крови; во-вторых, обуславливает немаловажное значение рассматриваемых показателей в определении прогноза и выборе медикаментозной терапии у больных с МС.

Для выявления возможных взаимосвязей во всех 3-х группах изучалась корреляция PWV и CAVI с возрастом, уровнем САД и ДАД, окружностью талии, индексом объем талии/объем бедер, биохимическими показателями (общий холестерин, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, триглицериды).

При анализе линейной регрессии и корреляции выявлено, что во всех 3-х группах отмечалась положительная корреляция R-PWV и L-PWV с возрастом, что согласуется с результатами других исследований [7]. В группе больных с МС для R-PWV коэффициент корреляции составил $r=0,76$ ($p < 0,001$), для L-PWV — $r=0,73$ ($p < 0,001$). У пациентов с АГ — $r=0,6$ ($p < 0,05$) для R-PWV и $r=0,67$ ($p < 0,05$) для L-PWV. В контрольной группе — $r=0,68$ ($p < 0,05$) для R-PWV и $r=0,66$ ($p < 0,05$) для L-PWV, соответственно. Необходимо отметить, что в группе больных с МС также была выявлена положительная корреляция возраста с $CAVI_1$ ($r=0,51$; $p < 0,05$) и $L-CAVI_1$ ($r=0,58$; $p < 0,05$).

В контрольной группе САД коррелировало с $CAVI_1$ ($r=0,62$; $p < 0,05$) и $L-CAVI_1$ ($r=0,65$; $p < 0,05$), а ДАД — с R-PWV ($r=0,71$; $p < 0,05$) и L-PWV ($r=0,69$; $p < 0,05$).

Корреляции PWV и CAVI с уровнем холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП, глюкозы, индексом МТ, индексом ОТ/ОБ, окружностью талии ни в одной из групп не установлено.

На фоне лечения Квадроприлом в виде монотерапии или в комбинации с диуретиком у больных АГ 1-2 ст отмечено достоверное снижение офисного САД

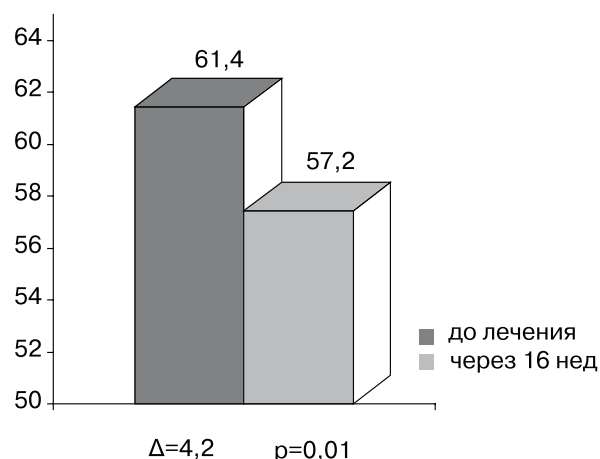


Рис. 6 Биологический возраст больных в группе с метаболическим синдромом до и после 16 недель лечения Квадроприлом.

со $149,8 \pm 4,6$ мм рт.ст. до $123,9 \pm 1,4$ мм.рт.ст. (на 17,3%; $p = 0,01$) и ДАД — с $91,29 \pm 2,2$ мм рт.ст. до $80,86 \pm 1,3$ мм рт.ст. (на 11,4%; $p < 0,001$). Достоверного изменения ЧСС, СРПВ и CAVI не выявлено.

В группе больных с МС после 16 недель лечения (рис. 5) произошло явное снижение ($p < 0,001$) как офисного САД — с $156,7 \pm 2,6$ мм рт.ст до $130,1 \pm 2,4$ мм.рт.ст., так и ДАД — с $95,3 \pm 1,5$ мм.рт.ст. до $82,58 \pm 1,4$ мм рт.ст. Наряду со снижением АД, в этой группе пациентов наблюдалось уменьшение R-PWV с $14,5 \pm 0,4$ м/с до $14,05 \pm 0,3$ м/с ($p = 0,001$) и L-PWV с $14,91 \pm 0,5$ м/с до $14,19 \pm 0,4$ м/с ($p = 0,005$). Индексы $CAVI_1$ и $L-CAVI_1$ снизились на 7,6% и 5,7%, соответственно. Корреляции между снижением АД и изменением PWV и CAVI выявлено не было.

Как видно, из данных, представленных на рис.5, наряду с нормализацией офисного АД, достоверное снижение PWV и CAVI при применении Квадроприла наблюдается только в группе больных с МС. Следует, однако, отметить существенные различия в значениях исходных показателей PWV и CAVI у пациентов с МС и у больных с АГ. Это дает основания предполагать, что 16 недель лечения — недостаточный срок для появления структурных изменений сосудистой стенки у пациентов с АГ, которые могут быть выявлены использованной в настоящей работе методикой.

Интересно отметить, что у большинства больных с МС исходно определялся более высокий, чем паспортный, биологический возраст — в среднем 61,4 года. После лечения Квадроприлом произошло его достоверное снижение на 4 года (рис.6).

Возможны различные механизмы воздействия лекарственных средств на податливость сосудистой стенки при снижении АД; инициированной вазодилатации и, наконец, при прямом влиянии на структуру

сосудистой стенки. Разумеется, более физиологична терапия, позитивно изменяющая структуру сосуда. По современным представлениям, ингибиторы АПФ являются группой препаратов, которые, кроме гемодинамических и вазодилатирующих эффектов, вызывают структурные изменения в стенке артерий [4, 11, 12]. Отмеченное в настоящем исследовании отсутствие корреляции между снижением АД и уменьшением PWV и CAVI демонстрирует не обусловленное гипотензивным эффектом прямое влияние ингибитора АПФ Квадроприла на структуру сосудистой стенки.

Выводы

1. Артериальная гипертензия 1-2 степени и метабо-

лический синдром вызывают уменьшение податливости артерий. При метаболическом синдроме (полном и неполном) эти изменения более выражены.

2. Оценка податливости артерий может быть проведена автоматически с помощью объёмной сфигмографии. Этот метод отличается высокой воспроизводимостью результатов и у больных с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом может применяться для ранней диагностики сосудистых изменений.

3. У больных с метаболическим синдромом ингибитор АПФ Квадроприл® эффективно нормализует АД и оказывает выраженное вазопротекторное действие в результате снижения жесткости и повышения упругости крупных артерий.

Литература

1. Савицкий Н. Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики // Л. 1974.
2. Кочкина М.С., Затеищikov Д.А., Сидоренко Б.А. Измерение жёсткости артерий и её клиническое значение // Кардиология, 2005; 1: 63-71.
3. London G.M. Arterial remodeling and blood pressure in uremic patients. 2002.
4. Glasser S.P., Arnett D.K., PHD, Gary E., Mc Veigh, Finkelstein S.M., A.K. Bank et al. The importance of arterial compliance in cardiovascular drug therapy // J clin Pharmacol 1998; 38: 202-212.
5. Asmar R., Topouchian J., Pannier B. et al. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study // J. hypertens. 2001, Vol 19 № 4, 813-818.
6. Safar M.E., Frohlich E.D. The arterial system in hypertension. A prospective view // Hypertension Vol 26, # 01 July 1995: 10-14.
7. Милягин В.А., Милягина И.В., Греков М.В. и др. Новый автоматизированный метод определения скорости распространения пульсовой волны // Функциональная диагностика 2004, 1: 33-39.
8. Nichols W.W., O'Rourke M.E. Vascular impedance. In McDonald's Blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles, 1998 (4edh), Edward Arnold, London.
9. O'Rourke M.E.. Arterial function in health and disease // Churchill Livingstone, 1982. - Edinburg.
10. Raine A.E.G., Margreiter R., Brunner P. P et al. Report on management of renal failure in Europe, XXII. 1991 // Nephrol Dial transplantation 1992; 7: 7-35.
11. De Cesavis R, Ranieri G et al. Forearm distensibility in patients with hypertension: comparative effects of long-term ACE inhibition and betablocking // J. Clin Pharm ther. 1993; 53: 360-367.
12. De Luca N., Rosiello G. et al. Reversal of cardiac and large artery structural abnormalities induced by long-term antihypertensive treatment with trandolapril // Am.J.Cardiol. 1992; 6: 381-385.
13. Рязанов А.С., Аракелянц Т.Н., Юренев А.П. Патогенез артериальной гипертензии/ Терапевтический архив, 2003, № 3: 86-88.
14. Savers S.R. Insulin and insulin – like growth factor in normal and pathological cardiovascular physiology // Hypertension 1997; 29: 691-699.
15. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. – М.: Медиа Медика, 2004. – 168с.
16. Мамедов М.Н. Метаболический синдром: практические аспекты диагностики и лечения в амбулаторных условиях // Москва, 2005.
17. Метаболический синдром. (Под редакцией Сокольского Е.И.). Пособие для терапевтов и кардиологов // М., 2005.
18. Руководство по эксплуатации к прибору VaSera VS – 1000 CAVI plus. Fukuda Denshi.
19. Reaven G.M. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease // J. Clin.Endocrinol.Metab. 2003; 88: 2399-2403.
20. Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Необходимо ли определение инсулинорезистентности для диагностики метаболического синдрома в клинической практике? // Кардиология, 2005, №4:92-97.

Поступила 15/02-2006

МЕТОДЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГОСПИТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Сайгитов Р.Т.¹, Глезер М.Г.², Семенцов Д.П.², Костомарова И.В.¹, Малыгина Н.А.¹

¹Российский научно-исследовательский институт геронтологии; ² НИЦ ММА им. И.М. Сеченова, городская клиническая больница №59

Резюме

Предлагается прогностическая модель для оценки риска смерти у больных, госпитализируемых с острым коронарным синдромом (предполагаемый инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия). Модель основана на использовании показателей, регистрируемых при поступлении пациента в стационар и расчета, с их помощью, вероятности развития летального события в период госпитального наблюдения. Величина вероятности позволяет формировать группы риска — от минимального (летальность <1%) до очень высокого (летальность >40%). Данная технология отличается высокой эффективностью и воспроизводимостью результатов прогноза.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, оценка риска смерти, прогнозирование госпитальных исходов.

Ведущими кардиологическими обществами рекомендовано выделять пациентов с предположительным инфарктом миокарда (ИМ) или нестабильной стенокардией (НС) в группу больных с «острым коронарным синдромом» (ОКС) [1, 2, 3]. Важность подобного обобщения продиктована необходимостью как можно более раннего применения средств тромболитической, антитромботической и антиишемической терапии у больных с острой ишемией миокарда. Вместе с тем, очевидно, что интенсивность лечебных мероприятий определяется вероятностью развития летального события, определение которой и является целью математического прогнозирования исходов ОКС. Ранее вопросы прогнозирования решались с использованием данных ретроспективного анализа больных с подтвержденным ИМ, либо характеристик больных, включенных в клинические исследования. Использование подобных подходов несет в себе ряд серьезных ограничений, главным из которых является нерепрезентативность исследуемых выборок, что, в конечном итоге, и препятствует широкому использованию результатов прогноза.

Наиболее применимым в вопросах прогнозирования является дизайн сплошного проспективного исследования, реализуемый в рамках составления регистра заболевания. Примером тому может служить регистр ОКС GRACE. По результатам данного регистра Granger с соавт. (2002) предложили использовать для прогнозирования 8 показателей, зарегистрированных при поступлении в стационар: возраст, уровень систолического АД (САД), число сердечных сокращений (ЧСС), уровень креатинина, класс по Killip, диагностическое повышение биомаркеров некроза, изменение сегмента ST, а также наличие эпизода остановки сердца [4]. Преимущество использования данных

сплошного исследования ОКС для создания прогностической модели в дальнейшем было неоднократно подтверждено. В частности, дискриминантная мощность модели GRACE значительно превосходила таковую при использовании моделей, основанных на результатах клинических исследований (TIMI, PURSUIT) [5, 6]. В то же время, перечень использованных в модели GRACE переменных позволяет предположить существование резерва для увеличения точности прогнозирования за счет включения в нее ряда биохимических показателей периферической крови, а также более детального рассмотрения изменений, зарегистрированных на ЭКГ.

Целью настоящего исследования явилось изучение предикторов летального развития ОКС и использование их в рамках математической модели для прогноза госпитального исхода заболевания.

Материал и методы

Настоящее исследование было проведено в период с 01.05.2003 по 30.04.2004. на базе отделения кардиореанимации ГКБ №59. В исследование включались все случаи ОКС (предположительный ИМ или НС), зарегистрированного на момент поступления в стационар, всего 1613 больных. Кроме того, в указанный период был проведен дополнительный ретроспективный анализ случаев ИМ и НС, диагностированных в ходе госпитального наблюдения (всего 54 случая). Ограничения по возрасту, срокам поступления, длительности госпитализации не вводились.

При поступлении в стационар учитывались клинико-демографические характеристики текущего заболевания (пол, возраст, сроки поступления, уровень АД, ЧСС и др.), клеточный и биохимический состав

Таблица 1

Общая характеристика больных с ОКС

Признак	Госпитальный исход, % больных		p
	Благоприятный	Смерть	
Всего, абс	1573	94	-
Мужчины	50	33	0,001
Возраст, годы	67 (58;75)	77 (73;80)	0,001
При поступлении			
ИМ	48	87	0,001
НС	49	4	0,001
Другой диагноз	3	9	0,001
Killip ≥ 2 класса	14	63	0,001
В анамнезе			
Артериальная гипертония	87	92	0,202
Стенокардия напряжения (0,2)*	80	79	0,813
ИМ (0,1)	44	45	0,828
Инсульт (0,7)	10	14	0,142
Аритмия (0,8)	20	22	0,601
Хроническая СН (0,8)	11	14	0,377
Сахарный диабет (0,1)	16	22	0,112
АКШ и др. (0,7)	2	0	0,266
Болезни сосудов	9	10	0,773
ХНЗЛ	16	18	0,645
ХЗП	24	16	0,084
Курение (67)	45	29	0,053

Обозначения: СН – сердечная недостаточность, АКШ – аорто-коронарное шунтирование и другие вмешательства, направленные на восстановление коронарного кровотока, болезни сосудов – атеросклероз сосудов нижних конечностей, тромбозы, резекция сосудов по поводу указанных причин и др.; ХНЗЛ – хронические неспецифические заболевания легких, ХЗП – хронические заболевания почек, курение – привычка курения, предшествовавшая госпитализации.

* в скобках указана частота случаев (%), в отношении которых состояние признака определено не было.

периферической крови, изменения конечной части желудочкового комплекса (подъем сегмента ST $\geq 0,5$ мм, депрессия ST ≥ 1 мм, инверсия зубца T ≥ 1 мм, патологический зубец Q). В ходе госпитального наблюдения регистрировались изменения диагноза, а также случаи неблагоприятного развития ОКС (смерть, рецидив ИМ, в том числе и случаи ИМ, осложнившие течение НС, инсульт).

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы SPSS 11.0. Сравнение протяженных величин, представленных в виде медианы (25;75 процентиль), осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни и Крускала-Уоллеса для независимых выборок. Для оценки различий дискретных величин был использован критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Влияние переменной на вероятность клинического события определялось отношением шансов (ОШ) и соответствующим 95% доверительным интервалом (95% ДИ), рассчитанных методом бинарной логистической регрессии, как в однофакторном, так и в многофакторном анализе. При многофакторном анализе выделение значимых переменных проводили методом пошаговой элиминации с остановкой при уровне значимости включенных переменных $p < 0,1$. Объем прогностической информации, определяемый регрессионной моделью, описывался объясненной дисперсией (ОД) в модификации по Наделькеркесу (R2). Дискримина-

тная способность многофакторной модели оценивалась с использованием программной опции ROC Curve (площадь под кривой), результаты которой (возможный диапазон значений от 0 до 1; порог эффективности 0,5) указывают на качество классификации.

Для математического моделирования госпитальных исходов ОКС общая группа включенных в исследование больных была разбита на «исходную» выборку (поступившие с 01.05.2003 по 31.03.04, $n=1530$) и «тестовую» выборку (госпитализировались в течение апреля 2004 года, $n=137$). Данные первой использовались для выявления предикторов летального события и построения с их помощью прогностической модели. Данные «тестовой» выборки были использованы для оценки эффективности и воспроизводимости результатов прогнозирования.

Результаты исследования

Проведенное исследование показало, что уровень госпитальной летальности (медиана длительности наблюдения – 18 (14;22) дней) составил 5,6%, частота рецидива/повторного ИМ составила 3,5%, развитие инсульта было зарегистрировано в 1,3% случаев. Хотя бы одно из указанных состояний развилось у 8,7% больных. Общая характеристика больных с благоприятным и летальным исходом ОКС представлена в табл. 1. Показано, что умершие больные были в среднем на 10 лет старше пациентов с благоприятным ис-

Таблица 2

Предикторы летального развития ОКС. Результаты однофакторного регрессионного анализа

Признак	ОШ (95% ДИ)	ОД, %
Возраст, +5 лет (>45)	1,6 (1,4;1,9)	12,8
Killip, +1 класс	2,5 (2,1;2,9)	20,5
САД, +10 мм рт ст (>70)	0,96 (0,95;0,97)	16,6
ЧСС, +10 уд/мин (>60)*	1,03 (1,02;1,03)	7,7
Мочевина, +1 ммоль/л (>3,0)	1,3 (1,2;1,4)	18,4
Креатинин, +10 мкмоль/л (>60)	1,03 (1,02;1,04)	11,4
Глюкоза, +1 ммоль/л (>4,0)	1,3 (1,2;1,3)	12,4
Фибриноген, +50 мг% (>250)	1,004 (1,001;1,006)	1,9
Натрий, +1 ммоль/л (>130)	0,95 (0,90;0,99)	1,1
Калий, +0,2 ммоль/л (>3,0)	2,0 (1,3;3,0)	2,2
Лейкоциты, +1 тыс кл мм3 (>4,0)	1,2 (1,1;1,3)	8,9
Эритроциты, +0,2 млн кл мм3 (>2,9)	0,55 (0,37;0,81)	1,9
Гемоглобин, +10 г/л (>80)	0,98 (0,97;0,99)	2,3
Гематокрит, +2% (>24)	0,94 (0,90;0,98)	2,2

Примечание: * без учета больных, госпитализированных с ЧСС <50 уд/мин.

ходом заболевания, среди них преобладали женщины ($p<0,001$). Кроме того, пациенты с летальным исходом ОКС чаще госпитализировались с предположительным ИМ (87% в сравнении с 48% в группе больных с благоприятным исходом, $p<0,001$). Напротив, с подозрением на НС поступали только 4% впоследствии умерших больных, тогда как среди больных, выписанных из стационара, данный диагноз считался вероятным в 49% случаев ($p<0,001$). Атипичное течение острой ишемии миокарда («другой» сердечный диагноз при поступлении) регистрировался в 9% и 3% случаях, соответственно ($p<0,001$). Вместе с тем, анализируемые группы практически не отличались по частоте встречаемости в анамнезе основных сердеч-

но-сосудистых заболеваний (гипертонии, стенокардии и др.). Также была сопоставима в группах сравнения и частота такой сопутствующей патологии как хронические заболевания легких и почек. В то же время, среди умерших было 29% куривших, тогда как в группе больных с благоприятным исходом данный показатель составил 45% ($p=0,053$).

Результаты однофакторного анализа свидетельствовали, что риск летального события увеличивался с возрастом (на каждые 5 лет после 45 приходилось увеличение риска в 1,6 раза), при поступлении в стационар с признаками остро возникшей сердечной недостаточности (на каждое увеличение класса по Killip риск повышался в 2,5 раза), низкими значениями САД (каждое увеличение АД на 10 мм рт. ст. сопровождалось снижением риска на 4,2%) (табл. 2). В свою очередь, влияние ЧСС на прогноз заболевания носило U-образный характер, будучи ассоциированным с высоким риском летального исхода как при увеличении данного показателя (на каждые 10 уд/мин риск увеличивался на 3%), так и при его снижении ниже уровня 50 уд/мин. Причем, в последнем случае величина риска (ОШ 15,6 (2,9;85,1)) соответствовала таковой при ЧСС >120 уд/мин [ОШ 16,0 (3,6;69,8)].

Анализ клеточного и биохимического состава периферической крови показал, что риск летального события был связан с уровнем мочевины (на каждый 1 ммоль/л приходилось увеличение риска на 30%), креатинина (на каждые 10 мкмоль/л — на 3%), глюкозы (на каждый 1 ммоль/л — на 30%) и калия (на каждые 0,2 ммоль/л риск увеличивался вдвое). Напротив, увеличение концентрации натрия сопровождалось снижением риска (на каждый 1 ммоль/л на 5%). Аналогичное снижение риска наблюдалось и при увеличении числа эритроцитов, концентрации гемоглобина и значения гематокрита (на 82%, 2% и 6%, соответственно). В то же время, увеличение числа лейкоци-

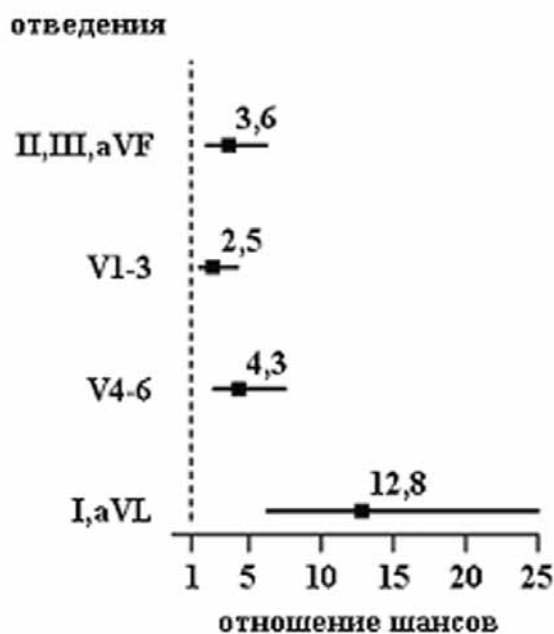


Рис. 1. Роль локализации элевации ST в прогнозе летального события при ОКС.

Таблица 3
Независимые предикторы летального исхода при ОКС.
Результаты многофакторного регрессионного анализа

Признак	ОШ (95% ДИ)	ОД, %
Возраст, +5 лет (>45)	1,6 (1,3;1,9)	9,8
Killip, +1 класс	1,6 (1,2;2,0)	18,8
САД, +10 мм рт. ст. (>70)	0,98 (0,97;0,99)	7,4
ЧСС, <50/>100 уд/мин	2,8 (1,4;5,8)	2,6
Элевация ST (I,aVL)	8,0 (2,1;30,4)	9,4
Элевация ST (V4-6)	2,4 (0,9;6,7)	1,0
Элевация ST (II,III,aVF)	2,7 (1,2;6,3)	2,6
Депрессия ST	3,0 (1,4;6,6)	2,6
КФК/КФК-МВ, >348/24 Ед/л	4,5 (2,2;9,4)	8,9
Мочевина, +1 ммоль/л (>3,0)	1,3 (1,2;1,4)	33,4
Глюкоза, +1 ммоль/л (>4,0)	1,12 (1,02;1,22)	3,7

тов на тысячу клеток сопровождалось увеличением риска в 1,2 (1,1;1,3) раза. Минимальный риск был связан с увеличением концентрации фибриногена (+0,4% на каждые 50 мг%). Наиболее значимыми, с точки зрения прогноза заболевания (в зависимости от величины объясненной дисперсии), были такие признаки как класс Killip, уровень мочевины, САД, возраст, уровень глюкозы и креатинина. Меньшую роль в прогнозе ОКС играли такие признаки, как уровень лейкоцитов и ЧСС (ОД 8,9% и 7,7%, соответственно). Роль таких показателей, как уровень фибриногена, натрия, калия, гемоглобина, гематокрита и число эритроцитов была минимальной.

В числе важных предикторов неблагоприятного развития ОКС было выделено диагностическое повышение (>348/24 Ед/л) уровня КФК/КФК-МВ при поступлении в стационар. Положительный результат указанного теста свидетельствовал о повышении риска в 4,5 (2,8;7,3) раза. Интересно, что в группе больных, поступивших в течение первых 24 часов с момента развития клинического события, приведшего к госпитализации, указанный риск был втрое ниже аналогичного, рассчитанного для пациентов, госпитализированных через сутки и более [ОШ 2,9 (1,7;5,2)] и 10,3 (4,1;26,2), соответственно.

Анализ первой ЭКГ, зарегистрированной при поступлении больных в стационар, показал, что риск летального события в значительной степени зависел как от типа, так и от локализации изменений сегмента ST. Так, максимальный риск смерти был отмечен среди больных с элевацией ST в отведениях I, aVL [ОШ 12,8 (6,2;26,6)]. Втрое меньший риск летального события был отмечен у пациентов с элевацией ST в переднебоковых (V4-6, ОШ 4,3 (2,5;7,6)) и нижних (II, III, aVF, ОШ 3,6 (2,0;6,3)) отведениях (рис. 1). Минимальное увеличение риска отмечалось при регистрации элевации в переднеперегородочных (V1-3) отведениях - ОШ 2,5 (1,5;4,3). Локализация депрессии сегмента ST в прогнозе исходов ОКС была менее значима, сопровождаясь увеличением риска в 2,7,

2,8, 2,3 и 2,2 раза при определении указанного изменения в отведениях (I, aVL), (V4-6), (V1-3) и (II, III, aVF), соответственно. Вместе с тем, сочетание элевации и депрессии ST (дискордантные изменения) сопровождалось увеличением риска смерти в 11,2 (5,8;21,8) раза, тогда как при изолированном изменении сегмента ST риск летального развития ОКС был значительно меньше, составив 3,8 (1,7;8,4) и 3,3 (1,7;6,3) при элевации и депрессии ST, соответственно.

Многофакторный анализ исследованных выше признаков, зарегистрированных при поступлении в стационар, позволил выделить 11 независимых предикторов летального исхода (табл. 3). В их числе наиболее значимую для прогноза роль играли такие признаки, как уровень мочевины (33,4% эффекта модели) и класс по Killip (18,8%). Меньшую прогностическую информацию модели определяли возраст, подъем сегмента ST в боковых отведениях, диагностическое повышение КФК/КФК-МВ и уровень САД. Роль ЧСС, глюкозы, а также элевации ST в нижних и переднебоковых отведениях и депрессии ST была наименьшей, хотя указанные признаки в целом определяли 12,5% всей прогностической информации. Указанная модель имела хорошие статистические характеристики (уровень p для критерия согласия Хосмера-Лемешова составил 0,987; объясненная дисперсия 56,2%; дискриминантная мощность 0,96 (0,92;0,98).

Используя коэффициенты регрессии в качестве оценочных баллов, полученная многофакторная модель была адаптирована для клинического использования (табл. 4). Для каждого случая «исходной» выборки с помощью представленной модели рассчитывался суммарный балл, медиана которого (для $n=1361$) составила 92 (77;110) единицы, средний балл составил 95 ± 26 единицы, минимальный балл — 32, максимальный — 208.

В соответствии с вероятностью летального события были выделены 4 группы риска (рис. 1). Первой

Таблица 4
Определение группы риска летального развития ОКС

Показатели	баллы	Изменение ST*	баллы
Класс по Killip, ≥ 2 кл	12	Подъем (I,aVL)	23
ЧСС, <50/ ≥ 110 уд/мин	14	(V4-6)	9
КФК/КФК-МВ >348/>24 Ед/л	17	II,III,aVF)	10
		Депрессия**	12

САД, мм рт ст	баллы	Мочевина, ммоль/л	баллы	Глюкоза, ммоль/л	баллы
≥ 120	0	<6,0	0	<6,0	0
100-119	7	6,0-9,9	12	6,0-9,9	13
80-99	19	10,0-16,9	17	10,0-16,9	17
<80	25	$\geq 17,0$	41	$\geq 17,0$	19

Примечание: * подъем/депрессия ST $\geq 0,5/1,0$ мм в одном или более из указанных отведений; ** любой локализации.

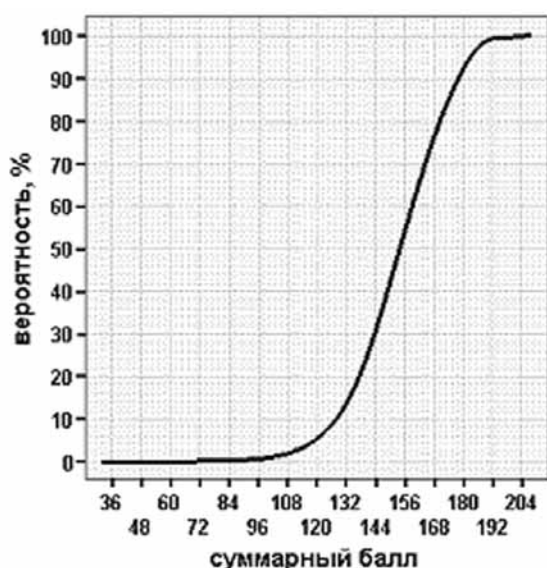


Рис. 2. Зависимость величины суммарного балла и вероятности летального события.

группе — группе низкого риска (<105 баллов) соответствовала вероятность летального события <1%. Второй группе, группе умеренно высокого риска (105-120 баллов) соответствовала вероятность 1-5% (медиана 1,5% (1,0;2,4)). Группа высокого риска регистрировалась при суммарном балле 121-143 единицы, что соответствовало вероятности летального исхода от 6% до 30% (медиана 8% (5;14)). У пациентов четвертой группы, группы очень высокого риска (144 балла и более), вероятность летального исхода превышала 30% [медиана 66% (44;89)]. Больные «исходной» выборки распределились по указанным группам риска следующим образом (табл. 5). Так, почти три четверти пациентов с благоприятным исходом ОКС составили группу низкого риска, тогда как среди умерших больных данная категория риска не определялась ни разу. Напротив, в группу очень высокого риска были включены всего 1,9% пациентов с благоприятным исходом и более 65% больных, умерших в ходе госпи-

тального наблюдения. Летальность в прогнозируемых группах риска составила 0,0%, 1,9%, 12,2% и 62,1%, соответственно.

Эффективность прогнозирования была оценена с использованием данных «тестовой» выборки. Из 137 пациентов указанной выборки вероятность летального развития была рассчитана для 124 случаев (у 13 больных значения одного или более использованных в модели признаков отсутствовали). Дискриминантная мощность (ROC) модели на новых случаях ОКС составила 0,97 (0,93;1,00). Была подтверждена и высокая воспроизводимость результатов прогноза (табл. 6). В частности, более чем для двух третей больных с благоприятным исходом ОКС была определена группа низкого риска (ни одного случая в группе умерших больных). Напротив, высокий и очень высокий риск определялся у 90% больных с летальным исходом заболевания и лишь у каждого десятого пациента с благоприятным исходом госпитализации. При этом летальность в группах риска составила 0,0%, 3,8%, 28,6% и 71,4%, соответственно.

Определение групп риска, помимо прочего, указывало и на возможные сроки наступления летального события (рис. 2). Так, у половины умерших больных с очень высоким риском смерти летальное событие развилось уже в первые сутки госпитального наблюдения. Среди умерших с высокой вероятностью летального исхода (третья группа риска) в течение первых 24 часов с момента поступления событие развилось в каждом четвертом случае. При умеренно высоком риске развитие летального события в первые сутки наблюдения не происходило ни разу, тогда как в 60% случаев летальный исход развился только после 10 суток наблюдения. Среди умерших, составлявших группу очень высокого риска, доля таких случаев была минимальна (около 17%). Медиана длительности госпитального наблюдения для умерших с умеренным, высоким и очень высоким риском составила при этом 11 (7;24) дней, 8 (1;17) дней и 1,0 (0,3;6,0) день, соответственно.

Таблица 5

Распределение больных исходной выборки по группам риска

Исход ОКС	Группы риска, % больных			
	Низкий	Умеренный	Высокий	Очень высокий
Благоприятный (n=1298)	72,1	15,9	10,0	1,9
Летальный (n=63)	-	6,3	28,6	65,1
Летальность, %	-	1,9	12,2	62,1

Таблица 6

Распределение больных тестовой выборки по группам риска

Исход ОКС	Группы риска, % больных			
	Низкий	Умеренный	Высокий	Очень высокий
Благоприятный (n=114)	67,5	21,9	8,8	1,8
Летальный (n=10)	-	10,0	40,0	50,0
Летальность, %	-	3,8	28,6	71,4

Необходимо отметить, что формирование групп риска может послужить отправной точкой и при попытке оптимизировать лечебную тактику. В частности, было показано, что использование у больных 2-4 групп риска уже в первые часы после поступления β -блокаторов, нефракционированного гепарина (НФГ) и аспирина коррелировала со снижением риска летального развития ОКС в 2,6, 2,7 и 4,7 раза, соответственно.

Обсуждение результатов

Острый коронарный синдром характеризуется высокой частотой неблагоприятных кардиоваскулярных событий, регистрируемых уже в ранние сроки госпитального наблюдения. Так, по данным регистра GRACE, в первые сутки госпитализации развивается до четверти всех летальных событий, отмечаемых в стационаре [4]. В нашем исследовании досуточная летальность составляла до половины всех случаев смерти или более 60% летальных исходов, зарегистрированных в первые 10 дней госпитализации. В этой связи, прогнозирование исходов ОКС представляется ключевым компонентом госпитального ведения больных, позволяющим определять не только группы риска, но и связанную с ними интенсивность лечебных мероприятий, а также длительность госпитального наблюдения. Необходимо подчеркнуть, что использование для этих целей методов статистического анализа (логистической регрессии, Сох регрессии и др.) может быть более эффективным, нежели определение вероятности летального события на основании только лишь опыта специалиста [7, 8].

Для реализации математических принципов прогнозирования оптимально использование данных сплошного исследования больных с ОКС. К сожалению, большинство работ в этой области основывается на результатах исследований нерепрезентативных выборок (только подтвержденный ИМ, больные с ИМ после проведенного тромболизиса и др.), что существенно сужает диапазон применения созданных на их основе прогностических моделей. Примером прогностической модели, основанной на результатах сплошного исследования ОКС, является модель GRACE [Granger]. В то же время, необходимо отметить, что в ряде клиник, принявших участие в исследовании GRACE, не учитывались случаи ранней госпитальной смерти, а также больные с тяжелой сопутствующей патологией. Число таких случаев авторами исследования не приводится, что затрудняет объективную оценку репрезентативности использованной выборки.

Дискриминантная мощность модели GRACE (0,83-0,84) была значительно ниже аналогичной, полученной при использовании нашей модели. В числе факторов, возможно определяющих указанное преимущество, необходимо выделить использование нами таких биохимических параметров периферической

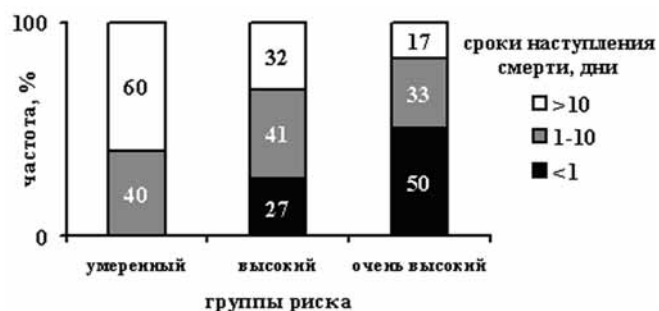


Рис. 3. Сроки наступления летального события в зависимости от группы риска.

