



**Всероссийское
Научное
Общество
Кардиологов**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

ШАБАЛКИН Б.В.
РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А.А. (Махачкала)
Александровский А.А. (Саранск)
Аникин В.В. (Тверь)
Арлеевский И.П. (Казань)
Бобров В.А. (Киев)
Волкова Э.Г. (Челябинск)
Габинский Я.Л. (Екатеринбург)
Говорин А.В. (Чита)
Довгалецкий П.Я. (Саратов)
Калев О.Ф. (Челябинск)
Кательницкая Л.И. (Ростов-на-Дону)
Либензон Р.Т. (Владивосток)
Лещинский Л.А. (Ижевск)
Медведев О.С. (Москва)
Минаков Э.В. (Воронеж)
Ревитов А.Ш. (Москва)
Симоненко В.Б. (Москва)
Туев А.В. (Пермь)
Хрусталева О.А. (Ярославль)
Шугушев Х.Х. (Нальчик)
Ушаков В.Ю. (Саратов)
Adamian K.G. (Армения)
Bondo Kobulia (Тбилиси, Грузия)
Eugenius Kosinskis (Вильнюс, Литва)
V. Gabinsky (Атланта, США)
Hans K. Vredin (Франкфурт, Германия)
Roman Serbak (Брно, Чехия)
V. Ruthishaur (Женева, Швейцария)
Sime Mihaton (Загреб, Хорватия)
Тихомир Даскалов (София, Болгария)
Vaclav Serelak (Пльзень, Чехия)

Перевод англ. Ильенко И.А.

ISSN 1560-4071

Научно-практический медицинский журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

№ 6 (44)

2003

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

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией

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

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

Зарубежная подписка: To enter subscription it is necessary to address to one of the partners of JSC "MK-Periodica" in your country or to JSC "MK-Periodica" directly: Russia, 129110 Moscow; 39, Gilyarovsky Street, tel. +7 (095) 281-91-37; 281-97-63; fax. +7 (095) 281-37-98, e-mail: info@periodicals.ru , <http://www.periodicals.ru>

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

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

**СОДЕРЖАНИЕ****CONTENTS****ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ****ORIGINAL STUDIES**

- | | |
|--|---|
| <p>5 <i>Панченкова Л.А., Юркова Т.Е., Шелковникова М.О., Мартынов А.И.</i>
Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у больных ишемической болезнью сердца с субклинической дисфункцией щитовидной железы</p> | <p>5 <i>Panchenkova L.A., Yurkova T.E., Schelkovnikova M.O., Martynova A.I.</i>
Special features of cardiovascular system states in patients with coronary artery disease and subclinical thyroid dysfunction</p> |
| <p>10 <i>Куимов А.Д., Федорова Е.Л., Бондарева З.Г.</i>
Метаболический статус женщин молодого и среднего возраста, страдающих ишемической болезнью сердца</p> | <p>10 <i>Kuimov A.D., Fyodorova E.L., Bondareva Z.G.</i>
Metabolic status in young and middle-aged women suffering from coronary artery disease</p> |
| <p>16 <i>Джанашия П.Х., Селиванова Г.Б.</i>
Возрастные различия динамики артериального давления, состояния ренин-альдостероновой системы и липидного спектра крови при артериальной гипертензии вследствие тиреотоксикоза</p> | <p>16 <i>Dzhanashiya P.H., Selivanova G.B.</i>
The ages differences in blood pressure dynamics, renin-aldosterone system state and lipid profile in patients with arterial hypertension and thyreotoxicosis</p> |
| <p>25 <i>Федорова Т.А., Химочко Т.Г., Ройтман А.П., Альтишллер Б.Ю., Рыбакова М.К., Устинов А.А., Ибрагимова Г.В., Коротченко Н.В., Чудных С.М., Жидкова Н.В.</i>
Нейро-гуморальные аспекты формирования легочного сердца при хронических обструктивных болезнях легких</p> | <p>25 <i>Fyodorova T.A., Himochko T.G., Roitman A.P., Altshuller B.Y., Rybakova M.K., Ustinov A.A., Ibragimova G.V., Korotchenko N.V., Chyudnyh S.M., Zhidkova N.V.</i>
Neurohumoral aspects of formation of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary diseases</p> |

КАРДИОХИРУРГИЯ**CARDIOSURGERY**

- | | |
|--|---|
| <p>29 <i>Олейник А.О., Довгалецкий П.Я., Шитиков И.В., Титков И.В.</i>
Отдаленные клинические результаты баллонной коронарной ангиопластики у больных ИБС с двухсосудистым поражением коронарного русла</p> | <p>29 <i>Oleinik A.O., Dovgalevsky P.Ja. Shitikov I.V., Titkov I.V.</i>
Distant clinical results of balloon coronary angioplasty in patients suffering from ischemic heart disease with double-vascular affection of bloodstream</p> |
|--|---|

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ**CLINIC AND PHARMACOTHERAPY**

- | | |
|---|---|
| <p>33 <i>Моисеева О.М., Беркович О.А., Виллевальде С.В., Лясникова Е.А., Емельянов И.В.</i>
Динамика функционального состояния клеток крови и эндотелия у больных гипертонической болезнью на фоне терапии эналаприла малеатом</p> | <p>33 <i>Moisseyeva O.M., Berkovich O.A., Villevalde S.V., Lyasnikova E.A., Emelyanov I.V.</i>
Functional state dynamics of blood cells and endothelium in patients with essential hypertension with enalapril treatment</p> |
|---|---|



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

- | | |
|--|---|
| <p>38 <i>Мухин Н.А., Фомина И.Г., Люсов В.А., Козловская Л.В., Зайцева Л.И., Евсиков Е.М., Брагина А.Е., Ветлужский А.В., Фомин В.В.</i>
Динамика показателей суточного ритма артериального давления и вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией на фоне лечения новой формой нифедипина — нифекарда XL</p> <p>43 <i>Громнацкий Н.И., Медведев И.Н., Голиков Б.М.</i>
Коррекция агрегационной функции тромбоцитов у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом под влиянием симвастатина</p> | <p>38 <i>Mukhin N.A., Fomina I.G., Lyusov V.A., Kozlovskaya L.V., Zaitseva L.I., Evsikov E.M., Bragina A.E., Vetluzhsky A.V., Fomin V.V.</i>
Dynamics of daily blood pressure rhythm and heart rate variability in patients with arterial hypertension during a new form of nifedipine (Nifecad XL) treatment</p> <p>43 <i>Gromnazky N.I., Medvedev J.N., Golikov B.M.</i>
Correction of aggregative function of the trombocytes in arterial hypertension patients with metabolic syndrom under the influence of simvastatine</p> |
|--|---|

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

BRIEF REPORTS FROM

- | | |
|--|---|
| <p>47 <i>Чернова М.А., Панова Т.Н., Великанова Л.П.</i>
Характер психотравмирующих событий у больных инфарктом миокарда с различным уровнем стресса и типом поведенческой активности</p> <p>50 <i>Полторацкая О.В.</i>
Качество лечения больных артериальной гипертензией в амбулаторных условиях</p> <p>53 <i>Егоров Е.А., Стоянова Г.С.</i>
Современные методы исследования сосудистого русла и поля зрения у больных глаукомой</p> | <p>47 <i>Chernova M.A., Panova T.N., Velikanova L.P.</i>
Characteristics of psychologic traumatizing events in patients with myocardial infarction with different stress levels and different types of behavior activity</p> <p>50 <i>Poltoratskaya O.V.</i>
Treatment quality of patients with arterial hypertension in the outpatient setting</p> <p>53 <i>Egorov E.A., Stoyanova G.S.</i>
Contemporary methods of bloodstream and visual fields investigation in patients with glaucoma</p> |
|--|---|

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL STUDIES

- | | |
|--|---|
| <p>56 <i>Блинов Д. С., Костин Я.В.</i>
Изучение противоритмической активности третичного производного лидокаина</p> | <p>56 <i>Blinov D.S.</i>
Proarrhythmic activity study of a tertiary lidocaine derivative</p> |
|--|---|

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

- | | |
|--|---|
| <p>59 <i>Верткин А.Л., Мурашко Л.Е., Ткачева О.Н., Тумбаев И.В.</i>
Артериальная гипертензия беременных: механизмы формирования, профилактика, подходы к лечению</p> <p>66 <i>Симилова Е.Г., Мравян С.Р., Гуревич М.А., Горенков, Р.В.</i>
Лечение пароксизмальной формы мерцания предсердий</p> | <p>59 <i>Vertkin A.L., Murashko L.E., Tkachova O.N., Tumbayev I.V.</i>
Arterial hypertension in pregnancy: mechanisms of formation, prevention and therapeutic approaches</p> <p>66 <i>Simikova E.G., Mravyan S.R., Gurevitch M.A., Gorenkov R.V.</i>
Treatment of paroxysmal atrial fibrillation</p> |
|--|---|

**СОДЕРЖАНИЕ****CONTENTS**

- 73** *Аркадьева Г.В.*
Профилактика и лечение тромбозов и тромбоэмболий антикоагулянтами непрямого действия
- 81** *Балашова Н.В., Урусбиева Д.М., Орлов В.А., Гиляревский С.Р.*
Клиническое и прогностическое значение синдрома нетиреоидной патологии при заболеваниях сердечно-сосудистой системы

- 73** *Arkadyeva G.V.*
Prevention and treatment of thrombosis and thromboembolias with oral anticoagulants
- 81** *Balashova N.V., Urusbieva D.M., Orlov V.A., Gyljarevsky S.R.*
Clinical and prognostic significance of nonthyroidal illness syndrome in cardiovascular diseases

ЛЕКЦИИ**LECTURES**

- 89** *Шарошина И.А., Сидоренко Б.А., Конеv Ю.В., Романова Н.Е., Иванова Н.А., Преображенский Д.В.*
Течение, прогноз и медикаментозная терапия хронической сердечной недостаточности у больных с нормальной систолической функцией левого желудочка

- 89** *Sharoshina I.A., Sidorenko B.A., Konev Y.V., Romanova N.E., Ivanova N.A., Preobrazhensky D.V.*
Clinical course, prognosis and therapy of chronic heart failure in patients with normal systolic and diastolic left ventricle function

ЮБИЛЕИ**JUBILEES**

К 60 летию Владимира Львовича Габинского

ИНФОРМАЦИЯ**INFORMATION**

Перечень материалов, опубликованных в 2003 году в "Российском кардиологическом журнале"

План мероприятий ВНОК на 2004 год

Российский национальный конгресс кардиологов, 12-14 октября 2004 г., г. Томск

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ
У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
С СУБКЛИНИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Панченкова Л.А., Юркова Т.Е., Шелковникова М.О., Мартынов А.И.

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра внутренних болезней №1 с курсом эхокардиографии лечебного факультета

Резюме

Влияние клинически выраженных форм тиреодной дисфункции на состояние сердечно-сосудистой системы является бесспорным. Однако, до настоящего времени нет полной ясности в вопросе влияния гипотиреоза, особенно его субклинической формы, на течение ИБС. В настоящее исследование включено 102 больных ИБС как с отсутствием патологии щитовидной железы, так и с наличием узлового коллоидного нетоксического зоба. Субклиническое снижение тиреодной функции было выявлено у 24 больных (23% случаев). Методы исследования включали суточное мониторирование ЭКГ и АД, определение уровня гормонов щитовидной железы и ТТГ в сыворотке крови, УЗИ щитовидной железы. Результаты обследования показали, что во всех группах больных ИБС, независимо от состояния щитовидной железы, безболевая ишемия миокарда по своей частоте и продолжительности преобладала над ишемией миокарда с наличием стенокардии. Показатели диастолического АД и ЧСС у больных ИБС находились в обратной зависимости от содержания в крови гормонов щитовидной железы, что в большей степени было выражено у лиц с субклинической тиреодной дисфункцией.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, тиреодная дисфункция, субклинический гипотиреоз, нетоксический зоб.

Вопрос о взаимоотношении ишемической болезни сердца (ИБС) и функционального состояния щитовидной железы сохраняет актуальность до настоящего времени. Известно, что клинически выраженные формы гипо- и гипертиреоза оказывают существенное влияние на липидный обмен, параметры гемодинамики и функцию миокарда [7, 13, 14]. В то же время, до конца нерешенным остается вопрос о влиянии гипотиреоза на течение ИБС: риск развития инфаркта миокарда, частоту стенокардии напряжения, нарушений ритма и т.д. [1, 2, 8, 9]. Наименее изученными в этой связи представляются субклинические формы тиреодной дисфункции, в частности — субклинический гипотиреоз, в ряде случаев развивающийся при узловом коллоидном зобе.

В последнее время стало известно, что различные соматические заболевания (в том числе, ИБС) могут вызывать изменение динамики тиреодных показателей у лиц без сопутствующей патологии щитовидной железы. Данные изменения, обозначаемые как синдром эутиреодной патологии (СЭП), в большинстве случаев также представляют собой субклиническую тиреодную недостаточность. Известно, что в основе формирования СЭП лежат механизмы, связанные с периферическим нарушением метаболизма и транспорта тиреодных гормонов [3]. Однако, роль данного синдрома до настоящего времени не определена.

Таким образом, вопрос о взаимодействии течения

ИБС и субклинической тиреодной недостаточности остается открытым. В связи с этим, нами были поставлены следующие задачи: изучить частоту встречаемости нарушений сердечного ритма и ишемических реакций у больных ИБС с различным состоянием щитовидной железы по данным суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ); сопоставить показатели тиреодной функции с результатами суточного мониторирования артериального давления (АД).

Материал и методы

В исследование было включено 102 больных ИБС (30 мужчин и 72 женщины) в возрасте от 35 до 69 лет (средний возраст — $57,7 \pm 0,8$ лет). Стенокардия напряжения I-III функциональных классов диагностирована у 60 больных, постинфарктный кардиосклероз — у 55, хроническая сердечная недостаточность I-II функциональных классов (NYHA) — у 82, гипертоническая болезнь II-III стадий — у 70. Из 102 обследованных больных узловой коллоидный нетоксический зоб был диагностирован у 56, остальные 46 пациентов не имели патологии щитовидной железы. Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц.

Всем больным проводили общее клиническое обследование, суточное мониторирование ЭКГ (система “RT 1000 ULTRA Holter Monitoring System” фирмы CIRCADIAN, США) и АД (комплекс ABPS фирмы CIRCADIAN, США).

Таблица 1

Частота желудочковых и наджелудочковых экстрасистол у больных ИБС с различным состоянием щитовидной железы (M±m)

Группы	ИБС n=33	ИБС+СЭП n=13	ИБС+НЗ n=45	ИБС+НЗ+СГ n=11	Контроль n=25
ЖЭ/сутки	398,7±256,2	19,5±15,4	603,6±417,9	327,2±147,1 *	4,8±3,3
НЖЭ/сутки	114,5±52,0	12,6±6,6	115,0±40,7	103,6±55,2 *	17,8±6,6

Примечание: * — различия достоверны при сравнении с группой контроля (p<0,05).

Обследование щитовидной железы включало физикальный осмотр с пальпацией щитовидной железы, инструментальные и лабораторные методы исследования. Проводили УЗИ щитовидной железы с целью определения особенностей ее структуры, наличия узловых образований, их количества и размеров. Для верификации природы узловых образований по показаниям выполняли тонкоигольную пункционную биопсию с последующим цитологическим исследованием пунктата. Лабораторное исследование заключалось в определении в крови содержания общего трийодтиронина (Т3), свободной фракции тироксина (св.Т4) и тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) (набор реактивов "Амерлайт", Германия).

На основании полученных при обследовании данных о состоянии щитовидной железы нами было выделено 4 группы больных ИБС:

1) больные с неизменной щитовидной железой и нормальным содержанием тиреоидных гормонов (группа ИБС) (n=33);

2) больные с неизменной щитовидной железой и хотя бы одним измененным показателем гормонального статуса, т.е. с наличием синдрома эутиреоидной патологии (группа ИБС+СЭП) (n=13);

3) больные ИБС с узловым коллоидным нетоксическим зобом и нормальным содержанием тиреоидных гормонов (группа ИБС+НЗ) (n=45);

4) больные ИБС с узловым коллоидным нетоксическим зобом и субклиническим гипотиреозом (группа ИБС+НЗ+СГ) (n=11).

При этом больные 1-й и 3-й групп, имеющие нормальные гормональные показатели, составили группу эутиреоидных больных ИБС (ИБС/Э, n=78); больные 2-й и 4-й групп составили группу больных ИБС с субклинической тиреоидной дисфункцией (ИБС/ТД, n=24). Больные с наличием тиреоидной дисфункции имели, по меньшей мере, один измененный гормональный показатель: сниженный Т3, сниженный св.Т4 или повышенный ТТГ. Значения гормональных показателей незначительно выходили за рамки нормы и свидетельствовали о снижении функции щитовидной железы.

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета статистических программ STATISTICA (StatSoft, США) версии 5.0.

Результаты и обсуждение

По данным суточного ЭКГ-мониторирования достоверных различий по частоте встречаемости желудочковых и наджелудочковых экстрасистол (ЖЭ и НЖЭ) между основными группами получено не было (табл. 1).

Однако, как ЖЭ, так и НЖЭ у больных, имеющих субклиническое снижение функции щитовидной железы (группы ИБС+СЭП и ИБС+НЗ+СГ), встречались реже, чем у эутиреоидных больных ИБС (группы ИБС и ИБС+НЗ).

Полученные нами данные согласуются с результатами некоторых опубликованных исследований [9, 11]. Считается, что снижение частоты и тяжести нарушений ритма может быть обусловлено уменьшением количества и функциональной активности β-адренорецепторов в условиях недостаточности тиреоидных гормонов [9]. Экспериментально показано удлинение фазы реполяризации и рефрактерного периода, что приводит к повышению порога возникновения желудочковых нарушений ритма при гипотиреозе [11]. В то же время, существуют данные о высокой частоте возникновения желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма при гиподисфункции щитовидной железы, возможным механизмом возникновения которых являются нарушения водно-электролитного обмена на фоне диффузно-деструктивных изменений миокарда в условиях дефицита тиреоидных гормонов [1].

Изменения фазы реполяризации ЭКГ определялись по I каналу, который соответствовал отведению V5. Отмечена высокая частота отклонений сегмента ST во всех группах без достоверного различия между ними. Среди эпизодов девиации преобладала депрессия сегмента ST глубиной >1мм горизонтального или косонисходящего характера. Максимальное число эпизодов ишемии миокарда за сутки было зарегистрировано в группе ИБС (33,4±12,4), однако достоверной разницы с показателями других групп получено не было (табл. 2). Эпизоды депрессии сегмента ST регистрировались значительно чаще, чем эпизоды элевации. В группе ИБС+НЗ+СГ все эпизоды ишемии миокарда представлены депрессией сегмента ST.

Общая продолжительность ишемии миокарда за сутки между группами значимо не различалась. Во всех группах продолжительность безболевого ишемии

Таблица 2

Количество эпизодов и продолжительность ишемии миокарда по данным ЭКГ-мониторирования (M±δ)

Группы	ИБС n=33	ИБС+СЭП n=13	ИБС+НЗ n=45	ИБС+НЗ+СГ n=11
Количество эпизодов ишемии:	33,4±12,4	19,4±7,4	13,8±3,9	13,3±5,0
— депрессии ST-сегмента	21,1±8,2	18,2±7,6	13,6±3,8	13,3±5,0
— элевации ST-сегмента	12,3±6,5	1,2±0,8	0,2±0,16	0
Общая продолжительность ишемии, мин.	63,6±21,0	41,2±17,6	43,5±19,9	68,0±32,5
— со стенокардией	24,6±17,4	14,8±6,0	8,1±2,6	27,9±14,1
— БИМ	39,0±14,5	26,4±13,6	35,4±19,5	40,1±22,4

миокарда (БИМ) преобладала над продолжительностью ишемии миокарда, сопровождающейся стенокардией.

Были проанализированы показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС) в зависимости от функционального состояния щитовидной железы. И у эутиреоидных больных, и у больных с тиреоидной дисфункцией усредненные показатели минимальной, средней и максимальной ЧСС находились в пределах нормальных значений (табл. 3).

Отмечалось незначительное недостоверное повышение показателей ЧСС и преобладание эпизодов тахикардии у больных ИБС с субклиническим снижением функции щитовидной железы по сравнению с эутиреоидными пациентами.

Проведение корреляционного анализа выявило наличие достоверной взаимосвязи значений ЧСС с уровнем тиреоидных гормонов. Корреляционная взаимосвязь показателей ЧСС со св.Т4 носила отрицательный характер, а с уровнем ТТГ — положительный. При анализе всей выборки была выявлена положительная корреляция уровня ТТГ с показателем максимальной ЧСС ($r=0,33$, $p<0,01$). В группе больных с тиреоидной дисфункцией корреляционные взаимосвязи оказались более тесными (табл. 4). Выявлена положительная корреляция уровня ТТГ со средней ЧСС ($r=0,53$, $p<0,01$), а также отрицательные корреляции св.Т4 с показателями минимальной и максимальной ЧСС ($r=-0,61$, $p<0,01$ и $r=-0,48$, $p<0,05$, соответственно). В группе эутиреоидных больных ИБС достоверных взаимосвязей обнаружено не было.

Полученные результаты свидетельствуют о повышении ЧСС по мере снижения функции щитовидной железы. Это не согласуется с традиционными представлениями об отрицательном хронотропном эффекте гипотиреоза, однако находит свое подтверждение в литературе [4, 5]. Причиной этого явления, по мне-

Таблица 3

Показатели ЧСС, эпизодов бради- и тахикардии у больных ИБС с нормальной и сниженной функцией щитовидной железы (M±δ)

Группы	ИБС/Э n=78	ИБС/ТД n=24
ЧСС минимальная	51,6±1,0	52,3±1,7
ЧСС средняя	72,0±1,2	74,7±2,2
ЧСС максимальная	116,5±2,3	120,5±3,9
Кол-во эпизодов брадикардии	674,3±82,5	496,2±147,4
Кол-во эпизодов тахикардии	370,1±64,6	413,2±167,5

нию И.В.Терешенко [5], может быть развитие гипотиреоидной миокардиодистрофии, сопровождающейся слизистым отеком миокарда, дефицитом макроэргов и ионов K^+ в кардиомиоцитах, усилением перекисного окисления липидов и повреждением мембран. Следствием этого является электрическая нестабильность миокарда, его псевдогипертрофия, нарушение реологических свойств крови и микроциркуляции.

Суточное мониторирование АД было проведено 85 пациентам из разных групп. Полученные результаты свидетельствовали о сопоставимых изменениях в группах больных с субклиническим гипотиреозом вне зависимости от состояния щитовидной железы. Средние показатели систолического АД (САД) в группах больных ИБС как с тиреоидной дисфункцией, так и с эутиреозом были выше, по сравнению с показателями контрольной группы. Отмечена тенденция к более высоким показателям САД у пациентов с наличием субклинической тиреоидной недостаточности по сравнению с эутиреоидными больными ИБС, однако данные различия не являлись достоверными (табл. 5).

Все среднесуточные показатели диастолического АД (ДАД) и в группе больных с тиреоидной дисфункцией, и в группе эутиреоидных больных ИБС досто-

Таблица 4

Корреляционные взаимосвязи ТТГ и св.Т4 с показателями ЧСС

	ЧСС минимальная		ЧСС средняя		ЧСС максимальная	
	r	p	r	p	r	p
ТТГ	-	-	0,53	<0,01	-	-
Св.Т4	-0,61	<0,01	-	-	-0,48	<0,05

Таблица 5
Среднесуточные показатели систолического АД у больных ИБС с нормальной и сниженной функцией щитовидной железы (M±δ)

Показатели САД	ИБС/ТД n=22	ИБС/Э n=43	Контроль n=20
САД мин., мм рт.ст.	105,1±4,3 *	98,3±2,3	94,5±1,9
САД ср., мм рт.ст.	133,2±4,0 **	126,2±2,7	118,3±1,3
САД макс., мм рт.ст.	165,6±6,9 **	157,4±4,2 *	140,7±1,6
САД>140, %	30,1±9,5 **	24,9±5,3 *	2,2±0,9

Примечания: p — уровень значимости различия средних при сравнении с группой контроля; * p<0,05, **p<0,001.

Таблица 7
Средние значения диастолического АД у больных ИБС с нормальной и сниженной функцией щитовидной железы в дневные часы (M±δ)

Показатели ДАД	ИБС/ТД n=22	ИБС/Э n=43	Контроль n=20
ДАД мин., мм рт.ст.	66,5±3,9 *	59,2±1,7 *	57,5±2,6
ДАД ср., мм рт.ст.	86,9±2,3 *	80,6±1,8	77,3±1,9
ДАД макс., мм рт.ст.	108,5±3,0 *	105,8±2,8 *	94,3±8,2
ДАД>90, %	40,4±7,5 **	20,5±4,3 *	2,8±1,8

Примечания: * — различия достоверны при сравнении с группой контроля (p<0,05); ** — различия достоверны при сравнении с группой ИБС/Э (p<0,05).

верно превышали аналогичные показатели в группе контроля (табл. 6). Выявлено достоверно более высокое значение среднесуточного минимального ДАД у больных ИБС с субклиническим гипотиреозом по сравнению с эутиреоидными пациентами (64,7±3,8 и 56,0±1,7 мм рт.ст., соответственно, p<0,05). Прослеживалась тенденция к увеличению остальных среднесуточных показателей ДАД в группе ИБС/ТД по сравнению с группой ИБС/Э.

Аналогичные соотношения показателей ДАД между группами отмечались в дневное и ночное время. В группе больных с тиреоидной дисфункцией в дневные часы измерения ДАД, значения которых превышали 90 мм рт.ст., регистрировались в 2 раза чаще по сравнению с группой эутиреоидных больных ИБС (в 40,4±7,5% и 20,5±4,3% случаев, соответственно, p<0,05) (табл. 7).

Остальные среднесуточные показатели (минимального, среднего и максимального ДАД) имели тенденцию к повышению у больных ИБС со сниженной функцией щитовидной железы, по сравнению с эутиреоидными пациентами.

Был проведен корреляционный анализ показате-

Таблица 6
Среднесуточные показатели диастолического АД у больных ИБС с нормальной и сниженной функцией щитовидной железы (M±δ)

Показатели ДАД	ИБС/ТД n=22	ИБС/Э n=43	Контроль n=20
ДАД мин., мм рт.ст.	64,7±3,8 * **	56,1±1,7 *	49,8±2,8
ДАД ср., мм рт.ст.	86,0±2,2 *	79,7±1,8 *	73,6±0,7
ДАД макс., мм рт.ст.	108,5±3,0 *	104,8±3,5 *	92,5±2,3
ДАД>90, %	38,0±7,2 *	21,6±4,2 *	1,3±0,4

Примечания: * — различия достоверны при сравнении с группой контроля (p<0,05);

** — различия достоверны при сравнении с группой ИБС/Э (p<0,05).

лей ДАД с уровнем тиреоидных гормонов для всей выборки больных, а также по группам: ИБС/Э и ИБС/ТД. Достоверные корреляции были обнаружены только в группе больных ИБС с субклинической тиреоидной дисфункцией (табл. 8). Выявлены достоверные умеренные отрицательные корреляционные взаимосвязи содержания гормона Т3 с показателями среднесуточной нагрузки диастолическим АД, среднесуточной нагрузки диастолическим АД и среднесуточного ДАД ср. (r=-0,71, r=-0,73 и r=-0,64, соответственно, p<0,05), что свидетельствует о повышении общего периферического сосудистого сопротивления по мере снижения функции щитовидной железы.

Повышение ДАД и развитие диастолической артериальной гипертензии при клинически выраженном гипотиреозе является достаточно известным фактом [13, 14]. Причинами нарушения вазодилатации при гипотиреозе считаются снижение генерации вазодилатирующих субстанций и/или резистентность к ним сосудистых гладкомышечных клеток [12], увеличение концентрации катехоламинов, воздействующих на α-адренорецепторы периферических сосудов [14], а также снижение концентрации Т3, вызывающего быструю релаксацию сосудистых гладкомышечных клеток [10]. Влияние субклинической формы гипотиреоза на состояние периферического тонуса сосудов изучено в гораздо меньшей степени и признается не всеми авторами [6]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о наличии обратной взаимосвязи между уровнем ДАД и содержанием в крови Т3, что проявляется уже при субклиническом снижении функции щитовидной железы.

Таблица 8
Корреляционные взаимосвязи уровня Т3 с показателями диастолического АД у больных ИБС с наличием тиреоидной дисфункции

Показатели ДАД	ДАД>90 среднесуточный		ДАД>90 среднесуточной		ДАД ср. среднесуточной	
	r	p	r	p	r	p
Т3	-0,71	<0,05	-0,73	<0,05	-0,64	<0,05

Выводы

1. По данным суточного мониторирования ЭКГ безболевого ишемия миокарда по своей частоте и продолжительности превосходит ишемию миокарда с болевым синдромом во всех группах больных ИБС без достоверного различия между ними. Субклиническое снижение функции щитовидной железы не способствует увеличению частоты возникновения нарушений ритма в виде желудочковых и наджелудочковых экстрасистол.

2. У больных ишемической болезнью сердца с субклиническим снижением функции щитовидной железы уровень диастолического артериального давления обратно пропорционален содержанию в крови ТЗ.

3. У больных ишемической болезнью сердца уровень частоты сердечных сокращений находится в обратной зависимости от функционального состояния щитовидной железы, что в большей степени выражено у больных с тиреоидной дисфункцией.

Литература

1. Ванин Л.Н. Изучение функции щитовидной железы у больных с нарушениями ритма сердца/Автореф.дис...к.м.н. -Москва. -1987. -22с.
2. Енилеева Р.А. Особенности течения ишемической болезни сердца на фоне нарушения углеводного обмена и функции щитовидной железы/Автореферат дис...к.м.н. -Ташкент. -1992. -17с.
3. Ингбар С.Г. Болезни щитовидной железы. -В кн.: Внутренние болезни. В 10 книгах. Книга 9: Пер. с англ./Под ред. Е.Браунвальда, К.Дж.Иссельбахера, Р.Г.Петерсдорфа и др. -М.: Медицина. -1994. -с.94-134.
4. Симоненко В.Б., Фролов В.М. ЭКГ при нарушениях сердечного ритма и проводимости у больных с гипо- и гипертиреозом. Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий/Тезисы докладов. -Москва. -1999. -с.29-30.
5. Терещенко И.В. Субклинический гипотиреоз и его маски у лиц пожилого и старческого возраста/ Труды VI Российского национального конгресса "Человек и лекарство". -Москва. -1999. -с.400-409.
6. Arem R., Rokey R., Kiefe C. et al. Cardiac systolic and diastolic function at rest and exercise in subclinical hypothyroidism: effect of thyroid hormone therapy//Thyroid. -1996. -6(5). -p.397-402.
7. Friis T., Pedersen L.R. Serum lipids in hyper- and hypothyroidism before and after treatment//Clin. Chim. Acta. -1987. -v.162. -p.155-163.
8. Gomberg-Maitland M., Frishman W.H. Thyroid hormone and cardiovascular disease// Am. Heart J. -1998. -v.135 -p.187-196.
9. Hellermann J., Kahaly G. Cardiopulmonary involvement in thyroid gland diseases//Pneumologie. -1996. -50(5). -p.375-380.
10. Klein I., Ojamaa K. Thyroid diseases and cardiovascular system. Heart and thyroid / Edited by L.E.Braverman, O.Eber, W.Langsteiger. -Wien. -1994. -p.16-21.
11. Liu P., Fei L., Wu W. et al. Effects of hypothyroidism on the vulnerability to ventricular fibrillation in dogs: a comparative study with amiodarone//Cardiovasc. Drugs Ther. -1996. -10(3). -p.369-378.
12. McAllister R.M., Delp M.D., Laughlin M.H. A review of effects of hypothyroidism on vascular transport in skeletal muscle during exercise//Can. J. Appl. Physiol. -1997. -22(1). -p.1-10.
13. Pies M., Hellermann J., Treese N. et al. Cardiovascular parameters in transient hypothyroidism//Z. Kardiol. -1995. -84(9). -p.668-674.
14. Satio I., Satura T. Hypertension in thyroid disorders//Endocrinol. Metab. Clin. North Am. -1994. -23(2). -p.379-386.

Abstract

The influence of clinically apparent thyroid dysfunction on cardiovascular system is indisputable. However, until now there is no clarity weather hypothyroidism, particularly its subclinical form, influences the coronary heart disease (CHD) course. 102 patients with CHD who have no thyroid dysfunction and who have nontoxic colloid nodular goiter were included in the present study. Subclinical decrease of thyroid function was revealed in 24 patients (23% of events). Used methods included 24-hour electrocardiography and blood pressure (BP) monitoring, determination of plasma thyroid hormones and thyrotropin, ultrasound imaging of thyroid gland. The results showed that all groups of patients with CHD independently of thyroid function have a silent myocardial ischemia prevailed over painful myocardial ischemia as in frequency and as in duration. Diastolic BP and heart rate meanings were in a reverse dependence on thyroid hormone plasma levels that was more evidential in patients with subclinical thyroid dysfunction.

Keywords: coronary heart disease, thyroid dysfunction, subclinical hypothyroidism, nontoxic goiter.

Поступила 12/03-2003

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС ЖЕНЩИН МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА, СТРАДАЮЩИХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Куимов А.Д., Федорова Е.Л., Бондарева З.Г.
Новосибирская государственная медицинская академия

Резюме

Показано, что у женщин, страдающих ИБС в молодом и среднем возрасте, имеют место выраженные метаболические нарушения, в том числе, гиперхолестеринемия — в 44,8% случаев, гипоальфахолестеринемия — у 16,8% и гипертриглицеридемия — у 76,7%, а также нарушения толерантности к глюкозе — у 8% пациенток и сахарный диабет — у 5,4%. У 79% пациенток обнаружен избыточный вес и “андроидный” тип ожирения. У больных женщин с нормальной массой тела, сопровождающейся артериальной гипертензией, выявлена гиперинсулинемия, подтвержденная показателями C-пептида на 30-й и 60-й минутах стандартного глюкозотолерантного теста. Базальная гиперинсулинемия (≥ 13 мкЕд/мл) прямо коррелировала с индексом массы тела и окружностью талии, что подтверждало наличие у обследованных женщин инсулинорезистентности.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, гликемия, артериальная гипертензия, дислиппротеинемия.

До настоящего времени число исследований, посвященных изучению заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС) у женщин, весьма ограничено. В основном ИБС достаточно детально изучена в мужской популяции; нередко в исследованиях представлены результаты по мужской и женской популяциям вместе, но при этом игнорируются гормональные половые различия и различия, имеющие место в разных возрастных группах.

Целью настоящего исследования явилось изучение метаболического статуса женщин молодого и среднего возраста, страдающих ИБС.

Материал и методы

Обследовано 99 женщин с ИБС в возрасте от 32 до 60 лет (средний возраст — $49,2 \pm 8,4$ года). Согласно анамнезу, мелкоочаговый инфаркт миокарда имел место у 39 (39,4%) женщин, крупноочаговый — у 23 (22,7%) и трансмуральный инфаркт миокарда — у трех (3%); у 34 женщин отмечалась клиника нестабильной стенокардии (34,9%). Обследование проводили в конце второй — начале третьей недели от развития заболевания.

Для решения поставленной задачи все обследованные опытной группы были разделены на 5 подгрупп: 1-ю (n=31) составили больные ИБС без артериальной гипертензии (АГ) с нормальной массой тела и без нарушений углеводного обмена (НУО); 2-ю (n=13) — больные ИБС с АГ, нормальной массой тела и без НУО; 3-ю (n=55) — больные ИБС с АГ и ожирением без НУО; 4-ю (n=8) — больные ИБС с АГ, ожирением и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ); 5-ю (n=3) — больные ИБС с АГ, ожирением и сахарным диабетом II типа.

Группу сравнения составили 60 женщин без артериальной гипертензии и ИБС в анамнезе, обследование которых осуществлялось при обращении паци-

ентов по поводу обострения межпозвонкового остеохондроза, деформирующего остеоартроза, вегето-сосудистой дистонии на фоне резидуальных явлений нейроинфекций, хронических паразитарных холециститов и энтероколитов. Средний возраст женщин группы сравнения составил $47,1 \pm 6,3$ года.

Всем обследованным женщинам проводилась антропометрия: определение роста/м, массы тела (кг), измерение окружности талии (ОТ, см) и бедер (ОБ, см). Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$) и соотношение ОТ/ОБ (усл.ед.).

Уровни гликемии определяли в капиллярной крови на глюкометре “Экзан-Г”. Состояние углеводного обмена оценивалось в соответствии с критериями ВОЗ (1998). Инсулин определяли иммуноферментным автоматизированным методом ELISA с помощью стандартных наборов: Boehringer Mannheim Immuno diagnostics — Enzymen Test и прибора ES-300 с двойным контролем качества по ВККС-System.

C-пептид определяли с помощью иммунолюминиметрического анализа с помощью наборов и люминометра ЛИАНА (Чехия) в венозной крови после 12-часового голодания.

Условия проведения 3-часового стандартного глюкозотолерантного теста (СГТТ) с определением уровней гликемии в шести точках (натощак, через 30, 60, 90, 120 и 180 минут после нагрузки 75 г глюкозы) были стандартизованы.

Концентрацию общего холестерина (ОХС), триглицеридов и α -холестерина сыворотки крови определяли колориметрическим тестом (GPO-PAP) лаборатории “Biosub” (Германия).

Результаты и обсуждение

Среди обследованных женщин опытной группы АГ (АДс > 140, АДд 90 мм рт.ст.) выявлена у 81 (81,2%)

Таблица 1
Уровни гликемии и инсулинемии в динамике СГТТ
в группе сравнения (n=60)

Время	Гликемия (ммоль/л)	Инсулинемия (мкЕд/мл)
Натощак	4,17±0,11	7,25±1,08
30 мин	7,10±0,19	48,16±4,90
60 мин	6,33±0,24	44,30±4,40
90 мин	5,56±0,18	33,0±2,88
120 мин	4,67±0,12	24,78±1,32
180 мин	3,97±0,10	7,95±3,89

пациентки. Средние значения АД составили 159,1±0,7/96,7±0,4 мм рт.ст., тогда как в группе сравнения те же значения были равны 133±0,3/82±0,2 мм рт.ст.

Нарушения липидного спектра крови — в частности, гиперхолестеринемия $\geq 6,5$ ммоль/л, выявлены у 26 (25,8%) больных ИБС, тогда как в группе сравнения последняя не была обнаружена. Умеренная гиперхолестеринемия ($> 5,2$ ммоль/л) имела место у 18 (18%) больных ИБС и только у трех (5%) — в группе сравнения.

Что касается концентрации ХС ЛПВП, то величина этого показателя 0,9 ммоль/л обнаружена у 17 (16,8%) пациенток, а гипертриглицеридемия (ГТГ) $> 2,3$ ммоль/л выявлена у 76 (76,7%) больных ИБС, что подтверждает предположение о том, что ГТГ у женщин является независимым предиктором развития инфаркта миокарда.

Нарушения толерантности к глюкозе обнаружены у 8 (8%) женщин, больных ИБС, а сахарный диабет II типа — у трех (5,4%). Обращает на себя внимание и наличие избыточного веса у пациенток, страдающих ИБС, в частности ИМТ > 25 кг/м² обнаружен у 56 (57%) женщин, а более 30 кг/м² — у 23 (23%), тогда как в группе сравнения избыточный вес с ИМТ более 25 кг/м² имел место только у 11 женщин (18,3%).

Полученные нами данные свидетельствуют о наличии у пациенток, страдающих ИБС в молодом и среднем возрасте, выраженных метаболических нарушений. В связи с этим, можно допустить, что в этих возрастных группах женщин весьма значителен вклад кардиоваскулярного метаболического синдрома X в развитие ИБС вообще и острого коронарного синдрома (ОКС) — в частности, однако для этого необходима верификация инсулинорезистентности (ИР).

Стандартом для определения ИР служит эугликемический гиперинсулинемический клэмп [2], как способ прямой оценки чувствительности к инсулину, но сложность метода ограничивает его применение [1].

Для практических целей чаще используют непрямой метод — стандартный глюкозотолерантный тест (СГТТ), который требует многократного определения инсулинемии и гликемии, обеспечивая высокую стоимость метода, поэтому для выявления ИР используют показатели глюкоза/инсулин, т.к. известно, что ИР ярко проявляется после нагрузки глюкозой. С целью оптимизации оценки ИР чаще используют параметры глюкоза/инсулин в двух временных точках: натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой [3].

Для практических целей чаще используют непрямой метод — стандартный глюкозотолерантный тест (СГТТ), который требует многократного определения инсулинемии и гликемии, обеспечивая высокую стоимость метода, поэтому для выявления ИР используют показатели глюкоза/инсулин, т.к. известно, что ИР ярко проявляется после нагрузки глюкозой. С целью оптимизации оценки ИР чаще используют параметры глюкоза/инсулин в двух временных точках: натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой [3].

В группе сравнения уровни гликемии в динамике СГТТ полностью укладываются в нормальные значения (табл.1): базальные составили 4,17±0,11; максимальные постнагрузочные 30-минутные значения — 7,10±0,19 ммоль/л. Средние показатели инсулинемии близки к полученным другими авторами [3].

Сравнение уровней гликемии у больных ИБС с АГ и массой тела и без ИБС в анамнезе на протяжении СГТТ не выявило существенных различий — пиковый уровень приходится на 30-ю минуту. У больных ИБС с АГ и с повышенной массой тела пиковый уровень гликемии сдвинут на 60-ю минуту на фоне увеличения базальных значений гликемии, через 60 и 90 минут после нагрузки. У этих же пациенток гликемия на 120-й минуте выше, чем у женщин с ИМТ менее 25 кг/м² ($p < 0,05$), что представлено в табл. 2.

У больных ИБС с АГ и нормальной массой тела базальные и постнагрузочные показатели инсулинемии через 30, 60 и 90 минут ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$, соответственно) достоверно превышают таковые в группе сравнения, т.е. у этих пациенток выявлен высокий “инсулиновый ответ” с неизменной времен-

Таблица 2
Показатели гликемии (ммоль/л) в процессе СГТТ у больных ИБС по сравнению с группой контроля (M±m)

Время (мин)	Группа сравнения (n=60)	1 группа (n=31)	2 группа (n=13)	3 группа (n=55)	4 группа (n=8)	5 группа (n=3)
Натощак	4,1±0,1	3,9±0,1	4,4±0,2	4,9±0,23	5,8±0,37**	7,9±0,4***
Ч/з 30 мин	7,1±0,2	6,8±0,4	7,3±0,5	6,8±0,4	6,5±0,3	8,4±9,7**
Ч/з 60 мин	6,33±0,3	6,3±0,2	6,5±0,4	8,0±9,7**	8,1±0,6**	11,7±1,2***
Ч/з 90 мин	5,6±0,1	5,9±0,2	5,7±0,4	7,3±0,5*	9,4±9,7**	12,2±1,5***
Ч/з 120 мин	4,7±0,3	5,0±9,7	4,8±0,2	5,6±0,4*	10,7±1,1***	13,8±1,8***
Ч/з 180 мин	3,97±0,1	3,8±0,4	3,6±0,1	3,8±0,2	7,9±9,7***	8,7±0,9***

Примечание: p — достоверность различий показателей по сравнению с группой контроля:

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Таблица 3

Показатели “инсулинового ответа” (мкЕд/мл) в процессе СГТТ у женщин, больных ИБС, и в группе сравнения ($M \pm m$)

Группы	Натощак	Ч/з 30 мин	Ч/з 60 мин	Ч/з 90 мин	Ч/з 120 мин	Ч/з 180 мин	ИГИ
Группа сравнения (n=60)	7,2±1,0	48,2±4,9	44,3±4,4	33,0±2,9	24,8±1,3	7,9±3,8	15,6±3,9
1 группа (n=31)	6,9±1,0	39,3±3,2	34,6±3,1*	28,1±2,4	21,3±1,1	7,7±3,3	13,8±2,9
2 группа (n=13)	20,9±4,8	112,6±13,5**	86,1±15,1**	61,9±7,6**	32,3±6,2*	17,4±3,1**	49,8±17,1***
3 группа (n=55)	10,28±1,2	98,1±18,7**	123,4±19,2***	93,4±20,1***	69,1±16,9***	17,3±3,9**	31,2±8,8**
4 группа (n=8)	19,9±4,1	108,1±19,8**	139,1±21,8***	99,7±23,2***	86,8±23,1***	27,1±10,6***	17,8±4,1*
5 группа (n=3)	21,5±3,2	70,2±11,9**	119,2±15,8***	139,0±11,5***	116,2±17,4**	41,3±7,8***	15,3±1,7

Примечание: p — достоверность различий с группой сравнения (* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$).

ной структурой: его пик, как и у женщин без ИБС в анамнезе, наблюдается на 30-й минуте (табл. 3).

Анализируя содержание иммунореактивного инсулина (ИРИ) в ходе СГТТ у больных ИБС женщин, необходимо отметить выраженную вариабельность показателей. В частности, у больных 2-й группы обращает внимание высокий “инсулиновый ответ” на протяжении первых 90 минут, по сравнению с показателями в группе сравнения ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$) при практически одинаковых уровнях гликемии. Временная “структура” при этом сохраняется: пик “инсулинового ответа” регистрируется на 30-й мин., превышая нормальный уровень почти в 2,5 раза ($p < 0,001$), у больных 3-й группы этот пик приходится на 60-ю минуту.

Уровни глюкозы капиллярной крови натощак, превышающие нормальные ($7,02 \pm 0,17$ ммоль/л), указывали на нарушение углеводного обмена, дифференцировать которые по степени выраженности позволил СГТТ. В группу 4-ю вошли больные с уровнями гликемии натощак свыше 5,5 ммоль/л, но менее 6,1 ммоль/л, в то время как 1-3 постнагрузочные показатели у них превышали 7,8 ммоль/л, не достигая 11 ммоль/л, что позволило диагностировать НТГ.