крови как уровень мочевины и глюкозы. Особый интерес представляет применение для прогнозирования исходов ОКС значений мочевины, в противовес традиционно используемому для этих целей уровню креатинина. Преимущество учета уровня мочевины при прогнозировании острой кардиоваскулярной патологии находит свое подтверждение в исследовании Normand с соавт. (Cooperative Cardiovascular Project), выделивших данный показатель в числе 4-х, наиболее значимых, предикторов госпитальной летальности (вместе с возрастом, уровнем среднего АД и числом дыхательных движений) при ИМ у пожилых [9]. Сходный результат был получен и в исследовании Fonarow с соавт., в котором именно уровень мочевины (а не креатинина) являлся ведущим предиктором госпитальной летальности (наряду с возрастом, уровнем САД и ЧСС) у больных с острой сердечной недостаточностью [10]. Меньшая эффективность использования значений креатинина при прогнозировании, вероятно, связана с возрастными особенностями распределения данного показателя. Так, в противоположность мочеvine, уровень креатинина с возрастом практически не меняется, а величина данного показателя у пожилых вероятно недостаточно точно отражает развитие почечной недостаточности [11, 12]. В частности, по данным Duncan с соавт., у каждого второго амбулаторно наблюдаемого пациента старше 70 лет с уровнем креатинина <130 мкмоль/л клубочковый клиренс был ниже 50 мл/мин, тогда как в возрастной группе 40-59 лет нарушение выделительной функции почек по данным клиренса (при нормальных значениях креатинина) наблюдалось лишь у каждого сотого пациента [12]. По данным Swedko с соавт., в аналогичной когорте пожилых (>65 лет) пациентов гиперкреатинемия (>150 мкмоль/л) регистрировалась лишь у каждого десятого с клубочковым клиренсом менее 50 мл/мин и только у каждого второго — с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс менее 30 мл/мин) [13]. Учитывая, что более 60% всех больных, включенных в наше исследование, а также более 90% умерших были пожилого возраста, относительно низкая эффективность применения значений креатинина для прогнозирования исходов

ОКС не кажется удивительной. Использование в этих целях значений клубочкового клиренса креатинина представляется более оправданным, особенно при расчете этого показателя по Levey (с коррекцией по полу, возрасту и уровню мочевины крови) [11].

Наряду с применением нами показателей мочевины, для целей прогнозирования было предложено использовать значения глюкозы, также зарегистрированные при поступлении в стационар. Ни в одной из ранее предложенных прогностических моделей, в том числе и в модели GRACE, данный показатель использован не был. В то же время, связь гипергликемии с высоким риском летального события у больных с ИМ была показана неоднократно [14, 15]. Однако, в большинстве случаев, изучение прогностического значения данного показателя ограничивалось оценкой его самостоятельной роли, что не позволяет объективно судить о природе этого эффекта. В нашем случае удалось показать независимое влияние гипергликемии на прогноз ОКС, причем увеличение риска коррелировало с концентрацией глюкозы и не было связано с анамнестическим указанием на сахарный диабет (СД). Подобный результат находит подтверждение и при изучении данного параметра у больных с ИМ. Так, по данным Stranders, увеличение уровня глюкозы на 1 ммоль/л сопровождается увеличением риска летального события на 4% у пациентов без СД и на 5% — у больных с СД [14].

В числе важных преимуществ представленной модели можно указать и на использование детальных изменений сегмента ST на первой ЭКГ, зарегистрированной в стационаре. Подобный подход позволил определить важность дифференцированного использования изменений сегмента ST и обратить внимание на крайне неблагоприятную роль в прогнозе ОКС элевации ST в боковых (I, aVL) отведениях. В исследовании Crumboltz с соавт., ретроспективно проанализировавших когорту больных с подтвержденным ИМ, также было показано, что худший прогноз характерен именно для случаев ИМ боковой стенки левого желудочка [16]. Вместе с тем, в большинстве исследований используется только суммарное значение изменений сегмента ST, что, вероятно, значительно снижает точность прогноза, уравнивая прогностическую значимость элевации и депрессии ST, элевации ST в боковых и передне-перегородочных отведениях (в нашем случае риск различался почти десятикратно), изолированного и сочетанного изменения данного сегмента.

Обращает на себя внимание U-образный характер влияния величины ЧСС на прогноз ОКС, причем величина риска при брадикардии соответствовала таковой при тахикардии более 120 уд/мин. Для сравне-

ния, в модели GRACE ЧСС менее 50 уд/мин вообще не определялась в качестве фактора риска и, даже напротив, пациенты с подобной частотой сердечных сокращений рассматривались как случаи с минимальным риском смерти [4]. Подобные ошибки, связанные с особенностями применения средств линейной статистики, также могут вносить свой вклад в снижение точности прогноза.

Суммарный эффект предложенной нами модели позволял достаточно эффективно разделять больных с благоприятным исходом ОКС и умерших пациентов по группам риска. Обращает на себя внимание и тот факт, что в группу низкого риска включались не менее двух третей всех больных с благоприятным госпитальным исходом заболевания и, напротив, ни одного больного с летальным исходом. Это обстоятельство, как и то, что определение группы риска позволяет прогнозировать сроки развития летального события, способствует оптимизации лечебных мероприятий, увеличению их интенсивности в отношении больных с высоким риском, особенно в первые часы и сутки наблюдения. Интересно отметить, что в ряде исследований показано, что активная антитромботическая терапия при ОКС достигает максимального эффекта именно у больных с высокой вероятностью летального исхода [17].

Кроме лечебной тактики, определение группы риска позволит должным образом скорректировать и сроки наблюдения за больными с ОКС, как в условиях отделения кардиореанимации, так и после перевода больного в кардиологическое отделение. Использование прогностической информации в этом направлении позволит решить вопрос о стандартизации сроков госпитального наблюдения, достаточных для проведения всего комплекса лечебно-диагностических процедур. Учитывая, что, по данным зарубежных регистров ОКС, медиана длительности госпитализации при ИМ и НС составляет от 5 до 7 дней, что почти втрое ниже аналогичного показателя, зарегистрированного в нашем исследовании, снижение сроков нахождения больного в стационаре может быть вполне оправданным, особенно в отношении пациентов низкого риска. А, так как при использовании представленной модели низкий риск может определяться у 65-75% больных с ОКС, экономический эффект от применения средств прогнозирования для снижения сроков госпитализации может быть значительным. Сохранение же в отношении больных высокого риска индивидуального подхода при планировании длительности госпитального наблюдения позволит, в свою очередь, лучше реализовать имеющиеся возможности отечественного здравоохранения.

Литература

- Bertrand M.E., Simoons M.L., Fox K.A.A. et. al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J 2002; 23: 1809–1840.
- Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W. et. al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2002. Доступно на: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/unstable.pdf>.
- Рекомендации ВНОК по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ // Кардиология, 2004, 4: 9–15.
- Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O.M. et. al. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events // Arch. Intern. Med. 2003; 163: 2345–2353.
- Yan A.T., Jong P., Yan R.T. et. al. Clinical trial-derived risk model may not generalize to real-world patients with acute coronary syndrome // Am. Heart J. 2004; 148(6): 1020–7.
- Goncalves P.A., Ferreira J., Aguiar C. et. al. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS // Eur. Heart J. 2005; 26: 865–872.
- Ebell M.H., Bergus G.R., Warbasse L. et. al. The inability of physicians to predict the outcome of in-hospital resuscitation // J. Gen. Intern. Med. 1996; 11(1): 16–22.
- Christakis N.A., Lamont E.B. Extent and determinants of error in doctors' prognoses in terminally ill patients: prospective cohort study // B.M.J. 2000; 320(7233): 469–72.
- Normand S.T., Glickman M.E., Sharma R.G. et. al. Using admission characteristics to predict short-term mortality from myocardial infarction in elderly patients. Results from the Cooperative Cardiovascular Project // J.A.M.A. 1996; 275(17): 1322–8.
- Fonarow G.C., Adams K.F., Abraham W.T. et. al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure classification and regression tree analysis // JAMA. 2005; 293: 572–580.
- Fehrman-Ekholm I., Skeppholm L. Renal function in the elderly (>70 years old) measured by means of iohexol clearance, serum creatinine, serum urea and estimated clearance // Scand. J. Urol. Nephrol. 2004; 38(1): 73–7.
- Duncan L., Heathcote J., Djurdjev O. et. al. Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing? // Nephrol. Dial. Transplant. 2001; 16(5): 1042–6.
- Swedko P.J., Clark H.D., Paramsothy K. et. al. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients // Arch. Intern. Med. 2003; 163(3): 356–60.
- Stranders I., Diamant M., van Gelder R.E. et. al. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus // Arch. Intern. Med. 2004 May 10; 164(9): 982–8.
- Norhammar A., Tenerz A., Nilsson G. et. al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study // Lancet. 2002; 359(9324): 2140–4.
- Krumholz H.M., Chen J., Wang Y. et. al. Comparing AMI Mortality Among Hospitals in Patients 65 Years of Age and Older Evaluating Methods of Risk Adjustment // Circulation. 1999; 99: 2986–2992.
- Morrow D.A., Antman E.M., Snapinn S.M. et. al. An integrated clinical approach to predicting the benefit of tirofiban in non-ST elevation acute coronary syndromes. Application of the TIMI Risk Score for UA/NSTEMI in PRISM-PLUS // Eur. Heart J. 2002; 23(3): 223–9.

Abstract

The authors propose a prognostic model for assessing death risk in patients hospitalized with acute coronary syndrome (possible myocardial infarction or unstable angina). The model is based on parameters registered at admission and further calculation of death risk during in-hospital follow-up period. This predicted risk gives a chance to divide patients into risk groups — with minimal (lethality <1%) to maximal (lethality >40%) risk. This highly effective technology provides reproducible prognostic results.

Keywords: Acute coronary syndrome, death risk assessment, in-hospital outcome prognosis.

Поступила 14/02-2005

ПОПУЛЯЦИОННОЕ И ИНДИВИДУАЛЬНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Батюшин М.М., Терентьев В.П.

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Резюме

В рамках регионального популяционного семейного исследования было обследовано 1298 жителей Ростова-на-Дону и области. Средний возраст группы составил $42,61 \pm 0,58$ лет. Лиц мужского пола было 527, женского пола — 771. Всего было обследовано 270 семей.

Для статистической обработки результатов исследования использованы методы корреляционного и регрессионного анализа, а также специального популяционно-генетического анализа; для построения моделей прогнозирования — двухфакторный и многофакторный регрессионный анализ с построением уравнений регрессии.

В результате анализа были получены уравнения множественной регрессии для прогнозирования уровней САД и ДАД, которые могут быть использованы при медико-генетическом консультировании, а также проведении популяционных скрининговых программ, направленных на формирование группы высокого риска развития АГ.

Ключевые слова: исследование семей, популяционно-генетический анализ, прогнозирование уровня артериального давления.

В настоящее время стратегия профилактики сердечно-сосудистых заболеваний строится на концепции стратификации риска развития события [2,4,5]. Большое значение в качестве фактора, предрасполагающего к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, а также фатальных и нефатальных осложнений болезней сердца и сосудов, имеет отягощённая наследственность. Во всех существующих моделях прогнозирования фактор наследственной отягощённости имеет качественную характеристику. Поиск критериев количественной оценки влияния наследственной предрасположенности позволит модернизировать и дополнить модели прогнозирования, повысить точность и достоверность прогноза.

Наиболее значимыми в анализе роли наследственной отягощённости на риск развития АГ являются популяционные семейные исследования. Предложенная нами методика оценки генотипических значений параметров гемодинамики имеет преимущества перед существующими методами оценки наследственной предрасположенности, поскольку позволяет количественно оценить генотипический риск.

Материал и методы

В рамках регионального популяционного семейного исследования 2004 года было обследовано 1298 жителей Ростова-на-Дону и области. Средний возраст группы составил $42,61 \pm 0,58$ лет. Обследованные в возрасте до 20 лет составили 23,4%, от 20 до 40 лет — 20,2%, от 40 до 60 лет — 31,4%, от 60 до 80 лет — 22,8%, старше 80 лет — 2,2%. Лиц мужского пола было 527, женского пола — 771. Всего было обследовано 270 семей. В исследование были включены семьи студентов-медиков путем случайной выборки. Исследование включало в себя опрос и анализ имеющейся ме-

дицинской документации с подробным выяснением наличия хронической патологии, в т.ч. сахарного диабета (СД), а также давности её возникновения, в т.ч. наличия сердечно-сосудистых заболеваний — артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС), а также их осложнений — мозгового инсульта (МИ) и инфаркта миокарда (ИМ). Обследование включало определение систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), пульсового давления (ПД) в виде разницы САД и ДАД, частоты пульса (Пс), индекса массы тела (ИМТ) в виде отношения массы тела к квадрату роста, отношения окружности талии к окружности бёдер (ОТ/ОБ). Анализировали такие факторы риска, как курение (категории: курит с указанием числа сигарет в сутки, не курит, бросил курить), психологические стрессы (Псих) (категории: 1 балл — редко, 2 балла — нередко, 3 балла — часто, 4 балла — очень часто), потребление поваренной соли (Соль) (категории: 1 балл — мало, 2 балла — умеренно, 3 балла — много), физическая активность (категории: 1 балл — физически активен в течение дня, 2 балла — нерегулярные физические нагрузки, 3 балла — редкие физические нагрузки).

Поскольку исследованная группа являлась неоднородной (в исследование включались лица разных поколений — родители и потомки), для устранения возрастной разницы в изучаемых параметрах нами использовано их выравнивание с помощью поправочных коэффициентов по возрасту [1]. Статистический анализ результатов исследования состоял из традиционной описательной статистики, корреляционного и регрессионного анализа, а также специального популяционно-генетического анализа. Последний включал в себя определение генотипических значе-

ний изучаемых количественных признаков с помощью уравнений линейной регрессии фенотипа кровных родственников на генотип пробандов. Анализ проводился с помощью компьютерной программы «ПРОКАРД-ГБ». При этом коэффициент регрессии состоял из преобразованного коэффициента наследуемости (h^2) параметра [1,3]. Коэффициент наследуемости определялся корреляционным методом путём удвоения коэффициента корреляции по изучаемому маркёру в парах: родитель-потомок [1,3]:

$$h^2 = 2 \cdot r_{p-n};$$

где r_{p-n} — коэффициент корреляции в группе родитель — потомок.

Для определения генотипических значений признаков использовано 20 вариантов оценки (уравнений регрессии). Наиболее частыми вариантами оценки генотипа пробанда (Р) была оценка по фенотипам его родителей (матери — М и отца — О) и сибсов (С):

P+O+M

$$X_1 = \frac{h^2 \cdot (2 - h^2) \cdot X_P}{2 - h^4} + \frac{h^2 \cdot (1 - h^2) \cdot X_O}{2 - h^4} + \frac{h^2 \cdot (1 - h^2) \cdot X_M}{2 - h^4};$$

P+M+O+C

$$X_1 = \frac{h^2 \cdot (8 \cdot Z_n + n \cdot h^4 - 2 \cdot n \cdot h^2 - 4 \cdot Z_n \cdot n \cdot h^2) \cdot X_P}{8 \cdot Z_n + 2 \cdot n \cdot h^6 - 3 \cdot n \cdot h^4 - 4 \cdot Z_n \cdot h^2} + \frac{2 \cdot h^2 \cdot (4 \cdot Z_n + n \cdot h^4 - n \cdot h^2 - 4 \cdot Z_n \cdot h^2) \cdot X_O}{8 \cdot Z_n + 2 \cdot n \cdot h^6 - 3 \cdot n \cdot h^4 - 4 \cdot Z_n \cdot h^2} + \frac{2 \cdot h^2 \cdot (4 \cdot Z_n + n \cdot h^4 - n \cdot h^2 - 4 \cdot Z_n \cdot n \cdot h^2) \cdot X_M}{8 \cdot Z_n + 2 \cdot n \cdot h^6 - 3 \cdot n \cdot h^4 - 4 \cdot Z_n \cdot h^2} + \frac{2 \cdot h^2 \cdot (2 \cdot h^4 - 3 \cdot h^2) \cdot X_C}{8 \cdot Z_n + 2 \cdot n \cdot h^6 - 3 \cdot n \cdot h^4 - 4 \cdot Z_n \cdot h^2}; \text{ при этом}$$

$$Z_n = 1 + (n - 1) \cdot 0,5 \cdot h^2$$

где X_1 — генотипическое отклонение параметра пробанда от среднепопуляционной величины; X_P , X_O , X_M , X_C — фенотипические отклонения параметра пробанда, отца, матери, сибса от среднепопуляцион-

ной величины, n — число сибсов.

Для получения X_P , X_O , X_M , X_C от среднепопуляционной величины параметра вычиталось фенотипическое значение параметра. Для получения генотипи-

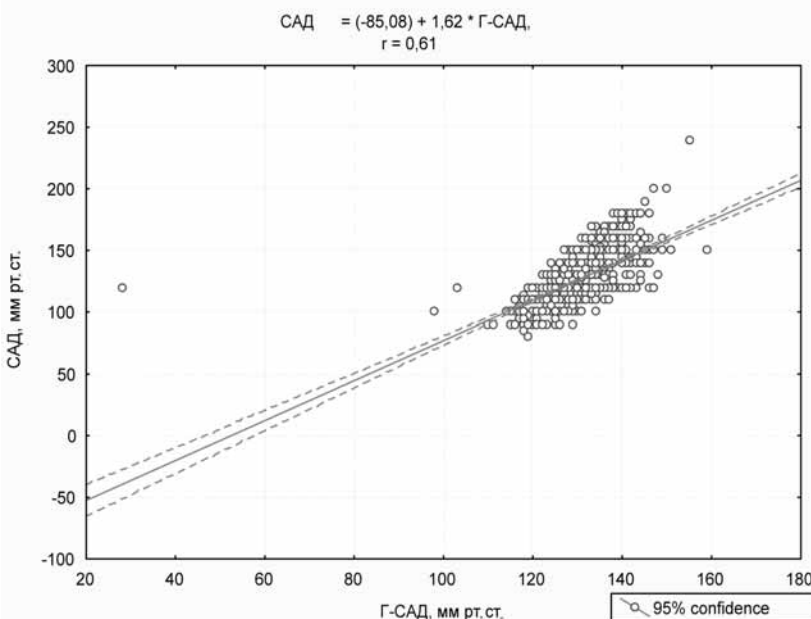


Рис. 1. Корреляционная зависимость САД и Г-САД.

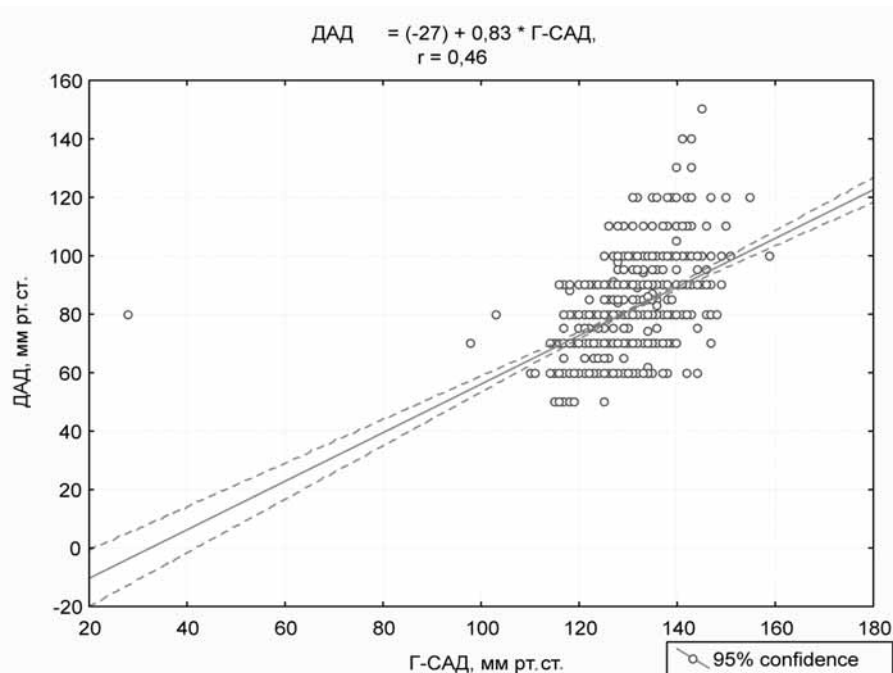


Рис.2. Корреляционная зависимость ДАД и Г-САД.

ческого значения параметра пробанда к величине генотипического отклонения прибавлялась среднепопуляционная величина изучаемого признака. Нами оценивались генотипические значения двух параметров – САД (Г-САД) и ДАД (Г-ДАД). Коэффициент наследуемости, как было показано в ранних исследованиях, для САД равен 0,298, для ДАД – 0,468 [1].

Для построения моделей прогнозирования использован двухфакторный и многофакторный регрессионный анализ с построением уравнений регрессии.

Результаты и обсуждение

При анализе объективных данных было установлено, что САД составило, в среднем, $126,7 \pm 0,53$ мм рт. ст., ДАД – $81,5 \pm 0,36$ мм рт. ст., ПД – $45,24 \pm 0,35$ мм рт. ст., Пс – $74,42 \pm 0,27$ уд/мин, ИМТ – $25,34 \pm 0,165$ кг/м², ОТ/ОБ – $0,860 \pm 0,061$. При анализе факторов риска было отмечено, что не курят 796 обследованных (77,5%), курят 214 обследованных (20,84%), бросили курить 17 обследованных (1,66%). Курящие выкуривают в день в среднем $4,13 \pm 0,45$ сигареты. Психологические стрессы были оценены обследованными на $1,57 \pm 0,029$ баллов, а потребление поваренной соли – на $1,81 \pm 0,02$ баллов. Физическая активность оценена на $1,53 \pm 0,04$ баллов.

Было выявлено 382 больных с АГ, что составило 29,5% популяции. Распространённость ИБС составила 3,7% (48 больных), СД – 2,5% (33 больных). Высокий генотипический риск развития АГ имели 254 обследованных, что составило 19,6% исследуемой популяции.

Анализ осложнений сердечно-сосудистых заболеваний показал наибольшую распространённость ИМ – у 20 обследованных (1,54%), реже встречаются МИ – у 14 обследованных (1,08%), ХПН – у 7 обследованных (0,54%), ХСН – у 10 обследованных (0,97%), нефросклероз – у 2 обследованных (0,15%).

При проведении корреляционного анализа была выявлена достоверная зависимость САД от таких параметров, как: ДАД ($r = 0,77$; $p < 0,0001$), ПД ($r = 0,75$; $p < 0,0001$), Пс ($r = 0,24$; $p < 0,0001$), возраст ($r = 0,46$; $p < 0,0001$), Псих ($r = 0,063$; $p = 0,044$), Соль ($r = 0,09$; $p = 0,004$), Гиподинамия ($r = 0,17$; $p < 0,001$), ИМТ ($r = 0,43$; $p < 0,0001$), ОТ ($r = 0,47$; $p < 0,0001$), ОТ/ОБ ($r = 0,32$; $p < 0,001$), ОТ/ОБ ($r = 0,37$; $p < 0,001$), Г-САД ($r = 0,61$; $p < 0,0001$), Г-ДАД ($r = 0,53$; $p < 0,0001$). Не выявлено связи с курением ($r = 0,034$; $p = 0,6$); связь САД с психологическими стрессами, потреблением соли и гиподинамией была слабой, хотя и достоверной.

При корреляционном анализе связей ДАД с изученными параметрами установлена значимая ассоциация со следующими из них: САД ($r = 0,77$; $p < 0,0001$), ПД ($r = 0,18$; $p < 0,001$), Пс ($r = 0,22$; $p < 0,001$), ИМТ ($r = 0,35$; $p < 0,001$), ОТ ($r = 0,39$; $p < 0,001$), ОБ ($r = 0,29$; $p < 0,001$), ОТ/ОБ ($r = 0,29$; $p < 0,001$), возраст ($r = 0,36$; $p < 0,001$), гиподинамия ($r = 0,14$; $p < 0,001$), Г-САД ($r = 0,46$; $p < 0,0001$), Г-ДАД ($r = 0,78$; $p < 0,0001$). Не было получено достоверной связи ДАД с такими факторами, как курение ($r = 0,02$; $p = 0,6$), Псих ($r = 0,037$; $p = 0,24$), Соль ($r = 0,038$; $p = 0,22$).

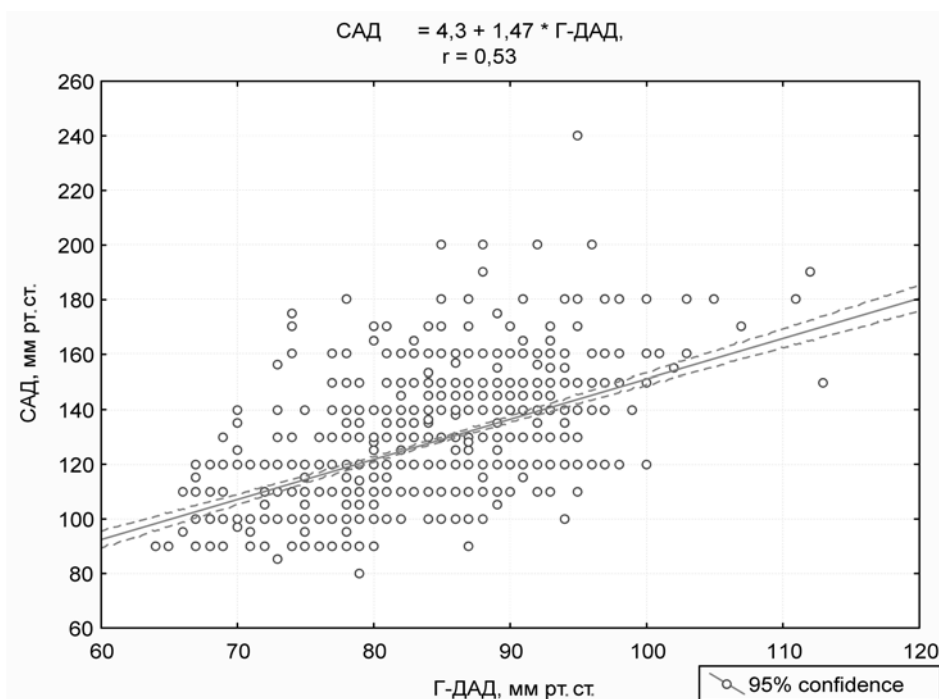


Рис. 3. Корреляционная зависимость САД и Г-ДАД.

Наиболее интересными в качестве прогностических критериев представляются показатели генотипического риска, поскольку они немодифицируемы и имеют количественную характеристику.

В исследовании показана статистически значимая зависимость САД от Г-САД, которая выражалась уравнением:

$$\text{САД} = (-85,1) + 1,62 \cdot \text{Г-САД}.$$

Графически корреляционная зависимость представлена на рис. 1.

Положительная, но умеренная по силе корреляционная связь выявлена также между ДАД и Г-САД (рис. 2), руководствуясь которой можно определить ДАД по формуле:

$$\text{ДАД} = (-27) + 0,83 \cdot \text{Г-САД}.$$

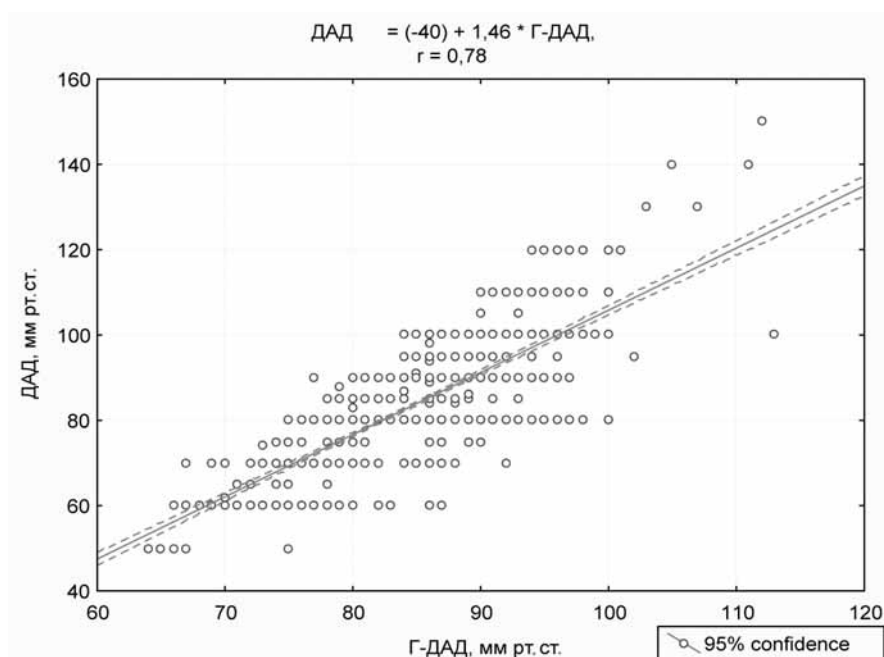


Рис. 4. Корреляционная зависимость ДАД и Г-ДАД.

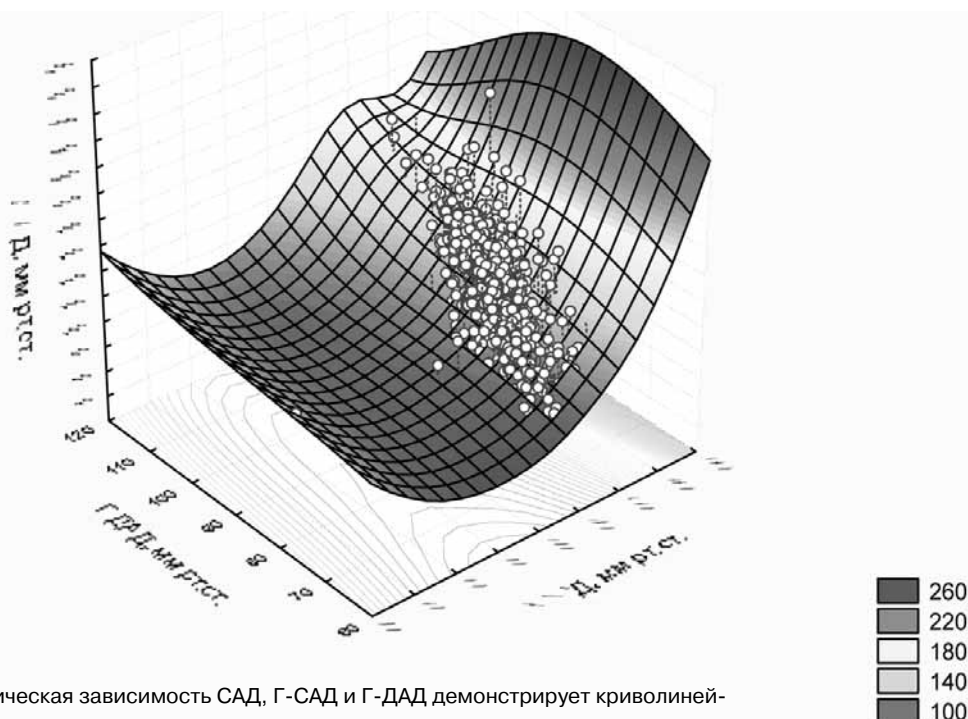


Рис. 5. Графическая зависимость САД, Г-САД и Г-ДАД демонстрирует криволинейность связи.

При оценке силы корреляционной связи САД и ДАД с Г-ДАД было установлено, что она является прямой и сильной (рис. 3, 4). Пользуясь коэффициентами корреляции, САД и ДАД можно определить по формулам:

$$\begin{aligned} \text{САД} &= 4,3 + 1,47 \cdot \text{Г-ДАД}, \\ \text{ДАД} &= (-40) + 1,46 \cdot \text{Г-ДАД}. \end{aligned}$$

Несмотря на наличие достоверной корреляционной связи САД и ДАД со множеством различных параметров, при проведении регрессионного анализа большая часть из них не была включена в итоговые уравнения множественной регрессии, что связано с низким удельным весом их влияния по сравнению с такими параметрами, как Г-САД, Г-ДАД, возраст обследованного, ДАД и ПД, которые оказали достоверное влияние на формирование САД. Уравнение множественной регрессии имело вид:

$$\text{САД} = x + 0,04 \cdot a + 0,23 \cdot b - 0,1 \cdot c + 0,95 \cdot d + 0,87 \cdot e,$$

где $x = (-13,87)$, a – возраст обследованного (лет), b – Г-САД, c – Г-ДАД, d – ДАД, e – ПД.

Несмотря на научную значимость получения такой математической зависимости, практического значения данное уравнение не имеет, поскольку прогнозирование САД требует включения в уравнение, а, значит, и регистрации ДАД и ПД. Прогнозирование САД требуется в том случае, когда оно не известно, а, значит, не известно ДАД и ПД. В связи с этим, данное уравнение требует модификации с сохранением в его составе параметров возраста и генотипического значения САД и ДАД, для определения которых не требуется регистрации САД и ДАД у

пробанда. После модификации уравнение имело вид:

$$\text{САД} = x + 0,53 \cdot a + 1,89 \cdot b + 0,37 \cdot c,$$

где $x = (-174,1)$, a – возраст человека, b – Г-САД, c – Г-ДАД.

Пользуясь данным уравнением, можно прогнозировать уровень САД у обследуемого в определённом возрасте, при этом для прогноза необходимо определение генотипических значений САД и ДАД. Последние параметры могут определяться, например, в условиях медико-генетического консультирования семейных пар, планирующих рождение ребёнка. В этом случае определяются генотипические значения САД и ДАД будущего ребёнка с помощью программы «ПРОКАРД-ГБ», затем необходимо воспользоваться предложенным нами уравнением. Учитывая зависимость прогнозируемого уровня САД от возраста, можно изобразить кривую САД у будущего ребёнка на протяжении его жизни. Уравнение можно также использовать и при формировании долгосрочного прогноза динамики САД обследуемого.

На формирование ДАД статистически значимое влияние оказывает уровень САД, ПД, Пс, возраст обследуемого, а также генотипическое значение САД. Уравнение множественной регрессии имело вид:

$$\text{ДАД} = x + 0,006 \cdot a + 0,017 \cdot b + 0,96 \cdot c - 0,91 \cdot d + 0,006 \cdot e,$$

где $x = (-1,9)$, a – возраст обследованного (лет), b – Г-САД, c – САД, d – ПД, e – Пс.

Данное уравнение не имеет практической значимости, однако устранив из уравнения такие признаки, как САД, ПД и Пс, можно использовать его для

прогнозирования ДАД в реальной медицинской практике:

$$\text{ДАД} = x + 0,258 \cdot a + 0,11 \cdot b + 1,43 \cdot c,$$

где $x = (-63)$, a — возраст человека, b — Г-САД, c — Г-ДАД.

Несмотря на статистическую значимость представленных уравнений, они не могут в полной мере моделировать гемодинамический профиль обследованных, поскольку последний определяется большим количеством факторов внешней и внутренней среды, каждый из которых оказывает достоверное влияние на формирование САД и ДАД, однако в представленных уравнениях сила их влияния существенно ниже силы генотипического влияния и влияния возраста, что и определило окончательный вариант уравнения.

Необходимо также учитывать и тот факт, что при построении уравнений множественной регрессии корреляционная зависимость условно принимается за линейную, а в действительности эта зависимость характеризуется криволинейностью. Это наглядно продемонстрировано на рис. 5.