Аналогично у больных с базальной гипергликемией от 6,1 ммоль/л и выше, не менее одного постнагрузочного показателя превышали 11 ммоль/л. В этих случаях, а также при наличии нескольких уровней постнагрузочной гипергликемии свыше 11 ммоль/л при базальных ниже 6,1 ммоль/л, но выше 5,5 ммоль/л, диагностировали сахарный диабет (группа 5).

С учетом гиперинсулинемии почти на всем протяжении СГТТ у больных 2-5 групп обращает на себя внимание, что ИРИ на 30-й мин в 3-й и 5-й группах мало отличался от соответствующего показателя в группе сравнения, что можно расценить как “сглаженность” ранней фазы “инсулинового ответа”, особенно выраженное у больных сахарным диабетом (5-я группа), и отметить замедленное достижение пикового уровня, смещающегося к 90-й минуте. Влияние НУО при сахарном диабете на “инсулино-

вый ответ” заключается в появлении гиперинсулинемии во второй половине СГТТ.

Индекс глюкоза/инсулин (ИГИ) во 2-й группе превышал таковой в группе сравнения ($p < 0,05$), т.е. для поддержания нормального уровня гликемии больным ИБС, имеющим повышенные цифры АД, но еще нормальную массу тела, требуется большее количество инсулина, вероятно, за счет существования резистентности тканей к инсулину. При сочетании у больных ИБС женщин АГ с ожирением (3-я группа) ИГИ остается высоким, что тоже подтверждает наличие инсулинорезистентности.

С появлением нарушений толерантности к глюкозе (4-я группа) ИГИ имеет тенденцию к снижению, особенно при наличии сахарного диабета (5-я группа); ИГИ также ниже, чем во 2-й и 3-й группах ($p < 0,05$; $p < 0,01$, соответственно) и по своим значениям не отличается от показателей в группе сравнения, что свидетельствует о формировании относительной инсулиновой недостаточности.

Таким образом, признаки “инсулинового ответа”, характерные для СД и проявляющиеся гиперинсулинемией, особенно, во 2-й половине СГТТ, “сглаженностью” ранней фазы “инсулинового ответа”, низким ИГИ, появляются уже у больных ИБС женщин с АГ и с ожирением, но еще без НТГ, что уже может свидетельствовать о наличии у этих больных инсулинорезистентности.

Однако последние данные не дают ответа на вопрос, является ли выявленная гиперинсулинемия следствием гиперфункции β -клеток поджелудочной железы, так как инсулин попадает в периферический кровоток через печень, где часть его деградируется.

Определение С-пептида имеет преимущества в связи с отсутствием деградации в печени, а молярное соотношение С-пептид/инсулин служит показателем функции паренхимы печени. Измерение базального и постнагрузочного показателя С-пептид/инсулин позволяет уточнить причину гиперинсулинемии у обследуемых больных: истинна ли гиперсекреция β -клеток или имеют место нарушения функции печени.

Таблица 4

Базальные инсулин-глюкозные параметры у женщин с артериальной гипертонией, различными индексами массы тела и толерантностью к глюкозе больных ИБС и в группе сравнения ($M \pm m$)

Группы	Гликемия (ммоль/л)	Инсулин (мкЕд/мл)	Глюкоза/инсулин (усл. ед.)
Группа сравнения (n=60)	4,10±0,11	10,98±0,38	7,33±0,56
Больные ИБС с АГ и нормальной массой тела (n=13)	4,76±0,18	15,30±1,44***	5,98±0,54**
Больные ИБС с АГ (ИМТ >25 кг/м ²), n=22	4,53±0,42*	18,12±3,35***	5,96±1,10**
Больные ИБС с АГ (ИМТ > 30 кг/м ²), n=33	4,83±0,12*	17,40±1,22***	5,84±0,77**
Больные ИБС с АГ и НУО (n=11)	8,44±0,63**	18,52±2,09***	7,07±0,90

Примечание: p — достоверность различий показателей с группой сравнения (* — p<0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,001).

Повышение уровней С-пептида через 30 и 60 минут после нагрузки глюкозой у больных АГ с нормальной массой тела (1,29±0,17 и 1,51±0,18 нмоль/л), в отличие от величины этого показателя у женщин группы сравнения (0,70±0,10 и 0,79±0,12; p<0,05), совпадает с выявленной ГИ первой половины СГТТ и подтверждает ее. Исследование соотношений С-пептид/инсулин у этих пациенток изменений не выявило, т.е. полученные данные свидетельствуют о неизменном метаболизме инсулина в печени у больных ИБС с АГ и нормальной массой тела и доказывают истинный характер гиперинсулинемии.

У больных ИБС с АГ с повышенной массой тела и ожирением все уровни инсулинемии достоверно выше, чем в группе сравнения, а показатели на 60-й-120-й минутах превышают соответствующие у пациенток ИБС с АГ и нормальной массой тела и группы сравнения (p<0,001; p<0,01).

Итак, у больных ИБС женщин с АГ и нормальной толерантностью к глюкозе выявлены высокие “инсулиновые ответы”. У лиц с нормальной массой тела гиперинсулинемия (ГИ) отмечается в первую половину СГТТ при неизменной временной структуре. При наличии избытка массы тела пиковый уровень смещается к 60-й минуте, а ГИ более выражена во второй половине СГТТ.

Можно сделать вывод, что ожирение, стимулируя “инсулиновый ответ” наряду с АГ, значительно истощает резервные возможности β-клеток поджелудочной железы, лишает их способности на определенном этапе адекватно реагировать на повышение гликемии, а появление НТГ указывает на начальный срыв компенсаторных возможностей инсулярного аппарата, усугубление этого срыва приводит к развитию сахарного диабета II типа, завершая формирование у больных ИБС женщин в молодом и среднем возрасте развернутой картины кардиоваскулярного метаболического синдрома.

Показатели инсулинемии у больных ИБС с АГ и НТГ почти во всех временных точках СГТТ (на 90-й и 120-й минутах; p<0,05) превышали соответствующие у женщин без нарушений углеводного обмена (табл. 3).

У пациенток с сахарным диабетом II типа отмечено резкое достоверное снижение секреции инсулина в ранней фазе СГТТ и суммарной инсулинемии. Значительно снижен 30-минутный уровень в сравнении со всеми группами, в т.ч. с группой сравнения (p<0,05; p<0,01). 60-минутный показатель инсулина у больных с сахарным диабетом достоверно ниже, чем у больных ИБС с АГ и ИМТ, как с нормальной, так и нарушенной толерантностью к глюкозе (p<0,05). Через 90 минут после нагрузки глюкозой уровни инсулина были несколько снижены (p>0,05) в сравнении с пациентами без НУО. В то же время, различия с больными, имеющими НТГ, достоверны на 90-й минуте СГТТ (p<0,05). Необходимо отметить, что у больных ИБС женщин с сопутствующим сахарным диабетом значительно изменяется временная структура “инсулинового ответа” — максимум сдвигается на 120-ю минуту.

Анализ индекса глюкоза/инсулин в сформированных группах обследованных подтверждает его роль в качестве маркера инсулинорезистентности (табл. 4). Больные ИБС с АГ с нормогликемией значительно отличаются от здоровых по параметрам этого признака, которые сгруппированы в 6 условных единиц, что позволяет принять эти значения за границу инсулинорезистентности и согласуется с мнением Старковой Н.Т. [6].

При анализе индивидуальных значений обнаружено, что у 54,8% больных ИБС женщин с АГ при ИМТ < 25 кг/м² индекс глюкоза/инсулин был < 6 усл.ед. Аналогичные значения индекса выявлены у больных ИБС с АГ и ИМТ > 25 кг/м² в 82,7% случаев.

При НТГ выявляется резкое снижение индекса по отношению к группе сравнения (до 4,56±0,29 усл.ед., p=0,001). При сахарном диабете II типа этот показатель превышает полученные в группе сравнения (14,64±2,48 усл.ед.; p=0,001), что, повидимому, отражает уже существующую инсулиновую недостаточность.

Большое значение имеет выявленный в нашем исследовании “андроидный” тип ожирения у 66 (67%) пациенток моложе 60 лет. Известно, что индекс ОТ/ОБ > 0,85 имеет даже более важное значение для оценки прогноза ИБС у женщин, чем избыточ-

ный вес, так как более тесно связан со смертью от осложнений этого заболевания [4].

Сравнительная оценка корреляционных отношений базальной инсулинемии с антропометрическими параметрами больных женщин с ИБС и АГ и нормальной толерантностью к глюкозе показала, что сила связи инсулинемии с объемом талии (ОТ) ($r=0,61$; $p=0,003$) больше, чем с ИМТ ($r=0,42$; $p<0,05$).

Регрессионный анализ свидетельствует, что влияние инсулина как на ИМТ, так и на ОТ, значительно. Это влияние становится достоверным при уровнях базальной инсулинемии ≤ 13 мкЕд/мл, усиливается при > 15 мкЕд/мл, что рядом авторов принимается за границу гиперинсулинемии [4, 12]. Зависимость базальной инсулинемии от окружности талии при значениях последней свыше 97 см была средней силы ($r = 0,39-0,40$; $p=0,015$).

Полученные данные подчеркивают значение абдоминального ожирения. Суммирование двух повышенных антропометрических характеристик в значительной степени ассоциировано с гиперинсулинемией, при этом ведущая роль принадлежит базальной ГИ (коэффициент множественной регрессии инсулинемии натошак, ИМТ и ОТ составил 0,78).

Отношения параметров инсулинорезистентности с уровнями АД следующие: выявлена сильная корреляционная связь ($r=0,69$; $p=0,001$) между уровнями базальной инсулинемии и АДс. При значениях инсулинемии натошак от 15 мкЕд/мл и выше корреляционные отношения между инсулинемией и АДс усиливаются ($r=0,87$; $p=0,001$). Корреляционные связи АДс с уровнями С-пептида также прямые сильные ($r=0,86$; $p=0,003$).

Взаимосвязь уровней АДд и базальной инсулинемии у больных АГ без ожирения также достаточно сильна ($r=0,62$; $p=0,001$). Ее сила зависит от степени гиперинсулинемии — при инсулинемии натошак выше 15 мкЕд/мл — ($r=0,65$; $p=0,034$), при более 16 мкЕд/мл — ($r=0,70$; $p=0,04$). Полученные данные свидетельствуют о наличии у обследованных женщин ИР, лежащей в основе сформировавшегося у них метаболического синдрома Х.

Определенный вклад в развитие ИБС у женщин молодого и среднего возраста вносят нарушения репродуктивной функции. Менопауза имеет существенное значение для возникновения ИБС только при ее преждевременном наступлении и не играет никакой роли при ее своевременном развитии [7, 9, 10].

Преждевременное наступление менопаузы (спонтанной) отмечено в нашем исследовании у 78 (68,5%) пациенток моложе 60 лет, перенесших ОКС. Среди здоровых раннее наступление менопаузы отмечено лишь в 4% (у 3-х женщин), что полностью совпадает с данными Oliver M.F. [10].

Аменоррея в связи с хирургическим вмешательством (по поводу фибромиомы тела матки или опухоли яичников) имела место у 27 (27%) женщин с ОКС. Рост частоты случаев ИБС с наступлением менопаузы (спонтанной или посткастрационной) большинство авторов связывают с относительной эстрогенной недостаточностью, особенно если таковая возникает в возрасте до 40 лет и ее значение возрастает при сочетании с другими факторами риска (например, с курением). Показано, что у курящих женщин менопауза наступает раньше, чем у некурящих [8].

В нашем исследовании среди женщин, перенесших острый коронарный синдром, 11 (11%) пациенток курили до одной пачки сигарет в день и наступление менопаузы у них отмечено в среднем на 2,5—3 года раньше, чем у некурящих.

Наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям у женщин молодого и среднего возраста отмечена в 44% случаев. Важным является и тот факт, что среди обследованных женщин с ОКС в 82% случаев имеет место сочетание двух и более факторов риска, “накопление” которых способствует развитию коронарных событий уже в молодом возрасте.

Выводы

1. У больных женщин с нормальной массой тела, в молодом возрасте страдающих ИБС, сопровождающейся артериальной гипертонией, имеет место гиперинсулинемия, обусловленная высокой функциональной активностью β -клеток поджелудочной железы, что подтверждается показателями С-пептида на 30-й и 60-й минутах СГТТ.

2. У этих же пациенток обнаружена прямая корреляционная зависимость выраженности инсулинемии от АДс и АДд, еще более выраженной оказалась зависимость АД от уровня С-пептида ($r=0,86$; $p=0,003$).

3. При появлении у больных ИБС женщин других метаболических отклонений в виде ожирения по “андроидному” типу и нарушений толерантности к глюкозе отмечается базальная и остаточная (на 120-й и 180-й минутах СГТТ) гиперинсулинемия.

4. Базальный индекс глюкоза/инсулин ≤ 6 усл.ед. у пациенток с ИБС и АГ и уровнем гликемии $\leq 6,1$ ммоль/л свидетельствует о наличии инсулинорезистентности.

5. Базальная гиперинсулинемия (≥ 13 мкЕд/мл) прямо коррелирует с индексом массы тела и окружностью талии, что тоже подтверждает наличие инсулинорезистентности.

Развитию ИБС у женщин в молодом и среднем возрасте способствует раннее наступление менопаузы (спонтанной и посткастрационной), имеющее место в 68,5% случаев.

Литература

1. Алмазов В.А., Благодонная Я.В., Шляхто ЕВ, Красильникова Е.И. Метаболический синдром СПб: Издательство СПб ГМУ 1999;202 С.
2. Балаболкин М.И. Диабетология М. Медицина 2000; 172 С.
3. Джанашия П.Х., Диденко В.А. Оценка состояния инсулинового обмена у больных артериальной гипертонией, как метод ранней диагностики сопутствующего метаболического синдрома X// Российский кардиологический журнал 1999;5:12-19
4. Мамедов М.Н. Метаболический синдром Лечащий врач 2000:Приложение (июнь):2-145
5. Старкова Н.Т., Хованская Т.П. Дворяшина И.В. Состояние симпатико-адреналовой системы у юношей при ожирении// Проблемы эндокринологии 1998;5:26-30
6. Avignon A., Voegner C, Mariano-Goulart D.. et. al. Assesment of insulin sensitivity from plasma insulin and glucose in the fasting or post oral glucose-load state// Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1999;23:5:512-517
7. Baird D.T. Patterns of sex hormone production in women. — Jn: Coronary heart disease in young women (Ed. M.F. Oliver. Edinburgh; London, New York) 1978;95-99
8. Jick H., Porter J., Morrison A.S. Relation between smoking and age of natural menopause// Lancet 1977;8026:1354-1355
9. Oliver M.F. Ischemic heart disease in young women// Brit. Med. J. 1974;4:2: 253-259
10. Oliver M.F. Clinical characteristics and prognosis of angina and myocardial infarction in young women . - In: Coronary heart disease in young women (Ed.: Oliver M.F. Edinburgh, London, New-York: Ch. Livingstone 1978;221-232
11. Stumvool M., Mitrakou A., Pimenta W. et al. Use of the oral glucose tolerance test to asses insulin release and insulin sensitivity// Diabetes Care 2000;23:295-301
12. Vanhala V.S., Pitkajarvi N.K., Keinanen-Kiukaanneimi S.M. Hyperinsulinemia in hypertensive subjects. Validity of a test for the detection of insulin resistance it clinical practice // J. Hum. Hypertens. 1998;12:7:463-467.

Abstract

There were showed that young and middle-aged women suffering from coronary artery disease (CAD) have metabolic disturbances including hypercholesterolemia in 44,8%, hypo- -cholesterolemia in 16,8%, hypertriglyceridemia in 76,7%, glucose intolerance in 8% and diabetes mellitus in 5,4% of events. There were showed that young and middle-aged women suffering from coronary artery disease (CAD) have metabolic disturbances including hypercholesterolemia in 44,8%, hypo- -cholesterolemia in 16,8%, hypertriglyceridemia in 76,7%, glucose intolerance in 8% and diabetes mellitus in 5,4% of events. 79% of patients have excess of body weight and "androgenous" type of obesity. Hypertensive women with normal body weight have hyperinsulinemia confirmed by C-peptide meanings at 3-min and 60-min intervals of glucose tolerance test. Basal hyperinsulinemia (13 mkU./mL) directly correlated to body mass index and waist circumference that confirmed the presence of insulin resistance in examined women.

Keywords: insulin resistance, glycemia, arterial hypertension, dyslipoproteinemia.

Поступила 16/06-2002

ВОЗРАСТНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ДИНАМИКИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, СОСТОЯНИЯ РЕНИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ И ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ВСЛЕДСТВИЕ ТИРЕОТОКСИКОЗА

Джанашия П.Х., Селиванова Г.Б.

Российский государственный медицинский университет, кафедра терапии ФУВ, Москва

Резюме

Исследование посвящено изучению возрастных различий динамики артериального давления, состояния ренин-альдостероновой системы и липидного спектра крови у лиц с артериальной гипертензией вследствие тиреотоксикоза. Показано, что среди пожилых пациентов преобладают лица с артериальной гипертензией 2 степени, отмечаются более высокие значения индекса времени гипертензии, вариабельности, величины и скорости утреннего повышения систолического АД, пульсового давления, по данным СМАД, что свидетельствует о повышенном риске сердечно-сосудистых осложнений. Концентрации ренина и альдостерона крови находятся в норме и более низки у пожилых. Уровень кортизола крови у молодых и пожилых пациентов с тиреотоксикозом находится в норме и не различается в зависимости от возраста и степени тяжести артериальной гипертензии. Характер различий в липидном спектре крови выражается в более высоких значениях общего холестерина и триглицеридов у пожилых.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, тиреотоксикоз, суточное мониторирование АД, ренин, аль-

Патология щитовидной железы в настоящее время имеет наиболее принципиальное значение, поскольку количество пациентов, обращающихся в последние годы в специализированные учреждения по поводу заболеваний щитовидной железы достаточно велико, причем многие из них имеют сопутствующую артериальную гипертензию, которая опасна последующим развитием сердечно-сосудистых осложнений.

Тиреотоксикоз — одно из самых распространенных эндокринных заболеваний, частота которого составляет 19 на 1000 женщин и 1,6 на 1000 мужчин, а, по данным скрининговых исследований, в возрастной группе 40–60 лет явный тиреотоксикоз отмечается у 4,5 женщин на 1000 населения, у мужчин старше 60 лет ранее не распознанный тиреотоксикоз — у 1,3 из 1000 человек [19]. Вопросы тактики ведения данных больных, коррекции нарушений тиреоидной функции являются достаточно сложными, поскольку проблема тиреотоксикоза является не только эндокринологической, но и, в значительной степени, кардиологической.

Это определяется тем, что тиреотоксикоз часто сопровождается поражением сердечно-сосудистой системы в той или иной степени выраженности, одним из частых проявлений которого является артериальная гипертензия. Franklyn et al. (2001) изучали изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у 405 пациентов с тиреотоксикозом и сравнивали полученные данные с аналогичными показателями в контрольной группе из 405 человек, составленной по парному принципу. В результате было показано, что до лечения у пациентов с тиреотоксикозом определя-

лось статистически значимое более высокое АД ($p < 0,001$) как лежа, так и стоя.

Для тиреотоксикоза характерно повышение систолического АД при нормальном или даже пониженном диастолическом, что приводит к значительному увеличению пульсового давления [2]. Однако при тяжелом течении заболевания, по данным отдельных авторов, определяется артериальная гипертензия с повышением как систолического, так и диастолического АД.

Внедрение в клиническую практику метода суточного мониторирования АД (СМАД) позволило проводить детальный анализ динамики АД, что способствует оптимизации подбора гипотензивной терапии с учетом индивидуальных особенностей суточного профиля. К настоящему времени во многих исследованиях продемонстрировано, что данные, полученные при суточном мониторировании АД, имеют не только важное клиническое, но и большое прогностическое значение, поскольку очень тесно взаимосвязаны со степенью поражения органов-мишеней [12, 14]. Однако, в доступной литературе мы не встретили сообщений, характеризующих суточный профиль артериального давления по данным СМАД у больных с тиреотоксикозом.

Актуальным является вопрос, отражающий активизацию нейро-гуморальных систем при тиреотоксикозе, участвующих в патогенезе артериальной гипертензии и поддержании высокого АД. В отдельных работах показана активизация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при тиреотоксикозе, а также тот факт, что даунрегуляция сосудистых рецепторов

типа I ангиотензина II осуществляется с участием тиреоидных гормонов [9]. Kobori H. et al. в 2001 году сделали сообщение о том, что тиреоидные гормоны стимулируют синтез ренина *in vivo* и *in vitro* [13].

Scheuer D.A. и Bechtold A.G. в 2001 году по результатам проведенных экспериментальных исследований сделали заключение о влиянии глюкокортикоидов на потенцирование центральных эффектов ангиотензина 2, направленных на повышение АД [18]. Tsatsoulis A. et al. в 2000 году продемонстрировали, что у пациентов с тиреотоксикозом секреция кортизола в ответ на стимуляцию АКТГ после супрессии дексаметазоном была более низкой, чем при эутиреозе, что связано с повреждением адренкортикального резерва [21]. Подобные сообщения об истощении адренкортикального резерва при тиреотоксикозе вследствие быстрого разрушения кортизола под влиянием тиреоидных гормонов по результатам клинических наблюдений делались и ранее. Но, несмотря на всю очевидность проблемы поиска механизмов гормональной регуляции артериальной гипертензии при тиреотоксикозе, нет сообщений, характеризующих состояние ренин-альдостероновой системы у лиц с тиреотоксикозом в различных возрастных группах.

О влиянии тиреоидных гормонов на синтез и обмен холестерина и триглицеридов сообщалось еще в 1981 году в работах Abrams J.J. et al. [3, 4]. Изменения липидного спектра крови у больных тиреотоксикозом традиционно характеризовались снижением уровня общего холестерина, бета-липопротеидов и триглицеридов, а также холестерина ЛПНП и аполипопротеинов — В и А1 [6, 11], изменения активности транспортных белков эфиров холестерина плазмы (29), которые восстанавливаются по мере компенсации функции щитовидной железы. О положительной корреляции между плазменным уровнем холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности и уровнем свободного Т4 говорится в недавнем исследовании группы авторов [7]. A. Cachefo et al. в 2001 году сделали сообщение о том, что при гипертиреозе наблюдается повышение триглицеридов за счет повышения концентрации инсулина плазмы и уровня глюкозы крови и снижение уровня плазменного холестерина, связанное с его ускоренным клиренсом [5].

Однако к настоящему времени как в зарубежной, так и отечественной литературе имеется лишь небольшое количество работ, посвященных проблеме артериальной гипертензии при тиреотоксикозе. Имеющиеся к настоящему времени сообщения характеризуют ее лишь как преимущественное повышение систолического АД без детального описания суточного профиля, степени тяжести артериальной гипертензии, состояния ренин-альдостероновой системы, уровня кортизола и липидного спектра крови у больных различного возраста.