Таким образом, полученные уравнения множественной регрессии представляют собой модель индивидуального и популяционного прогнозирования средних значений САД и ДАД и могут применяться в реальной клинической практике при проведении медико-генетического консультирования и формирования групп высокого риска развития АГ при проведении популяционных скринингов.

Выводы

1. В исследовании установлены достоверные ассоциации САД и ДАД с такими факторами, как ИМТ, ОТ, ОБ, Г-САД, Г-ДАД, Пс.

2. На основании статистического анализа построены уравнения множественной регрессии, которые могут быть использованы для прогнозирования САД и ДАД как при индивидуальном медико-генетическом консультировании, так и при проведении популяционных скрининговых программ для формирования групп высокого риска по АГ.

Литература

1. Батюшин М.М. Прогнозирование факторов риска и семейная профилактика эссенциальной гипертензии. Диссертация ...к.м.н. Ростов-на-Дону, 2000. — 173 с.
2. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. М.: ВНОК, 2001. — 20 с.
3. Терентьев В.П., Батюшин М.М., Михайлов Н.В. Медико-генетическое прогнозирование и первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Ростов-на-Дону, РостГМУ. — 1999. — 29 с.
4. Third Report of the National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adult (Adult treatment Panel III). National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Health. Pub. N. 02-5215. 2002.
5. Case Definitions for Acute Coronary Heart Disease in Epidemiology and Clinical Research Studies. AHA Scientific Statement// Circulation. 2003. — V. 108. P. 2543.

Abstract

During regional population family survey, 1298 of Rostov-na-Dony City and Region citizens were examined. Mean age was $42,61 \pm 0,58$ years. There were 527 men and 771 women; total number of families surveyed was 270.

Correlation and regression analyses, as well as special population-level genetic analysis methods, were used. Prognostic models were developed in two- and multivariate regression analysis, with regression equation construction.

Multiple regression equations, predicting systolic and diastolic blood pressure levels, could be used in medico-genetic counseling and population screening programs, to identify arterial hypertension high-risk groups.

Keywords: Family survey, population-level genetic analysis, blood pressure level predicting.

Поступила 10/04-2005

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

РАСПРОСТРАНЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНИЕЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА Г. КАЗАНИ

Садыхова А.Р., Шамкина А.Р.

Казанский государственный медицинский университет, кафедра пропедевтики внутренних болезней

Резюме

У 125 женщин с артериальной гипертензией (АГ) и 30 женщин с нормальным артериальным давлением (АД) репродуктивного возраста (29-46 лет) исследовались факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Показано, что у пациенток с АГ, по сравнению с лицами с нормальным АД, чаще встречаются такие факторы риска ССЗ, как употребление соли, гестозы в гинекологическом анамнезе, наследственная отягощенность (НО) по ССЗ. Уровень АД в исследуемой когорте достоверно коррелирует с возрастом, длительностью АГ, антропометрическими показателями и содержанием общего холестерина. Существенными ($p < 0,05$) предикторами развития АГ в изученной когорте являются: длительность АГ, наличие гестозов в гинекологическом анамнезе, НО по АГ, отношение окружности талии к окружности бедер. У женщин детородного возраста необходимо также активизировать усилия по предупреждению гестозов, столь значимо влияющих на развитие АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, факторы риска, женщины, репродуктивный возраст, гестоз.

В ряде многочисленных популяционных исследований, охватывающих, в основном, широкий возрастной диапазон участников, изучена распространенность таких известных факторов риска в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе и артериальной гипертензии (АГ), как наследственная отягощенность (НО), повышенное потребление поваренной соли, курение, гиподинамия и употребление алкоголя, нервно-психическое напряжение.

В настоящее время, в соответствии с рекомендациями ВОЗ/МОАГ (1999), для стратификации риска развития осложнений АГ используются основные (возраст свыше 65 лет у мужчин и свыше 55 лет у женщин, курение, гиперхолестеринемия, отягощенный семейный анамнез ранних ССЗ) и дополнительные (снижение холестерина липопротеидов высокой плотности, повышение холестерина липопротеидов низкой плотности, микроальбуминурия при сахарном диабете, нарушение толерантности к глюкозе, ожирение, гиподинамия, повышение фибриногена, социально-экономическая группа риска) факторы.

Надо отметить, что женщины репродуктивного возраста в крупных обследованиях представлены все же недостаточно, что может ограничивать применение подходов к их лечению, основанных на принципах доказательной медицины. Хотя именно этот период в жизни женщины связан с наиболее значительными моментами, начиная с материнства и продолжая становлением ее в трудовой и творческой сфере. В этой связи трудно точно оценить вклад факторов риска в развитие АГ и ее осложнений у данной категории лиц.

Цель исследования — изучить распространенность факторов риска ССЗ (ВОЗ/МОАГ, 1999) у женщин репродуктивного возраста и оценить их вклад в развитие АГ.

Материал и методы

Обследована когорта пациенток, состоявшая из 155 женщин — жительниц г. Казани (34% из них работало на крупном промышленном предприятии), обследовавшихся за период 1997-2000 гг. по поводу АГ. Пациентки находились под наблюдением в течение 1,5-2 лет и неоднократно (3-6 раз) вызывались для обследования.

Контрольную группу составили 30 женщин в возрасте 29-45 лет ($39,0 \pm 4,9$) с нормальным артериальным давлением (АД $< 130/85$ мм рт. ст.) без указания на подъемы АД в анамнезе.

Клиническую группу составили 125 женщин в возрасте 21-46 лет ($40,1 \pm 4,9$) с давностью АГ 0,5 года — 28 лет ($10,4 \pm 7,9$); из исследования исключались пациентки с эндокринной патологией, коллагенозами, онкологическими заболеваниями.

Пациентки были распределены на группы по уровню АД согласно классификации JNC-6 (1997): высокое нормальное АД (ВНАД) — АД 130-139/85-89 мм рт. ст., АГ I — АД 140-159/90-99 мм рт. ст., АГ II — АД 160-179/100-109 мм рт. ст., АГ III — АД $> 180/> 110$ мм рт. ст.

Обследование пациенток проводилось на уровне I этапа двухэтапной схемы дифференциальной диагностики артериальных гипертензий.

Опрос проводился с использованием стандартной анкеты "Анкета скрининга на выявление артериаль-

Таблица 1

Клинико-анамнестические данные женщин репродуктивного возраста

Показатели	Контрольная группа	Пациентки с ВНАД	Пациентки с АГ
Возраст, лет	39,0±4,9 ¹ (29-45) ² n=30	39,5±5,0 (25-46) n=36	40,3±4,9 (21-46) n=89
Возраст начала АГ, лет	-	32,1±6,5 (21-44)	28,6±8,4 (9-43)
Длительность АГ, лет	-	7,2±6,4 (0,5-24)	11,7±8,1 (0,5-28)
Курение (чел., %)	4 (13,3)	1 (2,7)	6 (6,7)
Употребление соли (чел., %)	5 (16,6)	6 (16,6)	19 (21,3)
Употребление алкоголя (чел., %)	1 (3,3)	1 (2,7)	2 (2,2)
Нервно-психическая нагрузка (чел., %):	11 (36,7)	11 (30,5)	24 (26,9)
Гиподинамия (чел., %)	2 (6,7)	2 (5,6)	13 (14,6)
НО по ССЗ	14 (46,6)	30 (83,3)	68 (76,4)
ОТ, см	74,6±9,3 (52-91) n=30	80,1±10,4* (55-97) n=36	86,1±13,5** (59-120) n=78
ОТ/ОБ	0,75±0,06 (0,63-0,85) n=30	0,76±0,06 (0,63-0,85) n=36	0,80±0,07** (0,67-0,95) n=78
ИМТ, кг/м ²	23,66±3,55 (17,99-31,25) n=30	25,84±4,58* (15,06-34,01) n=36	28,07±5,38** (17,8-40,5) n=80

Примечание: 1- среднее арифметическое ± стандартное отклонение; 2 - размах вариационного ряда, n – количество наблюдений в группе; * p < 0,05, ** p < 0,001.

ной гипертонии и факторов риска ССЗ”, созданной на основе критериев ВОЗ и Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины МЗ РФ в нашей редакции [3]. Опрос включал в себя паспортные данные, жалобы обследуемой, сведения о перенесенных заболеваниях, состоянии здоровья родителей, факторах риска ССЗ (употребление поваренной соли и алкоголя, статус курения, уровень нервно-психической нагрузки, уровень физической нагрузки, НО по ССЗ, в том числе по АГ). Антропометрия проводилась однократно и включала в себя измерение окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), роста и массы тела; высчитывались отношение ОТ/ОБ, индекс массы тела (ИМТ). Об избыточной массе тела судили по значению ИМТ = 25-29,9 кг/м², об ожирении – ИМТ > 30 кг/м².

Биохимическое исследование крови (содержание глюкозы, фибриногена, общего холестерина, триглицеридов, в-липопротеидов) проводилось с помощью нормативов и набора реактивов фирмы «La Chema» (Чехия).

Стратификация риска развития осложнений АГ проводилась по критериям ВОЗ/МОАГ (1999).

Определялись: 1) групповые средние величины факторов риска развития осложнений АГ; 2) градации (в процентах) изучаемых факторов риска; 3) оценка вклада факторов риска в развитие АГ.

Для статистической обработки данных использовались параметрические и непараметрические методы, которые включали в себя дисперсионный анализ, линейный регрессионный анализ, корреляционный анализ. Для оценки достоверности различий между вариационными рядами использовался критерий t Стьюдента, различий распределения в группах – критерий χ^2 . Разница между сравниваемыми вариационными рядами и корреляционная связь считались достоверными, если $p \geq 0,05$. Математическая обработка результатов проводилась на компьютере с помощью пакета прикладных программ «Statistica» («StatSoft. Inc.», USA).

Результаты

При исследовании факторов риска ССЗ, оцениваемых в результате анкетирования, выявлено, что среди женщин репродуктивного возраста мало распространены такие факторы, как курение, употребление алкоголя и гиподинамия (табл. 1).

Распространение гестозов в гинекологическом анамнезе и наследственной отягощенности по АГ у женщин репродуктивного возраста представлено на рис. 1.

Отмечается достоверный ($p < 0,05$) рост средних значений ОТ, ОТ/ОБ, ИМТ с ростом АД у женщин репродуктивного возраста (табл. 1). Избыточная мас-

Таблица 2

Доля пациенток, имеющих повышенные показатели биохимического исследования крови

Показатели	Пациентки с ВНАД и АГ(%)	Пациентки с ВНАД(%)	Пациентки с АГ (%)
Фибриноген > 4,0 г/л	26,2	26,3	21,7
β -липопротеиды > 5,5 ммоль/л	21,3	26,9	31,5
Триглицериды > 1,54 ммоль/л	10,3	0	14,3
Холестерин > 6,5 ммоль/л	6,5	0	9,4
Глюкоза > 6,4 ммоль/л	1	0	1,3

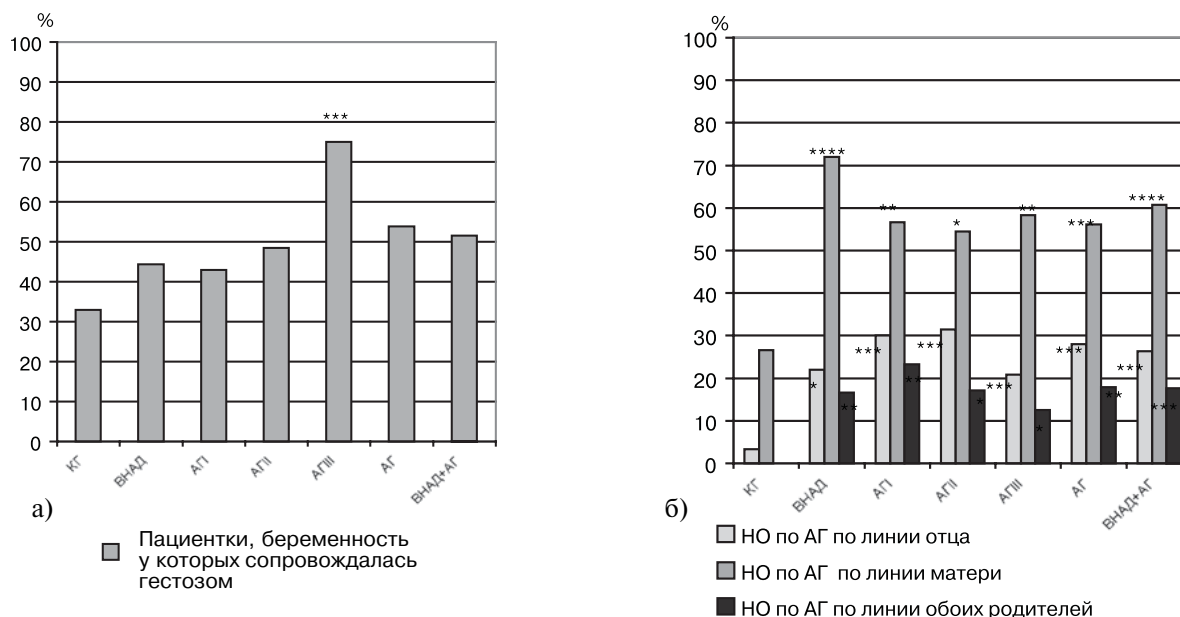


Рис. 1. Распространение гестозов в гинекологическом анамнезе (а) и НО по АГ (б) у женщин репродуктивного возраста по данным анкетирования.

Примечание: КГ – контрольная группа; * $p < 0,05$, ** $p < 0,02$, *** $p < 0,01$, **** $p < 0,001$ по критерию χ^2 , по сравнению с КГ.

Таблица 3

Распределение пациенток с артериальной гипертензией в зависимости от числа факторов, используемых для стратификации риска (ВОЗ/МОАГ, 1999)

Число факторов риска	Группа всех пациенток с АГ - абс.число (%)	Группы пациенток с АГ по JNC-6, 1997 - абсолютное число(%)		
		АГ I	АГ II	АГ III
0	10 (11,2)	4 (13,3)	4 (11,4)	2 (8,3)
1	30 (33,7)	12 (40)	15 (42,9)	3 (12,5)
2	34 (38,2)	12 (40)	8 (22,9)	14 (58,3)
3	13 (14,6)	2 (6,7)	8 (22,9)	3 (12,5)
4	1 (1,1)	0	0	1 (4,2)
5	1 (1,1)	0	0	1 (4,2)

Таблица 4

Среднее число факторов, используемых для стратификации риска развития осложнений в ближайшие 10 лет (ВОЗ/МОАГ, 1999), приходящееся на одну пациентку с АГ

Факторы	Группа всех пациенток с АГ	Группы пациенток с АГ по JNC-6, 1997		
		АГ I	АГ II	АГ III
Основные	$0,9 \pm 0,6^1$ (0-2) ²	$0,7 \pm 0,5$ (0-2)	$1,0 \pm 0,6$ (0-2)	$1,0 \pm 0,6$ (0-2)
Дополнительные	$0,7 \pm 0,8$ (0-3)	$0,6 \pm 0,7$ (0-2)	$0,6 \pm 0,7$ (0-2)	$1,1 \pm 0,8$ (0-3)
Сочетание основных и дополнительных	$1,64 \pm 1,0$ (0-5)	$1,4 \pm 0,8$ (0-3)	$1,6 \pm 1,0$ (0-3)	$2,0 \pm 1,1$ (0-5)

Примечание: ¹ среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение, ² размах вариационного ряда.

са тела обнаружена у 8 лиц из контрольной группы (27%), 9 пациенток с ВНАД (25%), 24 пациенток с АГ (27%); ожирение – у 31 пациентки с АГ (35%).

При биохимическом исследовании крови у женщин репродуктивного возраста выявлен достоверный рост средних значений общего холестерина с ростом АД ($p < 0,05$).

Результаты по выявлению доли пациенток, имеющих показатели биохимического исследования крови, превышающие пределы общепринятых нормати-

вов и верхние пределы значений контрольной группы, представлены в табл. 2. и на рис. 2.

Результаты по распределению пациенток с АГ в зависимости от числа факторов риска, используемых для стратификации, представлены в табл. 3.

Пациентки с АГ чаще имели сочетание основных и дополнительных факторов риска, используемых для стратификации (табл. 4). Наибольшее число основных и дополнительных факторов имели пациентки с АГ III; наименьшее число основных факторов –

Таблица 5

Коэффициенты (r) корреляционной связи систолического АД (САД)

Показатели	Уравнение	r
ИМТ	САД = 86,68 + 2,07 · ИМТ	0,42****
ОТ	САД = 83,70 + 0,69 · ОТ	0,37****
ОТ/ОБ	САД = 42,33 + 126,37 · ОТ/ОБ	0,35****
Холестерин	САД = 118,47 + 5,56 · Холестерин	0,27***
Длительность АГ	САД = 140,87 + 0,76 · Длительность АГ	0,26***
Возраст	САД = 91,49 + 1,27 · Возраст	0,25***

Примечание: * p<0,05, *** p < 0,01, **** p < 0,001.

Таблица 6

Коэффициенты (r) корреляционной связи диастолического АД (ДАД)

Показатели	Уравнение	r
ИМТ	ДАД = 58,60 + 1,15 · ИМТ	0,43****
ОТ	ДАД = 55,64 + 0,40 · ОТ	0,39****
ОТ/ОБ	ДАД = 30,07 + 75,38 · ОТ/ОБ	0,38****
Длительность АГ	ДАД = 88,96 + 0,42 · Длительность АГ	0,27***
Возраст	ДАД = 65,38 + 0,61 · Возраст	0,22***
Холестерин	ДАД = 80,14 + 2,31 · Холестерин	0,20*

Примечание: * p<0,05, *** p < 0,01, **** p < 0,001.

пациентки с АГ I, дополнительных – пациентки с АГ I и АГ II.

Результаты по исследованию корреляционных связей регистрируемых параметров с АД у женщин репродуктивного возраста представлены в табл. 5-6 (p < 0,05).

Для выяснения зависимости уровня АД у женщин репродуктивного возраста в общей когорте от изучаемых факторов ССЗ применялись методы многофакторного анализа.

Вклад 7 исследуемых количественных факторов (возраст, длительность АГ, ОТ, ОТ/ОБ, ИМТ, холестерин, глюкоза) в вариabельность АД у женщин репродуктивного возраста был оценен методом множественной линейной регрессии с использованием пошагового отбора значимо влияющих факторов.

Для оценки вклада в вариabельность АД у женщин репродуктивного возраста в общей когорте 7 факто-

ров (курение, употребление алкоголя и соли, нервно-психическая нагрузка, гиподинамия, наличие гестозов в гинекологическом анамнезе, НО по АГ), имеющих качественное выражение, был использован метод дисперсионного анализа.

Достоверное (p<0,05) влияние на вариabельность АД у женщин репродуктивного возраста в общей когорте имели только 2 фактора “гестозы в гинекологическом анамнезе” и “НО по АГ”. Доля влияния на уровень систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД фактора “гестозы в гинекологическом анамнезе” была одинаковой (3,3% и 3,1%, соответственно), причем из всех признаков гестоза (подъем АД, белок в моче, отеки) достоверное (p<0,05) влияние имел только “подъем АД во время беременности”. Доля влияния этого признака на уровень САД и ДАД оказалась одинаковой и составила 9%.

Доля влияния фактора “НО по АГ” на уровень

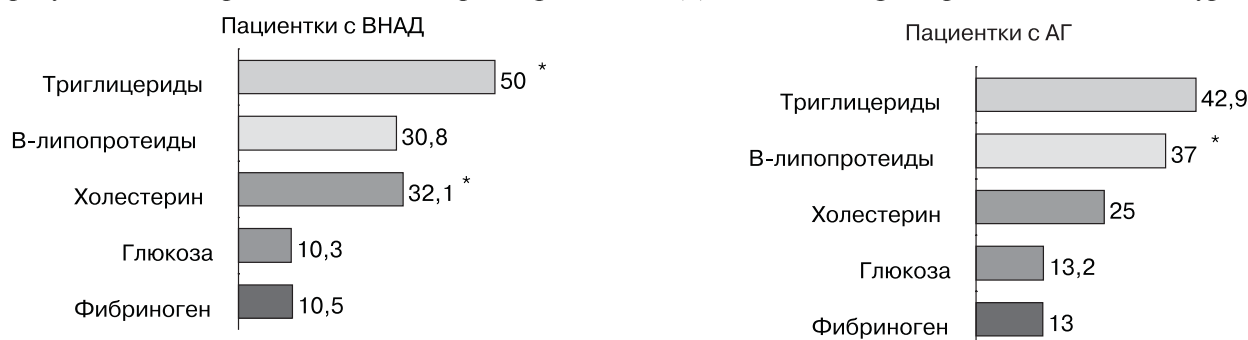


Рис. 2. Доля (%) пациенток с ВНАД и АГ, имеющих показатели биохимического исследования крови, превышающие верхние пределы значений контрольной группы; * p<0,05 по критерию χ^2 , по сравнению с контрольной группой.

САД составила 3,3%, на уровень ДАД — 2,7%. Достоверное ($p < 0,05$) влияние на уровень АД имела только НО по АГ по материнской линии и только на уровень ДАД.

Обсуждение результатов

Проблема АГ у женщин репродуктивного возраста продолжает оставаться одной из актуальных в современной гипертензиологии.

Общеизвестна большая роль наследственного фактора в развитии эссенциальной АГ. По результатам дисперсионного анализа, проведенном в нашем исследовании, НО по АГ имела достоверное ($p < 0,05$) влияние на развитие АГ у женщин репродуктивного возраста, причем наибольшее значение имела НО по АГ по материнской линии, что подтверждает литературные данные [6].

Такие модифицируемые факторы риска ССЗ, как курение, употребление алкоголя и соли, нервно-психическая нагрузка, гиподинамия, по нашим данным, не имели достоверного влияния на уровень САД и ДАД, что связано с малой распространенностью указанных факторов риска в изученной когорте женщин репродуктивного возраста.

Несомненно, хотя и мало изучено, влияние гестоза в гинекологическом анамнезе, в частности, гестационной гипертензии как одной из его форм, на дальнейшее развитие АГ у женщин [2]. По нашим данным, доля пациенток с АГ репродуктивного возраста, имевших гестозы в гинекологическом анамнезе, превышает долю лиц в контрольной группе, имевших таковые (53,9% против 39,3%). Кроме того, методом дисперсионного анализа было показано, что из всех признаков гестоза (подъем АД, отеки, протеинурия) в гинекологическом анамнезе только гестационная гипертензия имела достоверное ($p < 0,05$) влияние на дальнейшее развитие АГ у женщин репродуктивного возраста. Полученные результаты согласуются с немногочисленными литературными данными [1, 12].

Известно, что ожирение, как фактор риска ССЗ, играет не меньшую роль в развитии АГ [5, 9, 10] и является одной из составляющей метаболического синдрома [11]. В настоящее время все большее внимание исследователей обращается на распределение подкожно-жировой клетчатки как прогностически неблагоприятного фактора для развития АГ и других ССЗ [5, 8]. По нашим данным, у женщин репродуктивного возраста было выявлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение ОТ, ОТ/ОБ и ИМТ с ростом АД, причем в группе всех пациенток с АГ среднее значение ОТ составило 86,1 см (против 74,6 см в контрольной группе, $p < 0,001$), что подтверждает выводы других исследователей о том, что увеличение значения ОТ у женщин повышает склонность к развитию ССЗ, по сравнению с лицами с нормальными значениями

ОТ [7]. В нашем исследовании среднее значение ОТ/ОБ в группе всех пациенток с АГ составило 0,80 (против 0,75 в контрольной группе, $p < 0,001$), что соответствует промежуточному типу распределения подкожно-жировой клетчатки; причем, пациентки с тяжелой АГ имели среднее значение ОТ/ОБ, равное 0,83, при высоком среднем значении ИМТ ($30,95 \pm 3,49$ кг/м²), что свидетельствует, в целом, о наличии у них центрального (андроидного) типа распределения подкожно-жировой клетчатки и является более характерным для лиц мужского пола.

Корреляционный анализ выявил умеренные достоверные ($p < 0,05$) положительные связи ИМТ, ОТ и ОТ/ОБ с уровнем АД, что согласуется с литературными данными [5, 9, 10]. По результатам множественного регрессионного анализа одним из существенных ($p < 0,05$) предикторов развития АГ явилось отношение ОТ/ОБ, в то время как в уравнении отсутствовала значимая связь уровня АД с ОТ и ИМТ, т.е. для развития АГ у женщин репродуктивного возраста в изучаемой нами когорте большее значение имеет не столько сам факт ожирения, сколько тип распределения подкожно-жировой клетчатки.

Известно, что изменения липидного спектра крови характерны для многих ССЗ, в том числе и АГ. В нашем исследовании у женщин репродуктивного возраста отмечался рост средних значений холестерина ($p < 0,05$), триглицеридов, в-липопротеидов с ростом АД, что согласуется с результатами многочисленных исследований.

Растет интерес исследователей к фибриногену как дополнительному фактору сердечно-сосудистых осложнений. По нашим данным, у женщин репродуктивного возраста отмечался рост среднего значения фибриногена с ростом АД, что подтверждает роль этого биохимического показателя крови в развитии АГ и совпадает с литературными данными [4].

При описании вариабельности АД у женщин репродуктивного возраста методом множественной регрессии после включения 7 переменных (“возраст”, “длительность АГ”, “ОТ”, “ОТ/ОБ”, “ИМТ”, “глюкоза”, “холестерин”) регрессионная модель с высокой степенью достоверности описала дисперсию для САД ($p < 0,001$) и ДАД ($p < 0,01$). По результатам множественного регрессионного анализа обнаружено, что уровень САД и ДАД у женщин репродуктивного возраста увеличивается при увеличении длительности АГ, значений ОТ/ОБ, ИМТ, уровня глюкозы и холестерина. После пошагового отбора наиболее значимых факторов модель оставила для описания вариабельности САД 6 факторов (“длительность АГ”, “ОТ/ОБ”, “глюкоза”, “холестерин”, “ОТ”, “ИМТ”), а ДАД — только 3 фактора (“длительность АГ”, “ОТ/ОБ”, “глюкоза”). На первом месте по доле влияния на вариабельность АД с большой степенью дос-

товерности ($p < 0,001$) оказался фактор “длительность АГ” (17% — для САД и 13% — для ДАД), на втором — фактор “ОТ/ОБ” (7% — для САД и 7% — для ДАД, $p < 0,02$).

Заключение

По результатам нашего исследования выявлено, что среди женщин репродуктивного возраста мало распространены такие факторы, как курение, употребление алкоголя и гиподинамия, и чаще встречаются употребление соли, нервно-психическая нагрузка, НО по ССЗ, в том числе по АГ, и гестозы в гинекологическом анамнезе, характерные только для формирования АГ у женщин.

Методами многофакторного анализа нами выявлено, что у женщин репродуктивного возраста значимый вклад в вариабельность АД имеют определенные модифицируемые (ОТ/ОБ, наличие гестозов в гинекологическом анамнезе) и немодифицируемые факторы риска ССЗ (длительность АГ, НО по АГ).

У женщин детородного возраста, кроме профилактических мер по предупреждению известных модифицируемых факторов риска ССЗ, необходимо активизировать усилия по предупреждению такого специфического фактора, как гестоз, столь значимо влия-

ющего на развитие АГ, как показано в ряде исследований и подтверждено в нашем.

Выводы

1. У пациенток репродуктивного возраста с АГ, по сравнению с имеющими нормальное АД, чаще встречаются такие факторы риска ССЗ, как употребление соли, гестозы в гинекологическом анамнезе, НО по ССЗ; наибольшее значение имела НО по АГ по материнской линии ($p < 0,01$ по критерию χ^2 , по сравнению с контрольной группой).

2. Уровень АД у женщин репродуктивного возраста достоверно коррелирует с возрастом, длительностью АГ, антропометрическими показателями и содержанием общего холестерина.

3. Среднее число основных изучаемых факторов риска ССЗ, используемых для стратификации риска, приходящееся на одну пациентку с АГ репродуктивного возраста, составило $0,9 \pm 0,6$; дополнительных факторов — $0,7 \pm 0,8$, сочетания основных и дополнительных факторов — $1,64 \pm 1,0$.

4. Существенными предикторами развития АГ в изученной нами когорте женщин репродуктивного возраста являются: длительность АГ, наличие гестозов в гинекологическом анамнезе, НО по АГ, ОТ/ОБ.

Литература

1. Ризванова Е.В. Анализ взаимосвязи артериальной гипертензии у женщин и особенностей течения беременности с позиций квартильного анализа величин скорости транспорта ионов через клеточную мембрану / IX Всероссийская научно-практическая конференция “Молодые ученые в медицине” (20-21 апреля 2004 г.): Тез. докл. / Казань, 2004. — С. 109-110.
2. Сидорова И.С. Поздний гестоз. — М., 1996. — 222 с.
3. Шамкина А.Р., Садыкова А.Р., Ослопов В.Н. и др. Распределение некоторых факторов риска артериальной гипертензии у женщин репродуктивного возраста в квартилях скорости натрий-литиевого противотранспорта в эритроцитах // Вестник МКДЦ. — 2003. — Т. II. — Вып. 1. — С. 139-148.
4. Boever E., Bacquer D., Braeckman L. et al. Relation of fibrinogen to lifestyles and cardiovascular risk factors in a working population // Int. J. Epidemiol. — 1995. — Vol. 24. — P. 915-921.
5. Diaz M.E. Hypertension and obesity // J. Hum. Hypertens. — 2002. — Mar., Vol. 16. — Suppl. 1. — S. 18-22.
6. Fu S., Cao Y., Li Y. Epidemiologic study of hypertension in Heilongjiang province // Zhonghua. Nei. Ke. Za. Zhi. — 2002. — Feb., Vol. 41. — № 2. — P. 114-116.
7. Hans T.S., van Leer E.M., Scidell J.C. et al. Waist circumference in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a randomized sample // Br. Med. J. — 1995. — Vol. 311. — P. 1401-1405.
8. Janssen I., Katzmarzyk P.T., Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines // Arch. Intern. Med. — 2002. — Oct., 14. — Vol. 162 (18). — P. 2074-2079.
9. Kawada T. Body mass index is a good predictor of hypertension and hyperlipidemia in a rural Japanese population // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 2002. — May, Vol. 26. — № 5. — P. 725-729.
10. Liu L., Choudhury S.R., Okayama A. et al. Changes in body mass index and its relationships to other cardiovascular risk factors among Japanese population: results from the 1980 and 1990 national cardiovascular surveys in Japan // J. Epidemiol. — 1999. — Jun., Vol. 9. — № 3. — P. 163-174.
11. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. — 1988. — Vol. 37. — P. 1595-1607.
12. Wilson B.J., Watson M.S., Prescott G.J. et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study // BMJ. — 2003. — Vol. 326. — P. 845-849.

Abstract

In 125 females with arterial hypertension (AH) and 30 females with normal blood pressure (BP), from reproductive-age group (29-46 years), cardiovascular disease (CVD) risk factor prevalence was investigated.

In AH patients, comparing to normotensive females, such CVD risk factor as salt consumption, gestosis in anamnesis, CVD in family history (FH) were more prevalent.

In examined cohort, BP level significantly correlated with age and AH duration, anthropometry parameters and total cholesterol level. Significant AH predictors ($p < 0.05$) were AH duration, gestosis in anamnesis, AH in FH, and waist to hips circumference ratio. In reproductive-age women, active prevention of gestosis, that plays a role in AH pathogenesis, is necessary.

Keywords: Arterial hypertension, risk factors, reproductive age, gestosis.

Поступила 10/01-2005

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МАССЫ ТЕЛА НА ЧАСТОТУ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

Изможерова Н.В.¹, Попов А.А.¹, Тагильцева Н.В.¹, Андреев А.Н.¹, Стрюкова О.Ю.², Фоминых М.И.¹, Акимова А.В.¹

¹Уральская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней № 2; ²Институт Иммунологии и Физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

Резюме

Работа посвящена оценке влияния массы тела на частоту сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в климактерическом периоде. В исследование случай-контроль включены 849 женщин. Первая группа — 283 женщины с нормальной массой тела, вторая — 283 женщины с избыточной массой тела, третья — 283 женщины с ожирением. Оценены антропометрические параметры, показатели липидного и углеводного обмена, частота артериальной гипертензии, ИБС, хронической сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, острых нарушений мозгового кровообращения, нарушений углеводного обмена.

В группах с избыточной массой тела и ожирением частота артериальной гипертензии составила 65 % и 85,2 %; ишемической болезни сердца — 13,4 % и 9,9 %; хронической сердечной недостаточности — 28,3 % и 43,5 %; нарушений углеводного обмена — 2,5 % и 12 % соответственно и значимо превысила частоту их в группе женщин с нормальной массой тела (соответственно 53%, 7,1%, 21,3% и 2,1%). Не выявлено увеличения частоты острых нарушений мозгового кровообращения и инфаркта миокарда у лиц с ожирением.

Частота артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности у женщин в климактерическом периоде увеличивается при наличии избыточной массы тела.

Ключевые слова: исследование случай-контроль, ожирение, избыточная масса тела, сердечно-сосудистые заболевания.

Частота выявления сердечно-сосудистой патологии у женщин значительно возрастает после наступления менопаузы [1]. Дефицит эстрогенов является одной из причин развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин. Избыточная масса тела и ожирение ассоциируются с повышенной частотой артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии, повышения содержания мочевой кислоты и глюкозы в плазме крови [8]. Избыточная масса тела и ожирение в сочетании с физиологическим снижением гормональной функции яичников у женщин старше 55 лет может рассматриваться как фактор риска развития артериальной гипертензии, дислипидемии, атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС) [1].

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния массы тела на частоту сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в климактерическом периоде.