Учитывая сказанное выше, целью данного исследования явилось изучение возрастных различий динамики артериального давления, активности ренин-альдостероновой системы и липидного спектра крови у больных артериальной гипертензией вследствие тиреотоксикоза.

Задачами исследования были следующие:

- 1) выявить возрастные различия в степени тяжести артериальной гипертензии вследствие тиреотоксикоза;
- 2) определить возрастные особенности суточной динамики артериального давления по данным СМАД;
- 3) исследовать активность ренин-альдостероновой системы и уровня кортизола при артериальной гипертензии вследствие тиреотоксикоза в зависимости от возраста;
- 4) изучить характер изменений липидного спектра крови в различных возрастных группах.

Материал и методы

Обследовано 55 больных (47 женщин и 8 мужчин в возрасте от 38 до 72-х лет) с тиреотоксикозом средней тяжести вследствие диффузно-токсического зоба (43 больных) и аутоиммунного тиреоидита (12 пациентов), осложнением которых явилось развитие артериальной гипертензии. По данным медицинской документации, у данных больных отсутствовала в анамнезе гипертоническая болезнь и симптоматические гипертензии другого генеза. Длительность тиреотоксикоза, по анамнестическим данным, составила от 6 мес до 1,5 лет.

Группу сравнения составили 50 больных гипертонической болезнью 2 стадии 1 степени (26 пациентов) и 2 степени (24 больных), сопоставимые по возрасту, полу и сопутствующей патологии с пациентами с тиреотоксикозом, у которых при обследовании в стационаре была исключена патология щитовидной железы с нарушением ее функции, а также симптоматический характер артериальной гипертензии иного генеза.

Всем больным при поступлении в стационар на безмедикаментозном фоне (до назначения гипотензивной и тиреостатической терапии) проводилось суточное мониторирование АД для определения степени тяжести артериальной гипертензии и анализа суточного профиля АД с целью дальнейшего подбора антигипертензивной терапии.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось на мониторе "Tonoport IV" немецкой фирмы "Hellige", запись проводилась в автоматическом режиме с интервалом в 15 минут в дневное время суток (6 часов — 22 часа) и с интервалом в 30 минут в ночное (с 22 часов и до 6 часов утра) в течение 24 часов.

Анализировали средние значения САД и ДАД за сутки, день и ночь (Ср.САД сут., Ср.САД день, Ср.САД ночь, Ср.ДАД сут., Ср.ДАД день, Ср.ДАД

ночь) в мм рт. ст. Вариабельность АД рассчитывали как стандартное отклонение от среднего значения за каждый период времени суток для САД и ДАД (В САД сут., В САД день, В САД ночь, В ДАД сут., В ДАД день, В ДАД ночь) в мм рт. ст. Вариабельность АД считалась повышенной, если она превышала нормальные показатели хотя бы за один период времени. За норму принимали: В САД сут. <15,2 мм рт. ст., В САД день <15,5 мм рт. ст., В САД ночь <14,8 мм рт. ст., В ДАД сут. <12,3 мм рт. ст., В ДАД день <13,3 мм рт.ст., В ДАД ночь <11,3 мм рт. ст.

“Нагрузка давлением” оценивалась по индексу времени гипертензии (ИВ) — проценту измерений, превышающих нормальные показатели для каждого времени суток, днем 140/90 мм рт, ст, ночью — 120/80 мм рт.ст.(ИВ САД день, ИВ САД ночь, ИВ ДАД день, ИВ ДАД ночь). За норму принимали ИВ САД день <20%, ИВ САД ночь <10%, ИВ ДАД день <15%, ИВ ДАД ночь <10%.

Выраженность двухфазного ритма АД оценивали по перепаду “день-ночь” или суточному индексу (СИ), который рассчитывали по формулам:

$$\frac{\text{Ср. САД день} - \text{Ср. САД ночь}}{\text{Ср. САД день}} \cdot 100\% \quad \text{для САД;}$$

$$\frac{\text{Ср. ДАД день} - \text{Ср. ДАД ночь}}{\text{Ср. ДАД день}} \cdot 100\% \quad \text{для ДАД}$$

Где Ср. САД день — среднее дневное систолическое АД, Ср. САД ночь — среднее ночное систолическое АД, Ср. ДАД день — среднее дневное диастолическое АД,

Ср. ДАД ночь — среднее ночное диастолическое АД. За норму принимали ночное снижение АД на 10-20% по сравнению с дневными показателями.

Величину утреннего повышения АД определяли в период с 4 до 10 часов утра по разнице между максимальным (САДмакс/ДАДмакс) и минимальным (САДмин/ДАДмин) значениям АД. За норму принимали величину утреннего повышения САД < 56 мм рт. ст., ДАД < 36 мм рт. ст.

Скорость утреннего повышения АД рассчитывали по формулам:

$$\frac{\text{САДмакс} - \text{САДмин (мм рт. ст.)}}{t_{\text{макс}} - t_{\text{мин}}}$$

$$\frac{\text{ДАДмакс} - \text{ДАДмин (мм рт. ст.)}}{t_{\text{макс}} - t_{\text{мин}}}$$

Где $t_{\text{макс}}$ — время САДмакс, $t_{\text{мин}}$ — время САДмин для САД.

Где $t_{\text{макс}}$ — время ДАДмакс, $t_{\text{мин}}$ — время ДАДмин для ДАД.

За норму принимали скорость утреннего повышения САД <10 мм рт. ст./ч, ДАД <6 мм рт. ст./ч. Анализировали также пульсовое давление (ПД) за указанные временные интервалы.

У всех больных исследовали уровень ренина, альдостерона крови в покое; кортизола — утром (7-9 часов) и вечером (16-18 часов) радиоизотопным методом. За норму принимали: ренин крови — 0,2-2,8 нг/мл/час, альдостерон — 8-172 пг/мл, кортизол-утро — 190-750 нм/л, кортизол-вечер — 50-350 нм/л. А также проводили анализ липидного спектра крови с определением общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов. При этом нормой считали: общий холестерин — 2,5-6,2 ммоль/л, триглицериды — 0,5-3,7 ммоль/л, ЛВП — 0,9-1,9 ммоль/л, ЛНП — 1,45-4,7 ммоль/л.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась методом Стьюдента.

По возрастному принципу были сформированы 2 группы больных с тиреотоксикозом: в возрасте от 38 до 55 лет — 24 больных (средний возраст — 45,6±2,3 года) и в возрасте от 56 до 72-х лет — 31 больной (средний возраст — 64,5±3,7 года). Были сформированы также по возрастному принципу контрольные группы из числа пациентов с гипертонической болезнью.

Результаты и обсуждение

При анализе данных суточного мониторирования АД, проведенного на безмедикаментозном фоне при поступлении больных в стационар, по степени тяжести артериальной гипертензии больные распределились следующим образом:

У больных от 38 до 55 лет: АГ 1 степени выявлена у 58,13% (14 больных), АГ 2 степени у 41,66% (10 больных). У больных 56-72 года: АГ 1 степени — 38,7% (12 больных), АГ 2 степени — 61,29% (19 больных) что свидетельствует о более частом наличии у пожилых пациентов артериальной гипертензии более высокой степени тяжести.

Детальный анализ суточного профиля АД с помощью СМАД выявил следующие закономерности (табл. 1).

При АГ 1 степени, как у молодых, так и у пожилых пациентов наблюдалось достоверное увеличение, по сравнению с нормой, индекса времени гипертензии систолического АД днем и ночью, преобладавшие у пожилых (38,12±3,9% и 57,59±3,67%, соответственно, днем, $p < 0,01$) и (38,61±5,64% и 56,54±4,18%, соответственно, ночью, $p < 0,01$). Значения индекса времени гипертензии диастолического АД превышали норму у обеих групп пациентов только ночью, но не имели статистических различий. В работах W. White et al. еще в 1989 году было продемонстрировано, что длительность повышения АД в течение суток является важным фактором поражения органов-мишеней и фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [23]. С учетом этого логично было бы предположить, что в развитии гипертрофии миокарда левого желу-

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей суточного профиля АД у больных артериальной гипертензией вследствие тиреотоксикоза в различных возрастных группах в зависимости от степени тяжести АГ (M±m)

Показатель СМАД	АГ I степени		АГ II степени	
	38-55 лет n=14	56-72 года n=10	38-55 лет n=12	56-72 года n=19
ИВ САД, (%) день	38,12±3,9	57,59±3,67*	55,23±5,65	79,95±5,23**
ночь	38,61±5,64	56,66±4,18*	58,89±5,32	73,5±6,59*
ИВ ДАД, (%) день	14,65±3,94	15,12±2,02	27,03±4,87	47,71±5,45**
ночь	29,92±6,95	33,32±6,87	22,79±5,03	38,22±6,52*
В САД (мм рт.ст.) сут.	13,84±1,06	23,1±1,94*	17,24±1,51	24,72±2,65**
день	13,34±1,85	25,08±3,12*	17,16±1,33	23,05±2,18*
ночь	13,15±1,85	14,73±2,63	15,82±1,88	16,24±2,12
В ДАД(мм рт.ст.) сут.	10,99±0,54	10,52±0,52	12,04±1,68	15,48±0,62
день	10,41±0,56	9,85±0,35	11,67±1,79	14,51±1,47
ночь	11,43±1,67	11,25±2,95	10,38±1,93	13,08±0,57
ПД (мм рт.ст.)сут.	45,42±1,82	54,55±1,8**	58,39±2,92	56,72±4,22
день	45,83±1,85	53,98±2,67*	59,76±1,8	58,46±2,12
ночь	47,88±2,15	54,85±2,01	54,77±4,87	54,72±3,24
ВУП, (мм рт.ст.) САД	42,16±2,66	56,5±3,52*	43,0±4,12	60,75±6,6**
ДАД	30,66±3,72	32,84±0,24*	36,75±4,12	36,0±4,42
СУП, (мм рт.ст.) САД	14,8±3,96	22,84±1,1	17,5±2,1	28,2±1,7**
ДАД	12,63±4,41	14,9±0,53	15,2±3,2	13,4±2,4

Примечания: *p<0,02, **p<0,01.

дочка, выявляемого у лиц с тиреотоксикозом, наряду с другими механизмами [17] свой вклад вносит не только степень, но и длительность повышения АД в течение суток, которая и характеризует индекс времени гипертензии.

Принципиальные различия между пациентами разных возрастов с АГ I степени выявлены в значениях вариабельности систолического АД за сутки и днем (табл. 1), которое в целом по группе у молодых пациентов не отклонялось от нормы (13,84±1,06 мм рт.ст. за сутки и 13,34±1,85 мм рт.ст. — днем). У пожилых значения данного показателя превышали норму и значения у молодых за сутки (23,1±1,94 мм рт.ст.) и днем (25,08±3,12 мм рт.ст.). Достоверных различий по вариабельности диастолического АД не выявлено. Влияние повышенной вариабельности АД на степень органных изменений продемонстрирована в ряде работ, свидетельствующих о связи вариабельности АД с гипертрофией и аномальной геометрией левого желудочка при АГ. Результаты этих и ряда других исследований позволили рассматривать повышенную вариабельность АД как независимый фактор поражения органов-мишеней.

У пожилых пациентов отмечалось также достоверное превышение величины и скорости утреннего повышения, САД по сравнению с нормой и значениями у молодых лиц. ВУП и СУП ДАД у обеих групп больных достоверно не различались. О клиническом значении такого показателя АД, как величина и скорость утреннего повышения, можно судить на основании данных, полученных во Фрамингемском исследовании, которое продемонстрировало, что пик развития

мозговых инсультов, время максимального риска внезапной смерти приходится на ранние утренние часы [20]. На основании полученных нами данных можно сделать заключение, что справедливым это является и по отношению к лицам с тиреотоксикозом и артериальной гипертензией.

Отдельно анализировались показатели суточного индекса для САД и ДАД, отражающие суточный ритм АД (табл. 2). В результате у молодых пациентов с тиреотоксикозом и АГ I степени для САД было выявлено 2 варианта: у 9 (64,28%) пациентов наблюдалось недостаточное снижение САД ночью, в сравнении с дневными значениями — “non-dipper”, и у 5 (35,71%) пациентов наблюдалось превышение значений САД ночью над дневными значениями. Динамика суточного индекса ДАД была несколько иной: у 2-х больных (14,28%) отмечалось достаточное снижение ДАД ночью, в сравнении с дневными значениями — “dipper”, у 8 (57,14%) пациентов суточный профиль ДАД имел форму “non-dipper” и у 4-х (28,57%) средненочные значения ДАД превышали среднедневные. Таким образом, суточный ритм САД был нарушен у всех 14-ти пациентов, а суточный ритм ДАД — у 85,71% больных, при этом САД и ДАД находились в различных категориях у 4-х (28,57%) пациентов в возрасте от 38 до 55 лет.

У 5 пожилых пациентов с тиреотоксикозом и АГ I степени средненочные значения САД превышали среднедневные (при этом профиль ДАД имел форму “non-dipper”) и у 5-и наблюдалось недостаточное снижение САД ночью в сравнении с дневными значениями — “non-dipper”, с достаточным снижением ДАД.

Таблица 2

Варианты суточного индекса САД и ДАД при АГ 1 и 2 степени у лиц с тиреотоксикозом

Суточный индекс	АГ I степени		АГ II степени	
	38-55 лет n=14 (к-во б-х, %)	56-72 года n=10 (к-во б-х, %)	38-55 лет n=12 (к-во б-х, %)	56-72 года n=19 (к-во б-х, %)
САД				
10-22%	-	-	2 (16,66%)	2 (10,52%)
< 10%	9 (64,28%)	5 (50%)	5 (41,66%)	10 (52,63%)
> 22%	5 (35,71%)	5 (50%)	5 (41,66%)	7 (36,84%)
ДАД				
10-22%	2 (14,28%)	5 (50%)	3 (25%)	6 (31,57%)
< 10%	8 (57,14%)	5 (50%)	6 (50%)	13 (68,42%)
> 22%	4 (28,57%)	-	3 (25%)	-

Независимая прогностическая значимость выраженности ночного снижения АД была продемонстрирована в ряде работ на XVI конгрессе Международного общества исследователей гипертонии в Глазго в 1996 году, а также в последних сообщениях [12, 14], где указывается на более высокий риск развития гипертрофии и ремоделирования миокарда левого желудочка, частоты и выраженности микроальбуминурии. В проведенном нами исследовании циркадный ритм АД был нарушен, преимущественно, за счет САД у подавляющего большинства пациентов.

При анализе значений пульсового давления было выявлено преобладание его значений за сутки и днем у больных в возрасте после 55 лет (табл. 1).

Сейчас уже не вызывает сомнений важное клиническое и прогностическое значение пульсового АД [10, 22], которое подтверждено как в крупном Фраммингемском исследовании при 20-летнем наблюдении за 1924 мужчинами и женщинами в возрасте от 50 до 79 лет о влиянии пульсового АД, наряду с другими показателями СМАД, на риск развития ИБС, так и в многочисленных работах последних лет о влиянии пульсового АД на прогноз 25-летней смертности от сердечно-сосудистых причин [15]. Влияние повышенного пульсового АД на риск развития мозгового инсульта в своей работе показал Ohkubo в 2001 году [16].

Анализ показателей суточного профиля АД у пациентов с АГ 2 степени в различных возрастных группах выявил достоверные различия значений индекса времени гипертонии систолического АД днем и ночью с преобладанием этих значений у пожилых пациентов ($79,95 \pm 5,65\%$ — днем и $79,95 \pm 5,23\%$ — ночью, $p < 0,01$) (табл. 1). Необходимо отметить, что значения данного показателя у лиц обеих возрастных групп превышали таковые у лиц молодого и пожилого возраста с АГ 1 степени.

Отличительной особенностью АГ 2 степени от АГ 1 степени у молодых пациентов было отклонение от нормы показателя вариабельности САД за сутки и днем ($17,27 \pm 1,51$ мм рт.ст. и $17,16 \pm 1,33$ мм

рт.ст.), однако, более низкие, чем у пожилых пациентов. Наблюдалось прогрессивное увеличение величины и скорости утреннего повышения САД по сравнению с АГ 1 степени, как у молодых, так и у пожилых пациентов с преобладанием данных значений у пожилых.

Оценка выраженности двухфазного ритма АД (табл. 2) выглядела следующим образом для САД: 5 (41,66%) больных входили в категорию “non-dipper” и у 5-ти (41,66%) наблюдалось превышение средненочных значений САД над среднедневными, только у 2-х (16,66%) больных наблюдалось достаточное снижение САД ночью. Суточный индекс ДАД был в норме у 25%, “non-dipper” — у 60% и с превышением средненочных значений над среднедневными — у 25% пациентов. САД и ДАД находились в различных категориях у 60% лиц с тиреотоксикозом в возрасте от 38 до 55 лет, а суточный ритм в целом был нарушен у всех пациентов.

У пожилых пациентов с тиреотоксикозом и АГ 2 степени достаточное снижение САД ночью было у 10,52% (2 больных), “non-dipper” для САД — у 52,63% (10 больных), с превышением средненочных значений САД над среднедневными — у 36,84% (7 больных). Суточный индекс ДАД был нарушен у 68,42% — “non-dipper”. Таким образом, СИ САД и ДАД находились в разных категориях у 68,42% больных.

Пульсовое давление было повышенным как у молодых, так и у пожилых больных, достоверно не различалось в зависимости от возраста (табл. 1).

Таким образом, сравнительный анализ показателей суточного профиля АД у пациентов различных возрастных групп с различной степенью тяжести артериальной гипертонии у лиц с тиреотоксикозом выявил прогрессирование нарушений показателей суточного профиля АД, в зависимости от степени тяжести артериальной гипертонии, с дальнейшим усугублением при увеличении возраста пациентов по таким показателям СМАД, как индекс времени гипертонии САД, вариабельность САД за сутки и днем, величина и скорость утреннего повышения САД, пульсовое давление, что, с учетом клиничес-

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей суточного профиля АД у больных артериальной гипертензией вследствие тиреотоксикоза и гипертонической болезнью в различных возрастных группах в зависимости от степени тяжести АГ (M±m)

Показатель СМАД	АГ I степени				
	38-55 лет		56-72 года		
	Тиреотоксикоз (n=14)	Гипертоническая болезнь (n=14)	Тиреотоксикоз (n=10)	Гипертоническая болезнь (n=12)	
ИВ САД, (%)	день	38,12±3,9*	27,54±2,8	57,59±5,67	42,0±4,52*
	ночь	38,61±5,64	42,8±3,34	56,66±4,18	50,3±5,1
ИВ ДАД, (%)	день	14,65±3,94	21,06±3,86**	15,12±2,02	41,6±6,6**
	ночь	29,92±6,95	24,62±5,52	33,32±6,87	33,0±3,8
ВСАД (мм рт.ст.) сут.		13,84±1,06	13,68±0,95	23,1±1,94	14,5±1,2**
	день	13,34±1,85	14,28±1,21	25,08±3,12	12,8±1,8**
	ночь	13,15±1,85	11,45±1,88	14,73±2,63	12,1±1,2
ВДАД(мм рт.ст.) сут.		10,99±0,54	11,36±0,98	10,52±0,52	10,6±1,0
	день	10,41±0,56	10,61±0,85	9,85±0,35	9,1±1,3
	ночь	11,43±1,67	8,28±2,0	11,25±2,95	9,0±0,76
ПД (мм рт.ст.) сут.		45,42±1,82	41,27±1,99	54,55±1,8	42,45±2,7**
	день	45,83±1,85	45,98±2,04	53,98±2,67	44,5±2,8**
	ночь	47,88±2,15	44,27±2,77	54,85±2,01	44,0±3,1*
ВУП, (мм рт.ст.) САД		42,16±2,66	42,63±4,64	56,5±3,52	40,0±3,5*
	ДАД	30,66±3,72	31,9±4,48	32,84±0,24	30,0±3,8
СУП, (мм рт.ст.) САД		14,8±3,96	12,3±2,97	22,84±1,1	25,4±1,6
	ДАД	12,63±4,41	12,32±3,84	14,9±0,53	18,1±2,3
	АГ II степени				
	38-55 лет		56-72 года		
	Тиреотоксикоз (n=12)	Гипертоническая болезнь (n=12)	Тиреотоксикоз (n=19)	Гипертоническая болезнь (n=12)	
ИВ САД, (%)	день	55,23±5,65	48,9±4,87	79,95±5,23	76,5±4,7
	ночь	58,89±5,32	72,04±6,02	73,5±6,59	83,2±3,8
ИВ ДАД, (%)	день	27,03±4,87	57,66±5,83**	47,71±5,45	76,5±4,8**
	ночь	22,79±5,03	62,02±6,25**	38,22±6,52	86,0±5,6**
В САД (мм рт.ст.)сут.		17,24±1,51	16,61±1,0	24,72±2,65	17,8±1,2*
	день	17,16±1,33	16,53±1,13	23,05±2,18*	17,0±1,8
	ночь	15,82±1,88	14,47±0,87	16,24±2,12	16,0±1,95
В ДАД(мм рт.ст.) сут.		12,04±1,68	13,55±1,20	15,48±0,62	17,5±1,45
	день	11,67±1,79	12,5±1,44	14,51±1,47	15,4±1,32
	ночь	10,38±1,93	13,46±1,85	13,08±0,57	16,7±1,86
ПД (мм рт.ст.)сут.		58,39±2,92	46,96±1,84**	56,72±4,22	45,0±3,7**
	день	59,76±1,8	47,9±1,83**	58,46±2,12	46,2±2,8**
	ночь	54,77±4,87	45,69±2,65	54,72±3,24	43,5±2,7*
ВУП, (мм рт.ст.) САД		43,0±4,12	54,2±3,2	60,75±6,6	54,2±4,40
	ДАД	36,75±4,12	37,8±5,41	36,0±4,42	38,4±3,96
СУП, (мм рт.ст.) САД		17,5±2,1	17,63±3,2	28,2±1,7	30,0±2,21
	ДАД	15,2±3,2	14,31±2,8	13,4±2,4	25,3±2,45**

Примечание: *p<0,02, **p<0,01.

кой значимости перечисленных показателей, может свидетельствовать о повышенном риске поражения органов мишеней и развития сердечно-сосудистых осложнений.

Представлялось интересным провести сравнительный анализ показателей суточного профиля АД у больных с тиреотоксикозом и гипертонической болезнью 2 стадии со степенью повышения АД, соответствующей 1 степени АГ в соответствующих возраст-

ных группах, результаты которого представлены в табл. 3. Из таблицы видно, что у пациентов в возрасте от 38 до 55 лет с тиреотоксикозом по сравнению с лицами с гипертонической болезнью того же возраста преобладали значения индекса времени гипертензии САД днем, а при гипертонической болезни — ДАД днем. В возрастной категории 56-72 года у лиц с тиреотоксикозом были достоверно выше значения ИВ САД днем, вариабельности САД — за сутки и

днем, а также величины утреннего повышения САД. При гипертонической болезни преобладали значения показателей ИВ ДАД днем.

Суточный ритм АД при гипертонической болезни с АГ 1 степени (14 больных) в возрасте от 38 до 55 лет был представлен следующими вариантами: "dipper" — 50%, "non-dipper" — 28,57% и с превышением средненочных значений АД над среднедневными — у 21,42% больных, то есть был нарушен у 50% больных. В более старшей возрастной группе (12 больных) суточный индекс АД имел следующий вид: "dipper" — 41,66%, "non-dipper" — 33,33% и с превышением средненочных значений АД над среднедневными — 25% пациентов, то есть был нарушен у 58,33% больных.

Пульсовое давление у лиц с ГБ 1 степени было достоверно ниже, по сравнению с больными с тиреотоксикозом, только у пожилых пациентов, у молодых оно достоверно не различалось (табл. 3).

Сравнительный анализ показателей суточного профиля АД у пациентов со 2-й степенью повышения АД с тиреотоксикозом и гипертонической болезнью продемонстрировал следующие особенности. В возрастной группе 38–55 лет при гипертонической болезни преобладали значения индекса времени гипертензии ДАД как днем, так и ночью. У лиц в возрасте от 56 до 72-х лет при тиреотоксикозе преобладали значения вариабельности САД за сутки и днем, а при гипертонической болезни — индекс времени гипертензии ДАД днем и ночью и скорости утреннего повышения ДАД.

Суточный индекс АД у пациентов с гипертонической болезнью в возрасте до 55 лет (12 больных) был представлен следующими вариантами: "dipper" — 33,33%, "non-dipper" — 41,66%, с превышением средненочных значений АД над среднедневными — у 25% больных, то есть был нарушен у 66,66% пациентов. В возрастной категории после 55 лет (12 больных): 66,66% — "non-dipper" и у 33,33% наблюдалось превышение АД ночью над дневными значениями, то есть имело место нарушение суточного ритма АД у всех пациентов. При этом САД и ДАД находились в одинаковых категориях.

Пульсовое АД было достоверно выше при ГБ 2-й степени как у молодых, так и у пожилых пациентов (табл. 3).

Следовательно, у больных с тиреотоксикозом и артериальной гипертензией и гипертонической болезнью наблюдаются различия в динамике следующих показателей СМАД: у лиц с тиреотоксикозом, в сравнении с ГБ, преобладают индекс времени гипертензии САД днем, вариабельность САД за сутки и днем, пульсовое давление суточное, днем и ночью, а при ГБ — индекс времени гипертензии ДАД днем и скорость утреннего повышения ДАД.

В соответствии с поставленными задачами, исследовали уровни ренина и альдостерона крови, которые не различались, в зависимости от степени тяжести артериальной гипертензии, у лиц с тиреотоксикозом и АГ. Проводилось сравнение их концентрации в группах по возрастному принципу, которое показало, что ренин и альдостерон крови, как у молодых, так и у пожилых пациентов, находились в пределах нормы, но были более низкими у пожилых больных (табл. 4). Возможно, данное явление находит объяснение в более низкой активности гуморальных систем у пожилых пациентов и более быстрой их истощаемости на фоне повышенного метаболизма при тиреотоксикозе.

Сравнение ренина и альдостерона крови больных с тиреотоксикозом с больными ГБ выявило более высокое содержание альдостерона у молодых пациентов с ГБ. У пожилых пациентов с ГБ более высоким было содержание как ренина, так и альдостерона, в сравнении с лицами с тиреотоксикозом (табл. 5). Подобные отличия, характерные для лиц с гипертонической болезнью, являются объяснимыми с точки зрения патогенеза гипертонической болезни с активизацией прессорных систем организма, представителями которых являются ренин и альдостерон [1]. А более высокое содержание ренина у пожилых лиц с гипертонической болезнью отражает включение почечного механизма поддержания высокого АД при артериальной гипертензии, вследствие большей длительности заболевания.

Уровень кортизола крови как утром, так и вечером, достоверно не различался у молодых и пожилых пациентов с тиреотоксикозом и не зависел от степени артериальной гипертензии (табл. 4). Достоверные различия выявлены в группе молодых лиц с тиреотоксикозом, где он был ниже ($358,44 \pm 29,5$ нм/л — утром и $163,28 \pm 21,06$ нм/л — вечером), чем у молодых лиц с гипертонической болезнью ($499,33 \pm 40,9$ нм/л — утром и $280,0 \pm 14,04$ нм/л — вечером) (табл. 5). Подоб-

Таблица 4

Сравнительная характеристика уровней ренина, альдостерона, кортизола и показателей липидного спектра крови при артериальной гипертензии вследствие тиреотоксикоза в различных возрастных группах ($M \pm m$)

Показатель	38-55 лет, n=24	56-72 года, n=31
Ренин крови (нг/мл/час)	$0,81 \pm 0,15$	$0,38 \pm 0,09$ **
Альдостерон крови (пг/мл)	$89,05 \pm 8,93$	$51,45 \pm 6,3$ **
Кортизол крови (утро), нм/л	$358,44 \pm 29,5$	$433,28 \pm 41,1$
Кортизол крови (вечер), нм/л	$163,28 \pm 21,06$	$186,86 \pm 26,0$
Общий ХС (ммоль/л)	$4,15 \pm 0,22$	$5,1 \pm 0,33$ *
ЛВП (ммоль/л)	$1,18 \pm 0,11$	$1,1 \pm 0,17$
ЛНП (ммоль/л)	$2,17 \pm 0,36$	$2,86 \pm 0,24$
Триглицериды (ммоль/л)	$1,09 \pm 0,16$	$2,21 \pm 0,26$ **

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,02$.

Таблица 5

Сравнительная характеристика уровней ренина, альдостерона, кортизола и показателей липидного спектра крови при артериальной гипертензии вследствие тиреотоксикоза и гипертонической болезни в различных возрастных группах (M±m)

Показатель	38-55 лет		56-72 года	
	Тиреотоксикоз n=24	Гипертоническая болезнь n=26	Тиреотоксикоз n=31	Гипертоническая болезнь n=24
Ренин крови (нг/мл/час)	0,8±0,25	0,58±0,13	0,38±0,09	0,77±0,29 **
Альдостерон крови, пг/мл	89,05±8,93	129,68±14,88**	51,45±6,3	68,57±5,2 **
Кортизол крови (утро), нм/л	358,44±29,5	499,33±40,9***	433,28±41,1	428,0±38,6
Кортизол крови (вечер), нм/л	163,28±21,06	280,0±14,04***	186,66±26,0	226,0±24,8
Общий ХС (ммоль/л)	4,15±0,22	5,55±0,29*	5,1±0,33	6,24±0,29 **
ЛВП (ммоль/л)	1,18±0,11	1,31±0,12	1,1±0,17	1,3±0,14
ЛНП (ммоль/л)	2,17±0,36	3,43±0,24***	2,86±0,24	4,46±0,31***
Триглицериды (ммоль/л)	1,09±0,16	2,28±1,22***	2,21±0,26	2,57±1,08

Примечание: *p<0,05, **p<0,02, ***p<0,01.

ные различия, возможно, объясняются истощением кортикального резерва, вызванного тиреотоксикозом.

Проводился анализ состояния липидного спектра крови по результатам которого достоверных различий между группами у молодых и пожилых пациентов с тиреотоксикозом, в зависимости от степени АГ, не выявлено (табл. 4).

Статистически достоверными оказались различия между группами пациентов в зависимости от возраста: у пожилых пациентов как с 1-й, так и со 2-й степенью АГ был достоверно выше общий ХС (4,15±0,22 ммоль/л — молодые и 5,1±0,43 ммоль/л — пожилые) и триглицериды (1,09±0,16 ммоль/л — молодые и 2,21±0,26 ммоль/л — пожилые). Концентрации липопротеидов высокой и низкой плотности у молодых и пожилых пациентов достоверно не различались.

Был проведен сравнительный анализ липидных фракций у пациентов с тиреотоксикозом и гипертонической болезнью 2 стадии, 1-й и 2-й степени, в различных возрастных группах (табл. 5), который выявил у молодых пациентов с ГБ 2 стадии более высокие значения общего холестерина (5,55±0,29 ммоль/л), ЛНП (3,43±0,24 ммоль/л) и ТГ (2,28±1,22 ммоль/л), по сравнению с молодыми пациентами с тиреотоксикозом (4,15±0,22 ммоль/л, 2,17±0,36 ммоль/л и 1,09±0,16 ммоль/л, соответственно). У пожилых пациентов с ГБ преобладали значения общего ХС и ЛНП, по сравнению с пожилыми лицами с тиреоток-

сикозом. Данные различия находят объяснения с точки зрения повышенного метаболизма у лиц с тиреотоксикозом.

Выводы

1. Возрастные различия при артериальной гипертензии, вследствие тиреотоксикоза, выражаются в преобладании среди пожилых пациентов большего числа лиц с АГ 2 степени.

2. У пожилых лиц, по данным СМАД, отмечаются более высокие значения индекса времени гипертензии, вариабельности, величины и скорости утреннего повышения САД, пульсового давления, что свидетельствует о повышенном риске сердечно-сосудистых осложнений.

3. Концентрации ренина и альдостерона крови при АГ вследствие тиреотоксикоза находятся в норме и являются более низкими у пожилых лиц.

4. Уровень кортизола крови у молодых и пожилых пациентов с тиреотоксикозом находится в норме и не различается в зависимости от возраста и степени тяжести АГ.

5. Характер различий в липидном спектре крови выражается в более высоких значениях общего холестерина и триглицеридов у пожилых. В сравнении с ГБ 2 стадии, как у молодых, так и у пожилых лиц с тиреотоксикозом, уровни общего холестерина и холестерина ЛНП более низкие.

Литература

- Маколкин В.И. Артериальная гипертензия — фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. // Русский медицинский журнал. — 2002. — Т.10. — №19. — с.862-865.
- Старкова Н.Т. // Клиническая эндокринология. Москва. "Медицина", 1991. с. 511.
- Abrams J.J., Grundy S.M., Ginsberg H. Metabolism of plasma triglycerides in hypothyroidism and hyperthyroidism in man // J. lipid research. 1981. — vol. 22. — p.307-322.
- Abrams J.J., Grundy S.M. Cholesterol metabolism in hypothyroidism and hyperthyroidism in man // J. lipid research. 1981. — vol. 22. — p. 323-338.
- Cachefo A., Boucher Ph., Vidon C. et al. // J. Clin. endocrinol. and metab. — 2001. — Vol.86. — №11. h. 5355-5357.
- de Bruin T.W., van Barlingen H., van Linde-Sibenius M. et al. Lipoprotein (a) and apolipoprotein B plasma concentration in hypothyroid, euthyroid and hyperthyroid subjects // J. clin. Endocrinol. metabol. — 1993. — Vol. 176, -p. 121-126.
- Diekman M.J., Angheliescu N., Ender E. et al. Changes in plasma low-density lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol in hypo- and hyperthyroid patients are related to changes in free thyroxine, not to polymorphism in LDL receptor on cholesterol ester transfer protein genes // J. clin. Endocrinol. metabol. — 2000. — Vol. 85, -p. 1857-1862.

8. Faber J, Wiinberg N., Schifter H. et. al. Hemodynamic changes following treatment of subclinical and overt hyperthyroidism // Eur. J. endocrinol. —2001. —Vol. 145. -Iss.4. №10. —p/391-396.
9. Fukuyama K., Ichiki T., Takeda K. et. al. Downregulation of vascular angiotensin II type I receptor by thyroid hormone // Hypertension. —2003. Vol. 41. p.598.
10. Glynn R.J., Chae C.U., Guralnik J.M. et al. Pulse pressure and mortality in older people // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160. —p. 2765-2772.
11. Hellstrom L., Wahrenberg H., Reynisdottir S. Catecholamine-induced adipocyte lipolysis in human hyperthyroidism // J. clin. Endocrinol. metabol. —1997. — Vol.82. — №1. p. 159-166.
12. Hoshida S., Kario K., Hoshida Y. et. al. Association between non-dipping of nocturnal blood pressure decreased and cardiovascular target organ damaged in strictly selected community-dwelling normotensives // Hypertension. —2003. —Vol. 16. — Iss. 6, № 6, — p. 434-438.
13. Kobori H., Hayashi M., Saruta T. Thyroid hormone stimulates renin gene expression through the thyroid hormone response element // Hypertension. —2001. — Vol. 37. — p.99.
14. Marinakis A.G., Vyssoulis G.P., Mechaelides A.P. et. al. Impact of abnormal blood pressure fall on vascular function // Hypertension. —2003. —Vol. 16. — Iss. 3, № 3, — p. 209-213.
15. Miura K., Dyer A.R., Greenland Ph. et. al. Pulse pressure compared with other blood pressure indexes in the prediction of 25-year cardiovascular and all-cause mortality rates // Hypertension. —2001. —Vol. 38. — p. 232.
16. Ohkubo T., Hozawa A., Imai Y. Prognostic impact of 24-hour mean pressure and pulse pressure on stroke // Circulation. — 2001. —Vol.104. —p.160.
17. Petretta M., Bonaduce D., Spinelli L. et al. Cardiovascular hemodynamics and cardiac autonomic control in patients with subclinical and overt hyperthyroidism// Eur. J. endocrinol. —2001. —Vol 145. — Iss. 6. —p. 691-696/
18. Scheuer D.A., Bechtold A.G. Glucocorticoids potentiate central action of angiotensin to increase arterial pressure // Am. J. physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. —2001. —Vol. 280. — Iss.6. — №6. —p. R1719-R1726.
19. Schaaf L., Pohl T., Schmidt R. et al. Screening for thyroid disorders in a working population // Clin. Investig. —1993. —Vol.71. —p. 126-131.
20. Schillaci G., Verdecchia P., Benemio G. et. al. Blood pressure rise and ischemic stroke // Lancet. —1995. —Vol. 346. —p.1366-7.
21. Tsatsoulis A., Johnson E.O. Kalogera S.H. et. al. The effect of thyrotoxicosis on adrenocortical reserve // Eur. J. endocrinol. —2000. —Vol. 142. -Iss.3. -№. —p.231-235.
22. Van Bortel L.M., Struijker-Boudier H.A., Safar M.E. et. al. Pulse pressure, arterial stiffness and drug treatment of hypertension // Hypertension. —2001. —Vol. 38. — p. 914.
23. White W.B., Schulman P., McCabe E.J. et.al. Average daily blood pressure, not office blood pressure, determines cardiac function in patients with hypertension // Am. J. Med. Ass. —1989. —Vol. 261. — p.873.

Abstract

There was research about the ages differences in blood pressure dynamics, renin-aldosterone system state and lipid profile in patients with arterial hypertension and thyreotoxicosis. It was find, that the old patients have arterial hypertension 2 degree. It was high value of an index time of hypertension, variability, the mornings rise and speed of systolic blood pressure about blood pressure monitoring. These all means a high risk of cardio-vascular complications. The old patients renin and aldosterone concentrations are normal and low. The thyreotoxicosis young and old patients blood cortisol concentration are normal and have not different of arterial hypertension degrees. Its no dependents from patients ages. The difference character of blood lipid specter of old patients cholesterol and triglycerides are high.

Key words: arterial hypertension, thyreotoxicosis, renin-aldosterone system, cortisol, lipid profile.

Поступила 23/09-2003

НЕЙРО-ГУМОРАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЛЕГОЧНОГО СЕРДЦА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ БОЛЕЗНЯХ ЛЕГКИХ

Федорова Т.А., Химочко Т.Г., Ройтман А.П., Альтшуллер Б.Ю., Рыбакова М.К., Устинов А.А., Ибрагимова Г.В., Коротченко Н.В., Чудных С.М., Жидкова Н.В.

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, кафедра терапии ФППО; Российская медицинская академия последилового образования, кафедра ультразвуковой диагностики, кафедра лабораторной диагностики, кафедра медицинской радиологии, ГКБ им. С.П. Боткина, отделение пульмонологии, отделение торакальной хирургии

В последнее десятилетие представления о патогенетических механизмах, ответственных за развитие сердечной недостаточности у больных хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ), претерпели существенные изменения. Исследования с применением ультразвукового метода свидетельствуют о ранних нарушениях, возникающих в миокарде еще до повышения давления в системе легочной артерии [2].

Имеются немногочисленные работы, как экспериментального, так и клинического характера, в которых сообщается о немаловажной роли нейро-гуморальных нарушений и, прежде всего, компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патогенезе сердечно-сосудистых изменений при дыхательной недостаточности у больных ХОБЛ. Большинство авторов сообщают об активации РААС при ХОБЛ [7, 9, 13], в то же время отдельные работы свидетельствуют о нормальных показателях как ренина, так и альдостерона у больных ХОБЛ, в том числе — и при наличии в анамнезе отека легкого, леченного диуретиками [10].

Целью нашей работы явилось изучение активности РААС по уровню ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в различных биологических средах (кровь, мокрота, ткань легкого), альдостерона в сыворотке крови у больных с различной тяжестью ХОБЛ и нарушениями внутрисердечной гемодинамики.

Материал и методы

Обследовано 137 больных ХОБЛ в фазе стихающего обострения (60 мужчин, 77 женщин) в возрасте от 20 до 66 лет (средний возраст — $48,5 \pm 3,4$ лет) с длительностью заболевания от 1 до 35 лет. Из них 22 больных страдали хроническим обструктивным бронхитом, у остальных 115 пациентов имело место сочетание хронического обструктивного бронхита и бронхиальной астмы. В 17% наблюдений отмечалось легкое течение болезни, в 70% — средне-тяжелое и в 13% — тяжелое течение ХОБЛ. У большинства пациентов (70%) выраженность легочной гипертензии соответствовала II стадии (по классификации Н.Р. Палеева, 1986), количество больных с I и III стадией было примерно одинаковым, соответственно, 14 и 16%.

Недостаточность кровообращения, даже у боль-

ных со II и III стадией легочной гипертензии, была выражена незначительно (I и II функциональный класс NYHA) и лишь у 13 человек — умеренно (III функциональный класс). Больные получали стандартную терапию основного заболевания (антибиотики, бронхолитики, отхаркивающие средства, глюкокортикоиды и др.)

Всем больным, помимо клинико-лабораторного, проводили рентгенографическое, фибробронхоскопическое, электрокардиографическое обследование и оценку функции внешнего дыхания.

Для определения концентрации альдостерона в сыворотке крови использовали радиоиммунологический анализ с применением наборов производства фирмы "CIS biointernational" (Франция).

Активность АПФ определяли спектрофотометрическим методом по кинетике гидролиза синтетического хромогенного субстрата фурилакрилоил-фенилаланил-глицил-глицин. Для проведения реакции использовали автоматический биохимический анализатор Cobas Mira. Исследование проводили не ранее, чем через 12 часов после в/в введения глюкокортикоидов короткого действия.

В группу лабораторного контроля включили 19 здоровых добровольцев (9 мужчин и 10 женщин), средний возраст — $30,7 \pm 1,5$ года.

Эхокардиографическое исследование на приборе (AU 5) проводили в одно- и двухмерных режимах, из парастернального, апикального и субкост-

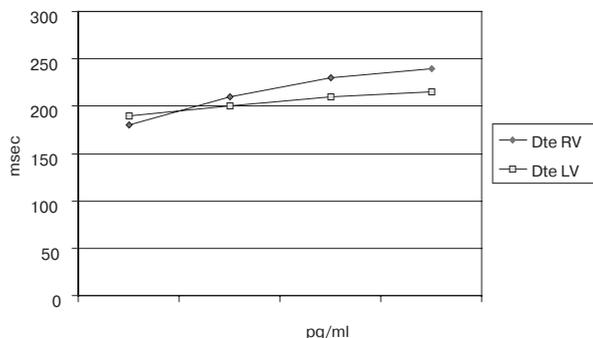


Рис. 1. Корреляция между концентрацией альдостерона сыворотки крови (pg/ml) и временем замедления раннего диастолического наполнения (Dte RV, LV msec) правого и левого желудочков сердца у больных ХОБЛ.

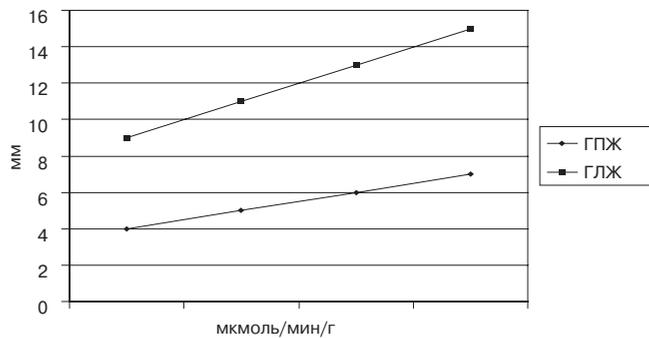


Рис. 2. Корреляция между активностью АПФ индуцированной мокроты и степенью гипертрофии правого и левого желудочков сердца у больных ХОБЛ.

тального доступов. Измеряли систолическое и среднее давление в легочной артерии, толщину стенок и размеры камер, определяли систолическую и диастолическую функции сердца.

Результаты исследования

У обследованных больных ХОБЛ в 37% случаев нами обнаружены признаки гиперальдостеронемии и концентрация альдостерона в плазме составила, в среднем, $204,0 \pm 5,9$ пг/мл ($p < 0,001$). У остальных пациентов показатели концентрации альдостерона сыворотки крови существенно не отличались от группы контроля, составив, в среднем, $115,7 \pm 4,7$ (контроль $112,5 \pm 4,4$) пг/мл. Каких-либо существенных различий между группами больных без гиперальдостеронемии и с ее признаками по клиническим характеристикам (средний возраст, половой состав, продолжительность заболевания, частота обострений, степень обструкции и дыхательной недостаточности, выраженность недостаточности кровообращения) нам обнаружить не удалось.

Содержание электролитов (К и Na) в сыворотке крови у больных ХОБЛ не отличалось от нормальных значений.

Активность АПФ сыворотки крови больных сос-

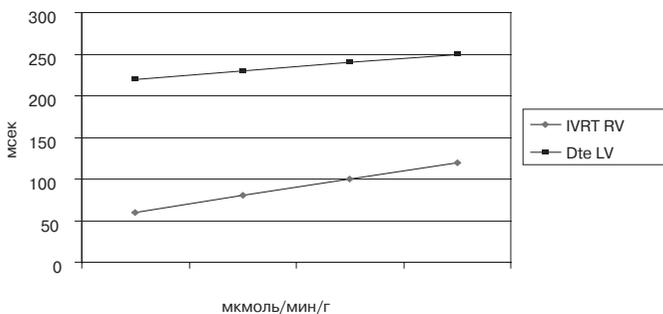


Рис. 3. Корреляция между активностью АПФ индуцированной мокроты и степенью нарушений диастолической функции сердца у больных ХОБЛ. IVRT RV — время изоволюметрического расслабления правого желудочка; Dte LV — время замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка.

тавила, в среднем, $0,45 \pm 0,02$ мкмоль/мин/г и существенно не отличалась от показателей контрольной группы ($0,54 \pm 0,15$ мкмоль/мин/г). В периоде клинической ремиссии отмечалась тенденция к снижению активности фермента.