Материал и методы

В исследование случай-контроль на условиях добровольного информированного согласия были включены 849 жительниц г. Екатеринбурга, обратившихся на терапевтический прием по проблеме менопаузы; медиана — возраст 52,0 года (25-й и 75-й процентиля — 48 ÷ 55 года). Медиана длительности менопаузы составила 2 года (25-й и 75-й процентиля — 0 ÷ 7 лет). Первую группу составили 283 женщины с нормальной массой тела ($ИМТ \leq 24,9 \text{ кг/м}^2$), вторую группу — 283 пациентки с избыточной массой тела ($ИМТ > 25 \leq 29,9 \text{ кг/м}^2$), третью — 283 женщины с ожирением

($ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$), подобранные по возрасту, наступлению менопаузы, продолжительности постменопаузы. Обследование включало клинический осмотр, измерение артериального давления (АД), массы тела, роста, объема талии (ОТ), которую измеряли гибкой сантиметровой лентой на середине расстояния между пупком и мечевидным отростком; объема бедер (ОБ) с последующим вычислением индекса массы тела (ИМТ) и отношения ОТ/ОБ. Степень увеличения объема висцеральной жировой ткани оценивали по ОТ: менее 80 см — норма, от 81 до 88 см — умеренное увеличение, более 88 см — выраженное увеличение объема жировой ткани. Тяжесть климактерических расстройств оценивали с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ) [2]. Выраженность нейровегетативных, обменно-эндокринных и психо-эмоциональных симптомов выражали по 4-балльной системе (от 0 до 3 баллов). Сумма баллов по группам составляет значение ММИ. Значения ММИ до 10 баллов по шкале нейровегетативных симптомов расценивали как отсутствие климактерического синдрома (КС), от 11 до 20 баллов — как КС легкой степени, от 21 до 30 баллов — КС средней степени тяжести, от 31 и более — тяжелый КС. Диагностика стабильной стенокардии проводилась согласно Российским рекомендациям, разработанным Комитетом экспертов ВНОК. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) диагностировалась на основании «Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН». Диагностика нарушений углеводного

Таблица 1

**Антропометрические данные и показатели тяжести
климактерического синдрома (медиана, 25-й и 75-й процентиля)**

Показатели	Нормальная масса тела	Избыточная масса тела	Ожирение	p
Возраст, лет	51 (47 ÷ 55)	52 (49 ÷ 56)	51 (48 ÷ 55)	0,19
Длительность менопаузы, лет	2 (0 ÷ 7)	3 (0 ÷ 6)	2 (0 ÷ 6)	0,16
Вес (кг)	59,0 (55,0 ÷ 63,0)	71,0 (66,5 ÷ 75,0)	85 (79 ÷ 93)	<0,001
ИМТ (кг/м ²)	23,2 (21,6 ÷ 24,2)	27,3 (26,2 ÷ 28,7)	33,0 (31,4 ÷ 36,0)	<0,001
ОТ (см)	76,0 (71,0 ÷ 80,0)	85,0 (81,0 ÷ 91,0)	99 (94 ÷ 106)	<0,001
ОБ (см)	98,0 (94,0 ÷ 102,0)	106,0 (103,0 ÷ 110,0)	115,5 (111 ÷ 121)	<0,001
ОТ/ОБ	0,77 (0,74 ÷ 0,80)	0,80 (0,77 ÷ 0,85)	0,85 (0,81 ÷ 0,89)	<0,001
Нейро-вегетативные симптомы, баллы	15,0 (11,0 ÷ 19,0)	15,0 (11,0 ÷ 19,0)	16 (12 ÷ 20)	0,31
Обменно-эндокринные симптомы, баллы	4,0 (2,0 ÷ 6,0)	5,0 (3,0 ÷ 7,0)	1,5,0 (5,0 ÷ 8,0)	<0,001
Психо-эмоциональные симптомы, баллы	10,0 (6,0 ÷ 14,0)	10,0 (6,0 ÷ 14,0)	11,0 (7,0 ÷ 14,0)	0,29
ММИ, баллы	29,0 (22,0 ÷ 37,0)	29,5 (21,0 ÷ 37,0)	33,0 (26,0 ÷ 43,0)	<0,001
Число лиц с тяжёлым КС, абс, (%)	130 (45,9%)	141 (49,8%)	182 (64,3%)	<0,001*

Примечание: * $\chi^2 = 24,919$; df = 4.

обмена проводилась согласно классификации ВОЗ, 1999 г. Содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) определяли ферментативным способом на анализаторе «Cobas Integra», Roche: ОХС — тест-системой «Roche Chol-2», ЛПВП — тест-системой «Roche HDL-C plus 2 gen», ТГ тест — «Roche». Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле $КА = ОХС/ЛПВП$. Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) рассчитывали по формуле Фридлянда. Кровь для исследования брали натощак в 8 часов из локтевой вены после 14- часового голодания.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ «Statistica for Windows 5.0» с использованием критерия Крускала-Уоллиса, данные приведены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей. Достоверность различий частот в группах оценивали с помощью критерия χ^2 , отношение шансов рассчитывали с помощью четырехпольных таблиц.

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом Центральной городской больницы №6 г. Екатеринбурга.

Результаты

Группы значимо не различались по возрасту, возрасту наступления менопаузы, длительности менопаузы. Значимые различия получены по весу, ИМТ, ОТ, ОБ и ОТ/ОБ. По тяжести клинических проявлений климактерического синдрома (КС), оцененного с помощью ММИ, группы значимо различались по обменно-эндокринным симптомам, к которым относится наличие избыточного веса. Суммарное значение ММИ и доля лиц с тяжёлым течением КС были значимо больше у лиц с ожирением (табл. 1).

Группы значимо различались по частоте и степени

выраженности увеличения ОТ. Увеличение ОТ также выявлено в группе пациенток с нормальной массой тела, что указывает на изменение композиционного состава тела у женщин в климактерическом периоде (диаграмма).

Выявлены существенные различия параметров липидного и углеводного обмена: значимо различались ТГ и ХС ЛПВП, что наиболее характерно для пациенток с ожирением. Уровни ХС ЛПНП были выше нормы во всех группах (табл. 2).

Получены значимые различия по частоте развития АГ, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности (табл. 3).

Значимо повышается относительный риск (ОР) АГ при избыточной массе тела, а при ожирении увеличивается в два раза. Избыточная масса тела значимо повышает ОР развития ИБС (табл. 4). При ожирении описанная тенденция сохраняется, хотя ограниченный объём выборки не позволил различиям достичь статистической значимости, в то же время ОР развития ИБС при избыточной массе тела и ожирении не различаются. ОР развития ХСН увеличивается, начиная с избыточной массы тела. Значимо не различались ОР ОНМК и ИМ. При ожирении значимо увеличивается ОР нарушений углеводного обмена.

Обсуждение

Приведенные данные подтверждают значительное влияние массы тела на частоту ССЗ у женщин в климактерическом периоде. Выделяют следующие факторы риска ССЗ: абдоминальное ожирение, преждевременная менопауза, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, семейный анамнез ИБС, курение, заболевание периферических сосудов, малоподвижный образ жизни и хронический стресс [10]. У женщин с ожирением менопауза приводит к

Таблица 2

Показатели углеводного и липидного обмена (медиана, 25-й и 75-й процентиля)

Показатели	Нормальная масса тела	Избыточная масса тела	Ожирение	p
Глюкоза, (ммоль/л)	4,9 (4,4 ÷ 5,3)	4,9 (4,4 ÷ 5,4)	5,1 (4,1,5 ÷ 5,7)	0,043
ОХС (ммоль/л)	5,70 (5,10 ÷ 6,40)	5,92 (5,14 ÷ 6,72)	5,80 (5,10 ÷ 6,70)	0,019
ХС ЛПВП, (ммоль/л)	1,51 (1,21 ÷ 1,81)	1,42 (1,2 ÷ 1,69)	1,35 (1,03 ÷ 1,62)	0,005
ТГ, (ммоль/л)	1,19 (0,91 ÷ 1,60)	1,38 (1,01 ÷ 1,89)	1,65 (1,22 ÷ 2,31)	<0,001
ХС ЛПНП, (ммоль/л)	3,53 (2,91 ÷ 4,30)	3,78 (2,96 ÷ 4,58)	3,65 (2,88 ÷ 4,46)	0,083
ХС ЛПОНП, (ммоль/л)	0,55 (0,41 ÷ 0,73)	0,63 (0,46 ÷ 0,86)	0,75 (0,56 ÷ 1,06)	<0,001
КА	3,71 (3,04 ÷ 4,75)	4,11 (3,33 ÷ 5,22)	4,28 (3,52 ÷ 5,66)	<0,001

Таблица 3

Частота сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений

Группы	Нормальная масса тела	Избыточная масса тела	Ожирение	χ^2	p
АГ	150 (53,0%)	184 (65,0%)	241 (85,2%)	68,780	< 0,001
ИБС	20 (7,1%)	38 (13,4%)	28 (9,9%)	6,314	0,043
ХСН	60 (21,2%)	80 (28,3%)	123 (43,5%)	34,254	< 0,001
Нарушения углеводного обмена	6 (2,1%)	7 (2,5%)	34 (12,0%)	34,101	< 0,001
ОНМК	7 (2,5%)	6 (2,1%)	6 (2,1%)	0,108	0,948
ИМ	2 (0,7%)	4 (1,4%)	4 (1,4%)	0,810	0,667

значительному отягощению течения заболевания и быстрому прогрессированию осложнений, повышая риск развития ССЗ и смертности от этих заболеваний еще в несколько раз [1, 10]. Ожирение сопровождается не только прогрессированием атеросклероза, но и непосредственным поражением сердечно-сосудистой системы с развитием гипертрофии миокарда, сердечной недостаточности и нередко – внезапной смерти [1]. Большее значение для риска развития ССЗ имеет не степень ожирения, а характер распределения жировой ткани. Обращает на себя внимание высокая частота отложения висцеральной жировой ткани даже у женщин с нормальной массой тела, т.к. наступление менопаузы ассоциировано с увеличением содержания жировой ткани и снижением содержания мышечной массы [10]. Дефицит эстрогенов и прогестерона в постменопаузе сопровождается снижением активности липопротеидовой липазы в бедерно-ягодичной области, что также может влиять на процессы перераспределения жировой ткани, приводя к увеличению абдоминальной жировой ткани [3], что повышает риск развития ССЗ [2]. Это объ-

ясняется специфическими анатомо-физиологическими свойствами жировой ткани абдоминальной области (развитым кровоснабжением и высокой активностью метаболических процессов [3]), и является прогностически более информативным тестом для оценки риска развития ССЗ и сердечно-сосудистых катастроф [5]. Изменение отношения ОТ/ОБ является лучшим маркером, чем ИМТ, для оценки риска смертности у женщин в постменопаузе [6].

Статистически значимое увеличение ХС ЛПОНП, ТГ и уменьшение ХС ЛПВП подтверждает характерное для пациенток с ожирением нарушение липидного спектра крови и увеличение этих показателей в зависимости от ИМТ, которые рассматривают как независимые факторы риска развития атеросклероза [6]. При ожирении существенно изменяется не только липидный, но и углеводный обмен, хотя показатели глюкозы натощак остаются нормальными, однако налицо явная тенденция к увеличению этого показателя с увеличением ИМТ.

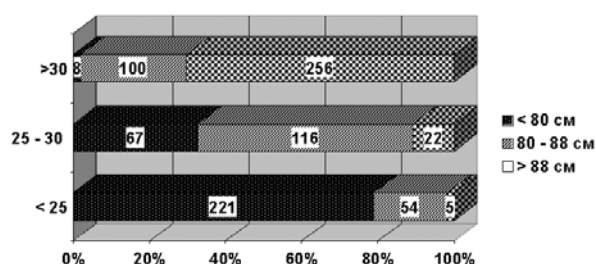
Группы значимо различались по частоте развития АГ. Во Фрамингемском исследовании было подтве-

Таблица 4

Отношение шансов развития сердечно-сосудистых заболеваний

Заболевания	OR при избыточной массе тела (95% ДИ)	OR при ожирении (95% ДИ)
АГ	1,65 (1,18 ÷ 2,31)	5,09 (3,40 ÷ 7,61)
ИБС	2,04 (1,15 ÷ 3,60)	1,44 (0,79 ÷ 2,63)
ХСН	1,46 (1,0 ÷ 2,15)	2,86 (1,97 ÷ 4,13)
ОНМК	0,85 (0,28 ÷ 2,57)	0,85 (0,28 ÷ 2,57)
ИМ	2,01 (0,37 ÷ 11,09)	2,01 (0,37 ÷ 11,09)
Нарушения углеводного обмена	1,17 (0,39 ÷ 3,53)	6,30 (2,60 ÷ 15,27)

Обозначения: OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.



Примечание: $\chi^2 = 430,289$; $df = 4$; $p < 0,001$

Диаграмма. Частота и выраженность увеличения объема талии.

рждено, что вероятность развития АГ у лиц с избыточной массой тела на 50% выше, чем у лиц с нормальной массой тела, а у пациентов с ожирением, страдающих АГ, в 7 раз чаще развивается ОНМК по сравнению с общей популяцией [6]. В рандомизированных клинических исследованиях показано, что стабильное снижение массы тела на 2-4 кг сопровождается статистически значимым снижением систолического АД примерно на 1 мм рт. ст. спустя 1 – 3 года [11]. Значимые различия получены по частоте СД, в исследованиях показано, что СД является одним из основных факторов риска ССЗ [12]. Также необходимо отметить, что у пациенток в климактерическом периоде имеется, как правило, сочетание перечисленных факторов риска, что, вероятно, будет увеличивать частоту развития ССЗ.

Для развития ИБС и ХСН у женщин в климактерическом периоде имеет значение факт наличия избыточной массы тела. Частота развития ОНМК значимо не различалась, т. к. инсульт может возникнуть в любом возрасте, но половина всех случаев приходится на лиц старше 70 лет [4], то же самое характерно и для ИМ: увеличение заболеваемости с возрастом, как среди мужчин, так и среди женщин, однако во всех возрастных группах этот показатель выше среди мужчин. То есть, в климактерическом периоде пациентки не имеют высокой частоты сердечно-сосудистых катастроф, что дает возможность проводить первичную профилактику ССЗ.

Таким образом, выделение пациенток с избыточной массой тела и ожирением в отдельную группу очень важно для своевременного проведения профилактических мероприятий по предупреждению развития ССЗ, когда еще нет сосудистых катастроф. В программе реабилитации таких женщин одним из основных направлений должно быть снижение массы тела. В контролируемых исследованиях подтверждены благоприятные эффекты снижения избыточной массы тела и ожирения: снижение повышенного АД, уровня ОХС, ХС ЛПНП и ТГ и повышение ХС ЛПВП, снижение уровня глюкозы [7].

Позитивные результаты снижения массы тела проявляются даже при похудении на 5-10% [7]. Основными подходами при снижении массы тела являются гипокалорийная диета, физическая активность, психотерапия и т. п., но пациенткам, находящимся в климактерическом периоде, сложно добиться снижения массы тела или удержать ее на достигнутом уровне, поэтому многие из них нуждаются в медикаментозной терапии. Единственным рекомендуемым и безопасным препаратом для больных ожирением этой группы, является орлистат [9]. Терапия этим препаратом оказывает позитивное влияние и на другие факторы риска: нарушения липидного и углеводного обмена, артериальную гипертензию [9].

Выводы

Частота ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности у женщин в климактерическом периоде увеличивается при наличии избыточной массы тела.

У женщин с ожирением в климактерическом периоде выявлена высокая частота нарушений углеводного обмена.

У женщин в климактерическом периоде не выявлено увеличение частоты сердечно-сосудистых катастроф.

Отбор пациенток с избыточной массой тела и ожирением в диспансерную группу наблюдения позволит проводить первичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний, основным направлением которой является снижение массы тела.

Литература

1. Калашникова М.Ф., Катхурия Ю.Б., Мельниченко Г.А. Особенности пери- и постменопаузального периода у женщин с эндокринными заболеваниями (клиническая лекция)//Проблемы репродукции. 2003; 1: 44-52.
2. Сметник В.П., В.И. Кулакова. Руководство по климактерию. М.: Медицинское информационное агентство, 2001. 685с.
3. Björntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans// Int. J. Obes. 1997; 20: 291-302.
4. Bamford J., Sandercock P., Dennis M. et al. A prospectiv study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire community stroke project, 1981-1986, 1. Methodology, demography and incident cases of first ever stroke//J. Neurol Neurosurg Psychiat. 1988; 51: 1373-1380.
5. Hu F.B., Stampfer M.J., Haffner S.M., et al. Elevated Risk of Cardiovascular Disease Prior to Clinical Diagnosis of Type 2 Diabetes// Diabetes Care. 2002; 25(7): 1129-1134.
6. Kannel WB, Cuppels LA, Ramaswami R et al. Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham study // J. Clin. Epidemiol. 1991; 44 (2): 183-190.
7. National Institutes of Heshlth. Clinical guidelindes on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. 2000.
8. Shelley J.M., Green A., Smith A.M. et al. Relationships of endogenous sex hormones to lipids and blood pressure in midvawaged women // Ann. Epidemiol. 1998; 136 (1): 89-98.
9. Sjostrom L., Rissanen A., Andersen T. et al. Randomized placebo-controlled trial of orlistat for weiht loss and prevention of weiht regain in obese patients // European Multicentre Orlistat Study Group // Lancet. 1998, 352(9123), 167-172.
10. Spencer C.P., Godsland I.F., Stevenson J.C. Is there a menopausal metabolic syndrome? // Gynecol. Endocrinol. 1997; 11(5): 341-355.
11. Stevens V.J., Obarzanek E., Cook N.R. et al. Longterm weight loss and changes in blood pressure: results of the trials of hypertension, phas. 11 // Ann. Intern. Med. 2001; 134: 1-11.
12. Wingard D.L., Barrett-Connor E. Heart disease and diabetes. / In: Harris M.I., ed. Diabetes in America. 2nd ed. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 1995; 429-448.

Abstract

The article is devoted to body weight (BW) influence on cardiovascular disease (CVD) prevalence in climacteric women. The case-control study included 849 women. Group I included 283 females with normal BW, Group II – 283 overweight women, and Group III – 283 obese patients. Anthropometry, lipid and carbohydrate metabolism parameters, prevalence of arterial hypertension (AH), coronary heart disease (CHD), chronic heart failure (CHF), myocardial infarction (MI), acute cerebrovascular events, and carbohydrate metabolism disturbances were examined.

In Groups II and III, prevalence of AH was 65% and 85.2%; CHD – 13.4% and 9.9%; CHF – 28.3% and 43.5%; carbohydrate metabolism disturbances – 2.5% and 12%, respectively, that was significantly greater than in women with normal BW: 53%, 7.1%, 21.3%, and 2.1%, respectively. No increase in acute cerebrovascular event or MI prevalence was registered in Group III.

Therefore, AH, CHD, and CHF prevalence in climacteric women was increased among overweight and obese individuals.

Keywords: Case-control study, obesity, overweight, cardiovascular disease.

Поступила 17/12-2005

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОПРОЛОЛА РЕТАРД У БОЛЬНЫХ С МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ «PROLONGER»)

Сиренко Ю.Н., Рековец О.Л., Дзяк Г.В., Багрий А.Э., Поливода С.Н., Визир В.А., Андриевская С.А., Ханюков А.А., Черепок А.А., Приколота О.А., Березин А.Е., Говорова О.В.

Лечение артериальной гипертензии (АГ) является одним из наиболее актуальных вопросов современной кардиологии. Это связано с высокой распространенностью АГ в Украине, а также с большим количеством осложнений АГ. Со времени открытия пропранолола (β -адреноблокаторы широко используются для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе АГ [1, 2, 4, 7, 9, 10]. Согласно рекомендациям Украинской ассоциации кардиологов по лечению АГ, β -адреноблокаторы рекомендуют назначать в следующих случаях:

- молодой и средний возраст;
- наличие признаков гиперсимпатикотонии (тахикардии, гиперкинетического гемодинамического синдрома);
- сопутствующая ишемическая болезнь сердца (ИБС) (стенокардия и инфаркт миокарда (ИМ));
- сопутствующие предсердная и желудочковая тахикардии;
- гипертиреоз;
- сердечная недостаточность (СН);
- АГ в пред- и послеоперационный период.

Применение β -адреноблокаторов эффективно при синусовой тахикардии и суправентрикулярных аритмиях, ИБС, СН и др. [1-5, 7-10]. Бета-адреноблокаторы угнетают эффекты симпатической нервной системы, активизация которой обуславливает периферическую вазоконстрикцию и снижает экскрецию натрия почками, что, в свою очередь, приводит к увеличению объема и давления в желудочках. Существует достаточное количество проспективных многоцентровых исследований, в которых доказана эффективность применения β -адреноблокаторов при АГ. Не вызывает сомнения необходимость назначения β -адреноблокаторов больным с АГ, которые перенесли ИМ и у которых диагностирована стенокардия, поскольку во многих исследованиях установлено, что препараты этой группы уменьшают уровень смертности вследствие ИМ и улучшают течение стенокардии, в том числе и у больных сахарным диабетом (СД). При применении β -адреноблокаторов наблюдают достоверное снижение риска общей смертности на 30-40 %, инсульта (в том числе фатального) — на 25-47 %, ИМ и сердечно-сосудистой смертности (в

том числе у лиц пожилого возраста) - на 27 % (SHEEP, STOP-Hypertension, MRC, HER). В последние годы получены данные и о высокой эффективности применения β -адреноблокаторов в плане снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных с СД (UKPDS). Не было выявлено различий в эффективности β -адреноблокаторов и диуретиков (IPPPSH, MAPHY, MRC), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) (CAPPP), антагонистов кальция (CONVINCE, INVEST).

Одним из наиболее изученных β -адреноблокаторов на сегодняшний день остается селективный β -адреноблокатор метопролол, который успешно используется в кардиологии в течение около 30 лет и продолжает привлекать к себе внимание новыми перспективными направлениями в использовании.

Мировой опыт применения метопролола (с 1975 г.) более чем в 80 странах мира основан на результатах лечения более чем 24 млн больных.

Первоначально препарат метопролол существовал только в форме метопролола тартрата, в настоящее время в клинической практике также используют метопролола сукцинат и метопролола фумарат. Метопролола тартрат, который является препаратом короткого действия и назначается 2-3 раза в сутки, остается наиболее широко используемой формой метопролола. Метопролола сукцинат имеет более длительный период полувыведения, что позволяет назначать его 1 раз в сутки. Доказано, что именно эта форма метопролола эффективна при лечении больных с СН.

С фармакологической точки зрения различие между этими двумя формами метопролола состоит в скорости всасывания препарата в кишечнике. Причем всасывание происходит таким образом, что в кровь попадает только метопролол, а не его соль, которая обеспечивает поступление препарата в организм и стабильный уровень концентрации в крови.

Разработчики фармацевтической компании «Egis» создали пролонгированную форму метопролола, которая обеспечивает более медленную скорость всасывания препарата и эффективную концентрацию препарата в крови в течение 24 ч, что позволяет назначать препарат один раз в сутки.

В данной статье освещаются результаты многоцентрового открытого проспективного исследования «ProlongER», в котором изучали антигипертензивную эффективность и переносимость препарата метопролола ретард у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией.

Материал и методы

Исследование «ProlongER» было организовано в сотрудничестве с представительством компании «Egis» (Венгрия) в Украине и проводилось в 2004 г. в соответствии с Хельсинской декларацией и требованиями по проведению клинических исследований в Украине. Протокол был одобрен Этическим комитетом, все пациенты давали письменное согласие на участие в данном исследовании. Протоколы исследования после его завершения собирали в центральном офисе компании в г. Киеве. Обработку протоколов проводили в отделении симптоматических гипертензий Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины.

В исследование были включены пациенты в возрасте старше 18 лет с мягкой и умеренной АГ согласно классификации ВОЗ (1999) при условии, что через 7 дней после отмены всех антигипертензивных препаратов средняя величина артериального давления (АД), измеренного в первой половине дня в положении сидя, была больше 140/90 мм рт. ст.

В исследование не включали больных с декомпенсированными заболеваниями печени (уровень АсАТ, АлАТ превышает верхнюю границу нормы в 3 раза), почек (уровень креатинина в сыворотке крови 200 мкмоль/л и выше), с СН выше II функционального класса (ФК) по Нью-Йоркской классификации, пациентов с перенесенным ИМ или острым нарушением мозгового кровообращения, декомпенсированным или плохо контролируемым СД, гиперкалиемией, после хирургических вмешательств, лиц, принимающих стероидные гормональные препараты и контрацептивы, больных с выраженными ментальными нарушениями. Также не включали больных с повышенной чувствительностью к препарату, атриовентрикулярной блокадой II-III степени, синусовой брадикардией (частота сокращений сердца (ЧСС) менее 50 в 1 мин), сино-атриальной блокадой, синдромом слабости синусового узла, острой СН, в период беременности или лактации, вторичной АГ, бронхиальной астмой, пациентов с уровнем офисного систолического (САД) АД 180 мм рт. ст. и выше или диастолического (ДАД) 110 мм рт. ст. и выше, лиц, участвующих в другом исследовании.

Многоцентровое открытое наблюдение проводили в течение 8 нед в 7 центрах Украины (перечень приведен в приложении). Оно включало 3 периода: скрининг, отмена всех антигипертензивных препаратов, прием метопролола ретард (Эгилока ретард,

«Egis», Венгрия) с постепенным увеличением дозы и/или добавлением гидрохлортиазида в зависимости от уровня достигнутого офисного АД.

В первый период, по данным анамнеза, результатам объективного обследования, данным электрокардиограммы определяли соответствие пациента критериям включения.

Во второй период отменяли все антигипертензивные препараты и в конце проводили повторный анализ соответствия больного критериям включения с учетом результатов общего анализа крови, мочи, биохимического исследования крови, измерения офисного АД, амбулаторного суточного мониторирования АД.

В третий период назначали метопролол ретард в начальной пробной дозе 25 мг 1 раз в день (таблетка эгилока ретард имеет разделительную борозду, что дает возможность титровать дозу до необходимой) с последующим увеличением дозы до достижения 300 мг/сут, при неэффективности монотерапии добавляли гидрохлортиазид. Столь значительный диапазон доз обусловлен необходимостью определить, в первую очередь, переносимость достаточно высоких доз препарата у пациентов с мягкой и умеренной формой АГ, поскольку к назначению высоких доз (β -адреноблокаторов многие кардиологи подходят осторожно. Такой дизайн исследования позволит еще раз обратить внимание на то, что добиться эффективного контроля АД можно и при применении более низких доз, а при длительном использовании метопролола эффективность препарата имеет дозозависимый характер. Результаты исследования «ProlongER» дают возможность объективно оценить переносимость пациентами достаточно высоких доз метопролола пролонгированного действия.

На протяжении 8 нед исследования осуществляли контроль офисного АД и ЧСС, оценивали сотрудничество больного с врачом, эффективность проводимой терапии, регистрировали случаи развития побочных реакций. В начале исследования и на 60-е сутки применения препарата проводили амбулаторное мониторирование АД, контроль биохимических показателей сыворотки крови, общий анализ крови и мочи.

Измерение офисного среднего САД и ДАД проводили согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов: трехкратно с интервалом 2 мин в состоянии покоя и в положении сидя стандартным сфигмоманометром. ЧСС измеряли непосредственно после второго измерения АД [2, 6, 7].

Суточное амбулаторное мониторирование АД проводили с помощью аппарата «ABPM-04M» («Meditech», Венгрия). Монитор активировали по стандартному протоколу каждые 15 мин в дневное время (06.00-22.00) и каждые 30 мин в ночное время (22.00-06.00). Анализ полученных данных и вычисле-

Таблица 1

Исходная характеристика больных с мягкой и умеренной АГ

Показатель	Величина показателя (М±т)
Длительность АГ, лет	7,9±0,9
ИМТ, кг/м ²	27,70±0,46
Офисное САД, мм рт. ст.	161,4±0,9
Офисное ДАД, мм рт. ст.	97,5±0,7
ЧСС в 1 мин	82,0±1,2
Креатинин крови, мкмоль/л	79,4±1,6
Общий холестерин крови, ммоль/л	5,40±0,09
Триглицериды крови, ммоль/л	2,70±1,13
Глюкоза крови, ммоль/л	5,00±0,08

ние изучаемых показателей проводили с использованием программного обеспечения данного аппарата. Рассчитывали такие показатели: среднее суточное, дневное и ночное САД, ДАД, среднее АД (АДср.), пульсовое АД (ПАД), ЧСС, индексы вариабельности САД, ДАД, АДср., ЧСС, суточный индекс (СИ) САД, ДАД, индекс времени (ИВ) САД, ДАД, АДср., индекс нагрузки давлением (индекс площади) САД, ДАД.

Начальная доза метопролола ретард составляла 25 мг 1 раз в день в течение 3 дней, каждые 10 дней дозу увеличивали на 100 мг до достижения дозы 300 мг/сут к концу 4-й недели лечения, при неэффективности монотерапии к лечению добавляли гидрохлортиазид в дозе 25 мг/сут.

Терапию считали эффективной при достижении пациентом к концу наблюдения целевого офисного АД меньше 140/90 мм рт. ст. Вторичную эффективность оценивали по количеству пациентов, у которых было достигнуто целевое офисное АД и/или уровень ДАД снизился на 10 мм рт. ст. и более.

Кроме того, определяли количество пациентов, у которых удалось снизить среднее суточное АД до 125/80 мм рт. ст., или среднее дневное — до 135/80 мм рт. ст., или среднее суточное САД и/или ДАД — на 10 и/или 5 мм рт. ст. [7, 10].

На основании полученных данных была создана база данных в системе Microsoft Excel. Обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ в системе Microsoft Excel и Microsoft Access. Досто-

верность полученных данных вычисляли методом парного двухвыборочного теста с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В исследование было включено 132 пациента (59 (44,7 %) мужчин и 73 (55,3 %) женщины) в возрасте 24-73 лет (в среднем — 54,40±0,86 года). У 9 (6,8 %) пациентов отмечены СД и нарушение толерантности к углеводам. Исходная характеристика больных представлена в табл.1.

У 4 (3 %) пациентов препарат был отменен вследствие развития брадикардии, головокружений; головной боли, слабости; отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании вследствие индивидуальных причин.

Через 8 нед терапии метопрололом ретард 25,4 % пациентов получали препарат в дозе 100 мг/сут, 39,7 % — в дозе 200 мг/сут, 34,9 % - в дозе 300 мг/сут. Таким образом, средняя суточная доза метопролола ретард, достигнутая к концу исследования, составила 211 мг. Дополнительное назначение гидрохлортиазида в дозе 25 мг/сут однократно потребовалось у 28 % пациентов.

Динамика среднего офисного САД, ДАД и ЧСС представлена в табл. 2. Уже через 10 дней терапии метопрололом ретард отмечали достоверное снижение уровней САД, ДАД и ЧСС. Через 60 дней лечения средние величины САД снизились

У 25,4 % пациентов для достижения целевого уровня АД потребовалась доза 100 мг (рисунок).

Суточное мониторирование АД в полном объеме было проведено у 118 пациентов. Динамика изучаемых показателей представлена в табл. 3. На фоне проводимой терапии достоверно снижались среднее суточное САД ($p<0,002$) и ДАД ($p<0,001$). Кроме того, отмечали уменьшение средней суточной ЧСС ($p<0,002$), ИВ для САД ($p<0,003$) и индекса нагрузки давлением для САД и ДАД ($p<0,003$). Все это, а также аналогичные однонаправленные изменения соответствующих дневных и ночных показателей СМАД, динамика которых представлена в табл. 3, свидетельствовало об адекватности проводимой терапии.

Как известно, вариабельность АД является одной

Таблица 2

Влияние метопролола ретард на уровни среднего офисного систолического и диастолического АД и ЧСС у больных с мягкой и умеренной АГ

Показатель	Величина показателя (М±σ)				
	до лечения	через 10 сут	через 20 сут	через 30 сут	через 60 сут
САД, мм рт. ст.	161,4±0,9	143,1±1,2*	135,3±1,0*	130,9±0,9*	129,4±0,7*
ДАД, мм рт. ст.	97,5±0,7	86,7±0,9*	83,2±0,7*	81,3±0,6*	79,2±0,5*
ЧСС в 1 мин	82,0±1,2	70,5±0,9*	67,0±0,8*	65,1±0,7*	63,8±0,6*

Примечание: * - различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до лечения ($p<0,0001$).

Таблица 3

Влияние метопролола ретард на показатели суточного мониторингирования АД и ЧСС у больных с мягкой и умеренной АГ

Показатель	Величина показателя (М±ш)	
	до лечения	через 60 сут
Средние суточные показатели		
САД, мм рт. ст.	145,4±1,2	124,20±1,04*
ДАД, мм рт. ст.	86,9±1,1	74,10±0,82*
ЧСС в 1 мин	75,7±0,9	68,40±0,76*
Вариабельность САД, мм рт. ст.	16,3±0,4	12,40±0,34*
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	13,3±0,3	13,30±1,74
СИ САД, %	10,6±0,6	10,0±0,6
СИ ДАД, %	15,4±0,7	15,20±0,77
ИВ САД, %	66,3±1,9	26,20±2,11*
ИВ ДАД, %	46,5±2,5	18,80±1,82*
Индекс площади САД, мм рт. ст.- ч	302,6±17,9	79,80±9,86*
Индекс площади ДАД, мм рт. ст.- ч	140,7±11,6	39,0±4,7*
Средние дневные показатели		
САД, мм рт. ст.	149,9±1,2	127,30±1,12*
ДАД, мм рт. ст.	90,2±1,1	78,10±0,83*
ЧСС в 1 мин	79,6±1,0	72,20±0,77*
Вариабельность САД, мм рт. ст.	16,1±0,4	12,20±0,24*
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	12,6±0,3	10,5±0,3
ИВ САД, %	64,5±2,1	22,00±2,18*
ИВ ДАД, %	49,7±2,7	18,60±1,79*
Индекс площади САД, мм рт. ст.- ч	277,4±17,3	65,00±9,21*
Индекс площади ДАД, мм рт. ст.- ч	151,9±12,3	41,40±5,62*
Средние ночные показатели		
САД, мм рт. ст.	135,4±1,5	114,6±1,17*
ДАД, мм рт. ст.	77,4±1,2	65,80±0,88*
ЧСС в 1 мин	68,4±0,9	62,90±0,84*
Вариабельность САД, мм рт. ст.	14,2±0,4	11,10±0,3Г
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	11,4±0,3	9,1±0,3
ИВ САД, %	70,2±2,3	32,90±2,55*
ИВ ДАД, %	39,1±2,8	17,30±2,06*
Индекс площади САД, мм рт. ст.- ч	322,2±25,1	96,00±12,63*
Индекс площади ДАД, мм рт. ст.- ч	107,2±12,2	34,20±4,53*

из важных детерминант поражения органов-мишеней. Повышение этого показателя, в том числе и на фоне терапии, сопровождается повышением частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (Т. Pickering, 1997; М. Moser, 1999). До лечения у пациентов, включенных в данное исследование, регистрировали повышенную вариабельность САД как в дневное, так и в ночное время. На фоне проводимой терапии метопрололом ретард наблюдали достоверное снижение показателей вариабельности САД ($p<0,05$).

Таблица 4

Влияние метопролола ретард на лабораторные показатели крови и мочи у больных с мягкой и умеренной АГ

Показатель	Величина показателя (М±ш)	
	до лечения	через 60 сут
Калий, ммоль/л	4,30±0,03	4,20±0,03
Натрий, ммоль/л	144,9±1,0	143,3±1,1
Креатинин, мкмоль/л	79,4±1,6	78,0±1,6
АЛТ, ммоль-л» 1-ч» 1	25,2±1,7	25,0±1,4
Билирубин, мкмоль/л	13,30±0,08	13,20±0,08
Холестерин, ммоль/л	5,40±0,09	5,30±0,08
Триглицериды, ммоль/л	2,50±1,13	1,50±0,04*
Глюкоза, ммоль/л	5,00±0,08	4,90±0,08

Таблица 5

Частота развития побочных реакций на фоне лечения метопрололом ретард у больных с мягкой и умеренной АГ

Побочная реакция	Частота выявления	
	абс.	%
Слабость	4	3
Головокружение	2	1,5
Снижение потенции	1	0,75
Высыпания на коже	1	0,75
Зуд кожи	1	0,75
Метеоризм, диарея	1	0,75
Ринит	1	0,75
Тошнота	1	0,75
Головная боль	1	0,75
Макрогематурия	1	0,75
Сонливость	1	0,75
Полная неэффективность	1	0,75
Всего	16	12,1

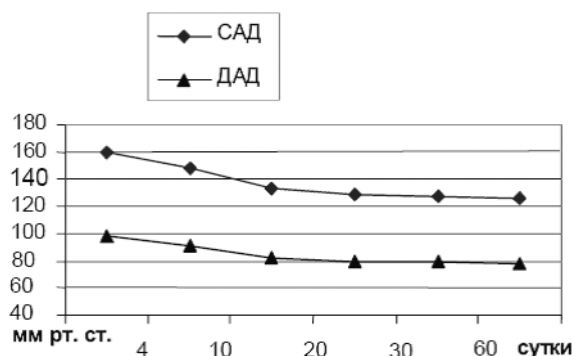


Рис. Влияние метопролола ретард в дозе 100 мг на динамику офисного АД у больных с мягкой и умеренной АГ.