При исследовании активности РААС у больных, мы учитывали, что по многим показателям состава мокрота, полученная при ингаляции через небулайзер гипертонического раствора хлористого натрия, соответствует составу жидкости, полученной при бронхо-альвеолярном лаваже. Нами было проведено изучение активности АПФ в индуцированной мокроте больных ХОБЛ. Кроме того, определяли уровень АПФ в супернатантах гомогенизатов легочной ткани, полученной у больных ХОБЛ, оперированных в связи со спонтанным пневмотораксом на фоне выраженной эмфиземы. Проведено сопоставление полученных данных в различных средах и в различные периоды болезни.

Результаты нашего исследования позволили отметить, что активность АПФ в индуцированной мокроте при обострении ХОБЛ ($6,9 \pm 1,2$ мкмоль/мин/г) в 6-8 раз превышала соответствующие показатели крови и в значительной мере соответствовала аналогичному показателю легочной ткани ($8,48 \pm 2,9$ мкмоль/мин/г). Активность АПФ, увеличенная в период обострения ХОБЛ, статистически достоверно снижалась в период ремиссии заболевания. При этом более полная клинически и лабораторно выраженная ремиссия заболевания с признаками уменьшения бронхиальной обструкции сопровождалась и более выраженным снижением активности АПФ.

При ультразвуковом исследовании гипертрофия правого желудочка была выявлена у 81% больных ХОБЛ, в 30% случаев она сочеталась с гипертрофией межжелудочковой перегородки и в 9% — с гипертрофией задней стенки левого желудочка. У 18% этих больных отмечались подъемы артериального давления, совпадающие с нарастанием бронхиальной обструкции. Нарушение систолической функции правого и левого желудочков сердца было выявлено в 32 и 30% случаев, соответственно. У 18% пациентов с тяжелой обструкцией и выраженной дыхательной недостаточностью были обнаружены снижение фракции выброса и увеличение камер сердца. У больных с дыхательной недостаточностью и бронхиальной обструкцией средней тяжести отмечалось лишь увеличение фракции выброса на фоне тахикардии. Важно подчеркнуть, что нарушение диастолической функции желудочков сердца выявлялось уже при легком течении заболевания. Выраженность нарушения диастолы обоих желудочков достоверно коррелировала со степенью дыхательной недостаточности, возрастом больных и длительностью легочного анамнеза, а нарушение диас-

толической функции правого желудочка — еще и с уровнем легочной гипертензии.

Сопоставление полученных данных выявило прямую зависимость между концентрацией альдостерона и степенью нарушения диастолической функции обоих желудочков сердца. При этом, связь оказалась более сильной для правого желудочка по показателю времени замедления раннего диастолического наполнения (коэффициент корреляции — $r=0,7$; $p<0,05$), для левого желудочка коэффициент корреляции был равен $0,5$; $p<0,07$ (рис. 1). В нашем исследовании не установлено статистически достоверной зависимости между концентрацией альдостерона и уровнем активности АПФ сыворотки крови, что, вероятно, можно связать с многофакторностью регуляции его синтеза.

Отмечена тесная прямая корреляционная связь между активностью АПФ индуцированной мокроты и степенью гипертрофии правого и левого желудочков сердца. Коэффициенты корреляции составили, соответственно, $r=0,7$ ($p<0,05$) и $r=0,8$ ($p<0,01$) (рис.2). Установлена также прямая зависимость между уровнем активности АПФ индуцированной мокроты и диастолической функцией сердца по показателям времени изоволюметрического расслабления правого желудочка и времени замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка: коэффициенты корреляции составили $0,9$ ($p<0,01$) и $0,8$ ($p<0,02$), соответственно (рис.3). Между активностью АПФ индуцированной мокроты и нарушением соотношения скоростей кровотока в период раннего и позднего диастолического наполнения желудочков сердца нами отмечена тесная обратная зависимость ($r=0,6$, $p<0,01$) — для правого и ($r=-0,8$, $p<0,02$) левого желудочков (рис. 4). Статистически достоверной зависимости между активностью АПФ и показателями систолической функции желудочков сердца места не имела.

Обсуждение

В настоящее время имеются данные о различном вкладе систолической и диастолической дисфункции желудочков сердца в формирование сердечной недостаточности. При этом нарушению диастолического наполнения сердца отводится не меньшая, а может быть, даже большая роль, чем систолическим расстройствам [1]. Поиск путей по предотвращению формирования легочного сердца у больных ХОБЛ диктует необходимость тщательного исследования механизмов его развития, выявления причин, способствующих прогрессированию сердечной недостаточности. Экспериментальные исследования последних лет свидетельствуют о значительной роли нейро-гуморальных факторов, воздействующих на процессы, связанные с ростом клеток, с регуляцией экспрессии генов, увеличением синтеза

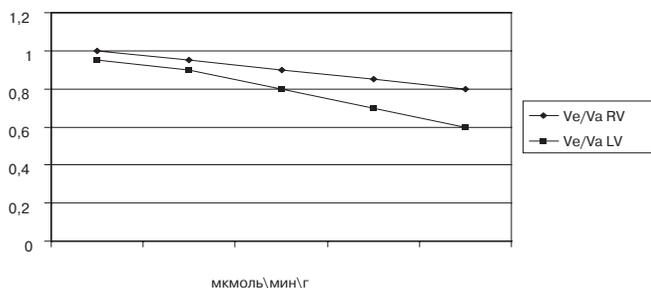


Рис. 4. Корреляция между активностью АПФ индуцированной мокроты и степенью нарушений диастолической функции желудочков сердца у больных ХОБЛ. Ve/Va RV — соотношение скоростей кровотока в период раннего и позднего диастолического наполнения через трикуспидальный клапан; Ve/Va LV — соотношение скоростей кровотока в период раннего и позднего диастолического наполнения через митральный клапан.

протеинов, что составляет основу развития фиброза, гипертрофии миокарда и ремоделирования сердечно-сосудистой системы [5, 6, 12, 14]. Наиболее активно проводятся исследования нейро-гуморальных систем при хронической сердечной недостаточности, связанной с ИБС и кардиопатиями. Работы, посвященные влиянию нейро-гуморального дисбаланса на формирование сердечной недостаточности при легочной патологии, немногочисленны и касаются, прежде всего, экспериментальных исследований. Результаты клинических работ неоднозначны. Так, Carlone S. (1989) обнаружил увеличение концентрации альдостерона в сыворотке крови (в среднем — $286 \pm 12,1$ пг/мл.) у 5 из 15 обследованных больных ХОБЛ с отеками [8]. Мартынюк Т.В. (1998) у больных первичной легочной гипертензией с аналогичной степенью недостаточности кровообращения (I-III ФК) не выявила повышения концентрации альдостерона (в среднем — $143,79 \pm 10,9$ пг/мл, контроль — $144,54 \pm 1,42$ пг/мл) [4]. В нашем исследовании гиперальдостеронемия отмечена в 37% случаев.

Значительный интерес вызывают механизмы влияния альдостерона на процессы ремоделирования сердца. Появились сообщения о стимуляции им синтеза коллагена I-го типа в культуре взрослых фибробластов посредством воздействия на внутриклеточные минерало- кортикоидные рецепторы, при этом точный путь передачи гормонального сигнала пока не установлен. Предполагают, что он взаимодействует с гормоночувствительными элементами ДНК и модулирует транскрипцию специфических белков. Классической мишенью для действия альдостерона является эпителий дистального отдела нефрона, однако аналогичные рецепторы обнаружены в ткани головного мозга, сердце и кровеносных сосудах. Обнаруженная в нашем исследовании прямая связь между повышением концентрации альдостерона и диасто-

лической дисфункцией желудочков сердца обусловлена, возможно, влиянием альдостерона на активность фибробластов, синтез коллагена и формирование периваскулярного/интерстициального фиброза, что изменяет жесткость миокарда и ведет к диастолической дисфункции обоих желудочков [3], по нашим данным — преимущественно правого — у больных ХОБЛ.

В течение последнего десятилетия активно изучаются тканевые (органные) РААС. Сообщается, что у человека тканевой путь образования ангиотензина II играет большую роль в процессах ремоделирования, тогда как циркулирующая РААС обеспечивает, главным образом, краткосрочные эффекты: вазоконстрикцию, реабсорбцию натрия и воды, усиление секреции альдостерона [5, 11].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что уже на ранних этапах формирования хронического легочного сердца у больных ХОБЛ происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и, прежде всего, ее органических

(тканевых) компонентов [7]. В условиях длительного, десятилетиями протекающего заболевания, повторных его обострений, интоксикации, нарастающей гипоксии эти изменения приобретают, по-видимому, распространенный характер и касаются не только пораженного органа, но и других органов и систем. Установленная достоверная прямая зависимость между активностью тканевой АПФ и гипертрофией желудочков сердца, а также их диастолической дисфункцией, свидетельствует о существенной роли важнейших компонентов РААС в процессах ремоделирования сердца у больных ХОБЛ. Результаты проведенной нами работы определяют целесообразность использования у больных ХОБЛ препаратов, способных корригировать развивающиеся нейро-гуморальные нарушения (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты альдостерона) для предупреждения прогрессирования изменений миокарда, развития сердечной недостаточности, улучшения прогноза при данной патологии.

Литература

1. Агеев Ф.Т. // Сердечная недостаточность. - 2000. - №2. — С. 48-50.
2. Иванова И.Л. Ранняя диагностика хронического легочного сердца у больных хроническим обструктивным бронхитом и коррекция выявленных нарушений: Дис....канд.мед.наук. - М., 1998.
3. Мартынов А.И. и др. // Международный медицинский журнал. - 1998. - №2. - С.16-17.
4. Мартынюк Т.В. и др. // Тер. архив. - 1998. - №4. - С.33-36.
5. Рязанов А.С. и др. // Тер. архив. - 2000. - №2. - С.72-77.
6. Терещенко С.Н. и др. // Тер. архив. - 2000. - №4. - С.75-77.
7. Федорова Т.А. и др. // Материалы 10-го Нац. конгресса по болезням органов дыхания. С. Петер., 2000. - С.345.
8. Carlone S. et al. // Am. J. Med. Sci. - 1989. - Vol.298. - P.243-248.
9. Gardiner S.M. et al. // British J. Pharmacology - 1996.-Vol.119. - P.1619-1627.
10. Macnee W. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1994. - Vol.150. - P.1158-1168.
11. Mazzolai L. et al. // J. Hypertens. - 1997. - Vol.30. - P.991.
12. Mihailidon A. et al. // Am. J. Physiol. - 1998. - Vol.274. - P.175-181.
13. Morrell N.W. et al. // Cardiovasc. Res. - 1997. - Vol.34. - P.393-403.
14. Peifley Kimberly A. et al. // A. Biochem. and Biophys. Res. Commun. - 1998. - Vol.242. - P.202-208.

Поступила 10/07-2002

КАРДИОХИРУРГИЯ

ОТДАЛЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ БАЛЛОННОЙ КОРОНАРНОЙ АНГИОПЛАСТИКИ У БОЛЬНЫХ ИБС С ДВУХСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА

Олейник А.О., Довгалецкий П.Я., Шитиков И.В., Титков И.В.
Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии МЗ РФ

Резюме

Целью настоящего исследования явилось изучение отдаленной клинической эффективности БКА у пациентов с двухсосудистым поражением коронарного русла в зависимости от полноты реваскуляризации миокарда. Включено 69 больных ИБС с выполненной исходно клинически успешной двухсосудистой БКА. Под отдаленным клиническим успехом подразумевалось сохранение достигнутого клинического успеха в сроки от 6 до 12 мес. после проведенной БКА. Отдаленная клиническая эффективность двухсосудистой БКА составила 56,5% (39 из 69 пациентов). Процент благоприятных клинических результатов у пациентов с достигнутой полной анатомической реваскуляризацией миокарда составил 55,2% (16 из 29), с неполной функционально-адекватной анатомической реваскуляризацией - 54,8% (17 из 31), с неполной анатомической (БКА симптом-связанной артерии (ССА)) - 66,7% (6 из 9). В подавляющем большинстве случаев причина ухудшения клинического состояния - рестеноз реконструированных сегментов. При имплантации стента отдаленные клинические результаты были несколько лучше независимо от степени достигнутой реваскуляризации. Отдаленные клинические результаты БКА у больных ИБС с двухсосудистым поражением напрямую зависят от количества подверженных ангиопластике артерий. Достижение полной анатомической реваскуляризации снижает клиническую эффективность при годичном наблюдении. Стентирование несколько улучшает клинические результаты двухсосудистой БКА в отдаленном периоде за счет снижения процента рестенозирования. Неполная анатомическая реваскуляризация улучшает клинические результаты БКА при поражении двух коронарных артерий, поэтому при выборе объема оперативного вмешательства целесообразно отдавать предпочтение ангиопластике ССА.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, баллонная коронарная ангиопластика, двухсосудистое поражение коронарного русла.

На сегодняшний день баллонная коронарная ангиопластика (БКА) является признанным методом лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Ее высокая клиническая эффективность и относительная безопасность при однососудистом поражении коронарного русла не вызывает сомнения [4,6]. Однако, нет единого мнения об эффективности БКА в лечении ИБС при многососудистом поражении коронарного русла. Не существует также единого мнения о тактике выполнения БКА при многососудистом поражении коронарного русла. Одни исследовательские группы рекомендуют устранять все стенозирующие поражения коронарного русла, вне зависимости от количества и калибра стенозированных артерий [1,3,7], другие рекомендуют дилатировать только крупные по калибру артерии. Ряд авторов рекомендует дилатировать только одну «симптом-связанную» артерию [5,10,11].

Подразумевая под многососудистым поражением наличие стенотических изменений более, чем в одной из трех магистральных артерий, необходимо отметить, что на долю пациентов с двумя пораженными сосудами приходится значительная часть больных ИБС.

Целью настоящего исследования явилось изучение отдаленной клинической эффективности БКА у пациентов с двухсосудистым поражением коронарного рус-

ла в зависимости от полноты реваскуляризации миокарда.

Материалы и методы

В исследование на проспективной основе было включено 69 больных ИБС, которым была выполнена клинически успешная двухсосудистая БКА. Критериями для включения в исследование явились: возраст не старше 65 лет, наличие стенокардии III – IV ФК с объективно доказанными признаками ишемии миокарда, отсутствие анамнестических указаний на перенесенный крупноочаговый инфаркт миокарда левого желудочка, отсутствие признаков недостаточности кровообращения, наличие до оперативного вмешательства гемодинамически значимых атеросклеротических поражений в системе двух коронарных артерий – передней межжелудочковой, огибающей и правой коронарных артерий.

Всем больным было проведено клиническое обследование, включающее в себя общеклинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови; электрокардиографию (ЭКГ) в состоянии покоя, суточное мониторирование ЭКГ по Holter, электрокардиографическую пробу с дозированной физической нагрузкой, эхокардиографическое исследование. Кроме того, всем больным была выполнена коронарная ангиография по

Таблица 1

Отдаленные клинические результаты БКА у пациентов с двухсосудистым поражением коронарного русла в зависимости от степени реваскуляризации миокарда

Клинические результаты	Степень реваскуляризации миокарда		
	Полная анатомическая реваскуляризация (n=29)	Неполная функционально-адекватная анатомическая реваскуляризация (n=31)	Неполная анатомическая реваскуляризация (БКА ССА) (n=9)
Благоприятный отдаленный клинический результат	16	17	6
Ухудшение клинического состояния	13	14	3

методу М. Judkins [2]. Результаты коронарной ангиографии анализировались качественными и количественными способами [5] двумя опытными специалистами со стажем работы в лаборатории катетеризации сердца не менее 5 лет, независимо друг от друга. Изменения в сосудистом русле анализировались по 11 сегментам, согласно хирургической номенклатуре. Качественный анализ стенозирующих поражений коронарных артерий проводили на основании классификации J.Ambrose [9]. Все повреждения коронарных артерий были подразделены на три типа (А, В, С), согласно классификации АСС/АНА. Симптом-связанная артерия (ССА) определялась на основании совокупных данных инвазивных (коронарография) и неинвазивных (ЭКГ в покое, нагрузочные ЭКГ-пробы, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокардиография) методов обследования.

Через 6-8 дней после коронарной ангиографии всем больным, включенным в исследование, была выполнена БКА с хорошим клинико-ангиографическим результатом. Ангиографическим критерием успешности ангиопластики считали выраженность резидуального стеноза менее 30% диаметра просвета без признаков выраженной диссекции интимы и медиа [8]. Клиническим критерием успешности БКА считали исчезновение признаков ишемии миокарда или уменьшение функционального класса стенокардии не менее, чем на 2 ФК. Под отдаленным клинически эффективным результатом подразумевалось сохранение достигнутого клинического успеха в сроки от 6 до 12 месяцев после проведенной БКА.

Под полной анатомической реваскуляризацией миокарда подразумевали устранение всех стенозов (более 70% диаметра просвета сосуда), локализованных как в крупных и средних, так и в мелких по калибру коронарных артериях. К неполной функционально-адекватной анатомической реваскуляризации относили устранение стенозов (более 70% диаметра просвета) в крупных эпикардиальных сосудах. Под неполной анатомической реваскуляризацией у больных ИБС с двухсосудистым поражением коронарного русла подразумевали БКА симптом-связанной артерии.

Ангиографическая характеристика: среди дилатированных поражений (АСС/АНА, 1992) сужений типа А было 17(47,2%), типа В – 16(44,4%), типа С – 3(8,4%).

Средняя выраженность дилатированных поражений – 77,8(17,9 %). Средняя длина дилатированных поражений – 14,3±9,2 мм. Референтный диаметр дилатированных поражений составил: 2,5 мм – 2,7% случаев, 2,5 мм – 5,4%, 2,6-2,9 – 37,8%, 3,0 мм – 32,4%, 3,1-3,4 мм – 18,9%, 3,5 мм – 2,7%.

Результаты и обсуждение

В целом, благоприятные клинические результаты БКА у пациентов с поражением двух коронарных артерий в отдаленные сроки отмечены у 39 из 69 пациентов. Процент благоприятных отдаленных клинических результатов у пациентов с достигнутой полной анатомической реваскуляризацией составил 55,2%(16 из 29), при неполной функционально-адекватной анатомической реваскуляризации миокарда – 54,8% (17 из 31), соответственно при неполной анатомической – 66,7% (6 из 9) (табл. 1).

Таким образом, как видно из таблицы, достоверных различий по отдаленным клиническим результатам, в зависимости от достигнутой в ходе БКА степени реваскуляризации миокарда не выявлено. В то же время, можно отметить тенденцию к более благоприятному отдаленному клиническому результату у пациентов с проведенной БКА ССА.

Мы оценили зависимость отдаленных клинических результатов БКА у больных ИБС с двухсосудистым поражением коронарных артерий от достижения той или иной степени анатомической реваскуляризации, а также от наличия имплантированных в ходе операции стентов.

Из 29 больных, у которых в ходе операции была достигнута полная анатомическая реваскуляризация, 9-ти стенты имплантированы не были, у 13 стент был имплантирован в одну из стенозированных коронарных артерий, 5 больным имплантация стента произведена в обе пораженные артерии, а у 2 – стентированию подверглись все пораженные сегменты коронарных артерий, включая боковые ветви (табл. 2).

Как видно из представленной таблицы, в среднем у половины пациентов с достигнутой полной анатомической реваскуляризацией отмечено ухудшение клинического состояния в отдаленные сроки. Достоверных различий в зависимости от наличия или отсутствия, а также от количества имплантированных стентов не вы-

Таблица 2
Отдаленные клинические результаты двухсосудистой БКА у больных ИБС с достигнутой полной анатомической реваскуляризацией в зависимости от наличия или отсутствия имплантированных стентов

Пациенты с полной анатомической реваскуляризацией (n=29)	Клинические результаты	
	Благоприятный отдаленный клинический результат	Ухудшение клинического состояния
Без имплантированного стента (n=9)	5	4
Со стентом в одной из магистральных артерий (n=13)	7	6
Со стентом в двух артериях (n=7)	4	3

Таблица 3
Причины ухудшений клинического состояния у больных ИБС с двухсосудистым поражением в отдаленные сроки после выполнения исходно клинически эффективной полной анатомической БКА

Пациенты с ухудшением клинического состояния (n=13)	Причины, вызвавшие ухудшение клинического состояния	
	Рестенозирование	Прогрессия коронарного атеросклероза
Без имплантированного стента	4	0
Со стентом в одной из 5 магистральных артерий	1	
В двух артериях	3	0

явлено, в то же время отмечена тенденция к более благоприятному клиническому эффекту при стентировании реконструированных сегментов.

В следующей таблице представлен анализ причин ухудшения клинического состояния пациентов с достигнутой полной анатомической реваскуляризацией.

По полученным нами данным, лишь у одного пациента ухудшение клинического состояния вызвано прогрессированием атеросклероза, у остальных причина — рестенозирование реконструированных сегментов коронарных артерий. При этом, при стентировании обеих стенозированных коронарных артерий рестенозирование наблюдалось значительно реже и, соответственно, в меньшем проценте случаев возникала необходимость в повторных оперативных вмешательствах.

Неполная функционально адекватная анатомическая реваскуляризация была достигнута при выполнении БКА у 31 пациента. Из них 17 больным стентировали один из пораженных магистральных сосудов, у 4-х стентированию подверглись обе пораженные коронарные артерии. При этом стентирование не проводилось у 10 больных (табл. 4).

Таблица 4
Клинические результаты двухсосудистой БКА у больных ИБС с достигнутой неполной функционально-адекватной анатомической реваскуляризацией в зависимости от наличия или отсутствия, а также от количества имплантированных стентов

Пациенты с неполной функционально-адекватной анатомической реваскуляризацией (n=31)	Клиническая эффективность	
	Благоприятный отдаленный клинический результат	Ухудшение клинического состояния
Без имплантированного стента (n=10)	5	5
Со стентом в одной из магистральных артерий (n=17)	9	8
Со стентом в двух	3	1

Таблица 5
Причины ухудшений клинического состояния у больных ИБС с двухсосудистым поражением в отдаленные сроки после исходно клинически эффективной неполной функционально-адекватной анатомической БКА

Пациенты с ухудшением клинического состояния (n=14)	Причины, вызвавшие ухудшение клинического состояния	
	Рестенозирование	Прогрессия коронарного атеросклероза
Без имплантированного стента	5	0
Со стентом в одной из магистральных артерий	7	1
Со стентом в двух артериях	1	0

Благоприятный отдаленный клинический результат чаще наблюдался у пациентов с двумя стентированными артериями (75%). У остальных больных сохранение достигнутого клинического эффекта наблюдалось лишь в половине случаев. Стентирование пораженных клинических результатов увеличивало процент клинически успешной БКА у этих больных в отдаленном периоде, что подтверждает данные литературы [7].

В табл. 5 представлены причины ухудшения клинического состояния в отдаленные сроки у пациентов с неполной функционально-адекватной анатомической реваскуляризацией миокарда.

Как видно из таблицы, у большинства пациентов с неполной функционально-адекватной анатомической реваскуляризацией миокарда причиной ухудшения клинического состояния также явилось рестенозирование реконструированных сегментов, чего возможно избежать при имплантации стента.