По данным офисного измерения, целевое АД (менее 140/90 мм рт. ст.) было достигнуто у 93,6 % пациентов, по данным СМАД (АД менее 125/80 мм рт. ст.) — у 84,9 % больных. Таким образом, у больных с мягкой и умеренной АГ изучаемый препарат метопролол ретард продемонстрировал достаточно высокий ан-

тигипертензивный эффект как при использовании в виде монотерапии, так и в комбинации с диуретиками.

За период наблюдения не выявлено достоверных изменений параметров общего, биохимического анализов крови и мочи, за исключением достоверного снижения уровня триглицеридов крови на фоне лечения. Динамика лабораторных показателей представлена в табл. 4.

За период наблюдения не выявлено достоверных изменений данных ЭКГ. Достоверных изменений скорректированного интервала P-Q, Q-T и ширины комплекса QRS не наблюдали. Отмечено исчезновение существовавшей до начала лечения желудочковой (у 3 пациентов) и наджелудочковой (у 4 пациентов) экстрасистолической аритмии. У 7 пациентов к концу лечения наблюдали исчезновение исходной депрессии сегмента ST до 1 мм.

Побочные реакции через 2 мес лечения были зарегистрированы у 16 (12,1 %) пациентов (табл. 5). Наиболее часто наблюдали слабость и головокружение. Препарат был отменен у 4 (3 %) пациентов: у 1 пациента при применении препарата в дозе 25 мг возникли брадикардия и головокружение, у 2 — головная боль и слабость, 1 пациент отказался от дальнейшего приема препарата из личных соображений.

Полученные нами результаты свидетельствуют об эффективности проводимой терапии и сопоставимы с данными других исследователей. Так, согласно данным различных авторов, офисные величины САД и ДАД при различных сроках наблюдения снижались в среднем на 10-27/4-25 мм рт. ст. (в нашем наблюдении — на 32/18 мм рт. ст.) [1, 2, 7, 9, 10], а среднее суточное САД и ДАД — соответственно на 19 и 10 мм рт. ст. (в нашем наблюдении — на 21/13 мм рт. ст.) [11]. Частота развития серьезных побочных реакций, потребовавших отмены препарата, в нашем исследовании была сопоставима с таковой в исследовании SAFE (Study After Fifty Evaluation) и другими данными литературы — соответственно 3 и 4,5 % [9].

Таким образом, у больных с мягкой и умеренной АГ в результате лечения метопрололом ретард (монотерапия или в комбинации с гидрохлортиазидом) эффективно снижались величины офисного САД и ДАД — соответственно на 32 и 18 мм рт. ст. По данным суточного мониторирования АД, уровень сред-

него суточного САД снижался на 21 мм рт. ст., ДАД — на 13 мм рт. ст., ЧСС — на 7 в 1 мин.

По данным как офисного измерения, так и суточного мониторирования АД, эффективность терапии метопрололом ретард повышалась в течение всего периода исследования. С одной стороны, это объясняется постепенным титрованием дозы. С другой — за счет уникальной структуры таблетки происходит медленное высвобождение препарата, что при длительной терапии повышает эффективность в течение первых 4-8 нед лечения. При комбинировании метопролола ретард с гидрохлортиазидом значительно улучшался контроль АД, что позволило увеличить количество пациентов, у которых были достигнуты целевые уровни АД.

Таким образом, при применении метопролола ретард в течение 8 нед отмечали достаточно высокую антигипертензивную эффективность, хорошую переносимость и безопасность данного препарата.

Выводы

При использовании препарата метопролола пролонгированного действия в дозе 100-300 мг/сут у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией достоверно снижались уровни офисного систолического и диастолического давления соответственно на 32 и 18 мм рт. ст., частоты сокращений сердца — на 18 в 1 мин, среднего суточного систолического и диастолического давления — соответственно на 21 и 13 мм рт. ст. и частоты сокращений сердца — на 7 в 1 мин.

У больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией применение метопролола ретард в дозе 100-300 мг (монотерапия или в комбинации с гидрохлортиазидом) способствовало достижению целевого уровня артериального давления по данным офисного измерения у 93,6 % пациентов, а по данным суточного мониторирования артериального давления — у 84,9 % больных.

По данным суточного мониторирования артериального давления под влиянием лечения метопрололом ретард достоверно снижались вариабельность систолического артериального давления, а также индексы времени и давления как среднего суточного, так и среднего дневного и ночного артериального давления.

Терапия метопрололом ретард (монотерапия или в комбинации с гидрохлортиазидом) была безопасной и хорошо переносилась больными.

Литература

1. Dahlof B., Hansson L., Lindholm L.H. et al. Swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension): analyses performed up to 1992 // Clin. Exp. Hypertension. - 1993. - Vol. 15. - P. 925-939.
2. Dahlof B., Lindholm L.H., Hansson L. et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) // Lancet. - 1991. - Vol. 338. - P. 1281-1285.
3. Genth-Zotz S., Zotz R., Sigmund M. et al. MIC Trial: Metoprolol in patients with mild to moderate heart failure: effects on ventricular function and cardiopulmonary exercise testing // Eur. J. Heart Failure. - 2000. - Vol. 2. - P. 175-181.
4. Hansson L., Dahlof B., Ekblom T. et al. Key learnings from the STOP Hypertension study: an update on the progress of the ongoing Swedish study of antihypertensive treatment in the elderly // Cardiovasc. Drug Ther. - 1990. - Vol. 4. - P. 1253-1256.
5. Hansson L., Hedner T. Hypertension Manual 2000. - Falkoping: Layout Bohlin Production AB, 2000. - 128 p.
6. Hypertension Primer. The essentials of high blood pressure // The council on high blood pressure research American Heart Association. - N.Y.: AHA, 1999. - 471 p.
7. Johannesson M., Dahlof B., Lindholm L.H. et al. The cost-effectiveness of treating hypertension in elderly people - an analysis of the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) // J. Intern. Med. - 1993. - Vol. 234. - P. 317-323.
8. Kjekshus J.K. According to MIAMI and ISIS-1 trials, can a general recommendation be given for beta-blockers in acute myocardial infarction? // Cardiovasc. Drugs Ther. - 1988. - Vol. 2. - P. 113-119.
9. LaPalio L., Schork A., Glasser S. et al. Safety and efficacy of metoprolol in treatment of hypertension in the elderly // J. Amer. Geriatr. Soc. - 1992. - Vol. 40. - P. 354-358.
10. Luomanmaki K., Inkovaara J., Hartikainen M. et al. Efficacy and tolerability of isradipine and metoprolol in treatment of hypertension: the Finnish Isradipine Study in Hypertension (FISH) // J. Cardiovasc. Pharmacology. - 1992. - Vol. 20. - P. 296-303.
11. White W. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics. - New Jersey: Humana Press, 2001. - 308 p.
12. 1999 WHO - ISH guidelines for the management of hypertension // J. Hypertension. - 1999. - Vol. 11. - P. 905-916.

В исследовании принимали участие семь исследовательских центров Украины:

Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, г. Киев, отделение симптоматических артериальных гипертензий (профессор, д-р мед. наук Ю.Н. Сиренко).

Институт терапии АМН Украины г. Харьков (профессор, д-р мед. наук В.И. Целуйко).

Днепропетровская государственная медицинская академия, кафедра госпитальной терапии № 2 (академик АМНУ, д-р мед. наук Г.В. Дзяк).

Запорожский государственный медицинский университет, кафедра терапии (профессор, д-р мед. наук С.Н. Поливода).

Одесский государственный медицинский университет, кафедра факультетской терапии (профессор, д-р мед. наук С.А. Андриевская).

Донецкий государственный медицинский университет, кафедра терапии факультета усовершенствования врачей (профессор, д-р мед. наук А.Э. Багрий).

Запорожский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии № 1 (профессор, д-р мед. наук В.А. Визир).

** Поступила 02/03-2006*

** Напечатано с разрешения Украинского кардиологического журнала.*

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТА ИНДАП В СРАВНЕНИИ С ПРЕПАРАТАМИ АРИФОН И АРИФОН РЕТАРД У БОЛЬНЫХ МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, НАЗНАЧАЕМЫХ КАК В ВИДЕ МОНОТЕРАПИИ, ТАК И В КОМБИНАЦИИ С ИНГИБИТОРАМИ АПФ. МНОГОЦЕНТРОВОЕ, ОТКРЫТОЕ, РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПЕРЕКРЕСТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Марцевич С.Ю.¹, Кутишенко Н.П.¹, Деев А.Д.², Якусевич В.В.³

¹ГНИЦ ПМ Росздрава, отдел профилактической фармакологии; ²ГНИЦ ПМ Росздрава, лаборатория биостатистики; ³Ярославская государственная медицинская академия

Клиническое испытание проведено на базе двух крупных медицинских учреждений: ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (г. Москва) и Ярославской государственной медицинской академии (г. Ярославль). Утверждено директором ФГУ ГНИЦ ПМ Росздрава Огановым Р.Г. 11.11 2005

Диуретики, наряду с другими основными классами антигипертензивных препаратов, относятся к препаратам, которые в равной степени пригодны как для начальной, так и для поддерживающей терапии артериальной гипертонии (АГ). Кроме того, диуретики хорошо сочетаются с другими группами антигипертензивных препаратов и могут входить в состав комбинированной терапии АГ, которая, по-видимому, необходима большинству больных с АГ для достижения целевого уровня артериального давления (АД). В настоящее время из класса диуретиков в качестве антигипертензивных препаратов наиболее часто используются тиазидные и тиазидоподобные диуретики. Современным тиазидоподобным диуретиком является индапамид, который довольно широко и успешно используется для лечения АГ. Считается, что помимо своего натрийуретического действия, этот препарат обладает дополнительными положительными свойствами, такими как относительная метаболическая нейтральность, положительное влияние на функцию эндотелия и т.д. Оригинальный препарат индапамида — Арифон® (Les Laboratoires Servier, France) известен в России сравнительно давно и уже хорошо зарекомендовал себя в качестве антигипертензивного средства. Кроме того, несколько лет назад появилась новая лекарственная форма индапамида — Арифон® ретард, в которой замедленное высвобождение индапамида из действующей субстанции позволяет поддерживать относительно стабильную концентрацию препарата в крови, что обеспечивает равномерный терапевтический эффект в течение суток. Однако широкое использование Арифона® и его ретардированной формы в нашей стране сдерживает высокая стоимость препаратов. Сейчас на Российском фармацевтическом рынке появилось сразу несколько препаратов-дженериков Арифона®, производимых как отечественными, так и зарубежными фармацевтическими компаниями. При этом убедительные данные о тера-

певтическом соответствии этих препаратов оригинальному препарату в доступной литературе отсутствуют.

Несколько лет назад в России был зарегистрирован препарат-дженерик Арифона® — Индап® (PRO.MED.CS Praha a.s., Czech Republic). Проведенные исследования по биоэквивалентности продемонстрировали его полное соответствие оригинальному препарату (2001 год). С практической точки зрения представляет интерес сравнение клинического эффекта оказываемого препаратом Индап®, с эффектом оригинального препарата Арифон®, используемого как в обычной, так и в ретардированной лекарственной форме.

Цель исследования: Оценить клиническую эквивалентность монотерапии препаратом Индап® (индапамид, PRO.MED.CS Praha a.s., Czech Republic) в сравнении с Арифоном® и Арифоном® ретард (индапамид, Les Laboratoires Servier, France) у больных мягкой и умеренной АГ.

Оценить эффективность комбинированной терапии изучаемыми препаратами индапамида в сочетании с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) лизиноприлом (Даприл®, дистрибьюция в России — PRO.MED.CS Praha a.s., Czech Republic) у больных мягкой и умеренной АГ.

Материал и методы

Дизайн исследования. Открытое, перекрестное, рандомизированное исследование по сравнительному изучению клинической эффективности тиазидоподобных диуретиков Индапа®, Арифона® и Арифона® ретард, назначаемых как в виде монотерапии, так и в комбинации с ингибитором АПФ.

Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом ФГУ ГНИЦ ПМ. Каждый больной давал письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Больные. Для исследования были отобраны пациенты с 1 или 2 степенью АГ. В исследование не включали больных с 3 степенью АГ (САД ≥ 180 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 110 мм); вторичной АГ; недавно перенесенным инсультом; тяжелыми сопутствующими заболеваниями; нарушениями ритма, требующими приема антиаритмических препаратов; известной повышенной чувствительностью к индапамиду и ингибиторам АПФ. Во время исследования прием препаратов, способных повлиять на показатели АД, был запрещен.

Протокол исследования (рис. 1). В течение 10-14 дней пациенту отменялась вся антигипертензивная терапия (т.н. «период отмывания»). Если пациент соответствовал всем критериям включения, а критерии исключения не регистрировались, то пациенту выдавался один из изучаемых препаратов: либо Индап®, либо Арифон®, либо Арифон® ретард (порядок назначения препаратов определялся путем рандомизации). Следующий визит проводился не ранее, чем через 3 недели, при необходимости осуществлялся перевод пациента на комбинированную терапию и к лечению добавлялся ингибитор АПФ Даприл® в дозе 10 мг в сутки. Критериями для перевода на комбинированную терапию служило отсутствие снижения АД до «целевого уровня». Очередной визит проводился также через 3 недели, на котором оценивалась эффективность и переносимость терапии. В дальнейшем снова выполнялся «период отмывания» продолжительностью не менее 14 дней. По завершении «периода отмывания» проводился второй аналогичный курс терапии уже с другим изучаемым препаратом индапамида, который также определялся рандомизацией. Все визиты в клинику и процедуры осущес-

твлялись по аналогичной схеме. Рандомизация была проведена таким образом, что все, включенные в исследование пациенты, в обязательном порядке прошли лечение Индапом®; препаратом же сравнения у одной половины пациентов был Арифон®, а у другой – Арифон® ретард.

Обработка результатов

Оценку данных проводили с помощью системы статистического анализа и доставки информации – SAS (Statistical Analysis System). Использовали как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок, ранговых статистик и т.д.), дисперсионный анализ, а также и известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента и т.д.).

Основные результаты

Всего в исследование было включено 64 пациента (40 пациентов в Москве и 24 пациента в Ярославле), из них 17 (26,6%) – мужчин и 47 (73,4%) – женщин. Средний возраст пациентов составил $57,8 \pm 9,8$ года (включались пациенты от 38 лет до 81 года). Давность заболевания АГ колебалась от 1 года до 40 лет и составила, в среднем, около $10,0 \pm 8,5$ лет. В соответствии с проведенной рандомизацией, начали лечение с приема Индапа® 32 пациента, с приема Арифона® – 16 пациентов и с приема Арифона® ретард – также 16 пациентов. Полностью завершили исследование 59 человек, 5 пациентов выбыли на разных этапах клинической программы.

Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, зарегистрированные у участников исследования, представлены в табл.1. К сожалению, у большинства пациентов никогда не проводилось определение уровня холестерина, глюкозы, фибриноге-

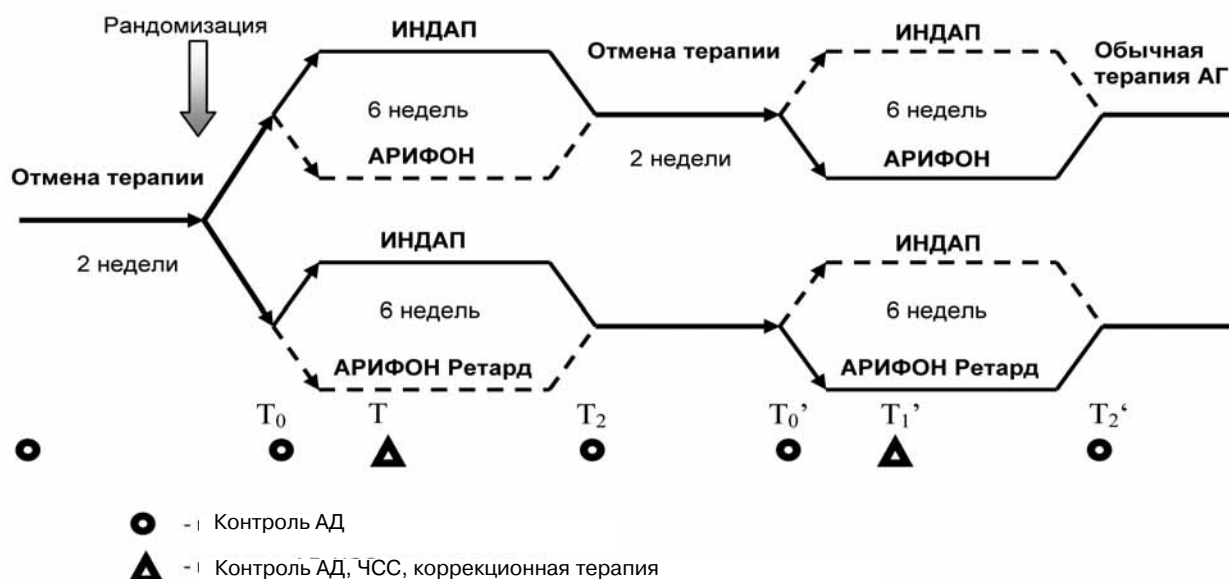


Рис. 1. Схема исследования

Таблица 1

Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты рандомизации

Фактор риска	препарат			p
	Индап® (n=32)	Арифон® (n=16)	Арифон®-ретард (n=16)	
Возраст	11	4	5	0,80
Курение	5	2	3	0,89
Гиперлипидемия	9	7	6	0,72
Сахарный диабет	1	2	0	0,21
Наследственность	15	10	12	0,30
Ожирение	17	5	9	0,28
Малоподвижный образ жизни	27	12	10	0,24
Соц.-экон. фактор	26	11	9	0,18

Обозначения: n – количество пациентов.

на и других важных показателей, по которым у пациентов с АГ определяется риск сердечно-сосудистых осложнений. Из представленных в табл.1 данных следует, что по наличию основных факторов риска значимых различий между группами не было.

У 11 пациентов (17,2%) среди сопутствующих заболеваний была указана ишемическая болезнь сердца (ИБС). Все пациенты с ИБС были в стабильном состоянии, четверо из них эпизодически принимали короткодействующие нитраты для купирования приступов стенокардии (в день проведения визита эти пациенты нитраты не принимали).

До включения в исследование практически все пациенты (за исключением 3) получали различную антигипертензивную терапию как в виде монотерапии (20 пациентов), так и в виде комбинированной терапии (41 пациент), при этом только у половины пациентов (48,4%) антигипертензивная терапия проводилась регулярно. Наиболее часто назначались препараты из группы ингибиторов АПФ, их принимал 31 пациент (48,3%). Бета-блокаторы принимали 17 (26,6%) человек, диуретики – также 17 (26,6%) человек, антагонисты кальция – только 6 (9,4%).

Представленные в табл.2 данные показывают, что

группы пациентов, сформированные на основании проведенной рандомизации, были сопоставимы по основным демографическим и клиническим показателям, достоверных отличий между группами выявлено не было.

Несмотря на то, что большинство пациентов (95,3%) на момент включения в исследование получали антигипертензивную терапию, показатели АД у них были выше «целевых» цифр, что свидетельствовало о недостаточном эффекте проводимой терапии. Перед рандомизацией (т.е. через 10-14 дней после полной отмены антигипертензивной терапии) АД у пациентов повысилось, ЧСС не изменилась, при этом статистически значимыми были отличия по показателям САД между группами пациентов, получавшими Индап® и Арифон® ретард ($p=0,03$), по остальным показателям АД и ЧСС значимых отличий не было.

Через три недели терапии изучаемые препараты индапамида приводили к достоверному снижению как САД, так и ДАД, хотя различия между группами были недостоверными. Добавление ингибитора АПФ лизиноприла в дозе 10 мг/сут приводило к дополнительному снижению АД, которое регистрировалось

Таблица 2

Сравнительная характеристика больных (до лечения). Результаты рандомизации ($M \pm m$)

Фактор риска		препарат			p
		Индап® (n=32)	Арифон® (n=16)	Арифон® ретард (n=16)	
Возраст, лет		59,3 $\pm$ 1,7	57,2 $\pm$ 2,5	55,5 $\pm$ 2,4	н.д.
Рост, см		164,5 $\pm$ 1,6	165,2 $\pm$ 2,1	168 $\pm$ 2,1	н.д.
Вес, кг		78,7 $\pm$ 2,2	74,6 $\pm$ 3,1	83,1 $\pm$ 3,1	н.д.
ИМТ, кг/м ²		29,0 $\pm$ 0,7	27,4 $\pm$ 0,9	29,3 $\pm$ 0,9	н.д.
исходно	САД	147,6 $\pm$ 1,2	148,6 $\pm$ 2,6	148,8 $\pm$ 2,3	н.д.
	ДАД	94,3 $\pm$ 1,1	93,5 $\pm$ 1,4	89,3 $\pm$ 2,0	н.д.
	ЧСС	72,9 $\pm$ 1,5	69,5 $\pm$ 1,8	70,2 $\pm$ 2,2	н.д.
рандомизация	САД	150,8 $\pm$ 1,4	153,4 $\pm$ 2,0	156,2 $\pm$ 2,0	*
	ДАД	95,7 $\pm$ 1,0	95,1 $\pm$ 1,4	95,3 $\pm$ 1,4	н.д.
	ЧСС	72,1 $\pm$ 1,4	67,6 $\pm$ 2,0	71,7 $\pm$ 2,0	н.д.

Обозначения: ИМТ – индекс массы тела, САД — систолическое АД, ДАД – диастолическое АД (мм рт.ст.), * — $p < 0,05$.

Таблица 3

Показатели АД и ЧСС в различные периоды лечения ($M \pm m$).

препарат		1 этап терапии		2 этап терапии	
		3 нед (монотерапия)	6 нед (комб.терапия)	3 нед (монотерапия)	6 нед (комб.терапия)
Индап® (n=32)	САД	137,5±2,2	131,1±1,7	136,4±3,1	133,0±1,6
	ДАД	88,0±1,1	83,3±1,1	86,6±1,7	82,9±1,0
	ЧСС	71,6±1,2	70,6±1,0	71,8±2,1	70,4±1,6
Арифон® (n=16)	САД	135,4±3,4	129,6±2,7	137,0±3,9	126,3±3,1
	ДАД	88,1±2,0	82,8±1,6	88,8±1,9	81,6±1,4
	ЧСС	67,8±2,7	70,0±2,2	71,1±2,0	71,4±2,5
Арифон® ретард (n=16)	САД	142,8±2,6	136,5±2,3	139,7±3,3	127,3±2,6
	ДАД	88,5±1,9	84,1±1,6	87,8±2,1	82,5±1,4
	ЧСС	73,6±2,3	72,2±1,8	71,9±2,0	70,1±1,6

Таблица 4

Эффективность моно— и комбинированной терапии. Достижение «целевого» уровня АД (%)

препарат	Индап®	Арифон®	Арифон® ретард
Монотерапия	50,0	54,5	46,7
Комбинированная терапия	82,8	87,5	76,7

на 6-ой неделе исследования. В табл.3 представлены основные данные о динамике АД и ЧСС как на фоне монотерапии, так и на фоне комбинированной терапии препаратами индапамида.

В среднем отмечалась тенденция к более выраженному эффекту Арифона®, однако различия между всеми препаратами были статистически незначимыми. Более наглядно полученные результаты представлены на рис.2, где в графическом виде показаны суммарные данные по антигипертензивной эффективности препаратов индапамида: изменение показателей САД, ДАД, а также ЧСС в конце исследования по отношению к исходным данным. Хорошо видно, что в ходе исследования значимого влияния препаратов на ЧСС выявлено не было.

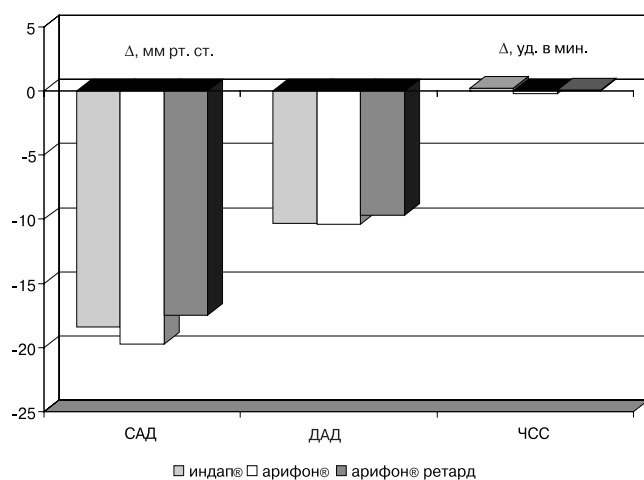


Рис.2. Суммарные данные по влиянию препаратов индапамида на АД и ЧСС при завершении исследования.

Клиническая эффективность (индивидуальный анализ)

По данным индивидуального анализа также отмечалась тенденция к более выраженному эффекту Арифона® по сравнению с Арифоном® ретард и Индапом®, при этом различия между препаратами не носили статистически значимый характер. Данные об эффективности проводимой терапии (достижение «целевого» уровня АД) представлены в табл.4.

На рис. 3. представлены данные по антигипертензивной эффективности препаратов индапамида: а) по их способности снижать САД на 20 мм рт.ст. и/или ДАД на 10 мм рт.ст., б) по способности снижать ДАД ниже 90 мм рт.ст.

Можно также отметить, что достоверных отличий между препаратами при соблюдении данных критериев эффективности выявлено не было.

Переносимость препаратов и побочные действия

Полностью завершили исследование 59 пациентов, 5 пациентов выбыли на различных этапах исследования: двое выбыли из-за отказа участвовать в исследовании по семейным обстоятельствам, а три пациента выбыли вследствие развития неблагоприятных побочных явлений. Два пациента выбыли во время терапии Индапом®: один — из-за появления тошноты, рвоты и головокружения, второй — из-за развития слабости и сердцебиения. Один пациент во время проведения курса терапии Арифоном® выбыл из-за развития у него диареи. По мнению врачей, проводящих исследование, все случаи побочных явлений не носили характера серьезных, не требовали коррекции или отмены терапии. Только в 3-х случаях потребовалось назначение сопутствующей

Таблица 5

Частота побочных явлений

Побочный эффект	Арифон® (n=32)	Арифон® ретард (n=31)	Индап® (n=62)
Тошнота			1
Рвота			1
Головокружение			2
Головная боль	1		1
Сердцебиение			2
Слабость			1
Сыпь	1		1
Сухость во рту		1	1
Снижение АД	1		
Диарея	1		
Дизурия		1	
Всего: 16	4 (12,5%)	2 (6,5%)	10 (16,1%)

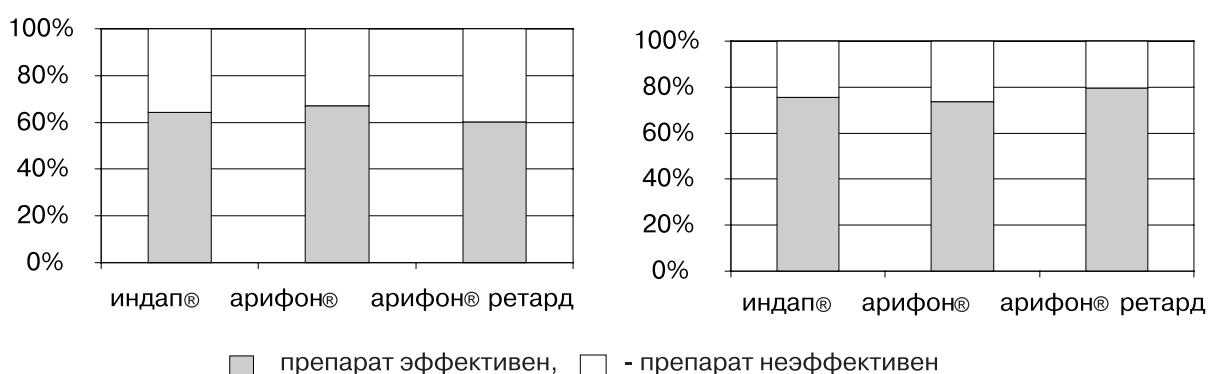


Рис. 3. Антигипертензивная эффективность препаратов индапамида.

а) Снижение САД на 20 мм рт.ст. и ДАД на 10 мм рт.ст. б) снижение ДАД на 10 мм рт.ст.

шей терапии для лечения неблагоприятного побочного явления.

Все зарегистрированные во время исследования побочные явления приведены в табл.5.

Достоверных отличий в отношении регистрации побочных явлений по каждому изучаемому препарату и, следовательно, переносимости и безопасности терапии этими препаратами, выявлено не было ($p>0,05$).

Эффективность проводимой терапии, по оценке исследователей, была довольно высокой. Низкий эффект терапии был отмечен всего у 5 % пациентов, принимавших Индап® и у 3% пациентов, принимавших Арифон® ретард. Доля пациентов, которые оценили эффективность проводимой терапии как плохую, была примерно одинакова во всех группах (3-4 %). Пациенты высоко оценили переносимость всех изучаемых препаратов индапамида: переносимость терапии как хорошую определили

88% пациентов, получавших Индап®, 94% — принимавших Арифон®, и 96% — принимавших Арифон® ретард.

Закключение

Результаты данного исследования, в котором лечение изучаемыми препаратами продолжалось всего около шести недель, показали, что назначение в повседневной клинической практике препарата Индап®, для которого, наряду с хорошими данными по биоэквивалентности, имеются также объективные доказательства терапевтической эквивалентности оригинальному препарату, можно считать вполне оправданным, если врач выбирает для лечения АГ тиазидоподобный диуретик индапамид.

Однако следует помнить, что при назначении Индапа®, как и всех других антигипертензивных препаратов, необходимо контролировать появление возможных побочных явлений.

Поступила 20/02-2006

ПРИМЕНЕНИЕ СУПЕРСЕЛЕКТИВНОГО БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРА НЕБИВОЛОЛА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С БРОНХООБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ

Овчаренко С.И., Литвинова И.В., Маколкин В.И.

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

В настоящее время отмечается неуклонный рост числа пациентов, страдающих бронхолегочной патологией в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В первую очередь это относится к заболеваниям, проявляющимся бронхообструктивным синдромом — хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой (БА). В экономически развитых странах ХОБЛ и ишемическая болезнь сердца (ИБС) относятся к числу наиболее распространенных заболеваний. В сочетании они составляют около 62% в структуре заболеваемости больных старших возрастных групп. Уровень смертности от данных заболеваний — более 50% [1]. Бронхиальная астма является второй по распространенности (после ХОБЛ) болезнью органов дыхания у человека [2].

Частота возникновения системной артериальной гипертензии (АГ) у больных, страдающих легочной патологией, по данным различных исследователей, колеблется от 4 до 27%. Высокая частота подобного сочетания объясняется, помимо генетической предрасположенности, общими факторами риска: табакокурением, пожилым возрастом, мужским полом.

В структуре базисной терапии больных сердечно-сосудистой патологией одно из ведущих мест занимают β -адреноблокаторы. Известно, что применение β -адреноблокаторов не только эффективно контролирует уровень артериального давления (АД), ишемию миокарда, нарушения сердечного ритма, но и предупреждает развитие осложнений АГ и ИБС, уменьшает смертность. Согласно современному подходу к оценке результатов лечения, основанному на принципах доказательной медицины, эта эффективность подтверждена результатами многочисленных контролируемых рандомизированных исследований, в которых получены убедительные данные об эффективности β -адреноблокаторов (the beta-blockers pooling project: APSIS, ASIST, TIBBS, CIBIS-II, MERIT-HF, SENIORS, MAPHY и др.) [3].

Однако, если больные, страдающие сердечно-сосудистой патологией, имеют сопутствующий бронхообструктивный синдром, то применение β -адреноблокаторов традиционно рассматривается как нежелательное или даже противопоказанное, т.к. одним из побочных эффектов препаратов данной группы принято считать возможность появления (или усиления) бронхиальной обструкции. Развитие данного эффекта в основном относится к неселективным или к большим дозам кардиоселективных β -адреноблокаторов, т.к. се-

лективность, как известно, является дозозависимой и значительно снижается или исчезает при назначении больших доз.

В связи с этим, возникает терапевтическая дилемма между очевидной клинической пользой применения β -адреноблокаторов и риском развития бронхообструкции. В определенных ситуациях потенциальная польза от назначения β -адреноблокаторов может превысить риск ухудшения бронхиальной проходимости, что подтверждается проведенным в США исследованием The Cooperative Cardiovascular Project. Результаты данного исследования показали, что риск смерти у больных ХОБЛ и БА, перенесших инфаркт миокарда, в течение 2 лет без терапии β -адреноблокаторами составляет 27,8% и 19,7%, а при их применении — 16,8% и 11,9%, соответственно. Следовательно, у данной категории больных, как с ХОБЛ, так и с БА, применение β -адреноблокаторов суммарно снижает риск смерти на 40%. В данном исследовании применялись как селективные, так и неселективные β -адреноблокаторы [4].

Основанный на данных The Cooperative Cardiovascular Project ретроспективный анализ (J.Chen et al.) лечения 54962 больных инфарктом миокарда, среди которых доля больных ХОБЛ и бронхиальной астмой составила 20%, показал, что назначение β -адреноблокаторов привело к уменьшению смертности в течение года у больных с легочной патологией, не получавших лечения β -адреномиметиками, в той же мере, что и у больных без патологии легких. Не привели к снижению смертности β -адреноблокаторы только у пожилых больных инфарктом миокарда с более тяжелой патологией легких, получавших лечение β -адреномиметиками [5, 6, 7].

Существует ряд работ по изучению действия селективных β -адреноблокаторов у больных с сочетанием сердечно-сосудистой патологии и бронхообструктивным синдромом, но их результаты весьма противоречивы. По данным одних авторов, применение этой группы препаратов нецелесообразно и даже небезопасно у этой категории больных [8, 9, 10]. Так, в работе Козловой Л.И., наблюдавшей пациентов с ХОБЛ, длительно получавших атенолол ($5,7 \pm 4,1$ года), получены данные, свидетельствующие о том, что у этих пациентов, получавших атенолол по поводу ИБС, по сравнению с больными, не получавшими этот препарат, расстройства дыхания (среднегодовое снижение ОФВ₁ и ЖЕЛ, экспираторный периферический коллапс и раннее экспираторное закрытие дыхательных путей, сни-

жение диффузионной способности легочной ткани) были более выраженными и прогрессировали быстрее [10].

По данным работ других авторов, эта группа препаратов не продемонстрировала ухудшение показателей бронхиальной проходимости [1, 8, 9, 11-16].

Особого внимания заслуживают данные двух систематических обзоров The Cochrane Library (2005, Issue 3), которые выявили на основании анализа 48 рандомизированных, слепых, контролируемых исследований, что кардиоселективные β -адреноблокаторы не вызывают статистически значимого снижения ОФВ₁ и клинического ухудшения течения бронхообструктивных заболеваний [17,18]. В этих исследованиях изучалось действие следующих кардиоселективных β -адреноблокаторов: атенолола, метопролола, целипролола, бисопролола, ацебуталола, практолола. Продолжительность наблюдения колебалась от 2 дней до 12 недель по данным первого систематического обзора и от 3 до 28 дней — второго. Авторы отмечают, что данные исследования были небольшими и краткосрочными, и существует необходимость в больших и более длительных наблюдениях с определением соотношения риска-польза у таких пациентов.

Интерпретируя данные различных исследований, не следует забывать, что эффекты лекарственных средств зависят как от фармакодинамических (селективность) и фармакокинетических свойств препарата, так и от индивидуальных особенностей пациента. В связи с этим, получая какие-либо результаты (как негативные, так и позитивные) по применению конкретного препарата, нельзя переносить полученную информацию на весь класс препаратов, так как соотношение пользы и риска лечения в значительной мере зависит от выбора препарата.

Назначение более совершенных β -адреноблокаторов, отличающихся высокой селективностью к β_1 -рецепторам и, следовательно, меньшим риском развития побочных реакций, могло бы быть перспективным направлением лечения этой категории больных. Определенным преимуществом обладают препараты, имеющие высокую клиническую эффективность в низких дозах.

Обнадеживающим представителем данной группы препаратов является небиволол, обладающий уникальными свойствами. Небиволол (Небилет®, «Берлин-Хеми, группа Менарини») является суперселективным β_1 -адреноблокатором III поколения. Индекс кардиоселективности, т.е. отношения блокады β_1 -адренергических рецепторов к блокаде β_2 -адренергических рецепторов, составляет 293. Для сравнения: индекс кардиоселективности атенолола равен 15, метопролола — 25, бисопролола — 26. Терапевтическая доза для небиволола — 5 мг в сутки. Препарат обладает длительной продолжительностью действия (более 24 часов), при-

нимается один раз в сутки. Другой особенностью является то, что небиволол модулирует синтез оксида азота (NO) в эндотелии сосудов, что приводит к физиологической вазодилатации.

В последние десятилетия интенсивно исследуется роль NO в патогенезе болезней легких. Известно, что NO обладает прямым бронходилатирующим действием [19].

Учитывая сказанное, небиволол может быть препаратом выбора в лечении пациентов, страдающих сочетанной бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологией.

В зарубежной и отечественной литературе имеется несколько работ, посвященных исследованию влияния небиволола на показатели функции легких у больных с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией. В двух отечественных работах [1, 11] действие препарата исследовалось у больных с хроническим обструктивным бронхитом легкой и средней степени тяжести. Длительность наблюдения не превышала 30 дней. В обоих исследованиях не отмечено ухудшения показателей ФВД. Больные бронхиальной астмой в исследование не включались.

Зарубежные исследователи M. Cazzola, P. Noschese et al, оценивали однократное применение небиволола у больных бронхиальной астмой легкого течения [20]. Назначение небиволола вызывало небольшое (8,4%), но достоверное ($p < 0,05$) уменьшение ОФВ₁ через несколько часов (спирометрия проводилась через 2 и 5 часов после приема препарата).

Учитывая вышеизложенное, разработка рекомендаций по терапии больных с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией представляет особый интерес.

Целью данной работы является оценка безопасности и эффективности длительного применения небиволола у больных с сердечно-сосудистой патологией в сочетании с бронхообструктивным синдромом.

Материал и методы

Наблюдались 17 пациентов (11 мужчин и 6 женщин; средний возраст — 62 ± 8 лет). Длительность наблюдения составляла в среднем 4 месяца.

Критериями включения в исследование были: наличие у пациентов ХОБЛ и/или бронхиальной астмы любой степени тяжести в состоянии ремиссии в сочетании с АГ и/или ИБС с клиническими признаками стенокардии и/или нарушениями ритма сердца (тахикардией, экстрасистолией), постинфарктным кардиосклерозом (инфаркт миокарда в анамнезе).

В исследование не включались больные с брадикардией, АВ-блокадой (II-III степени), сердечной недостаточностью III-IV ф.к. по классификации NYHA.

Диагнозы ХОБЛ и БА базировались на данных опроса, физикального обследования, исследования

функции внешнего дыхания (ФВД). Диагноз и степень тяжести заболеваний оценивались в соответствии с международными критериями GOLD и GINA.

Диагноз ИБС был подтвержден инструментальными методами: пробой с физической нагрузкой под контролем ЭКГ, ЭКГ-мониторированием по Холтеру.

Артериальная гипертензия (эссенциальная) верифицировалась данными суточного мониторирования уровня артериального давления (СМАД) с учетом анамнеза и объективного обследования.

Из 17 больных, включенных в наблюдение, у 4 имеется ХОБЛ (II ст. — у 3, III ст. — у 1 больной), у 10 пациентов — бронхиальная астма (среднетяжелого и тяжелого течения, по 5 пациентов соответственно), у 3 пациентов — сочетание ХОБЛ и БА (ХОБЛ I ст. + БА среднетяжелого течения, ХОБЛ II ст. + БА тяжелого течения, ХОБЛ III ст. + БА среднетяжелого течения).

У 10 пациентов ИБС сочеталась с АГ, у 5 больных была только АГ, а у 2 больных — ИБС. Из 12 пациентов с ИБС у одного диагностирована безболевого ишемия миокарда, у 4 — стенокардия 2 ф.к., у одного — 3 ф.к., у 5 больных ИБС проявлялась нарушениями ритма сердца (предсердная и/или желудочковая экстрасистолия, фибрилляция предсердий — у одного пациента). У одного пациента в анамнезе отмечен перенесенный инфаркт миокарда. Из 15 пациентов с АГ у одного имеется 1-я стадия АГ, у 3 — 2-я стадия, 11 больных имеют 3-ю стадию АГ. Первая степень повышения уровня АД отмечается у одного пациента, 2-я степень — у 4 и 3-я степень — у 10.

Все пациенты, страдающие бронхиальной астмой, получали базисную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами, а также при необходимости использовали бронхолитические препараты (β -адреномиметики и/или м-холинолитики).

Пациенты с ХОБЛ получали стандартную бронхолитическую терапию: атровент либо беродуал. При тяжелой и крайне тяжелой стадии ХОБЛ добавлялись ингаляционные глюкокортикостероиды (будесонид, флутиказон, беклометазон).

Всем пациентам назначался небиволол от 2,5 до 5 мг в сутки (в средней суточной дозе $4,43 \pm 1,07$ мг). Доза препарата рассчитывалась с учетом степени выраженности симптомов сердечно-сосудистого заболевания и исходно получаемой терапии. Практически у всех пациентов препарат добавлялся к комплексной антиангинальной и/или антигипертензивной терапии, наряду с ингибиторами АПФ, диуретиками и нитратами. У 6 больных небиволол использовался в качестве монотерапии.

Состояние пациентов (оценка жалоб, физикальное обследование, измерение уровня АД, ЧСС) оценивалось врачом на ежемесячных визитах пациентов в клинику. Кроме того, свое состояние пациенты регистрировали ежедневно в дневниках самонаблюдения, в ко-

торые самостоятельно вносили результаты утреннего и вечернего измерений уровня АД, ЧСС, пиковой скорости выдоха. Пациенты также отмечали изменения в своем самочувствии.

Антиангинальный эффект оценивался по динамике клинических проявлений (частота и тяжесть ангинозных приступов) и толерантности к физической нагрузке (тест с 6-минутной ходьбой), у части больных — ЭКГ-мониторированием по Холтеру (по его результатам оценивался также антиаритмический эффект небиволола).

Антигипертензивный эффект небиволола оценивался на основании данных СМАД, которое проводилось исходно (до назначения препарата) и в конце периода наблюдения. Результаты СМАД также помогли оценивать влияние небиволола на ЧСС у пациентов с предшествующей склонностью к тахикардиям.

При проведении теста с 6-минутной ходьбой изучалась сатурация крови кислородом до и сразу после ходьбы, выраженность одышки в баллах по шкале Borg.

Оценка безопасности применения небиволола проводилась по изменению бронхиальной проходимости (данные аускультации, ФВД). При исследовании ФВД определялись следующие показатели: ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁), отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ, максимальные объемные скорости потоков на трех фиксированных уровнях ФЖЕЛ — 25, 50 и 75 % (МОС_{25%}, МОС_{50%}, МОС_{75%}) исходно, через сутки, затем ежемесячно в течение 4 месяцев.

Статистическая обработка данных производилась с использованием компьютерной программы SPSS 11,5 (для оценки достоверности различий между группами до и на фоне лечения при нормальном распределении выборки использовался t-тест для зависимых выборок).

Результаты и обсуждение

Как уже упоминалось, целью данного исследования была оценка безопасности применения небиволола у больных с наличием бронхообструкции, тогда как эффективность данного селективного β -адреноблокатора в лечении АГ и ИБС не вызывает сомнения.

На фоне приема небиволола не отмечено достоверных изменений показателей бронхиальной проходимости в сторону ухудшения. Напротив, имеется тенденция к увеличению ФЖЕЛ, ОФВ₁ и отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ. Данные представлены в табл. 1. Увеличение данных показателей может быть связано с контролем со стороны врача за регулярностью применения терапии по поводу бронхиальной астмы и ХОБЛ.

При анализе данных исследования ФВД следует принимать во внимание, что наиболее убедительно о наличии бронхообструктивных нарушений свидетельствует снижение объемных показателей форсирован-

Таблица 1

Динамика показателей ФВД на фоне приема небиволола (n=17)

Показатель ФВД (в % от должных величин)	исходно (до лечения)	через сутки	через 1 месяц	через 2 месяца	через 3 месяца	через 4 месяца
ФЖЕЛ	90,47±15,35	93,06±18,71	94,53±18,29	93,47±20,86	92,53±16,61	98,79±22,54
ОФВ ₁	68,71±19,28	72,47±20,83*	70,82±21,84	72,65±23,79	69,35±18,82	75,18±25,29
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	61,82±15,78	63,0±16,09	60,65±15,47	62,25±14,65	61,12±15,01	64,53±16,45
МОС 25%	58,36±29,42	55,79±24,27	60,21±32,14	65,29±31,56	56,64±27,12	68,14±32,14
МОС 50%	45,93±23,36	45,36±22,48	46,5±30,2	47,36±20,97	43,43±24,77	52,14±30,48
МОС 75%	37,93±13,94	44,21±23,49	37,29±14,32	38,64±18,56	35,0±12,69	41,14±17,05

Примечание: данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение; * p<0,05.

ного выдоха — ОФВ₁ и ФЖЕЛ. Сниженный модифицированный индекс Тиффно, т.е. отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ с еще большей вероятностью, чем сниженный ОФВ₁, указывает на наличие бронхиальной обструкции, что отражено в международных рекомендациях по ведению больных ХОБЛ (GOLD), тогда как показатели максимальных объемных скоростей потоков на трех фиксированных уровнях ФЖЕЛ (МОС25%, МОС50%, МОС75%) обладают средней воспроизводимостью, подвержены инструментальной ошибке, зависят от ЖЕЛ и экспираторного усилия [21].

Весьма существенным является факт, что при клинической оценке безопасности и переносимости небиволола не отмечено ухудшения течения БА и ХОБЛ в связи с его применением. Имевшее место обострение ХОБЛ у одного больного было связано с присоединением бактериальной инфекции (что сопровождалось появлением гнойной мокроты и повышением температуры тела). Во время лечения обострения заболевания небиволол не отменялся.

Единичные эпизоды (у двух пациентов) ухудшения течения бронхиальной астмы, возникшие через достаточный промежуток времени, а именно — через три месяца после начала приема небиволола, не связывались с приемом последнего, так как имели четкую связь с воздействием аллергена и психо-эмоциональным стрессом. Обострение бронхиальной астмы у этих двух пациентов повлекло за собой статистически недостоверное снижение средних показателей ОФВ₁/ФЖЕЛ, МОС 25%, МОС 50% и МОС 75% к концу третьего месяца терапии небивололом.

Анализ динамики клинических проявлений заболевания по результатам опроса, а также по данным дневников самонаблюдения показал, что на фоне приема небиволола существенно снизилась частота и выраженность приступов стенокардии, значительно снизилась потребность в приеме нитросорбида (с 4,7±2,3 до 3,0±1,7 таблеток в сутки, p<0,05).

На фоне приема небиволола в качестве монотерапии и в составе комплексной антигипертензивной терапии (ингибиторы АПФ, диуретики) уровни сред-

них систолического и диастолического АД в дневной период стабилизировались на цифрах 123,92 и 74,42 мм рт. ст. соответственно. В ночной период уровень среднего систолического АД составил 112,33 мм рт. ст., диастолического — 63,83 мм рт. ст. На фоне приема небиволола происходило снижение средней ЧСС в дневной период до 73,67 уд/мин, а в ночной — до 61,92 уд/мин.

По данным ЭКГ-мониторирования по Холтеру отмечено снижение количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол.

При анализе данных теста с 6-минутной ходьбой выявлено достоверное (p<0,05) увеличение пройденного расстояния на фоне терапии: исходно оно равнялось 403,47±81,61 м, в конце периода наблюдения оно составляло 432,23±85,61 м, что свидетельствует об увеличении толерантности к физической нагрузке. Также отмечено уменьшение выраженности одышки при ходьбе по шкале Borg — с 2,24 до 1,8 баллов (p>0,05). Не отмечено изменений в показателях сатурации крови кислородом в покое до проведения теста с 6-минутной ходьбой исходно (95,29%) и на фоне лечения небивололом (95,35%). Однако выявлено увеличение сатурации крови кислородом в конце ходьбы при проведении теста на фоне приема небиволола, показатель возрос с 95,82% до 96,41% (p=0,056).

Выводы

1. Небиволол в средних терапевтических дозах не вызывает ухудшения бронхиальной проходимости у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и бронхообструктивным синдромом в рамках ХОБЛ и БА.

2. Небиволол у пациентов с бронхообструктивным синдромом обладает антиангинальной и антигипертензивной эффективностью, не ухудшая при этом показатели ФВД.

3. Небиволол может быть рекомендован для лечения пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией при условии динамического наблюдения и тщательного контроля показателей ФВД.

Литература

1. Симонова Ж.Г., Тарловская Е.И., Тарловский А.К. Оценка безопасности применения кардиоселективного β -блокатора небиволола в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом // Бюллетень СО РАМН.- №3(109).- 2003.-С. 36-41.
2. Чучалин А.Г. Белая книга: Пульмонология: Россия.-2003.-67С.
3. Документ о соглашении экспертов по блокаторам β -адренергических рецепторов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2005.- 4(1).-С.99-124.
4. Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction // N. Engl. J. Med. 1998;339:489-497.
5. Chen J., Radford M.J., Wang Y. et al. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma// J. Am. Coll. Cardiol., 2001; 37:1950-1956.
6. Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Современные β -блокаторы: диапазон свойств и обоснование предпочтений // Сердце.- том 3.- №3.-С.130-136.
7. Либов И.А., Мравян С.Р., Немировская А.И. Использование β -блокаторов у больных с артериальной гипертензией и хроническими обструктивными заболеваниями легких // Кардиология.-3.-2004.-С.102-105.
8. Ивашкин В.Т., Синопальников А.И. Кардиоселективный β 1-адреноблокатор метопролол и бронхиальная астма // Клиническая фармакология и терапия.- №1.-1993.-С.41-42.
9. Hanneke J. van der Woude, Johan Zaagsma,Dirkje S. Postma, Trea H. Winter, Marinus van Huht, Rene Aalbers Detrimental Effects of B-Blockers in COPD: A Concern for Nonselective β -Blockers // Chest 2005; 127; 818-824
10. Козлова Л.И., З.Р. Айсанов, Чучалин А.Г. В чем опасность длительного применения β -блокаторов у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких // Тер. архив.- №3.-2005.-С.18-23.
11. Якушин С.С., Огороков В.Г., Лиферов Р.А. и др. Оценка безопасности применения и антигипертензивная эффективность β 1-кардиоселективного адреноблокатора небиволола у больных с артериальной гипертензией в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом // Кардиология.-11.-2002.-С.36-39.
12. Цветкова О.А. Безопасность лечения β -блокатором — метопрололом больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2(6).-2003.-С.58-61.
13. Терещенко С.Н., Павликова Е.П., Сивков В.И. и др. Применение селективного β -адреноблокатора бисопролола у больных острым инфарктом миокарда и сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом // Кардиология.-9.-2000.-С.42-44.
14. Остроумова О.Д., Батутина А.М. Выбор безопасного β -блокатора у больных с сопутствующими хроническими обструктивными заболеваниями легких: преимущества бисопролола // РМЖ.-№9.-том 11.-2003.-С.548-550.
15. Mario Cazzola, MD, FCCP; Paolo Noschese, MD; Gennaro D'Amato, MD and Maria Gabriella Matera, MD, PhD The Pharmacologic Treatment of Uncomplicated Arterial Hypertension in Patients With Airway Dysfunction // Chest. 2002;121:230-241.
16. Christopher J. Dunn and Caroline M. Spencer Celiprolol An Evaluation of its Pharmacological Properties and Clinical Efficacy in the Management of Hypertension and Angina Pectoris // Drug and Aging 7 (5), 394-411, 1995
17. Salpeter SS, Ormiston T, Salpeter E et al. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 1. Art. No.: CD003566. DOI: 10.1002/14651858.CD003566.
18. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E et al. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 4. Art. No.: CD002992. DOI: 10.1002/14651858.CD002992.
19. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.:СПб., 1998.- 510 С.
20. Mario Cazzola, MD, FCCP; Paolo Noschese, MD; Maria D'Amato, MD and Gennaro D'Amato, MD Comparison of the Effects of Single Oral Doses of Nebivolol and Celiprolol on Airways in Patients With Mild Asthma// Chest.-2000.-118.-1322-1326.
21. Белов А.А., Лакшина Н.А. Оценка функции внешнего дыхания: Методические подходы и диагностическое значение.- М.:Русский врач, 2002.-67с.

Поступила 15/03-2006

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

ВОПРОСЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АРТЕРИАЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНЗИЙ В СТРУКТУРЕ КЛАССИФИКАЦИЙ И ТЕРМИНОЛОГИЙ

Ахметзянова Э.Х.

Башкирский государственный медицинский университет, кафедра терапии института последипломного образования, Уфа

Аннотация

В статье обсуждаются проблемы использования в практической деятельности врача терминологии и классификации артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, классификация, терминология.

Россия относится к странам с наиболее высокой распространенностью АГ [71], которая составляет среди мужчин России 41,1, среди женщин — 39,9% [65]. Экономический ущерб, обусловленный временной или стойкой утратой трудоспособности, преждевременной смертью из-за артериальной гипертензии и связанных с ней осложнений — ишемической болезни сердца и цереброваскулярных болезней — в России только в 1999 году составил около 29,3 млрд. рублей [51].

В Российских рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии», 2004 г. термин «артериальная гипертензия» подразумевает синдром повышения АД при «гипертонической болезни» и «симптоматических артериальных гипертензиях» [56].

Гипертонической болезни посвящено огромное число публикаций, и на сегодняшний день, вероятно, даже трудно учесть их количество. Научные журналы регулярно информируют о многоцентровых исследованиях [6, 26, 43, 45, 61, 70], проводимых с участием десятков тысяч пациентов, по оценке гипотензивных препаратов, влиянию последних на качество и прогноз жизни. Но «до сих пор нет четкого исчерпывающего определения гипертонической болезни» [8], а понятие «артериальная гипертензия» в научной литературе часто используется вместо термина «гипертоническая болезнь» [56].

Синдром АГ часто является одним из ведущих в клинической картине многих заболеваний внутренних органов, и не только ГБ. Проблемы дифференциальной диагностики гипертонической болезни и артериальных гипертензий сохраняют свою актуальность и в настоящее время.

Известно, что вторичные формы АГ выявляются у 5–10% взрослых лиц, страдающих АГ [5, 15, 42, 56, 57], иногда удается установить причину повышенного АД лишь в 1–5% случаев [3]. В настоящее время в литературе обсуждается такая проблема, как реальное

соотношение частоты встречаемости в популяции эссенциальной и вторичной артериальной гипертензии. В.А.Люсов и Е.М.Евсиков (1997) в исследовании, проведенном у больных эссенциальной гипертензией без клинических проявлений патологии почек (1977–1996 гг.), выявили не менее чем у 60% из них инструментальные признаки патологии почек, их сосудов и структур мочевыводящей системы [32]. С.А.Бойцов и М.А.Карпенко (2000) высказывают предположение о «значительном снижении частоты постановки диагноза «гипертоническая болезнь» — возможно, значительно меньше, чем в 70% случаев» [8]. По мнению этих авторов, «имеется целый ряд причин, которые позволяют считать нынешнее понятие «гипертоническая болезнь» сборным или, по крайней мере, существенно снизить частоту постановки такого диагноза посредством более тщательной верификации симптоматических вариантов гипертензии» [8]. По мнению Е.М.Евсикова (1999), на новом уровне знаний о природе АГ «эссенциальная гипертензия переходит из разряда патологии с недостаточностью знаний об этиологии и патогенезе в разряд заболеваний, эффективность лечения которых лимитирует недостаток диагностических возможностей практических врачей» [18].

Из симптоматических гипертензий наиболее часто выявляется почечная АГ [50], как причины ведущее место занимают хронические гломерулонефриты [42], а также хронический пиелонефрит и диабетическая нефропатия, вследствие высокой распространенности последних [15, 42]. До настоящего времени продолжает обсуждаться вопрос о роли свинца как одного из факторов риска в развитии АГ [58]. По мнению Н.А.Мухина с соавт. (1997), «следует обратить внимание на свинцовую и кадмиевую нефропатии, говоря об интерстициальных заболеваниях почек, которые реализуются в конечном итоге нефросклерозом с АГ и приобретают все большее эпидемиологическое значение» [40].

Классификация любого заболевания отражает современное понимание проблемы, суть патологического состояния, выраженную схематически. Простота, четкость и законченность такой схемы, по-видимому, свидетельствует о том, что единство мнений по определенной проблеме достигнуто. Гипертоническая болезнь и ее классификация — это постоянный поиск, большое количество изменений в течение короткого срока [4, 55, 56, 57, 68]. Эти изменения отражаются и в названии нозологии: если в первом докладе ВНОК, 2000 г., использовался термин «артериальная гипертония» [55], то в название Российских рекомендаций второго пересмотра, 2004 г. [56] внесены коррективы — «артериальная гипертензия». И если ранее в отечественной литературе использовался только термин «гипертоническая болезнь», и подчеркивалось равенство терминов «гипертоническая болезнь» и «эссенциальная артериальная гипертензия» [68], то на сегодняшний день в научных публикациях постепенно терминология меняется, это касается и симптоматической гипертензии. Например, если в 1995 г. А.А.Михайлов и И.М.Кутырина в руководстве по нефрологии (8 раздел) главу называли «Почечная гипертония» [41], то в 2000 — «Почки и артериальная гипертензия» [42].

Мы проанализировали опубликованные в журнале «Кардиология» работы 2000 и 2004 года, которые были посвящены АГ или где были упоминания об АГ. За 2000 год было опубликовано 73 статьи, в 2004 — 78 статей. Чаще используют классификацию ВОЗ/МОАГ, 1999 года [5, 14, 37, 49, 59, 63], некоторые авторы ссылаются на классификацию, приведенную в рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), 2001 года [10], но, в основном, авторы не объясняют — какой классификацией пользовались в своей работе [12, 19, 23, 28, 29, 30, 44, 47, 66].

В большинстве работ (50–57%) используют термин «артериальная гипертония» [2, 12, 19, 20, 23, 29, 30, 36, 47, 63], реже (27–29%) — «артериальная гипертензия» [5, 14, 16, 34, 44], термин «гипертоническая болезнь» используется минимально (14–23%) [27, 35, 59, 64, 69], иногда одновременно используют два термина в 16–6% случаев [11, 30, 69].

Термины артериальная «гипертония или гипертензия» (АГ) авторы используют в 77–86% случаев, чаще в сочетании терминов «мягкая и умеренная АГ» [2, 19, 38, 44, 47], или указывают степени по ВОЗ/МОАГ [5, 14, 63], в 17% случаев в журналах «Кардиология» за 2004 г. В некоторых работах встречается указание на степень АГ, но без ссылки на классификацию [23, 46, 66]; обычно авторы не включают в исследования больных с высокой степенью АГ [14, 23, 46, 49, 66]. Указание на степень риска встретилось в единичных работах [14, 25, 36].

Встречаются термины «первичная» [16, 52], «се-

мейная и несемейная» [38], «нелеченная» [46], эссенциальная АГ [12, 14, 16, 19, 33, 44].

Авторы статей, оценивая поражения органов-мишеней, чаще всего отмечают наличие гипертрофии левого желудочка [20, 33, 38], встречается количественное указание на поражение одного и более органов-мишеней [30]. Редко отмечают наличие «ассоциированных заболеваний» [23], хотя в трети случаев (28,8–33,3%) по тексту можно судить о наличии АГ и различных форм ИБС (ассоциированных клинических состояний). В редких работах в исследование включают больных III стадией ГБ [48].

В 2004 году чаще стали встречаться работы, в которых изучаются больные «АГ, ассоциированной с сахарным диабетом» [2, 23] и «АГ с метаболическим синдромом» [34, 36, 37].

Термин «гипертоническая болезнь» используют в следующих вариантах: «умеренная ГБ по критериям ВОЗ» [17], «ГБ неосложненного течения» [64], «стабильная форма ГБ» [7, 30], «ГБ при гипертрофии левого желудочка» [27], ряд авторов указывают стадии ГБ [11, 35, 48, 69], иногда — степени [59, 64].

Таким образом, в статьях, опубликованных в журнале «Кардиология» за 2000 и 2004 гг., используется разная терминология, и создается впечатление об очень разнородных группах больных, которых исследователи объединяют терминами, посвященными АГ или ГБ. Разнообразие терминологии и сложности при использовании классификаций в научной литературе отражают, по-видимому, те неопределенности, которые существуют в постановке диагноза ГБ больным артериальной гипертензией.

По мнению Е.Е.Гогина [15], «проблемы диагностики артериальных гипертоний привлекают к себе внимание в последнее время с неожиданной стороны. Обсуждаются не столько вопросы, как диагностировать, сколько — что диагностировать: правомочен ли столь привычный и распространенный в нашей стране диагноз «гипертоническая болезнь», или правильнее вернуться к формулировке «эссенциальная гипертония», сохранившей свои позиции на Западе почти в течение всего XX века?»

Современные классификации АГ [57] оценивают уровень АД и определяют прогноз — «суммарный сердечно-сосудистый риск». Систолическое, диастолическое и пульсовое АД в разделе «определение и классификация АГ» [57] рассматриваются как прогностические факторы. Считают, что индивидуальный реальный пороговый уровень для АГ может повышаться или снижаться в зависимости от суммарного уровня риска, поэтому использование классификации уровня АД более адекватно даже без термина «артериальная гипертензия». Более того, термин «поражения органов-мишеней» рекомендуют применять прежде всего для стратификации риска, то есть поражения

органов-мишеней определяются как факторы, имеющие значение в определении прогноза. Отдельно выделен сахарный диабет (СД), как важный фактор риска. Кроме сахарного диабета, факторами риска называют и другие нозологические единицы, в частности, ИБС. В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии заложен синдромальный принцип АГ [57], нет конкретных рекомендаций — как поставить диагноз эссенциальной АГ. Оценка наличия гипертрофии миокарда и нарушений функции почек в рекомендациях обсуждается с точки зрения выявления поражения органов-мишеней, но не обсуждаются как дифференциальные критерии диагностики вторичных гипертензий. В списке поражения органов-мишеней нет изменений глазного дна, только тяжелая ретинопатия рассматривается в рубрике ассоциированных клинических состояний.

Степень гипертрофии миокарда не всегда соответствует тяжести гипертонической болезни, уровню АД и длительности гипертензии (Гогин Е.Е., 1997) [15]. Даже патолого-анатомические критерии установления диагноза ГБ (Москва, 1989) основываются на исключении проявлений симптоматических АГ, а гипертрофия миокарда учитывается при весе сердца 500 г и более [62]. Морфометрическая характеристика нормальной толщины мышцы левого желудочка недостаточно четко определена. Нормальные показатели, приведенные в руководстве Г.Г. Автандилова [1], составляют для толщины стенки левого желудочка 0,7–1,2 см, межжелудочковой перегородки — 1,0–1,2 см, массы сердца у мужчин — 320 г, у женщин — 285 г (по А.И.Абрикосову, 1948). В монографии П.Ф.Калитеевского (1987) нормальная толщина мышцы левого желудочка — 1,1–1,4 см, сердце считается гипертрофированным при массе более 300 г — у женщин и 360 г — у мужчин [22].

По данным эхокардиографии в норме размеры свободной стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки не превышают 1,1 см, критериями гипертрофии миокарда левого желудочка является величина 1,2 см (Н.Шиллер, М.А.Осипов, 1993) [67]. В руководстве В.В.Митькова и В.А.Сандрикова (1998) верхний предел нормы толщины стенок левого желудочка у мужчин выше — 1,2 см, у женщин — 1,1 см по С.М.Оtto, А.С. Pearlman [24]. А.В.Струтынским (2001) предложен более низкий норматив толщины межжелудочковой перегородки — до 1,0 см [60]. Измерения при патолого-анатомическом исследовании делают в стандартной позиции, на границе средней и верхней трети желудочков на срезе [22], при эхокардиографии — на уровне нижнего края створок митрального клапана и его хорд [67]. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) для диагностики гипертрофии миокарда для мужчин определен как ≥ 125 г/м², для женщин ≥ 110 г/м² [56], предлагаются и

значительно более низкие параметры — верхняя граница 94 г/м² у мужчин и 89 г/м² у женщин [60, 67]. В литературе используются и другие критерии верхней границы ИММ ЛЖ: у мужчин ≥ 134 г/м² [13, 21, 39]; значения по G.De Simone — 104 г/м² для женщин и 117 г/м² — для мужчин [31], в исследовании LIFE (Left ventricular hypertrophy: Indapamide SR Versus Enalapril, 1998) > 120 г/м² для мужчин, > 100 г/м² для женщин [54]. Величины массы миокарда левого желудочка, которые считают гипертрофией, различаются для данных аутопсии и результатов эхокардиографического исследования, предложенные значения нормы массы миокарда колеблются в широких пределах, не существует общепринятых эхокардиографических критериев диагностики гипертрофии левого желудочка [53]. Итак, разные нормативы гипертрофии левого желудочка не позволяют объективно судить о наличии гипертрофии.

Учитывая, что любая АГ приводит к формированию гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), а повышение уровня креатинина — это свидетельство нарушения функции почек, которое может быть следствием любого хронического заболевания почек или ГБ, по-видимому, необходимо дальнейшее усовершенствование методов дифференциальной диагностики гипертензий.

Российские рекомендации, 2004 г. [56], в формулировке диагноза сохраняют разделение на стадии гипертонической болезни в зависимости от наличия поражения органов-мишеней, но тоже оставляют много вопросов. Если мы не можем использовать изменения глазного дна в диагностике I и II стадии ГБ, почему данные глазного дна (наличие ретинопатии) свидетельствуют о III стадии ГБ; если у больного сахарный диабет без нефропатии и АГ, нужно ставить ГБ I стадии, а когда разовьется диабетическая нефропатия, стадия сразу меняется на III, минуя II, так как диабетическая нефропатия — это ассоциированное клиническое состояние, следовательно, диагностика стадий ГБ крайне сложна.

Закономерно появляется вопрос, как формируется заключение о степени АГ? В первом докладе (ДАГ I) определено, что «степень АГ устанавливается в случаях впервые диагностированной АГ и у пациентов, не получающих гипотензивные препараты» [55]. В российских рекомендациях второго пересмотра (2004) фраза, касающаяся степени звучит более неопределенно «наиболее точно степень АГ может быть установлена в случае впервые диагностированной АГ и у пациентов, не принимающих антигипертензивные препараты» [56], нет четкости рекомендации установления степени АГ.

Таким образом, если следовать рекомендациям, то:

1. Основному контингенту наблюдаемых больных

АГ просто невозможно определить степень, так как большинство из них получает эпизодически или постоянно гипотензивную терапию.

2. Правила измерения также не позволяют достоверно оценить степень АГ. Во-первых, АД измеряется с точностью 2 мм рт. ст., согласно требованиям [11], в то же время изменение давления на 1 мм рт.ст. определяет разную степень АГ по классификации уровней АД.

По-видимому, использование степени АГ затрудняет в ряде случаев интерпретацию полученных данных.

В рекомендациях ВОЗ/МОАГ (1999) отражено, что критерии АГ являются условными [4], эксперты ВНОК, 2004 г. также считают «критерии повышенного АД в значительной мере условными» [56]. Например, рекомендован целевой уровень АД (130/80 мм рт.ст.) при сочетании сахарного диабета и АГ, следовательно для больных с сахарным диабетом уровень АД выше 130/80 мм рт.ст. должен считаться гипертензией, в то же время наличие АГ регистрируется при АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., и при оценке распространенности АГ у больных сахарным диабетом используется уровень АД больше 140/90 мм рт.ст. [72]. Следовательно, для больного СД должен быть установлен особый уровень АД для диагностики АГ.

В обзоре Е.В.Шляхто и А.О.Конради [68] подчеркивается, что в современных классификациях АГ используется, в основном, количественный подход по уровню повышения АД и «клиническая классификация АГ постепенно становится чем-то более емким, чем банальная классификация одной патологии». «Сегодня классификация любой сердечно-сосудистой патологии должна иметь прогностическую направленность, так как основной ее целью должен стать не столько корректно сформулированный диагноз, сколько дифференцированный подход к лечению» [68].

С одной стороны, нужно дифференцировать эссенциальную и симптоматическую гипертензию, но степени АГ рекомендуются использовать только для эссенциальной АГ, нет указаний об определении степеней АГ при симптоматических гипертензиях. Если классификация имеет синдромальный подход, а тем более, количественный, в зависимости от уровня АД, по-видимому, нужно и при симптоматических гипер-

тензиях любого генеза (нефрогенного, эндокринного) также рекомендовать указывать степень АГ и оценивать общий сердечно-сосудистый риск.

Безусловно, прогностическая направленность классификации АГ — достижение современной науки, но можно ли назначить адекватное лечение без точно сформулированного диагноза, зная лишь о синдроме АГ?

Диагностика ГБ и симптоматических гипертензий начинается с определения стабильности и степени повышения АД. Правила измерения АД (положение больного, оснащение, кратность и техника измерения) подробно изложены [56]. Следующий этап — исключение симптоматических АГ, то есть диагностика ГБ базируется не на конкретных диагностических параметрах, а на исключении вторичных гипертензий.

Классификация гипертонической болезни (ВОЗ, 1993), в настоящее время продолжает широко использоваться как в практической медицине, так и научных публикациях. Хотя в современных рекомендациях по артериальной гипертензии [55, 56] эта классификация не представлена, а даны лишь ее фрагменты, касающиеся II и III стадий, в рубриках «факторы, влияющие на прогноз пациентов с артериальной гипертензией» и «ассоциированные клинические состояния». В определение стадии ГБ заложено больше проблем, чем конкретных рекомендаций [56]. Для I стадии ГБ отсутствуют критерии диагностики, ее наличие определяет лишь один показатель — повышенное артериальное давление: «отсутствие изменений в органах-мишенях при наличии АГ». Для II стадии также отсутствуют надежные критерии, гипертрофия миокарда левого желудочка формируется и под влиянием симптоматической АГ, а может регистрироваться и без наличия АГ. Степень гипертрофии миокарда не всегда соответствует тяжести гипертонической болезни, уровню АД и длительности гипертензии [15]. Небольшое повышение сывороточного креатинина и микроальбуминурия могут быть признаками заболевания почек или диабетической нефропатии.