Из 9 больных ИБС с 2-х сосудистым поражением коронарных артерий, у которых в ходе проведения операции была достигнута неполная анатомическая реваскуляризация (выполнена БКА симптом-связанной ар-

тери) – у 4 стенты имплантированы не были, а у 5 был имплантирован стент.

Таким образом, сохранение благоприятного отдаленного клинического результата наблюдалось, в зависимости от наличия или отсутствия имплантированного стента, соответственно в 75% и 60% случаев. Сравнительные результаты отдаленной клинической эффективности, в зависимости от степени достигнутой анатомической реваскуляризации, можно отметить более благоприятный отдаленный клинический результат у пациентов с проведенной БКА симптом-связанной артерии. При этом, в большинстве случаев, причиной ухудшения клинического состояния явилось рестенозирование реконструированной артерии.

При стентировании БКА ССА отмечена та же тенденция к более благоприятным отдаленным клиническим результатам за счет снижения процента рестенозов.

Литература

1. Лупанов В.П., Мазаев В.П. Сопоставление данных велоэргометрической пробы и коронарографии у больных ишемической болезнью сердца//Кардиология. 1978. N 10. С. 42-48.
2. Charles Fisch, M.D., FACC (chairman task force members), Thomas J. Ryan, M.D., FACC (chairman subcommittee members). ACC/AHA Task Force Guidelines for PTCA// Circulation. 1988. V. 78 P.486-502.
3. Deligonul U., Vandormael M.G., Kern M.G. et al. Coronary angioplasty: A Therapeutic Option for Symptomatic Patients With Two and Three Vessel Coronary Disease// J. Am. Coll. Cardiol. 1988. 12. P. 48-48.
4. Gruentzig A.R., Myler R.K., Hanna E.S., Turina M.I. Coronary transluminal angioplasty// Circulation. 1977. V. III-84: [Suppl III]. P. 55-56.
5. Lawrie G.M., Morris G.C., Silvers A. et al. The influence of Residual Disease After Coronary Bypass on the 5-Year Survival Rate of 1274 Men With Coronary Artery Disease// Circulation. 1982. 66. P. 717-723.
6. Manyari D.E., Knudtson M., Kloiber R., Roth D. Sequential thallium-201 myocardial perfusion studies after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: Delayed resolution of exercise-induced scintigraphic abnormalities// J. Am. Heart. 1989. 117. P. 991-996.
7. Rupprecht H.J., Brennecke R., Kottmeyer M., Bernard G. et al. Short and long-term outcome after PTCA in patients with stable and unstable angina// J. Eur. Heart. 1990/ 11. P. 964-973.
8. Scholl J.M., Chaitman B.R., David P.R., Dupras G. et al. Exercise electrocardiography and myocardial scintigraphy in the serial evaluation of the results of percutaneous transluminal coronary angioplasty// Circulation. 1982. 66. P. 380-390.
9. Thomas E.S., Most A.S., Williams D.O. Objective Assessment of Coronary Angioplasty for Multivessel Disease: Results of Exercise Stress Testing// J. Am. Coll. Cardiol. 1988. 11. P. 217-222.
10. Uebis R., Schmitz H.J., Vom Dahl J., Blome R., Von Essen R. et al. Single versus multiple balloon inflations in coronary angioplasty: Late angiographic results and recurrence (abstr)// J. Am. Coll. Cardiol. 1989. 13. P. 58A.
11. Uebis R., Von Essen R., Vom Dahl J., Schmitz H.J. et al. Recurrence rate after PTCA in relationship to the initial length of coronary artery narrowing (abstr)// J. Am. Coll. Cardiol. 1986. 7. P. 62A.

Abstract

The aim of the study - to observe distant clinical effectiveness of balloon coronary angioplasty (BCA) in patients with double-vascular affection of bloodstream depending on completeness of myocardial revascularization. 69 patients with ischemic heart disease and with initially clinically successful performed double-vascular affection of bloodstream were included in the study. Preservation of achieved clinical success in time from 6 to 12 months after performed BCA as initial clinical success was kept in mind. Distant clinical effectiveness of BCA averaged 56,6% (39 of 69 patients). The percentage of favourable clinical results in patients with achieved complete anatomical myocardial revascularization averaged 55,2% (16 from 29 patients), with incomplete adequate functional anatomical revascularization averaged 54,8% (17 from 31 patients), with incomplete anatomical revascularization (BCA of symptom connected artery (SCA)) averaged 66,7% (6 from 9 patients). In overwhelming majority of cases restenosis of reconstruction segments was the reason of clinical condition impairment. During the stent implantation distant clinical results were slightly better independently of extent of achieved revascularization. Distant clinical results of BCA in patients with double-vascular affection of bloodstream straight depend on quantity of arteries subjected to angioplasty. Under one year observation the achievement of complete anatomical revascularization reduce the clinical effectiveness. In distant period stent implantation slightly improves clinical results of double-vascular BCA due to reduction of percentage of restenosis. Incomplete anatomical revascularization improve clinical results of BCA at impairment of two coronary arteries, therefore during selection of surgical intervention capacity is more advisable to prefer BCA.

Keywords: ischemic heart disease, balloon coronary angioplasty, double-vascular affection of bloodstream

Поступила 18/12-2002

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КЛЕТОК КРОВИ И ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ЭНАЛАПРИЛА МАЛЕАТОМ

Моисеева О.М., Беркович О.А., Виллевалде С.В., Лясникова Е.А., Емельянов И.В.
 Научно-исследовательский институт кардиологии им. В.А. Алмазова МЗ России, Санкт-Петербург

Резюме

В работе изучалось влияние терапии ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) эналаприла малеатом (“Энам®”) на функциональную активность клеток крови и вазомоторную функцию эндотелия у больных гипертонической болезнью (ГБ).

Обследован 21 больной с ГБ II стадии и 17 практически здоровых лиц (все мужчины). Оценивались результаты ультразвукового исследования сердца, лучевой и сонных артерий, спонтанная агрегация эритроцитов и тромбоцитов, деформируемость эритроцитов, активность лейкоцитов. Повторное обследование больных ГБ выполнено через 12 недель терапии эналаприла малеатом в дозе 10–40 мг/сут. Обнаружено повышение спонтанной агрегации эритроцитов и тромбоцитов, “жесткости” эритроцитов, функциональной активности лейкоцитов у больных ГБ. Антигипертензивный эффект на фоне терапии эналаприла малеатом наблюдался у 15 больных (71%). Улучшение реологических свойств крови и снижение активности лейкоцитов сопровождалось увеличением объемной скорости кровотока в лучевой артерии при отсутствии изменений эндотелий-зависимой вазодилатации. Длительная терапия эналаприла малеатом сопровождалась улучшением реологических свойств крови, снижением функциональной активности лейкоцитов и увеличением объемной скорости кровотока в лучевой артерии. Положительная динамика функционального состояния клеток крови не зависела от выраженности антигипертензивного эффекта препарата.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, реология крови, активация лейкоцитов, эндотелиальная дисфункция, эналаприл.

Новая волна интереса к реологическим исследованиям связана с возможным участием эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов в ремоделировании сердца и сосудов при гипертонической болезни (ГБ). Поэтому при выборе антигипертензивной терапии необходимо учитывать влияние лекарственного препарата на функциональное состояние клеток крови. Особый интерес в этом плане вызывают ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), обладающие отчетливым антигипертензивным эффектом и влиянием на обратное развитие ремоделирования сердца и сосудов [1]. Однако данные об изменении реологических свойств крови на фоне длительной терапии различными иАПФ при достижении хорошего антигипертензивного эффекта противоречивы [2, 3].

Цель настоящей работы — изучить влияние терапии иАПФ — эналаприла малеатом (“Энам”, Д-р Редди’с Лабораторис ЛТД, Индия) на функциональную активность клеток крови и вазомоторную функцию эндотелия у больных ГБ.

Материал и методы

В открытое, проспективное, неконтролируемое исследование был включен 21 мужчина с ГБ II ста-

дии в возрасте от 30 до 58 лет (средний возраст — $46,4 \pm 1,6$ года) с длительностью заболевания $11,5 \pm 8,3$ года и индексом массы тела (ИМТ) $27,5 \pm 0,8$ кг/м². Среди обследованных 44% — курящие. Исходно среднее по группе клиническое систолическое АД (САДкл) составило $151,1 \pm 2,3$ мм рт.ст., клиническое диастолическое АД (ДАДкл) — $99,3 \pm 1,8$ мм рт.ст. АДкл определялось как среднее трех измерений АД ртутным сфигмоманометром по методу Короткова, в положении сидя, после 5-минутного отдыха. У обследованных больных индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и толщина комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий составили $129,8 \pm 6,2$ г/м² и $0,82 \pm 0,04$ мм, соответственно. Пациенты не имели сопутствующей патологии, потенциально влияющей на функциональную активность клеток крови.

В качестве контрольной группы для определения функционального состояния клеток крови и эндотелия обследованы 17 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и ИМТ с основной группой (средний возраст — $47,2 \pm 1,5$ года; ИМТ — $25,9 \pm 0,7$ кг/м²).

Суточное мониторирование АД (СМАД) осуществляли автоматической системой “SpaceLabs

Таблица 1
Реологические показатели крови и маркеры функциональной активности лейкоцитов

Показатели	Больные ГБ II ст. (n = 21)	Контрольная группа (n = 17)
Коэффициент деформируемости эритроцитов	0,720 ± 0,008***	0,636 ± 0,011
Агрегация эритроцитов, %	77,7 ± 0,8***	68,1 ± 1,6
Агрегация тромбоцитов, %	16,4 ± 0,1***	2,2 ± 0,9
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	7,3 ± 0,3***	5,6 ± 0,3
CD3 ⁺ , %	68,4 ± 1,9	72,9 ± 2,8
CD69 ⁺ , %	10,6 ± 1,3	5,5 ± 1,8
CD25 ⁺ , %	20,6 ± 1,7	21,7 ± 1,2
CD3 ⁺ DR ⁺ , %	4,9 ± 0,8	4,7 ± 0,5
CD11b ⁺ на лимфоцитах, %	30,9 ± 1,3***	21,1 ± 1,3
CD11b ⁺ на моноцитах, %	92,1 ± 1,6***	80,8 ± 3,8
Vcl-2 ⁺ , %	24,0 ± 1,7**	10,6 ± 1,7
CD95 ⁺ , %	51,4 ± 1,6**	42,2 ± 1,8
Адгезия нейтрофилов к эндотелию	16,1 ± 0,8***	10,6 ± 1,7

Примечание: достоверность различий оценивалась по методу Манна-Уитни:

* – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001.

90207”, США, с интервалами между измерениями: днем-15мин, ночью-30мин. Для эхокардиографического (ЭхоКГ) обследования использовали аппарат VINGMED, System Five (GE, США), стандартный протокол с расчетом ИММЛЖ по формуле Devereux. Исследование эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) лучевой артерии проводили в пробе с реактивной гиперемией с использованием ультразвука высокого разрешения с применением 8 МГц линейного датчика (VINGMED, System Five, США) [4].

Спонтанная агрегация эритроцитов оценивалась по методу Ашкинази И.Я. 1977г. [5], деформируемость эритроцитов — с помощью пробы на упаковку [6], расчетный коэффициент деформируемости отражал степень “жесткости” клеток. Спонтанная

Таблица 2
Динамика уровня АД на фоне терапии эналаприла малеатом

Показатели	До терапии эналаприлом	На фоне терапии эналаприлом (через 12 недель)
САДкл, мм рт.ст.	151,1 ± 2,3	133,8 ± 2,9***
ДАДкл, мм рт.ст.	99,3 ± 1,8	88,6 ± 2,1**
САД, среднеедневное, мм рт.ст.	147,1 ± 2,9	134,8 ± 3,3***
ДАД, среднеедневное, мм рт.ст.	92,8 ± 2,3	89,2 ± 2,9**
САД, средненочное, мм рт.ст.	129,8 ± 2,5	116,5 ± 4,0**
ДАД, средненочное, мм рт.ст.	79,7 ± 2,8	74,7 ± 3,3

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

агрегация тромбоцитов определялась по методу Wu et Hoak [7].

Количество лейкоцитов и гематокрит измеряли в пробах цельной венозной крови с помощью автоматического анализатора Sysmex, КХ-21 (Kobe, Япония). Фракции мононуклеарных лейкоцитов и нейтрофилов получали из богатой лейкоцитами плазмы методом дифференциального центрифугирования в градиенте плотности 1,077 (Histopaque, Sigma, США). Адгезивные свойства нейтрофилов исследовали с помощью эндотелиальной клеточной линии человека ECV304, полученной из Российской коллекции культур клеток позвоночных Института цитологии РАН [8]. После окраски препаратов по Майн-Грюнвальд-Романовскому, подсчитывалось среднее число нейтрофилов на 1мм монослойной культуры эндотелия в 10 полях зрения. Количество лимфоцитов, экспрессирующих антиапоптотический белок Bcl-2, оценивали методом непрямой иммуногистохимии с помощью моноклональных антител 1A4 и системы визуализации LSAB2 (DAKO, Дания). Панель моноклональных антител использовалась для изучения числа Т-лимфоцитов (CD3⁺), экспрессии ранних (CD69⁺) и поздних (CD25⁺, HLA DR⁺) маркеров активации лимфоцитов, интегриновых рецепторов на лимфоцитах и моноцитах (CD11b⁺) (CalTag, США), а также Fas-рецепторов (CD95⁺/APO-1) (DAKO, Дания) в цельной гепаринизированной крови методом проточной цитометрии (Becton Dickinson FACScan).

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica for Windows ver 6.0. Корреляционные связи между парами количественных переменных оценивали, используя непараметрический ранговый коэффициент Спирмена. Для оценки динамики показателей на фоне лечения использовался парный непараметрический метод анализа по Вилкоксоу. Различия считались достоверными при p < 0,05. Результаты представлены в виде M ± m.

Через 14 дней после отмены предшествующей антигипертензивной терапии назначался эналаприла Малеат (“Энам”) в дозе 10 мг/сут. Титрование дозы препарата (до 20-40 мг/сут) проводилось через 2-4 недели от начала терапии в зависимости от антигипертензивного эффекта и переносимости. Длительность терапии составила 12 недель, после чего больные были обследованы повторно.

За критерий эффективности терапии по АДкл принимали снижение ДАД на 10 мм рт.ст. от исходного, а целевой уровень ДАД — ниже 90 мм рт.ст.; по данным СМАД — снижение среднесуточного ДАД на 5 мм рт.ст. и более от исходного, а целевой уровень АД — 140/90 мм рт.ст. в дневное и 125/75 мм рт.ст. в ночное время.

Результаты

В группе больных ГБ, по сравнению с контрольной группой, выявлено снижение деформируемости эритроцитов, а также увеличение агрегации эритроцитов и тромбоцитов (табл. 1). Установлена прямая зависимость между среднедневными САД, ДАД и показателями агрегации тромбоцитов при ГБ ($r = 0,444$; $p = 0,02$ и $r = 0,497$; $p = 0,008$, соответственно), тогда как в контрольной группе подобной связи не обнаружено. Увеличение агрегации тромбоцитов у больных ГБ сопровождалось снижением ЭЗВД лучевой артерии ($r = -0,478$; $p = 0,007$). Однако достоверных различий в ЭЗВД ($12,9 \pm 0,8\%$ и $14,4 \pm 0,6\%$, соответственно), степени прироста кровотока ($126,7 \pm 17,0\%$ и $111,1 \pm 10,9\%$, соответственно) в лучевой артерии после 5-минутной ишемии в основной и контрольной группах не получено.

В группе больных ГБ зафиксировано увеличение количества лейкоцитов в периферической крови, адгезивные способности нейтрофилов, экспрессии бМ-субъединицы интегринового рецептора Мас-1 (CD11b⁺) на лимфоцитах и моноцитах, антиапоптотического белка Vcl-2 и Fas-рецепторов на лимфоцитах. Эти данные свидетельствуют о повышении функциональной активности лейкоцитов при ГБ. Активация лейкоцитов ассоциирована с увеличением продукции провоспалительных цито- и хемокинов, участвующих в ремоделировании сосудистой стенки и миокарда [9]. Степень адгезии нейтрофилов, экспрессия Vcl-2 в лимфоцитах были связаны с уровнем САДкл ($r = 0,568$; $p = 0,001$ и $r = 0,492$; $p = 0,001$). Существует параллелизм между степенью агрегации тромбоцитов и количеством CD11b⁺-позитивных лимфоцитов и моноцитов ($r = 0,485$; $p = 0,04$).

Антигипертензивный эффект на фоне терапии эналаприлом по АДкл наблюдался у 15 больных (71%), нормализация САДкл — у 52%, ДАДкл — у 48%. В целом, по группе, САДкл снизилось на 10,4%, ДАДкл — на 10,0% (табл. 2). По данным СМАД нормализация АД произошла у 57% больных, среди которых 60% составили пациенты с ГБ I степени и 40% — с ГБ II степени. Переносимость эналаприла малеата у большинства больных была хорошей, за исключением 1 (5%) пациента, появление кашля у которого потребовало отмены препарата.

Антигипертензивное действие эналаприла сопровождалось уменьшением спонтанной агрегации эритроцитов ($p < 0,05$) и тромбоцитов ($p < 0,001$) без изменений деформационных свойств эритроцитов (табл. 3). На фоне терапии эналаприла малеатом выявлено снижение адгезии нейтрофилов к эндотелию ($p < 0,0001$), количества лейкоцитов, экспрессирующих адгезионные молекулы CD11b⁺ ($p = 0,003$), и числа Vcl-2 положительных клеток ($p < 0,001$). Наряду

Таблица 3

Динамика реологических показателей крови и маркеров функциональной активности лейкоцитов на фоне терапии эналаприла малеатом

Показатели	До терапии	На фоне терапии эналаприла малеатом (через 12 недель)
Коэффициент деформируемости эритроцитов	$0,720 \pm 0,008$	$0,705 \pm 0,007$
Агрегация эритроцитов, %	$77,7 \pm 0,8$	$75,4 \pm 0,7^*$
Агрегация тромбоцитов, %	$16,4 \pm 0,1$	$10,9 \pm 0,8^{***}$
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	$7,3 \pm 0,3$	$5,6 \pm 0,5^*$
CD3 ⁺ , %	$68,4 \pm 2,0$	$69,4 \pm 2,1$
CD25 ⁺ , %	$20,6 \pm 1,7$	$16,1 \pm 1,2$
HLA-DR ⁺ , %	$16,3 \pm 1,3$	$14,9 \pm 1,4$
CD3 ⁺ DR ⁺ , %	$4,9 \pm 0,8$	$4,1 \pm 0,5$
CD69 ⁺ , %	$10,6 \pm 1,3$	$6,0 \pm 0,7^*$
CD11b ⁺ на лимфоцитах, %	$30,9 \pm 1,3$	$23,7 \pm 1,6^{***}$
CD11b ⁺ на моноцитах, %	$92,1 \pm 1,6$	$91,9 \pm 1,7$
Vcl-2 ⁺ , %	$24,0 \pm 1,7$	$16,5 \pm 2,1^{***}$
CD95 ⁺ , %	$51,4 \pm 1,6$	$59,1 \pm 1,4^{**}$
Адгезия нейтрофилов к эндотелию	$16,1 \pm 0,8$	$8,8 \pm 0,5^{***}$

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

ду с этим, отмечалось увеличение экспрессии проапоптотических Fas-рецепторов ($p = 0,001$).

При повторном обследовании не было получено изменений ЭЗВД лучевой артерии ($12,9 \pm 0,8\%$ и $12,5 \pm 1,1\%$, соответственно; $p > 0,05$) или прироста линейной скорости кровотока в пробе с реактивной гиперемией ($126,7 \pm 17,0\%$ и $137,6 \pm 17,6\%$, соответственно; $p > 0,05$). Однако улучшение реологических свойств крови и снижение функциональной активности лейкоцитов на фоне терапии эналаприла малеатом сопровождалось увеличением объемной скорости кровотока в лучевой артерии ($489,0 \pm 40,5$ мл/мин и $710,7 \pm 77,8$ мл/мин, соответственно; $p = 0,005$) после 5-минутной ишемии.

В группе больных с отсутствием антигипертензивного эффекта на фоне терапии эналаприла малеатом также выявлено снижение функциональной активности лейкоцитов и улучшение реологических свойств крови (рис. 1).

Обсуждение

Снижение деформируемости эритроцитов, повышение агрегации эритроцитов и тромбоцитов приводит к нарушению текучих свойств крови, прежде всего, на уровне микроциркуляторного русла. Повышенная агрегация тромбоцитов за счет высвобождения вазоактивных субстанций (тромбоксана А₂, АДФ, серотонина) оказывает прямое действие на сосудистый тонус. Следовательно, вышеперечисленные факторы

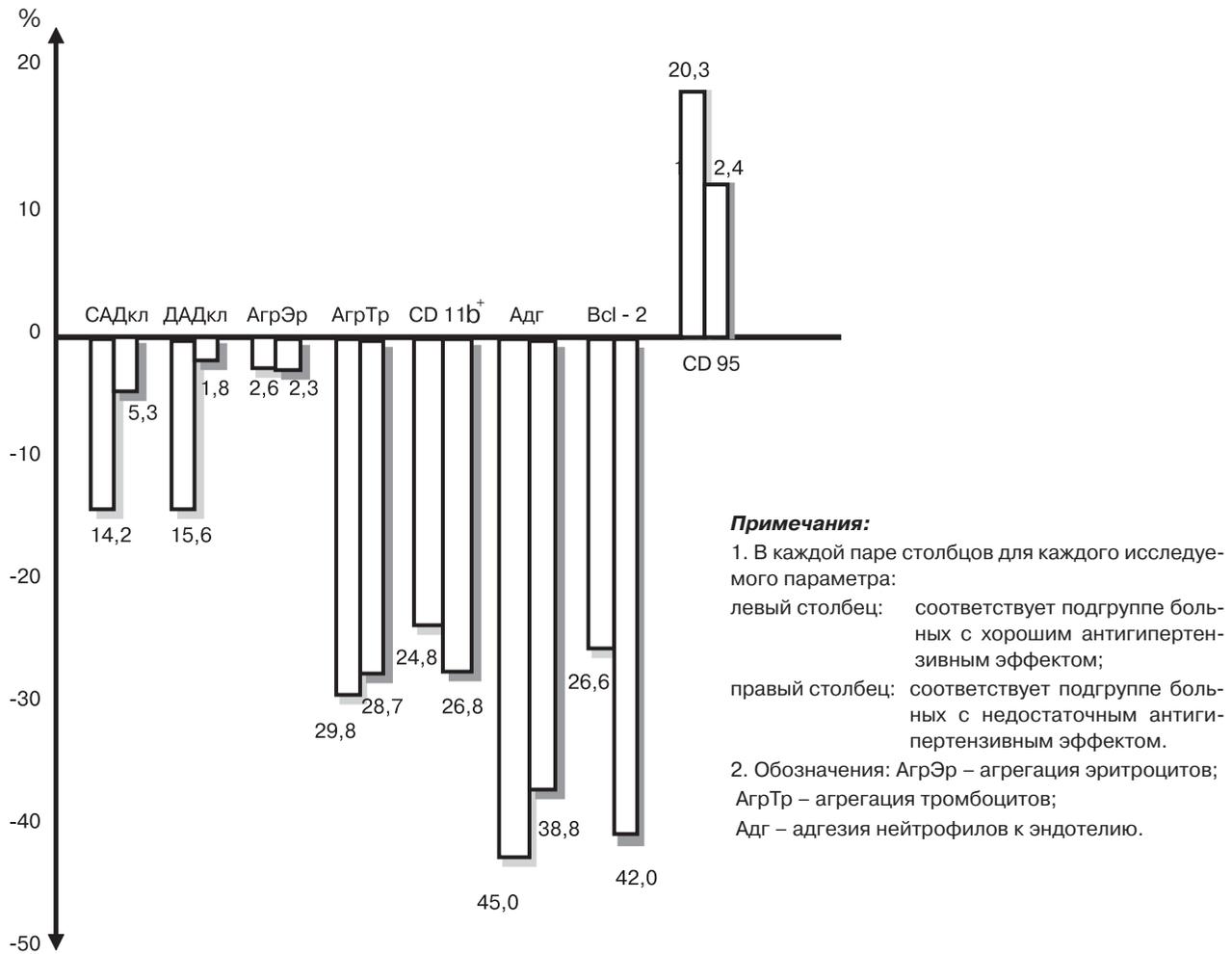


Рис. 1. Динамика функционального состояния клеток крови на фоне терапии эналаприла малеатом.