Таким образом, классификации, посвященные АГ, в определенной мере отражают проблемы дифференциальной диагностики гипертонической болезни и симптоматической гипертензии.

Литература

1. Автандилов Г.Г. Основы патологоанатомической практики// Руководство. Москва, 1994. — 512 с.
2. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Смагина Л.В. Органопротективные возможности низкодозовой комбинированной терапии артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа// Кардиология 2004, №9, с. 45 — 49.
3. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия// Справочное руководство по диагностике и лечению «Р-ВРАЧ». Москва, 1999, 139 с.
4. Артериальная гипертензия. Рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международного общества по Артериальной Гипертензии (МОАГ) /Под ред. Р.Г.Оганова, Д.В.Небиеридзе, Ю.М.Позднякова. 1999, 18 с.
5. Байкова О.А., Люсов В.А., Евсиков Е.М. и др. Характер изменений уровня половых гормонов у женщин, больных артериальной гипертензией, с ожирением в разные периоды генеративной активности//Кардиология 2004. № 3, с. 52 - 57.

6. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Ратова Л.Г. и др. Оценка эффективности моэксиприла у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией с гипертрофией миокарда левого желудочка (исследование ЭНИГМА) // Consilium Medicum 2005, приложение №1, С. 3 – 6.
7. Белоусов Ю.Б. Клиническая эффективность и безопасность ирбесартана у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Результаты многоцентрового исследования // Кардиология 2000, №7, с.4 – 8.
8. Бойцов С.А., Карпенко М.А. Нерешенные проблемы артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия, 2000, №1, с.16 – 19.
9. Борьба с артериальной гипертензией. Серия технических докладов ВОЗ №862 // Под ред Р.Г.Оганова, В.В.Кухарчука, А.Н.Бритова. – Женева. – 1996. – 104 с.
10. Бочкарева Е.В., Кокурина Е.В., Воронина В.П. и др. Клиническая значимость степени снижения артериального давления при применении эффективных доз антиангинальных препаратов // Кардиология 2004, 3 10, с. 43 – 48.
11. Волков В.С., Мазур Е.С. Взаимосвязь циркадного ритма артериального давления и вторичных изменений сердца у больных гипертонической болезнью // Кардиология 2000, №3, с.27 – 30.
12. Волков В.С., Поселюгина О.Б., Свистунов О.П. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных, потребляющих повышенное количество поваренной соли // Кардиология 2004, №1, с.27 – 30.
13. Гапон Л.И., Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С. Структурные изменения миокарда при различном суточном профиле артериального давления у больных артериальной гипертензией в условиях экспедиционной вахты на Крайнем Севере // Кардиология, 2005, №1, с. 51 – 56.
14. Гельцер Б.И., Савченко С.В., Котельников В.Н., Плотникова И.В. Комплексная оценка вазомоторной функции сосудистого эндотелия у больных артериальной гипертензией // Кардиология 2004, №4, с.24 – 28.
15. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь // М.: 1997. – 400 с.
16. Гончарук В.Д., Баюс Р.М. Функционально-морфологический статус супрахиазматического ядра гипоталамуса при первичной гипертензии: отношение к нарушениям суточных ритмов гемодинамики // Кардиология 2000, №4, с. 36 – 39.
17. Давлетьянц Г.Л., Нуритдинова Н.Б., Зуева Е.Б., Усманов Р.И. Клиническая и гемодинамическая эффективность небиволола у больных с гипертонической болезнью и сердечной недостаточностью // Кардиология 2000, №12, с. 64 – 67.
18. Евсиков Е.М. Патогенетическая терапия хронических артериальных гипертензий / Тезисы докладов VI Всероссийского съезда кардиологов, октябрь 13-15, 1999 г., Москва. Российский кардиологический журнал, 1999, №4 (приложение), 46.
19. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. и др. Влияние небиволола на суточный профиль артериального давления и морфофункциональные показатели сердца у больных с мягкой и умеренной гипертензией // Кардиология 2000, №7, с. 12 – 15.
20. Затейщиков Д.А., Мишушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. и др. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Кардиология 2000, №6, с. 14 – 17.
21. Искендеров Б.Г., Шибеева Т.М., Минкин А.А. Частота выявления нарушений ритма сердца в зависимости от характера изменений гемодинамики левого желудочка при гипертонической болезни // Кардиология, 2004, № 4, с. 71 – 72.
22. Калитеевский П.Ф. Макроскопическая дифференциальная диагностика патологических процессов. Москва «Медицина» 1987. – 400 с.
23. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Чернов В.И. и др. Клиническая эффективность комбинированной терапии триметазидином и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, ассоциированных с сахарным диабетом 2-го типа // Кардиология 2004, №5, с.43 – 47.
24. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике /Под ред. В.В.Митькова, В.А.Сандрикова. V том. – М.: Видар, 1998. – 360 с.
25. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Склизкова Л.А. и др. Первые результаты научно-практической Российской программы АРГУС (улучшение выявления, оценки и лечения артериальной гипертензии у пациентов старше 55 лет) // Кардиология 2000, №12, с. 68 – 71.
26. Кобалава Ж.Д., Мильто А.С. Исследование VALUE – ожидаемые ответы на актуальные вопросы кардиологии // Кардиология, 2000, №7, 78-81.
27. Курята А.В. Взаимоотношения между развитием гипертрофии левого желудочка при гипертонической болезни и структурно-функциональным состоянием мембран эритроцитов // Кардиология 2004, №7, с. 72.
28. Лазебник Л.Б., Кузнецов О.О., Соколов С.Ф. и др. Сравнительное клинико-фармакологическое изучение разных лекарственных форм нифедипина у больных артериальной гипертензией в пожилом возрасте // Кардиология, 2000, №1, с. 44 – 47.
29. Леонова М.В., Демонова А.В., Белоусов Ю.Б. Гипотензивная эффективность метопролола по данным суточного профиля артериального давления // Кардиология 2000, №3, с. 22 – 26.
30. Леонова М.В., Левичев Ф.А., Палатова Л.Ю. и др. Клиническая эффективность и переносимость небиволола у больных артериальной гипертензией // Кардиология 2000, №5, с. 24 – 28.
31. Лопатин Ю.М., Иваненко В.В., Семенова Н.В. и др. Влияние фиксированной низкодозовой комбинации периндоприла и индапамида на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования у ранее не леченных пациентов с артериальной гипертензией // Кардиология 2004, №5, с.48 – 53.
32. Люсов В.А., Евсиков Е.М. Характер и частота почечных поражений и дисфункций у больных эссенциальной гипертензией (гипертонической болезнью) // Российский кардиологический журнал, 1997, №1, с.28 – 40.
33. Мазуров В.И., Рассохин В.В., Шостак М.С. Возможности терапии небивололом эссенциальной артериальной гипертензии у больных с сопутствующим остеоартрозом // Кардиология 2004, №5, с. 54 – 58.
34. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Напалков Д.А. Оценка эффективности комплексной терапии антигипертензивными средствами и бигуанидами у больных с метаболическим синдромом // Кардиология 2004, №10, с. 39 – 42.

С остальными источниками (35-72) можно ознакомиться в редакции.

Annotation

The author discusses issues of arterial hypertension terminology and classification use in everyday clinical practice.

Keywords: Arterial hypertension, classification, terminology.

Поступила 20/07-2005

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ РАССТРОЙСТВА КОРОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Люсов В.А., Лебедева А.Ю., Петрова Е.В., Волов Н.А., Гордеев И.Г., Клыков Л.Л.

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии № 1, Москва

Аннотация

Обзор посвящен системному тромболизису у больных острым инфарктом миокарда как одному из самых доступных методов реперфузионной терапии. Подчеркивается связь между состоянием инфаркт-связанной артерии после ТЛТ и дальнейшим течением ИБС. Затронуты вопросы лечебной тактики после ТЛТ. Более агрессивная тактика лечения больных с рецидивирующими расстройствами коронарного кровообращения улучшает клинические исходы.

Среди сердечно-сосудистых заболеваний ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает первое место по частоте осложнений и количеству смертей во всех развитых странах. С острого инфаркта миокарда ИБС дебютирует у 52,2% мужчин и у 36,1% женщин [8].

В настоящее время доказано, что основной причиной развивающегося инфаркта миокарда является тромбоз коронарных артерий, возникающий, как правило, на месте имеющейся атеросклеротической бляшки с поврежденной поверхностью. Поэтому основной патогенетический метод лечения инфаркта миокарда — это скорейшее восстановление проходимости пораженной инфаркт-связанной артерии, а также борьба с ее реокклюзией [10].

Восстановление проходимости коронарной артерии и предотвращение дальнейшего тромбообразования позволяет ограничить зону некроза, снизить частоту угрожающих жизни аритмий, предупредить развитие дисфункции и ремоделирования желудочков сердца, сердечной недостаточности, а главное — снизить смертность этого контингента больных [4, 10, 12].

Восстановить коронарный кровоток можно либо медикаментозным (тромболлизис), либо механическим путем (ТЛАП и стентирование инфаркт-связанной артерии, коронарное шунтирование) [4, 26, 38].

Необходим интегрированный подход к проведению реперфузионной терапии. При инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST у больных, госпитализированных в течение 2–3 ч с момента развития симптомов в стационары, где нет условий для проведения коронарной ангиопластики, следует в течение 30 мин после поступления начинать тромболитическую терапию [26]. Транспортировка больного в центр интервенционной кардиологии для выполнения ЧКВ должна осуществляться при наличии противопоказаний к проведению ТЛТ или её безуспешности, при

кардиогенном шоке (в тех случаях, когда задержка с транспортировкой составляет менее 60 мин), а также при длительности симптомов инфаркта миокарда более 3 ч [11].

Однако далеко не все клиники имеют возможность выполнять эндоваскулярные процедуры. Одной из основных проблем в случаях, когда для восстановления проходимости коронарной артерии планируется выполнить ангиопластику/стентирование, является время, затраченное на доставку больного в лечебное учреждение, способное качественно выполнить это вмешательство [4, 10, 16]. Возникает необходимость в транспортировке пациента до медицинского учреждения, имеющего отделение кардиохирургии. Это ведёт к потере времени. Доказано, что задержка на 1 час после поступления в стационар (время «от двери до баллона») связана с более высокой госпитальной летальностью [16]. Возможны технические сложности и ограничения для проведения манипуляции. Эксперты Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца (АКК/ААС) рекомендуют рассматривать прямую ангиопластику в качестве альтернативы тромболитической терапии (вмешательство класса I) лишь в случаях, когда процедура проводится оператором, выполняющим более 75 ангиопластик в год, в учреждении, где количество вмешательств превышает 200 в год [16, 17].

Таким образом, на сегодняшний день тромболитическая терапия является наиболее доступным методом восстановления антеградного кровотока в окклюзированной артерии.

Тромболлизис проводят только при отсутствии абсолютных противопоказаний больным с клинической картиной инфаркта миокарда в течение 12 часов от начала ангинозного статуса, подъёмом сегмента ST на ЭКГ более чем на 1 мм в двух и более смежных отведениях или остро возникшей блокадой левой нож-

ки пучка Гиса, что затрудняет анализ сегмента ST [4].

V.Fuster (1993) так сформулировал свой подход к назначению тромболитических препаратов:

При отсутствии противопоказаний больным с инфарктом миокарда не более чем 6-часовой давности или в течение 12 ч после развития переднего, либо обширного инфаркта миокарда другой локализации, следует назначать тромболитические препараты, а также аспирин в дозе 160-325 мг.

Само проведение тромболиза важнее выбора какого-либо конкретного тромболитического препарата.

При назначении альтеплазы следует внутривенно вводить гепарин, тогда как при назначении стрептокиназы или анистреплазы на фоне приёма полной дозы аспирина дополнительная польза гепарина доказана недостаточно.

Введение стрептокиназы представляется предпочтительным, по сравнению с назначением альтеплазы, у больных старше 75 лет, у пациентов с небольшим задним инфарктом миокарда, а также в случаях, когда с момента развития инфаркта миокарда прошло более 4 ч.

Назначение альтеплазы представляется предпочтительнее назначения стрептокиназы больным моложе 75 лет с передним, либо обширным инфарктом миокарда в тех случаях, когда с момента развития инфаркта миокарда прошло не более 4 ч, а также если ранее вводилась стрептокиназа или анистреплаза.

Больным, которым тромболитический препарат противопоказан, а также пациентам с тяжелым нарушением гемодинамики рекомендуется проведение первичной ангиопластики [4].

Оценка эффективности тромболитической терапии

Результаты крупномасштабных рандомизированных исследований по использованию тромболитических препаратов в сравнении с плацебо (GISSI, 1986; ISAM, 1986; ISIS-2, 1988; AIMS, 1988; ASSET, 1988) убедительно доказали преимущество тромболиза при лечении больных инфарктом миокарда. Благодаря этим исследованиям, тромболитический препарат получил признание в качестве эффективного метода лечения, достоверно снижающего смертность при инфаркте миокарда, поэтому стало этически неправильно отказывать больным из контрольной группы в назначении тромболитических препаратов. В последующих исследованиях уже сравнивали эффективность разных тромболитических препаратов между собой, и с начала 90-х годов тромболитическая терапия вошла в перечень обязательных мероприятий при инфаркте миокарда [4, 10].

В расчете на 1000 больных инфарктом миокарда использование тромболиза (по сравнению с плацебо) позволяет спасти 65, 37, 29 и 26 жизней при назначении его, соответственно, в течение 1-го часа, от 1

до 2 ч, от 2 до 3 ч, от 3 до 6 ч с момента развития коронарной катастрофы [10].

Подсчитано, что тромболитический препарат в течение 1 часа от начала симптомов инфаркта миокарда не только способствует уменьшению смертности, но у 40% больных обрывает процесс развития инфаркта миокарда, а также препятствует развитию необратимого повреждения миокарда, его дисфункции и внезапной смерти, более половины случаев которой приходится на первые часы. Очень важно начать тромболитический препарат (при отсутствии противопоказаний) в 1-й час от появления симптомов инфаркта миокарда (так называемый “золотой” час). Это свидетельствует о важности ранней диагностики (обращения за помощью) при инфаркте миокарда и целесообразности догоспитального использования тромболиза.

E.Boersma et al. (1996) продемонстрировали преимущества догоспитального тромболиза, обобщив результаты трех, сравнительно больших по количеству набранных больных, исследований [EMIP, 1993 — 5469 больных; MITI, 1993 — 360 больных; GREAT, 1992 — 311 больных] и пяти менее крупных исследований. Авторы показали, что проведение тромболиза на догоспитальном этапе на 1 ч раньше (по сравнению со стационарным) позволяет дополнительно сохранить жизнь 21 из 1000 больных, которым удалось назначить тромболитический препарат в течение 3 ч с момента развития инфаркта миокарда ($p=0,002$). Поэтому Европейское кардиологическое общество и Европейский реанимационный совет рекомендуют проводить тромболитический препарат на догоспитальном этапе (Recommendations of a Task Force of the European Society of Cardiology and the European Resuscitation Council, 1998). При 5-летнем наблюдении за больными, включенными в исследование GREAT, смертность оказалась достоверно ниже в группе больных, которым тромболитический препарат был проведен на догоспитальном этапе, по сравнению с пациентами, получавшими тромболитическую терапию в стационаре: 25% против 36%; $p=0,025$ (J.Rawles, 1997).

Потенциально более раннее восстановление проходимости коронарной артерии при догоспитальном начале тромболитической терапии в сравнении с началом лечения после госпитализации сопровождалось достоверным снижением риска смерти на 17% (метанализ 6 исследований, 6434 больных) [16].

Эффективность тромболитических препаратов

По данным исследования GUSTO (1993), тромболитический препарат позволяет полностью восстановить кровоток (степень III по классификации TIMI) в закупоренной коронарной артерии приблизительно у половины больных, спустя 1,5 ч от начала введения тромболитического препарата [36]. Применяя современные антитромботические препараты — такие, как блокаторы IIb/IIIa -рецепторов тромбоцитов совместно с

фибринолитическими препаратами, «полной» реперфузии (степень III по классификации TIMI) удаётся достичь у 70% больных (GUSTO IV ACS, 1999). В первые часы после применения тромболитических препаратов часто наблюдается «мерцание» (открытие/ретромбоз) коронарной артерии, что осложняет течение заболевания [4, 23].

Результаты крупных рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что современные методы тромболитизиса позволяют добиться восстановления перфузии миокарда в течение 90 мин у 65–85% больных, у оставшейся части больных смертность в 2–3 раза выше [23, 28, 36, 38]. Поэтому оценка восстановления перфузии после тромболитической терапии имеет существенное прогностическое значение [9].

Об эффективности реперфузионной терапии можно судить при наличии ряда клинических и биохимических показателей [1]. Косвенные признаки достижения реперфузии при инфаркте миокарда: исчезновение боли, раннее снижение подъёма сегмента ST на ЭКГ [21, 32], реперфузионные аритмии (в течение 90 минут после введения тромболитического препарата), ранний пик маркеров поражения миокарда [5, 14, 33].

При анализе частоты реперфузионных признаков и летальных исходов было установлено, что возникновение реперфузионных симптомов в целом является благоприятным прогностическим признаком и сопряжено с более низкой частотой летальных исходов.

Наличие надежных методов быстрого (в течение 30 мин) количественного определения маркеров повреждения миокарда, особенно с учетом клинических параметров (например, быстрого возвращения сегмента ST к изолинии), позволит широко применять неинвазивную оценку реперфузии и при необходимости своевременно прибегать к более интенсивным вмешательствам [33].

Состояние инфаркт-связанной артерии после ТЛТ

Проведение ТЛТ не решает проблему восстановления проходимости артерии до конца – ТЛТ не оказывает влияния на просвет сосуда, а лишь убирает тромб, образовавшийся на нестабильной атеросклеротической бляшке, резидуальный стеноз инфаркт-связанной артерии, существовавший и до инфаркта миокарда, при этом сохраняется. После успешного тромболитизиса образование тромба в месте повреждения артерии может рецидивировать и привести к реокклюзии, особенно при наличии тяжелого остаточного стеноза.

Иногда, особенно в случаях относительно раннего восстановления коронарного кровотока, когда от тяжелой ишемии удаётся спасти более значительную массу миокарда области риска, ретромбоз протекает с

клинической картиной распространения очага ишемии и некроза. У части больных реокклюзия проявляется возобновлением ангинозной боли и ухудшением гемодинамики [2]. Эта вторая волна некроза может быть документально подтверждена, например, с помощью определения «быстрых» биохимических маркеров некроза миокарда [13]. В других случаях ретромбоз протекает без яркой клинической симптоматики. Но и в тех случаях, когда он не приводит к расширению зоны некроза, ретромбоз играет отрицательную роль: в этой области хуже проходит рубцевание и активней развивается ремоделирование левого желудочка, наиболее частые следствия чего – сердечная недостаточность и формирование аневризмы левого желудочка.

Реокклюзия после успешного тромболитизиса отмечается у значительной части пациентов даже при внутрикоронарном введении фибринолитического препарата (D.Hackett и соавт., 1987). В течение 1-й недели от начала развития инфаркта миокарда повторный тромбоз открытой в результате успешного тромболитизиса коронарной артерии наблюдали у 12,4% больных (E.Ohman и соавт. and the TAMI Study Group, 1990). В 58% случаев реокклюзия проявлялась клинически. Внутригоспитальная смертность была достоверно выше среди больных, у которых отмечали реокклюзию коронарной артерии, по сравнению с пациентами, у которых открытая с помощью тромболитизиса коронарная артерия оставалась проходимой (11,0 и 4,5%; $p=0,01$).

По данным B.Takens и соавт.(1990), A.Meijer и соавт. (1993), в период от 48 ч до 3 мес после начала развития инфаркта миокарда вновь закрывается около 30% открытых с помощью тромболитизиса артерий. По данным H.White и соавт. (1995), в период от 4 недель до года – 25% открытых с помощью тромболитизиса артерий, причём частота реокклюзии обратно пропорциональна степени остаточного стеноза. В результате снижения чувствительности болевых рецепторов сердца после ишемии и «оглушения» у 50% реокклюзия протекает бессимптомно.

Таким образом, состояние инфаркт-связанной артерии после успешной реперфузионной терапии существенно влияет на прогноз больных инфарктом миокарда: у пациентов с проникающим ИМ различной локализации, получивших тромболитическую терапию, в ранние сроки реокклюзия инфаркт-связанной коронарной артерии наблюдается в 5-30% случаев и ассоциируется с высоким риском осложнений ИМ и внезапной смерти.

Рецидивирующие расстройства коронарного кровообращения

Рецидив инфаркта миокарда

По данным ряда авторов, у больных ИМ, получавших тромболитическую терапию, отмечается почти

двукратное увеличение частоты рецидивирующих расстройств коронарного кровообращения (постинфарктная стенокардия и рецидив инфаркта миокарда) в сравнении с пациентами, не получавшими лечение фибринолитическими препаратами [15, 19, 30].

В исследовании ACCENT-3 в части случаев в первые 60 мин после начала лечения степень подъёмов сегмента ST уменьшилась более 70% от исходного, причем у ряда больных в дополнение к этому пиковое значение КФК не превышало 2 верхних границ нормы. В дальнейшем оказалось, что смертность в этой подгруппе больных с «прерванным» (aborted) ИМ была крайне низкой (около 1% за 30 суток), но имелась тенденция к более частому возникновению рецидивов ИМ.

В исследовании GISSI частота повторных инфарктов миокарда была почти в 2 раза больше среди больных, получавших тромболитический препарат (238/5860), по сравнению с контрольной группой (124/5852). Можно провести параллель с мелкоочаговым инфарктом миокарда, при котором также отмечается высокая частота повторных инфарктов. Как известно, Q-необразующий инфаркт миокарда многими исследователями воспринимается как «незавершенный» из-за спонтанного тромболизиса крупноочагового инфаркта миокарда [4].

При рецидиве инфаркта миокарда уменьшается масса сократительного миокарда, возрастает частота хронической недостаточности кровообращения, нарушений сердечного ритма, удлиняется период стационарного лечения, увеличивается летальность [3, 15, 27].

Выявление рецидива инфаркта миокарда может представлять специфические диагностические трудности, поскольку повышение уровня тропонинов может быть длительным, и в этом случае время начального повреждения миокарда сложно выяснить. При подозрении на рецидив следует определять ранние маркёры некроза миокарда (миоглобин и КФК-МВ) [13, 39]. Установлено, что повторное увеличение уровня кардиоспецифических маркеров (КФК-МВ, миоглобин) после их снижения на 50% от максимального уровня на высоте развития ИМ свидетельствует о рецидиве ИМ. Использование тропонинов в качестве маркеров рецидива ИМ затруднено в связи с сохраняющимися высокими значениями данных маркеров в течение 2 недель после развития ИМ [13].

Ранняя постинфарктная стенокардия

Ранней постинфарктной стенокардией (РПС) называется рецидивирование ангинозного синдрома у больного, переносящего проникающий или непроникающий ИМ в сроки до 2 недель с момента развития заболевания. Диагноз РПС основывается, прежде всего, на клинической картине. Характер болевого синдрома при РПС аналогичен типичным ангиноз-

ным приступам. Однако следует отметить, что РПС является отдельной клинической формой нестабильной стенокардии с присущими ей характерными особенностями. К ним относятся: прогрессирование ангинозного синдрома, несмотря на антиангинальную терапию, многократное рецидивирование приступов в покое и/или при минимальных нагрузках, возникновение транзиторных изменений ЭКГ.

В основе патогенеза РПС лежит рецидивирующая ишемия миокарда — чаще всего в тех же зонах, которые подверглись некротическим изменениям при формировании ИМ.

Патофизиологическими механизмами РПС в зоне развития инфаркта могут быть реокклюзия инфаркт-связанной коронарной артерии, как следствие реперфузионного синдрома, а также снижение коронарного перфузионного давления у больных с тяжелым резидуальным стенозом инфаркт-связанной коронарной артерии и артериальной гипотонией, или невозможность обеспечения адекватного коллатерального коронарного кровообращения в связи с тяжелым многососудистым поражением коронарного русла.

В большинстве случаев при развитии ИМ соответствующая коронарная артерия остаётся компетентной, её реокклюзия является причиной РПС и рецидива ИМ. Вместе с тем, реокклюзия инфаркт-связанной коронарной артерии не всегда приводит к рецидиву ИМ [31]. Это связано с защитным развитием адекватного коллатерального кровообращения в зоне ИМ после его возникновения.

Спонтанное рецидивирование стенокардии и рецидив инфаркта миокарда бывают у 15-25% больных после успешной ТЛТ. Как правило, эти неблагоприятные исходы развиваются в течение первых суток после лечения и напрямую связаны с риском госпитальной смерти. По данным других авторов, даже при своевременном лечении фибринолитиками, аспирином и антикоагулянтами частота рецидива ИМ или смертельного исхода в течение 1 месяца наблюдения достигает 10% [18, 22, 24, 25, 34, 35, 37].

Тактика ведения больных после ТЛТ

Ишемия миокарда, возобновившаяся вскоре после ИМ, свидетельствует о высоком риске неблагоприятных исходов [6]. Особенно опасно появление приступов стенокардии в покое или при минимальной физической нагрузке. Это состояние требует неотложного вмешательства. У данной категории больных следует стремиться к скорейшему выполнению коронарной ангиографии с последующей реваскуляризацией миокарда [20].

Современная стандартная медицинская помощь при инфаркте миокарда должна включать в себя оценку степени риска с помощью нагрузочной ЭКГ перед выпиской больного из стационара. Выявление признаков остаточной ишемии во время неинвазивных

нагрузочных проб свидетельствует о повышенном риске повторного инфаркта миокарда или смерти (уровень доказательности В) [9]. Ранняя оценка риска рецидивирующих расстройств коронарного кровообращения у больных во время пребывания в стационаре имеет основное значение для решения вопроса о проведении дополнительных диагностических исследований и выбора оптимального лечения. Больным с неблагоприятным прогнозом (спонтанная стенокардия, признаки ишемии миокарда при нагрузке, нарушение насосной функции сердца) показано более активное лечение. Например, более интенсивная лекарственная терапия или реваскуляризация миокарда. Польза более «агрессивного» лечения у данной категории больных не вызывает сомнения, поскольку существенно улучшает клинические исходы.

Существует тактика отсроченного эндоваскулярного лечения. При такой тактике коронароангиография проводится в плановом порядке всем больным после ТЛТ перед выпиской из стационара. Эндоваскулярное лечение проводится в случае выявления гемодинамически значимого стеноза в зоне инфаркта. Сторонники катетеризации сердца как стандартной процедуры аргументируют такой подход тем, что точность неинвазивных диагностических исследований у больных, перенесших ИМ, низка. В нескольких не-

больших исследованиях было показано, что проведение «поздней ангиопластики» окклюзированной инфаркт-связанной артерии может улучшить функцию левого желудочка [20].

D.B. Mark et al. показали, что при нерандомизированном сравнении больных, которым проводили тромболизис в США и Канаде (частота последующей катетеризации 72 и 25%, соответственно), у больных в США на протяжении первого года после ИМ симптомов ИБС было меньше, а функциональное состояние — лучше [29]. Хотя это исследование не позволяет связать достигнутый эффект с каким-либо одним аспектом медицинской помощи, оно свидетельствует в пользу того, что более активное лечение может существенно улучшить качество жизни [7, 12].

Таким образом, существует необходимость раннего (на стационарном этапе) выявления пациентов с высоким риском рецидивирующих расстройств коронарного кровообращения после тромболитической терапии. С этой целью необходимо использовать все возможные лабораторные и инструментальные методы диагностики. Правильная оценка клинической ситуации позволит определить наиболее оптимальную тактику лечения и ведения данной категории больных, что существенно улучшит клиническое течение заболевания и отдаленный прогноз.

Литература

- Берштейн Л.Л., Новиков В.И., Гришкин Ю.Н. Оценка эффективности реперфузионной терапии при остром инфаркте миокарда: современные концепции и методы // Российский кардиологический журнал, 2005, №1, с. 73-79
- Бокарев И.Н., Довголис С.А. Тромболитическая терапия инфаркта миокарда // РМЖ, 1998, Том 6, №3
- Глезер М.Г., Семенов Д.П., Соболев К.Э. Лечение пациентов с острым инфарктом миокарда в условиях типичной клинической практики // Кардиология, 2005, №1, с. 9-13
- Крыжановский В.А. Тромболизис при инфаркте миокарда // Кардиология, 2001, №6, с. 67-79
- Крыжановский В.А., Пауэрс Э.Р. Вторичная ангиопластика у больных инфарктом миокарда. Часть I. Кардиология, 2000, №5, с. 61-74
- Курбанов Р.Д., Киякбаев Г.К., Абдуллаев Т.А. и соавт. Зависимость прогностической значимости результатов неинвазивных методов исследования от сроков их проведения после инфаркта миокарда // Кардиология, 2001, №7, с.56-57
- Мартынов А.И., Гиляревский С.Р., Остроумова и соавт. Оценка соотношения цены и эффективности лечения кардиологических больных (по материалам XIX и XX конгрессов Европейского общества кардиологов) // Кардиология, 2001, №4, с.63-67.
- Марцевич С.Ю. Дебюты ишемической болезни сердца: стратегия диагностики и лечения, Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2002, №1, с.76 — 83.
- Оценка степени риска при инфаркте миокарда. Часть 1. Обзор. Часть 2. Клинические рекомендации // Международный журнал медицинской практики, 1998, №5, с.29-53.
- Панченко Е.П. Антитромботическая терапия при инфаркте миокарда // РМЖ, 1999, Том 7, №15.
- Сравнение эффективности применения коронарной ангиопластики и фибринолитической терапии при остром инфаркте миокарда: результаты исследования DANAMI-2 (DANish trial in Acute Myocardial Infarction-2). Доказательная кардиология, 2003, 2, с. 11-14
- Староверов И.И. Современные подходы к лечению острого инфаркта миокарда // РМЖ, 1999, Том 7, №15
- Трифонов И.Р. Биохимические маркеры некроза миокарда. Часть I Общая характеристика биомаркеров. Их применение для диагностики инфаркта миокарда: обзор современных рекомендаций // Кардиология, 2001, 11, с. 93-98.
- Филиппенко М.Б., Староверов И.И., Амелюшкина В.А., Титов В.Н. Определение сердечного тропонина Т и массы креатинкиназы-МВ в диагностике острого инфаркта миокарда // Кардиология, 2001, №3, с. 17 — 20.
- Чернецов В.А., Господаренко А.Л. Предикторы возникновения рецидивирующих расстройств коронарного кровообращения у больных крупноочаговым инфарктом миокарда после тромболитической терапии // Российский кардиологический журнал, 1999, №6, с. 11 — 14.
- Явелов И.С. Новые данные о лечении обострений ишемической болезни сердца. По материалам XXIV Конгресса Европейского кардиологического общества (Берлин, сентябрь 2002г) // Consilium medicum, 2002, том 4, №11, с. 565-571
- Явелов И.С. Современные подходы к раннему лечению острого инфаркта миокарда // РМЖ, 1998, Том 6, №2
- Antman E.M. for the TIMI 9B Investigators. Hirudin in acute myocardial infarction: thrombolysis and thrombin inhibition in myocardial infarction (TIMI) 9B trial // Circulation 1996; 94: 911 — 921.
- Barbagelata A., Granger C.B., Topol E.J. Frequency, significance and cost of recurrent ischemia after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. TAMI Study // Am. J. Cardiol.- 1995. - Vol.76. - P. 1007-1013.
- Bates D.W., Miller E., Bernstein S.J., Hauptman P.J., Leape L.L. Coronary angiography and angioplasty after acute myocardial infarction // Ann. Intern. Med. 1997; 126:539—550.
- Clemmensen P., Ohman E.M., Sevilla D.C., Reck S., Wagner N.B., Quigley P.S., Grande P., Lee K.L., Wagner G.S.. Changes in stan-

- dard electrocardiographic ST-segment elevation predictive of successful reperfusion in acute myocardial infarction//Am. J. Cardiol. 1990;66:1407-11.
22. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardio. GISSI-2: a factorial randomized trial of alteplase versus streptokinase and unfractionated heparin versus no unfractionated heparin among 12490 patients with acute myocardial infarction//Lancet 1990; 336: 65 – 71.
 23. GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularization: The GUSTO IV-ACS randomized trial// Lancet 357: 1915-1924, 2001.
 24. GUSTO-III Investigators. An international randomised comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction//N. Engl. J. Med. 1997; 337: 1118 – 1123.
 25. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction//Lancet. 1992 Mar 28;339(8796):753-70.
 26. Jacobs A.K. Primary angioplasty for acute myocardial infarction – is it worth the wait? N Engl J Med 2003; 349(8): 798-800.
 27. Kaji Y., Yanagi N., Maruyama T. Factors predictive of early mortality after acute myocardial infarction // Rinsho-Byori. -1996. -Vol. 44 (11) -S.1031-1036.
 28. Kennedy J.W., Ritchie J.L., Davis K.B., Stadius M.L., Maynard C., Fritz J.K. The western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. A 12-month follow-up report//N. Engl. J. Med. 1985;312:1073 – 8.
 29. Mark D.B., Naylor C.D., Hlatky M.A., Califf R.M., Topol E.J., Granger C.B., et al. Use of medical resources and quality of life after acute myocardial infarction in Canada and the United States//N. Engl. J. Med. 1994;331:1130–5.
 30. Newby L.K., Califf R.M., Guerci A. Early discharge in the thrombolytic era: an analysis of criteria for uncomplicated infarction from the Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) trial //J. Am. Coll. Cardiol. -1996. - Vol. 27(3). N1. -P.625-632.
 31. Ohman E.M., Califf R.M., Topol E.J. et al. Consequences of reocclusion after successful reperfusion therapy in acute myocardial infarction. TAMI Study Group// Circulation, 1990, Vol 82, 781 – 791.
 32. Saran RK, Been M, Furniss SS, Hawkins T, Reid DS. Reduction in ST-segment elevation after thrombolysis predicts either coronary reperfusion or preservation of left ventricular function// Br. Heart. J. 1990; 64:113-117.
 33. Stewart J.T., French J.K., Theroux P., et al. Early noninvasive identification of failed reperfusion after thrombolysis in acute MI//J. Am. Coll. Cardiol. 1998;31:1499–505.
 34. The Continuous Infusion Versus Double-bolus Administration of Alteplase (CODALT) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1997; 337: 1124 – 1130.
 35. The Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries (GUSTO) IIB Investigators. A comparison of recombinant hirudin with unfractionated heparin for the treatment of acute coronary syndromes//N. Engl. J. Med. 1996; 335: 775 – 782.
 36. The GUSTO Angiographic Investigators: The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction//N. Engl. J. Med. 1993; 329: 1615-1622.
 37. The GUSTO Investigators. An international randomised trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction// N. Engl. J. Med. 1993; 329: 673 – 682.
 38. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group//N. Engl. J. Med. 1985;312:932–6.
 39. Wu A., Appel F., Gibler B. et al. National Academy of Clinical Biochemistry standards of laboratory practice: recommendation for the use of cardiac marker in coronary artery disease//Clin. Chem. 1999; 45: 1104-1121.

Annotation

The review is devoted to systemic thrombolysis in patients with acute myocardial infarction, as one of the most accessible reperfusion methods. The link between post-thrombolysis infarct-related artery status and future coronary heart disease progression is emphasized. Post-thrombolysis treatment strategy is discussed. Aggressive tactics in patients with recurrent coronary circulation disturbances improves clinical outcomes.

Поступила 28/01-2006

МИОПЕРИКАРДИТЫ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ*Мравян С.Р., Гуревич М.А.*

МОНИКИ им.М.Ф.Владимирского, Москва

Миоперикардиты (МП) относят к числу недостаточно изученных заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Частота миоперикардитов. По секционным данным, частота МП колеблется от 1 до 6 %, хотя они диагностируются прижизненно только у 0,1% госпитализированных больных и у 5% больных, поступивших в отделение интенсивной терапии с болями в грудной клетке без инфаркта миокарда [1,2]. В настоящее время опубликованы новые рекомендации по диагностике и лечению заболеваний перикарда [3,4].

Перикардиты характеризуются большим разнообразием морфологических вариантов (сухой, экссудативный, фибринозный), причинных факторов и выраженностью, вплоть до тампонады. МП протекают с очерченной симптоматикой поражения миокарда, при которой возможны различные «маски» вовлечения перикарда. О наличии МП свидетельствуют общая и локальная дисфункция миокарда, повышение в крови уровня тропонинов I и T, миоглобина, особенности ЭКГ-картины, данные сканирования с индием-111 и галием-67, результаты магнито-резонансной томографии и ультразвуковой денситометрии.

Патоморфологически сухой перикардит характеризуется фибринозной реакцией перикарда, которая придает его поверхности ворсинчатый, лохматый вид. К этому присоединяется воспаление с выпотом [5], причём, по данным нашей клиники, в последние годы существенно возросла частота геморрагических перикардитов, часто имеющих вирусную этиологию [6,7]. Наличие геморрагического характера перикардального выпота требует дифференциации с первичным (мезотелиома, лимфома и др.) и вторичным (метастатическим) процессами. Подобная дифференциация осуществляется на основании динамики клинических данных (позитивных в случае вирусного МП), цитологического анализа перикардального пунктата, эволюции патологической симптоматики после назначения кортикостероидов и нестероидных противовоспалительных препаратов. Необходимо отметить, что назначение системных глюкокортикоидов, особенно в

высоких дозах, способно несколько затормозить в случае генерализованной лимфомы развитие геморрагического перикардита, что создает дополнительные трудности при проведении дифференциального диагноза.

Возможные осложнения МП включают встречающийся крайне редко, различной выраженности синдром сдавления, вплоть до тампонады сердца [8-14] и рецидивирующее течение [15,16]. Рецидивирующий характер болевого синдрома без клинических признаков ухудшения заболевания отмечается в 33,3% и достоверно чаще встречается у женщин, лиц, получающих кортикостероиды, и с предшествующим рецидивом заболевания. Наблюдение за этими больными в течение 40 месяцев выявило высокую частоту рецидивирующего течения (33,3 и 14,8%, соответственно; $p=0.02$) и констрикции перикарда (6,1 и 0,6% соответственно; $p<0.05$), по сравнению с больными без рецидива болевого синдрома [17].

Этиология. У 9 из 10 больных с острым МП причиной заболевания является вирусное поражение, либо этиология остается неясной и МП считается идиопатическим [8]. У остальных 10% больных отмечается преимущественное поражение перикарда, оно встречается после перенесенного трансмурального инфаркта миокарда, при воздействии других инфекционных агентов, при расслаивающей аневризме аорты и проникновении крови в перикардальное пространство, после тупой или проникающей травмы грудной клетки, как результат неопластической инвазии перикарда, после облучения грудной клетки, при уремии, после операции на сердце и грудной клетке, при различных воспалительных или аутоиммунных заболеваниях, в результате воздействия ряда фармакологических препаратов (табл.1).

Необходимо отметить, что частота МП, связанных с вторичным иммунодефицитом или туберкулезом, протекающим с преимущественным поражением перикарда, особенно велика в развивающихся странах. В Испании частота вирусных и идиопатических МП у иммунокомпетентных больных составляет 85% [8, 9, 18,].

В 35% случаев не удается установить причину заболевания, даже с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) клеток перикардальной жидкости и биоптата эпикарда по отношению к большинству из известных кардиотропных вирусов/бактерий, а также при иммуногистохимическом и иммуноцитохимическом исследовании эндомикардиальных биоптатов [19].

J. Soler-Soler et al.[20] предлагают, при подозрении на МП, 3 стадии обследования больного.

Стадия I. Включает в себя тщательный сбор анамнеза, клинический осмотр и рутинные лабораторные тесты. ЭхоКГ применяется в случае предполагаемой тампонады сердца или при наличии клинических признаков перикардита длительностью более 1 недели. Кроме того, проводится исследование на титры антистрептолизина, ревматоидного фактора, туберкулинового кожного теста, антикоагулянтных антител и проведение доступных вирусных проб. При длительности болезни более 1 недели, наличии симптомов сдавления и других критериев тяжести заболевания, исследуются антинуклеарные антитела и антитела к ДНК, а также в 3-х образцах мокроты (или аспирационной жидкости) проводится выявление микобактерий. Всем пациентам с наличием жидкости в плевре проводится плевральная пункция с целью ранней диагностики туберкулеза. При наличии плевральной жидкости показан торакоцентез. В дополнение к рутинным цитологическим и биохимическим исследованиям плевральной жидкости измеряется активность аденозиндеамины и продолжаются поиски микобактерий. Эта стадия также включает другие исследования — компьютерное томографическое сканирование, биопсию лимфоузлов, серологическое тестирование на токсоплазмоз, легионеллу и микоплазму, оценку иммунологического статуса.

Стадия II. Выполняется диагностическая пункция перикарда; у пациентов с симптомами сдавления она является также терапевтической.

Стадия III. Производится хирургическая биопсия перикарда. В случае сохраняющейся после пункции или рецидивирующей тампонады перикарда она выполняется с терапевтической целью повторно. Если в течение 3-х недель после пункции сохраняются признаки активности, а диагноз не установлен, биопсия является диагностической. В последние годы показана высокая чувствительность и специфичность перикардоскопии по сравнению с дренированием перикарда [21,22]. Проведение перикардоскопии может быть полезно у больных с подозрением на вторичный характер МП (туберкулезный, опухолевый), более широкое использование дренирования перикарда не представляется столь необходимым. Ряд авторов считают, что даже

рецидивирующий МП с небольшим или умеренным количеством жидкости не является показанием к дренированию, так как жидкость обычно рассасывается на фоне патогенетической терапии [23].

Перикардиоцентез показан у больных с тампонадой или при подозрении на гнойный или неопластический МП. У больных с небольшим или умеренным количеством жидкости в перикарде перикардиоцентез и биопсия перикарда обычно в диагностических целях не используются. У 231 больного с острым перикардитом неизвестной этиологии после клинических и лабораторных исследований, перикардиоцентез и биопсия перикарда помогли в диагнозе только у 6% и 5% соответственно. У больных с тампонадой неизвестной причины, перикардиоцентез и биопсия перикарда позволили установить диагноз в 29% и 54% соответственно [9].

При проведении перикардиоцентеза жидкость должна быть исследована на эритроциты и лейкоциты, цитологические маркеры рака и триглицериды (молочный цвет жидкости свидетельствует о её хилезном характере). Измеряются также pH и уровень глюкозы, ЛДГ и содержание белка. Жидкость должна быть исследована на микроорганизмы и культуры (посев). Оценка результатов ПЦР и высокой концентрации активности аденозиндеамины (более 30 Ед на 1 л) важны для идентификации *Mycobacterium tuberculosis* [24,25,26,27]. Биопсия перикарда должна проводиться у больных с рецидивирующей тампонадой, несмотря на проводимое лечение [28].

Существенные диагностические трудности возникают на ранних стадиях экссудативного перикардита, когда накопление выпота приводит к расширению тени сердца, сглаживанию его дуг, снижению амплитуды пульсации [20]. Сходная картина возникает при диффузном поражении миокарда любого происхождения. Основные рентгенологические признаки перикардита — преобладание горизонтально-поперечного размера над длинником, укорочение сосудистого пучка не всегда являются надежными диагностическими критериями. Большую информативность имеет динамика размеров сердца (при экссудативном перикардите — увеличение или уменьшение размеров сердечной тени в течение короткого времени), а также наличие венозной гипертензии малого круга при диффузном поражении миокарда левого желудочка (исключения предусматривают случаи гидроперикарда при диффузном поражении мышцы сердца, когда также имеются явления венозного застоя в легких) [20].

Клиническая картина заболевания. В клиническом плане при МП чаще отмечается длительный и постоянный характер кардиалгии, её связь с дыха-

нием, поворотами туловища. Боли носят однообразный характер, нет чёткой связи с физической нагрузкой, облегчение приносит использование анальгетиков, нитраты неэффективны. Боли чаще локализируются в прекардиальной области. Они нередко усиливаются в положении на спине и ослабевают при присаживании пациента, особенно с наклоном вперед. Возможна широкая иррадиация в шею, руки и левое плечо, как и при инфаркте миокарда. Если боль иррадирует в одну или обе трапециевидные мышцы, вероятность МП весьма велика, так как возможно поражение диафрагмального нерва, иннервирующего эти мышцы и проходящего через перикард.

D.H.Spodick et al. (2002) описывают боли при МП как «калечащие» [29]. С этим мнением трудно не согласиться. Собственный опыт свидетельствует о том, что у 80% больных заболевание протекает с выраженным болевым синдромом в грудной клетке, боли носят давящий и сжимающий характер, длятся многие часы.

Кроме кардиалгии, может выявляться лихорадка, а также симптомы виремии.

Из физикальных данных наиболее характерен шум трения перикарда, подтверждающий наличие МП, однако его отсутствие не исключает заболевания. Шум трения перикарда выслушивается у 1/3 – 1/2 больных. Ряд авторов считают, что около 85%

Таблица 1

Схема обследования и лечения больных миоперикардитами*

Причина	Встречаемость	Клинические признаки и обследование	Лечение
Идиопатические	85-90%		
Инфекционные		Титры вирусов	Аспирин, НСПВП
• Вирусные	1-2%		
• Бактериальные	1-2%	Лихорадка, лейкоцитоз, исследование перикард.жидкости	Антибиотики, дренаж перикарда
• Туберкулёз	4%	Рентгеногр.грудной клетки, туберкулиновые тесты	Противотуберкулёзная терапия
Острый инфаркт миокарда	5-10% при ИМ	ЭКГ, тропонин, ЭхоКГ	Аспирин, НСПВП
Расслаивание аорты	Редко (< 1%)	МРТ,КТ, чреспищеводная ЭхоКГ	Хирургическое
Травма	Не известно	Анамнез	НСПВП
Опухоли	7%	Общие симптомы, лимфаденопатия, рентгенография грудной клетки, перикардиальной жидкости, пневмоперикард	НСПВП, ГК, интраперикардиальное введение препаратов
Радиационные	Редко (< 1%)	Анамнез	НСПВП
Уремия	У 5% до гемодиализа и у 13% - после	Содержание креатинина	Начать или усилить гемодиализ
Кардиотомия или операции на грудной клетке	Редко (< 1%)	Анамнез, полисерозиты, рентгенография грудной клетки	Аспирин, НСПВП
Аутоиммунные заболевания	3-5%	Ревматический фактор, уровень комплемента, противоядерные антитела	Аспирин, НСПВП и ГК
Реакция на препараты	Редко (< 1%)	Анамнез, эозинофилия	Аспирин, НСПВП

*По Richard A. L. and L.David H.// N.Engl.J.Med. - 2004. - Vol.351. - P.2195-2202.

Таблица 2

Дифференциальная диагностика миоперикардитов

Признаки	ИБС	МП	ТЭЛА
Боль в грудной клетке • Локализация • Начало • Характер • Связь с дыханием • Связь с положением тела • Иррадиация • Длительность • Эффект НТГ	За грудиной Внезапное, резкое Давящая, жгучая Нет Отсутствует Челюсть, шея, плечи, одна или обе руки Минуты (ишемия), часы (инфаркт) Присутствует	За грудиной Внезапное Резкая, колющая, иногда тупая Усиливается при вдохе Усиливается в положении лежа, ослабляется сидя, с наклоном вперед Челюсть, шея, плечи, одна или обе руки Часы и сутки Отсутствует	С любой стороны грудной клетки Внезапное Резкая, колющая Усиливается при вдохе (при задержке дыхания боль отсутствует) Отсутствует Плечи Часы и сутки Отсутствует
Физикальные признаки • Возраст • Шум, трение • 3-й тон, застой в легких	Чаще средний и пожилой Отсутствует (если нет перикардита) Могут присутствовать	Чаще молодой Присутствует у 85% Отсутствуют	Любой Крайне редко (шум трения плевры - у 3%) Отсутствуют
ЭКГ • Подъем ST • Депрессия PQ • Зубец Q • Зубец S при подъеме ST • Зубец T • АВ блокады, желудочковые аритмии • Фибрилляция предсердий ЭхоКГ • Нарушения сократимости ЛЖ • Утолщение листков перикарда	Дугой вверх и локальный (дискордантно) Редко Может присутствовать Четко не определяется Отрицательный на фоне подъема ST Частые Может присутствовать Чаще сегментарные Чаще отсутствует	Дугой вниз и конкордантно Часто Отсутствует Отчётливый Отрицательный при нормализации ST Отсутствуют Может присутствовать Чаще отсутствуют Отсутствует	III, aVF, V1 Отсутствует III, aVF SIQIII Отрицательный II, aVF, V1- V4 Отсутствуют Может присутствовать Отсутствуют Отсутствует

По R. A. Lange and L. D. Hillis // N. Engl. J. Med. - 2004. - Vol. 351. - P. 2195-2202

больных с МП имеют шум трения во время развития болезни [8]. Шум трения перикарда носит характер нежного, ограниченного, трудно отличимого от короткого систолического, особенно в дебюте развития заболевания. Шум быстропроходящий и меняющий интенсивность, иногда на протяжении часов-суток; может быть грубый (при увеличении фиброзных наложений), скрипучий или царапающий; обычная локализация — вдоль нижней части левого края грудины, а также между этой локализацией и верхушкой сердца. Шум характеризуется плохой проводимостью, он «умирает там, где родился» [30]. Скребуший шум или шум писка лучше всего выслушивается слева от грудины в конце выдоха с наклоном вперед. Так как интенсивность шума может меняться поминутно, больные с подозрением на пери-

кардит должны быть осмотрены повторно и достаточно часто. Классический перикардиальный шум имеет 3 компонента (у больных с синусовым ритмом): во время систолы предсердий, систолы желудочков и во время диастолы. Иногда шум трения перикарда выслушивается даже при большом выпоте [31]. Однако, в клинических условиях, шум, имеющий три фазы встречается примерно у половины больных, двухфазный — у трети и монофазный — у остальных пациентов [32]. Шум трения перикарда не напоминает плевральные шумы; он сохраняется и при задержке дыхания.

Причиной шума является трение висцеральной и париетальной перикардиальных поверхностей, вовлеченных в воспалительный процесс; тем не менее, он может присутствовать даже в случае накопления

большого количества жидкости в перикарде и пропадает при эвакуации жидкости. Причина этого остается неясной с точки зрения классического объяснения причины шума.

Наличие артериальной гипотензии, тахикардии, увеличения венозного давления в яремных венах и парадоксальный пульс (снижение артериального давления более, чем на 10 мм рт.ст. при вдохе) говорят о тампонаде сердца, причем наличие парадоксального пульса наиболее чувствительный, хотя и неспецифичный признак МП. Тампонада сердца, потенциально крайне неблагоприятное осложнение МП, встречается у 15% больных с идиопатическим МП, и более чем у 60% с неопластическим, туберкулезным или гнойным МП [28]. По нашим данным тампонада сердца является относительно редким осложнением вирусного или идиопатического МП.

Во время тампонады сердца при накоплении перикардимальной жидкости нарастает интраперикардимальное давление, которое становится равным или даже превышает давление в правых камерах сердца, что ведет к нарушению расслабления правых камер сердца и ограничению сердечного выброса. Эти клинические признаки должны быть основанием для экстренного ЭхоКГ-обследования, включающего доплер-эхокардиографию.

Температура тела более 38 градусов для МП является достаточно редкой и может свидетельствовать о гнойном перикардите. Пациенты с фебрильной температурой должны быть обязательно обследованы эхокардиографически, а жидкость из полости перикарда отправлена на цитологическое исследование. В табл. 2 представлена дифференциальная диагностика МП.

Инструментальные и лабораторные данные. Приоритетными в диагностике МП являются динамические клинко-электрокардиографические данные. Остановимся на этом вопросе подробнее, так как именно ЭКГ-картина может оказаться решающей для постановки диагноза МП.

Для ЭКГ характерны реполяризационные изменения. Фаза депольаризации обычно не сопровождается изменениями (при отсутствии других заболеваний сердца), поэтому зубцы Р и QRS-комплексы остаются нормальными.

ЭКГ в 12-отведениях у больных с острым МП позволяет выявить конкордантный вогнутый вверх подъем сегмента ST и депрессию сегмента PR [33-36].

ЭКГ-картина напоминает таковую при остром фибринозном перикардите и характеризуется определенной стадийностью: подъем сегмента ST во многих отведениях и депрессию сегмента PR (стадия I). Подъем сегмента ST наступает во многих от-

ведениях, что свидетельствует о распространенном, диффузном характере процесса. Показательным являются конкордантные смещения сегмента ST и зубца Т. Следует отметить, что во всех случаях подъема сегмента ST отчетливо выявляется зубец S, а кривая не носит четкий монофазный характер. Ориентировочная продолжительность этой стадии от нескольких дней до одной-двух недель.

Во II стадии ЭКГ-изменений отмечается нормализация ST и сегмента PR. Эта стадия длится также от нескольких дней до нескольких недель.

В III стадии отмечается инверсия зубца Т во многих отведениях. Длительность этой стадии довольно вариабельна — от 1-2 недель до 1-2 месяцев.

IV стадия заключается в постепенной позитивизации зубца Т. Эта стадия обычно соответствует 2-3 месяцам. Во всех стадиях отсутствуют изменения комплекса QRS [34].

Приведенная динамика носит несколько искусственный характер и может иметь самые различные вариации. В той же степени это касается обозначенной выше продолжительности отдельных стадий, которая может широко варьировать в сторону уменьшения или удлинения.

Некоторые авторы отмечают депрессию сегмента PQ, связанную с повреждением мышцы предсердий, однако нами не было отмечено подобных изменений [37-39]. Патогенез описанных ЭКГ-изменений обусловлен, прежде всего, субэпикардиальным повреждением и сопутствующей ишемией соответствующих слоёв миокарда.

По нашим данным, ЭхоКГ в случаях МП, сопровождающегося подъемом сегмента ST, не позволяла диагностировать вовлечение перикарда. Не наблюдалось существенного поражения миокарда, в том числе и локального гипокинеза, что позволяло проводить дифференциальную диагностику с диффузным миокардитом, инфарктом миокарда.

Быстрое начало патогенетически направленной терапии позволяет предотвращать дальнейшее развитие заболевания в каждой из четырех выделенных стадий [40]. Изменения ЭКГ, характерные для первой стадии, встречаются более, чем у 80% больных с МП [41].

Подъем сегмента ST часто встречается у больных с острым крупноочаговым инфарктом миокарда, однако при инфаркте подъем сегмента ST носит обычно вогнутый (флагоподобный) характер, ЭКГ-изменения отражают определенную зону кровоснабжения инфаркт-связанной коронарной артерии, часто встречается зубец Q и снижение вольтажа зубца R, инверсия зубца Т отмечается ещё до возвращения сегмента ST к изолинии, не часто наблюдается депрессия сегмента PR, отмечаются экстрасистолы и АВ-блокады.

Существенным отличительным признаком является отношение подъема сегмента ST к амплитуде зубца Т в миллиметрах в отведении V6. Для МП характерно соотношение более 0,24 [33].

Концентрация тропонина в плазме крови повышается у 35-50% больных с МП, что ряд авторов связывают скорее с эпикардальным воспалением, чем с некрозом миокардиоцитов [16,42-44]. Уровень повышения концентрации тропонина в плазме коррелирует с амплитудой подъема сегмента ST, а концентрация тропонина обычно возвращается к норме в течение 1-2 недель.

Концентрация общей КФК и МВ фракции в сыворотке крови также иногда повышается при МП, однако реакция со стороны этих ферментов отмечается менее часто, чем повышение тропонина.

Bonnefoy E. et al.(2000) изучили содержание тропонина I у 69 больных с МП и подъемом сегмента ST. Диагноз верифицировался при коронароангиографии. Наличие Т выявлялось у 49% и превышало пороговые значения у 22% больных. Чувствительность подъема сегмента ST в диагностике миокардального повреждения составила 93%, специфичность — 43%. У пациентов с титрами тропонина, превышающими пороговые, более часто встречалась перенесенная инфекция (66% против 31%) и они были достоверно моложе. Авторами не отмечено образования перикардиальных спаек, лихорадки, изменения интервала PQ, ЭхоКГ признаков МП или повышенного С-реактивного белка [16]. При вирусном или идиопатическом МП повышение тропонина I встречается достаточно часто (32,2%) и чаще отмечается у лиц молодого возраста, мужчин, с подъемом сегмента ST и жидкостью в полости перикарда. Повышение тропонина I связано с выраженностью воспалительного процесса в миокарде и не является неблагоприятным прогностическим признаком [15,42], хотя длительное повышение тропонина (более 2 недель) обычно свидетельствует о миокардите, имеющем сомнительный прогноз.

Литературные данные указывают на то, что врачи общей практики и неотложной помощи недостаточно знакомы с причинами подъема сегмента ST. Так, по данным Brady W.J. et al., при анализе 448 врачами СП ЭКГ с подъемом сегмента ST, в 21% при МП была бы назначена ошибочная тромболитическая терапия [45].

В литературе встречаются отдельные описания МП, протекающих с подъемом сегмента ST и интенсивными болями в грудной клетке, у которых проводилась неэффективная тромболитическая терапия [46]. По данным Millaire A. et al., с 1980 по 1993 г в госпитале г.Лилля обследовано 47 больных с изменениями на ЭКГ, напоминающими инфаркт миокарда. У всех больных отмечался болевой прис-

туп за грудиной, у 9 из них ошибочно была использована тромболитическая терапия, причем у 2 — на догоспитальном этапе. Перикардиальных спаек и зубца Q отмечено не было, уровень креатинкиназы был нормальным. У всех больных наблюдалась полная нормализация ЭКГ. Длительный прогноз (46 ± 29 мес.) был благоприятный [47].

Подъем сегмента ST некоторые авторы связывают с развитием трансмуральной ишемии или длительного ангиоспазма коронарной артерии с переходящими ЭхоКГ-признаками нарушений сократимости миокарда без признаков перикардита [48].

Рентгенография грудной клетки проводится с целью исключения заболевания средостения или легких, лежащих в основе перикардита. Выявление «ложной» кардиомегалии возможно при объемах перикардиальной жидкости, превышающих 250 мл.

Лейкоцитоз, ускорение СОЭ и появление повышенного С-реактивного белка не являются специфичными для больных с МП. Существенное повышение числа лейкоцитов скорее свидетельствует о гнойном перикардите. Определение антинуклеарных антител и ревматоидного фактора позволяет выяснить причину перикардита только у 10-15% больных. Определение титра противовирусных антител обычно не имеет большого клинического значения [8,9,28].

У больных с МП проводится эхокардиография, однако при вирусном (идиопатическом) генезе заболевания ее значение ограничивается выявлением признаков поражения миокарда, объема жидкости в полости перикарда и исключением вторичного поражения (туберкулезного, опухолевого и т.д.) [49,50].

Магнито-резонансная томография сердца.

Магнито-резонансная томография сердца (МРТ) с контрастированием парамагнитными контрастирующими препаратами позволяет визуализировать участки внеклеточной воды, образующиеся при отеке миокарда. Чувствительность методики в верификации МП достигает 73% [51]. Проведение МРТ у 12 больных миокардитом и 12 — ИБС выявило повышение интенсивности среднего сигнала (2,9 и 1,6 ; $p < 0,05$) [52].

Патогенетическая терапия. У больных с идиопатическим МП терапия направлена на уменьшение болей и активности воспаления. Однако такая терапия не предотвращает развитие тампонады, констрикции или рецидивирующего течения МП. Тем не менее, необходимо отметить, что течение вирусного (идиопатического) МП отличается доброкачественностью, без склонности к существенному накоплению жидкости в перикарде или частым рецидивам. Нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВП) являются основой терапии, а

обзор данных литературы свидетельствует, что эти препараты эффективны у 85-90% больных [8,9,42]. Аспирин (2-4 г в день), индометацин (75-225 мг в день) и ибупрофен (1600-3200 мг в день) применяются наиболее часто, но предпочтение отдается ибупрофену, при котором реже встречаются побочные эффекты. Сочетание МП и ИБС ограничивает использование индометацина, снижающего коронарный кровоток у этих пациентов [53].

Колхицин (используемый в дозе 0,6 мг дважды в день) в качестве монотерапии или в комбинации с ибупрофеном эффективен в лечении острого МП, хотя это не доказано рандомизированными исследованиями. Этот препарат предпочтителен при рецидивирующем МП [54,552]. В многоцентровом исследовании, проведенном на 51 больном с рецидивирующим МП, несмотря на лечение НСПВП, глюкокортикоидами и перикардиоцентезом, а также их комбинацией, только у 7 больных, получающих колхицин (14%) была достигнута длительная ремиссия [54].

В течение нескольких дней после начала противовоспалительной терапии отмечается уменьшение симптомов заболевания. Рецидивирующий характер болей в течение 2-х недельного курса лечения НСПВП является показанием к смене НСПВП или сочетанию их с колхицином. Если болевой синдром, несмотря на комбинированную терапию, рецидивирует, должны быть использованы глюкокортикоиды. Слабый ответ на глюкокортикоиды обычно является следствием использования низких доз или быстрого снижения дозировки. У больных с рецидивирующим течением МП после увеличения дозировки преднизолона до 1-1,5 мг на кг массы тела ежедневно, который используется в течение 4 недель, отмечается уменьшение симптоматики заболевания [56].

Ряд авторов отмечает повышенный риск рецидивирующего течения МП после лечения преднизолоном [29,57,58]. Выявлено, что у больных, получающих глюкокортикоиды в дебюте заболевания, чаще развивается рецидив заболевания, чем у пациентов, не принимавших глюкокортикоиды. Исследования на животных показали, что глюкокортикоиды усиливают вызванное вирусом повреждение перикарда

[59]. Эти данные не согласуются с мнением большинства авторов о широком применении глюкокортикоидов уже во время первых симптомов МП [55,58,60,61].

Интраперикардальное введение триамцинолона, обладающего слабой реабсорбцией, может быть высоко эффективным у больных с рефрактерным или рецидивирующим МП [19].

Хорошо зарекомендовало себя использование «малых цитостатиков» — плаквенила и делагила (до 6-9 месяцев).

Прогноз заболевания. У большинства больных острый МП имеет быстрое и благоприятное течение с симптомами, проходящими менее, чем за 2 недели, с хорошим ответом на НСПВП. Небольшое или умеренное количество жидкости в полости перикарда обычно исчезает в течение 1-2 недель.

Должны быть учтены некоторые показатели плохого прогноза заболевания. Они включают температуру выше 38 градусов; подострое течение (симптомы развиваются в течение нескольких недель); состояние иммуносупрессии; МП, связанный с травмой; антикоагулянтная терапия в анамнезе; данные о выраженном поражении миокарда (диффузный миокардит); большие перикардальные выпоты (эхо-свободное пространство более 20 мм) или тампонада сердца. Среди 253 больных МП, не имеющих этих неблагоприятных прогностических факторов и леченных в стационаре, ни у кого не было отмечено серьезных осложнений в течение 39 месяцев наблюдения [42].

Таким образом, вирусный (идиопатический) МП при исключении других причин заболевания характеризуется в большинстве случаев благоприятной клинико-электрокардиографической симптоматикой, хорошим эффектом при использовании НСПВП и отсутствием симптомов констрикции перикарда. Правильная оценка практикующими врачами клинической картины заболевания, знание особенностей ЭКГ-признаков вовлечения перикарда в большинстве случаев достаточны для постановки диагноза; проведение ЭхоКГ позволяет исключить вторичный характер заболевания, конкретизировать показания к перикардиоцентезу и оценить признаки поражения миокарда.

Литература

1. Lorell B.H. Pericardial diseases. In: Braunwald E, ed. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1997. - P.1478-534.
2. Launbjerg J., Fruergaard P., Hesse B. et al. Long-term risk of death, cardiac events and recurrent chest pain in patients with acute chest pain of different origin // *Cardiology*.- 1996.- Vol.87.- P.60-66.
3. Maisch B., Seferovic P.M., Ristic A.D. et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial disease / The Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Disease of the European Society of Cardiology. Executive summary // *Europ.Heart J.*- 2004.- Vol.25.- P.587-610.
4. Гиляревский С.Р. Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний перикарда: основные положения Европейских рекомендаций // *Сердце*.- №4.- С.185-189.
5. Shabetai R. Acute pericarditis // *Cardiol Clin.*- 1990.- Vol.8.- № 4.- P.639-644.
6. Godreuil S., Delhaume O., Besset-Prat L. et al. Acute haemorrhagic pericarditis following influenza vaccination // *Presse Med.*- 2003.- Vol.32.- P.258-259.
7. Franzen D., Mertens T., Waidner T. Perimyocarditis in influenza A virus infection // *Klin. Wochenschr.*- 1991.- Vol.69.- P.404-408.
8. Zayas R., Anguita M., Torres F. et al. Incidence of specific etiology and role of methods for specific etiologic diagnosis of primary acute pericarditis // *Am. J. Cardiol.*- 1995.- Vol.75.- P.378-382.
9. Permanyer-Miralda G., Sagrista-Sauleda J., Soler-Soler J. Primary acute pericardial disease: a prospective series of 231 consecutive patients // *Am. J. Cardio.*- 1985.- Vol.56.- P.623-630.
10. Allaria A., Michelli D., Capelli H. et al. Transient cardiac constriction following purulent pericarditis // *Eur. J. Pediatr.*- 1992.- Vol.151.- P.250-251.
11. Oh J.K., Hatle L.K., Mulvagh S.L., Tajik A.J. Transient constrictive pericarditis: diagnosis by two-dimensional Doppler echocardiography // *Mayo Clin. Proc.*- 1993.- Vol.68.- P.1158-1164.
12. Woods T., Vidarsson B., Mosher D., Stein J.H. Transient effusive-constrictive pericarditis due to chemotherapy // *Clin. Cardiol.*- 1999.- Vol.22.- P.316-318.
13. Haley J.H., Tajik A.J., Danielson G.K. et al. Transient constrictive pericarditis: causes and natural history // *J. Am. Coll. Cardiol.*- 2004.- Vol.- 43.- P.271-275.
14. Sagrista-Sauleda J., Permanyer-Miralda G., Candell-Riera J. et al. Transient cardiac constriction: an unrecognized pattern of evolution in effusive acute idiopathic pericarditis // *Am. J. Cardiol.*- 1987.- Vol.59.- P.961-966.
15. Imazio M., Demicheli B., Cecchi E. et al. Cardiac troponin I in acute pericarditis // *J. Am. Coll. Cardiol.*- 2003.- Vol.42.- P.2144-2148.
16. Bonnefoy E., Godon P., Kirkorian G. et al. Serum cardiac troponin I and ST-segment elevation in patients with acute pericarditis // *Eur. Heart J.*- 2000.- Vol.21.- P.832-836.
17. Imazio M., Demicheli B., Parrini I. et al. Recurrent pericarditic pain without objective evidence of disease in patients with previous acute pericarditis // *Eur. Heart J.*- 2004.- Vol.25.(suppl.).- Ref. № 3621.
18. Permanyer-Miralda G., Sagrista-Sauleda J., Shabetai R et al. Acute pericardial disease: an approach to etiologic diagnosis and treatment. In: Soler-Soler J., Permanyer-Miralda G., Sagrista-Sauleda J., eds. *Pericardial disease: new insights and old dilemmas*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1990.- P.193-214.
19. Maisch B., Ristic A.D., Pankuweit S. Intrapericardial treatment of autoreactive pericardial effusion with triamcinolone // *Europ.Heart J.*- 2002.- Vol.23.- P.1503-1508.

С остальными источниками (20-61) можно ознакомиться в редакции

Поступила 12/04-2005

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При оформлении статей для печати редакция «РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ЖУРНАЛА» просит придерживаться следующих правил:

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором проведена данная работа, и визой научного руководителя на первой странице, заверенной круглой печатью учреждения.
2. В начале первой страницы указываются: название статьи (заглавными буквами); инициалы и фамилия автора (авторов); полное название учреждения; город.
3. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 с., заметок из практики 5-6 с. машинописного текста. Большой объем (до 25 с.) возможен только для обзоров и лекций.
4. Текст печатается на одной стороне листа формата А4 (Word) с полуторным интервалом между строчками и полями не менее 2 см. Статья должна быть собственноручно подписана всеми авторами. Следует указать фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция может вести переписку, точный почтовый адрес, телефон, факс и/или адрес электронной почты. Статьи принимаются в двух экземплярах. Необходимо предоставить электронный вариант рукописи (на дискете 3,5) или по электронной почте: nauka@rinet.ru.
5. Оригинальные работы должны иметь следующие разделы: краткое введение по проблеме, ее актуальности, целях и задачах исследования, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение, краткое заключение и выводы (только по собственному материалу).
6. При обработке материала используется система единиц СИ. Статья должна быть тщательно выверена автором: цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются авторами на полях. В сноске к цитатам указывается источник (автор, год).
7. Рисунки не должны повторять материалов таблиц. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. Место, где в тексте должен быть помещен рисунок или таблица, следует отметить квадратом на полях.
8. Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица печатается с номером, ее названием и пояснением, все цифры, проценты и показатели достоверности (р) должны соответствовать приводимым в тексте.
9. Цитируемая литература должна быть напечатана на отдельном листе колонкой через 2 интервала. Рукописный текст не допускается. Статья предполагает не более 10 – 12 источников, обзор – не более 40. Список литературы составляется в алфавитном порядке (сначала отечественные, затем зарубежные авторы). В тексте дается ссылка на порядковый номер цитируемой работы (в квадратных скобках). Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции. Не допускаются ссылки в тексте на работы, которых нет в списке литературы и - наоборот. Не допускаются ссылки на неопубликованные работы, а также на работы многолетней давности (> 10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.
10. В библиографическом описании приводятся фамилии авторов до трех. При описании статей из журналов указывают в следующем порядке выходные данные: фамилия и инициалы авторов, название источника, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до).
11. К каждой оригинальной статье необходимо приложить на отдельном листе краткое резюме (не более 1/3 страницы) для перевода на английский язык с указанием названия статьи, фамилий и инициалов авторов. Редакция будет благодарна авторам за предоставление, наряду с резюме на русском языке, также его английского варианта.
12. Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие издания или напечатаны в них не допускается.
13. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Корректуры авторам не высылаются, вся работа с ними проводится по авторскому оригиналу.
14. Редакция имеет право размещать фрагменты статей, резюме в массовых электронных базах данных и электронных www – страницах сети Интернет.
15. Работы, присланные с нарушением правил оформления и подачи материала, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

Статьи с дискетами следует направлять по адресу:
111539, Москва, Вешняковская ул., 23,
ГКБ №15 Терапевтический корпус, Кафедра терапии,
редакция «Российского кардиологического журнала» или по e-mail: nauka@rinet.ru

Надеемся на продолжение сотрудничества!