могут принимать участие в увеличении периферического сопротивления при ГБ.

Активация тромбоцитов сопровождается не только увеличением их адгезии к эндотелию, но и образованием агрегатов с лейкоцитами. Этот процесс опосредуется через Пб/Ша рецепторы на тромбоцитах и интегриновые рецепторы на лейкоцитах (CD11b⁺/CD18, или Mac-1). Одновременно потеря антиадгезионных и дезагрегантных свойств эндотелием, как проявление его дисфункции при ГБ, приводит к адгезии пристеночного пула лейкоцитов. Опосредованно, путем нарушения процессов трансмиграции лимфоцитов и моноцитов через эндотелиальный барьер, развиваются воспалительные изменения в миокарде и стенке сосудов, что может способствовать ускорению атерогенеза и развитию фиброза [10].

Процесс фиброза при ГБ тесно связан с программируемой гибелью клеток или апоптозом. Основной механизм повреждения клеток при АГ — увеличение образования супероксидных анионов. Маркером свободнорадикального повреждения клеток при ГБ служит экспрессия Fas-рецепторов [11]. Белки семейства

Vcl-2, расположенные в митохондриях, участвуют в регуляции и блокаде Fas-связанного апоптоза. Через дисфункцию митохондрий опосредуется второй путь программируемой гибели клеток. Увеличение экспрессии Vcl-2 в лимфоцитах у больных ГБ следует рассматривать как адаптивную реакцию, направленную на защиту клеток от апоптоза в условиях повышенного образования ими супероксидных анионов [12].

Таким образом, рост числа Fas-позитивных лимфоцитов свидетельствует о готовности клеток к программируемой гибели и наряду с HLA-DR, IL-2-рецепторами (CD25), CD69 может рассматриваться как активационный маркер лимфоцитов [13].

Синтез коллагена в тканях сопряжен с высокой плотностью ангиотензиновых рецепторов и повышением содержания АПФ. Поэтому антигипертензивные препараты, подавляющие активность АПФ, могут рассматриваться как препараты выбора для коррекции нарушений эластических свойств сосудов и диастолической дисфункции миокарда при ГБ [14].

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что длительная терапия эналаприла ма-

леатом сопровождается снижением функциональной активности лейкоцитов, агрегации эритроцитов и тромбоцитов. Тогда как величина поток-связанной ЭЗВД лучевой артерии на фоне проводимой терапии существенно не изменилась. Объяснение этому факту следует искать в исходном отсутствии различий ЭЗВД у больных ГБ и в контрольной группе. Отдель-

но были проанализированы результаты обследования больных с недостаточным антигипертензивным эффектом. У этих больных также наблюдалась положительная динамика функционального состояния клеток крови, что может свидетельствовать о роли негемодинамических эффектов терапии и блокирования тканевой ренин-ангиотензиновой системы.

Литература

- Schneider RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta-analysis of randomized double-blind studies//JAMA 1996; 275(19): 1507-13.
- Islim IF, Bareford D, Beevers DS. A single (investigator)-blind randomized control trial comparing the effects of quinapril and nifedipine on platelet function in patients with mild to moderate hypertension// Platelets 2001; 12 (5): 274-8.
- Muravyov AV, Meiselman HJ, Yakusevich VV, Zamishlayev AV. Effects of antihypertensive therapy on hemorheological profiles in female hypertensive patients with initially low or high whole blood viscosity//Clin. Hemorheol. Microcirc. 2002; 26 (2): 125-35.
- Agewall S, Doughty RN, Bagg W, et al. Comparison of ultrasound assessment of flow-mediated dilatation radial and brachial artery with upper and forearm cuff positions// Clin. Physiol. 2001; 21 (1): 9-14.
- Ашкинази И.Я. Эритроцит и внутреннее тромбопластинообразование// Ленинград "Наука" 1977.
- Моисеева О.М., Моисеев С.И., Гуревич В.С. Способ определения деформабельности эритроцитов. Лаб. дело 1990; 10: 55-7.
- Wu KK, Hoak JC. A new method for the quantitative detection of platelet aggregates in patients with arterial insufficiency// Lancet 1974; 2: 924-6.
- Suda K, Rothen-Rutishauser B, Gunthert M. et al. Phenotypic characterization of human umbilical vein endothelial (ECV304) and urinary carcinoma (T24) cells: endothelial versus epithelial features. In vitro cell dev boil anim 2001; 37(8): 505-14.
- Dorffel Y, Latsch C, Stuhlmuller B, et al. Preactivated peripheral blood monocytes in patients with essential hypertension// Hypertens. 1999; 34(1): 113-7.
- Becker BF, Heindl B, Kupatt C, Zahler S. Endothelial function and hemostasis//Z. Kardiol. 2000; 89 (3): 160-7.
- Um HD, Orenstein JM, Wahl SM. Fas-mediated apoptosis in human monocytes by a reactive oxygen intermediate dependent pathway// J. Immunol. 1996; 156 (9): 3469-77.
- Schindowski K, Leutner S, Muller WE, Eckert A. Age-related changes of apoptotic cell death in human lymphocytes// Neurobiol. Aging 2000; 21(5): 661-70.
- Leucocyte typing white cell differentiation antigens. Proceedings of the fifth international workshop and conference// Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press; 1995.
- Frohlich ED, Horinaka S. Cardiac and aortic effects of angiotensin converting enzyme inhibitors//Hypertens. 1991; 18 (Suppl II): 2-7.

Abstract

The influence of ACE inhibitor enalapril therapy on functional activity of blood cells and vasomotor function of endothelium in patients with essential hypertension (EH) was studied. 21 patients with EH II stage and 17 almost healthy persons (all males) were included. Ultrasound of heart, radial and carotid arteries, spontaneous platelet and erythrocyte aggregation, erythrocyte deformity and leukocyte activity were assessed. The second examination of patients with EH was carried out in 12 weeks following enalapril treatment with 10-40 mg a day. Baseline increase of spontaneous platelet and erythrocyte aggregation, erythrocyte hardness and leukocyte activity were revealed in patients with EH. Antihypertensive effect of enalapril was in 15 patients (71%). Hemoreology improvement and decrease of leukocyte activity were accompanied by increase of volume flow velocity in radial artery while endothelium-dependent vasodilation was unchanged. Long-term enalapril therapy was accompanied by improvement of hemoreology, decrease of leukocyte activity and increase volume flow velocity in radial artery. Positive dynamics of functional states of blood cells did not depend on severity of antihypertensive effect of enalapril.

Keywords: essential hypertension, hemoreology, leukocyte activation endothelial dysfunction, enalapril.

Поступила 20/10-2003

*Авторы выражают благодарность заведующему лабораторией проточной цитометрии Института цитологии РАН Зенину В.В. за техническую помощь в выполнении исследования.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО РИТМА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ НОВОЙ ФОРМОЙ НИФЕДИПИНА

Мухин Н.А.¹, Фомина И.Г.², Люсов В.А.³, Козловская Л.В.¹, Зайцева Л.И.¹, Евсиков Е.М.³, Брагина А.Е.², Ветлужский А.В.², Фомин В.В.¹

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, кафедра терапии, нефрологии и профессиональных болезней¹; Российский государственный медицинский университет им.И.П.Пирогова, кафедра факультетской терапии №2 лечебного факультета², кафедра госпитальной терапии³

Отечественные и зарубежные руководства по лечению артериальной гипертензии (АГ) [3, 5] предъявляют ряд требований к современному антигипертензивному препарату, к которым относятся стойкий эффект на протяжении суток, протективные свойства в отношении органов-мишеней, коррекция факторов риска прогрессирования АГ и развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также безопасность и хорошая переносимость лекарственного средства.

Наиболее достоверным и информативным амбулаторным методом оценки антигипертензивного эффекта является суточное мониторирование артериального давления (СМАД), позволяющее выявить не только особенности суточного ритма артериального давления (АД), но и ряд прогностически значимых показателей, являющихся факторами риска неблагоприятного течения и исхода АГ.

Чрезмерное снижение АД, в том числе — при проведении антигипертензивной терапии, вызывает ухудшение кровоснабжения жизненно важных органов, что может привести к снижению качества жизни и развитию побочных эффектов и таких осложнений, как аритмии, инсульты, инфаркты, головокружения, обмороки, а также травмы вследствие падений. СМАД является наиболее информативным методом выявления гипотонических реакций и оценки их тяжести, в связи с чем широко используется при коррекции антигипертензивной терапии и исследовании ее безопасности.

Изучение variability сердечного ритма (ВСР) путем суточного мониторирования ЭКГ (СМЭКГ) является одним из методов оценки состояния вегетативной нервной системы. По данным Фремингемского исследования, снижение ВСР повышает риск развития АГ [12] и смерти у больных, перенесших в анамнезе инфаркт миокарда, в связи с чем данный показатель рассматривается в качестве прогностически неблагоприятного фактора [11].

Появление принципиально новой пролонгированной формы антагонистов кальция и, в особенности, хорошо известного нифедипина, делает необходимым проведение отечественных исследований эффективности и безопасности этого препарата.

Нифекард XL, 30 мг (Lek, Словения) представляет

собой новую лекарственную трехфазную форму нифедипина, обеспечивающую постоянное и контролируемое высвобождение в течение суток аморфного активного вещества, что позволяет ограничиться приемом одной таблетки Нифекарда XL в день.

Целью исследования было изучение динамики показателей суточного ритма АД и ВСР у больных АГ I-II степени на фоне лечения нифедипином (Нифекард XL, Lek, Словения) в таблетированной форме с постоянным и контролируемым высвобождением аморфного активного вещества.

Материалы и методы

В открытое исследование были включены 90 больных (51 женщина и 39 мужчин) с эссенциальной АГ 1-2 степени (по классификации ВОЗ-МОАГ, 1999г). Средний возраст больных составил $56,3 \pm 8,4$ лет (от 45 до 73 лет), средняя продолжительность заболевания составила $7,4 \pm 5,7$ лет (от нескольких месяцев до 15 лет). На момент включения в исследование антигипертензивную терапию получали 80% (72 человека). Систематическую антигипертензивную терапию на момент включения в исследование не получали 18 пациентов, у 15 из них АГ была впервые диагностирована в момент госпитализации.

В исследование не включались больные АГ III степени (по классификации ВОЗ-МОАГ, 1999г), симптоматической АГ, ИБС: стабильной стенокардией IV функционального класса, нестабильной стенокардией, перенесшие инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев, страдающие нарушениями сердечного ритма и проводимости (в том числе — мерцательной аритмией), сердечной недостаточностью III-IV функциональных классов (по NYHA), перенесшие инсульт в течение последних 6 месяцев, а также беременные и кормящие грудью женщины, больные с непереносимостью или аллергическими реакциями на препараты из группы дигидропиридиновых антагонистов кальция.

После вводного периода продолжительностью 7-10 дней, в течение которого систематическая антигипертензивная терапия не проводилась, больным назначался нифедипин в виде лекарственной формы с постоянным и контролируемым высво-

Таблица 1

Динамика показателей СМАД на фоне терапии (n=82)

Показатель	Исходно	Через 12 недель
Среднесуточные показатели		
САД, мм рт.ст.	149,8±15,1	126,8±14,8***
ДАД, мм рт.ст.	90,8±8,9	79,2±6,2***
ЧСС, уд/мин	68,2±8,6	71,3±10,3
Вариабельность ЧСС	11,4±3,3	10,7±4,3
Сисис/СИдиа, %	10,6±3,5/9,4±3,6	11,8±2,3*/12,4±3,1***
СУП, мм рт.ст. х ч	6,2±6,0	5,4±4,8
За дневное время		
САД, мм рт.ст.	152,6±14,0	129,0±14,6***
ДАД, мм рт.ст.	94,5±7,2	82,2±7,7***
Вариабельность САД/ДАД, мм рт.ст.	12,2±6,6/10,6±5,4	10,7±4,6/9,7±3,9
ИВ САД/ДАД, %	63,8±8,6/57,5±7,9	53,4±9,1/51,1±8,3***
ИП САД/ДАД, мм Hg х ч	689,6±120,1/516,8±98,6	326,2±72,6/294,6±80,1***
За ночное время		
САД, мм рт.ст.	139,8±17,8	118,3±15,7***
ДАД, мм рт.ст.	88,2±10,6	72,7±8,9***
Вариабельность САД/ДАД, мм рт.ст.	11,4±4,3/10,1±3,7	10,1±4,2/9,4±3,6
ИВ САД/ДАД, %	44,4±12,1/38,3±10,3	31,5±8,3/30,2±9,1***
ИП САД/ДАД, мм Hg х ч	424,3±101,1/383,2±87,3	214,2±79,4/167,8±64,5***

Примечание: достоверность различий по сравнению с исходными показателями: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

бождением аморфного активного вещества (Нифедкард XL, Lek, Словения) в начальной суточной дозе 30 мг (1 таблетка в сутки). Эффективность препарата оценивалась через 14-16 и 28-32 дня после начала терапии путем определения клинического АД стандартным методом, в соответствии с рекомендациями ВОЗ-МОАГ (1999г). При отсутствии в означенные сроки адекватного ответа на терапию (сохранение АД 150/90 мм рт.ст. или снижение менее 20 мм рт.ст. для систолического АД и/или менее 10 мм рт.ст. для диастолического АД) доза препарата увеличивалась до 60 мг/сутки (в два приема). При необходимости, через 4 недели лечения к проводимой терапии добавляли атенолол в дозе 50-100 мг/сутки. На протяжении всего исследования применение других антигипертензивных препаратов было запрещено. Проводился учет развития побочных эффектов, под которыми подразумевались появление новых или усугубление имевшихся объективных или субъективных симптомов во время активного лечения.

Обследование производилось в конце вводного периода до начала приема препарата и через 12 недель терапии на фоне приема препарата. Антигипертензивный эффект оценивался с помощью СМАД и СМЭКГ по Холтеру.

СМАД проводилось с помощью аппарата SpaceLabs Inc (США) с последующей компьютерной обработкой данных. Оценивался стандартный набор показателей циркадного ритма АД, включающий среднесуточные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), частоты сер-

дечных сокращений (ЧСС), средние показатели САД и ДАД за дневные и ночные часы, суточный индекс (СИ) САД и ДАД, вариабельность САД и ДАД в дневное и ночное время, а также индекс времени и индекс площади САД и ДАД в ночное и дневное время, гипотоническая нагрузка и скорость утреннего подъема АД (СУП). Интервалы между измерениями АД в период бодрствования составляли 15 минут, в период ночного сна — 30 минут. За период бодрствования произвольно был выбран интервал между 7 и 22 часами, за период ночного сна — между 22 и 7 часами.

СМЭКГ проводилось с помощью аппарата Schiller MT-200 (фирмы Schiller, Швейцария) по стандартной методике. Автоматическая регистрация ЭКГ осуществлялась по двум каналам одновременно, проверку записи ЭКГ проводили визуально в режиме реального времени на мониторе компьютера. Для характеристики ВСР анализировались следующие показатели: SDNN в мс — стандартное отклонение величин интервалов RR за рассматриваемый период; $\sqrt{r\text{-MSSD}}$ в мс — квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов RR; pNN50% — процент последовательных интервалов RR, различающихся более, чем на 50 мс, от общего количества последовательных пар интервалов RR; SDANN в мс — стандартное отклонение средних значений интервалов RR за все 5-минутные фрагменты.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью программы SPSS 10. Все данные анализировались методом

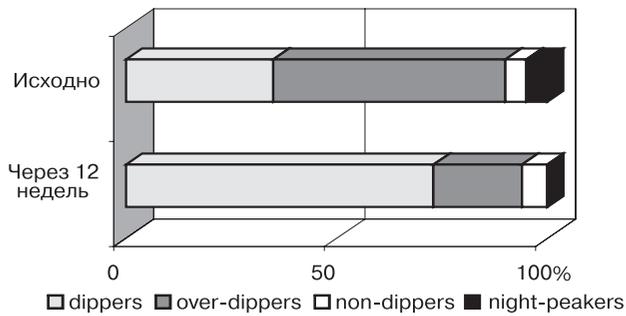


Рис. 1. Динамика распространенности нарушений суточного ритма на фоне 12-недельного лечения Нифекардом XL.

описательной статистики. Результаты представлены в виде средней арифметической и ее средне-квадратичного отклонения (M). Для оценки достоверности различий использовался дисперсионный анализ, а также непараметрический критерий Вилкоксона. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Из 90 больных, включенных в исследование, 8 человек (8,9%) выбыли из-под наблюдения по причинам немедицинского характера, в связи с чем в дальнейшем в анализе не участвовали. Шестнадцати больным (19,5%) потребовалось повышение дозы препарата до 60 мг/сутки. Одиннадцати пациентам (13,4%) дополнительно был назначен атенолол в дозе 50-100 мг/сутки.

Динамика показателей СМАД при лечении представлена в табл. 1. Как видно из таблицы, через 12 недель лечения Нифекардом XL, по данным СМАД, отмечено статистически достоверное снижение показателей САД и ДАД за все интервалы мониторингования. Подобная динамика уровней АД сопровождалась достоверным снижением индекса времени и индекса площади как САД, так и ДАД за сутки в целом, а также за дневное и ночное время, по отдельности. Увеличение ЧСС и динамика вариабельности ЧСС оказались недостоверными.

На фоне терапии отмечено достоверное увеличение суточного индекса и САД, и ДАД, в результате чего доля больных с нормальным суточным ритмом АД (дипперы) увеличилась с 35,4% до 73,2%, а больных с недостаточным снижением АД в ночное вре-

мя (нон-дипперы) и больных с повышением АД ночью (найт-пикеры) уменьшилась, соответственно, с 54,9% до 20,7% и с 4,9% до 0% (рис. 1).

Показатели вариабельности и скорости утреннего подъема АД достоверно не изменились. Однако, в подгруппах с исходным повышением данных показателей отмечалась достоверная динамика. Так, у 48 человек (58,5%) исходно регистрировалась повышенная вариабельность САД и/или ДАД. Через 12 недель лечения вариабельность САД за дневное время снизилась с $16,3 \pm 3,6$ мм рт.ст. до $11,7 \pm 4,1$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), ДАД с $12,6 \pm 3,4$ мм рт.ст. до $9,8 \pm 3,4$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Сходная динамика наблюдалась и за ночной период мониторингования: соответственно с $14,4 \pm 3,6$ мм рт.ст. до $10,6 \pm 3,3$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) и с $11,2 \pm 3,1$ мм рт.ст. до $9,5 \pm 3,5$ мм рт.ст. ($p < 0,01$). У 33 человек (40,2%) при первоначальном обследовании выявлено повышение СУП. Через 12 недель приема Нифекарда XL в этой группе зарегистрировано достоверное снижение этого показателя с $15,8 \pm 2,3$ мм рт.ст./ч до $7,8 \pm 4,2$ мм рт.ст./ч ($p < 0,001$).

При повторном СМАД через 12 недель приема Нифекарда XL гипотоническая нагрузка у всех больных не превышала 5%.

На фоне лечения Нифекардом XL общая ВСР (SDNN) увеличилась на 9,2% ($p < 0,001$), показатель рNN50%, отражающий тонус парасимпатической нервной системы, увеличился на 50% ($p < 0,001$). Изменение других показателей ВСР не носило характера статистической достоверности (табл. 2). По завершении 12 недель лечения отмечена тенденция к снижению SDANN (на 5,7%), а также тенденция к увеличению rMSSD (на 8,9%). Следует отметить, что после 12 недель терапии Нифекардом XL доля лиц с уровнем SDNN менее 100мс, являющегося прогностически неблагоприятным фактором, уменьшилась с 45,1% до 25,6%.

Обсуждение

Нифекард XL представляет собой новую уникальную лекарственную форму широко известного блокатора медленных кальциевых каналов L-типа — нифедипина. Фармакокинетические особенности Нифекарда XL обусловлены трехфазной структурой таблетки, обеспечивающей постоянное и контролируемое высвобождение аморфного активного ингредиента в течение суток, что позволяет назначать препарат один раз в сутки.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о высокой антигипертензивной эффективности Нифекарда XL: целевое АД было достигнуто у 85,4% пациентов. Нормализация АД подтверждена результатами СМАД, при котором было выявлено статистически достоверное снижение среднесуточного,

Таблица 2
Динамика показателей ВСР на фоне лечения Нифекардом XL (n=82)

Показатель	Исходно	Через 12 недель	p
SDNN, мс	98±5,4	107±5,7	0,001
рNN50%	3,2±1,2	4,8±1,5	0,001
rMSSD, мс	51,7±13,5	56,3±17,2	0,059
SDANN, мс	92,6±17,5	87,3±19,4	0,068

дневного и ночного систолического и диастолического АД, а также показателей нагрузки на сердечно-сосудистую систему (индекс времени и площади), что согласуется с рядом работ, посвященных изучению различных пролонгированных препаратов дигидропиридинового ряда [1, 2, 6].

Немаловажным является тот факт, что у 77,7% пациентов хороший антигипертензивный эффект был получен при использовании Нифекарда XL в монотерапии, а у 65,7% пациентов — при назначении Нифекарда XL один раз в сутки. Эти результаты согласуются с данными Gros-Furek V. (1996) о том, что для Нифекарда XL показатель Т/Р (trough-to-peak), равный 50%, выявляется у 87-93% пациентов, получающих препарат, что соответствует требованиям, предъявляемым FDA (США, 1988) при лицензировании антигипертензивных препаратов. При этом у большей части больных показатель Т/Р приближается к значению 100%, что свидетельствует о равномерном снижении АД в течение суток и отсутствии отрицательного влияния препарата на вариабельность АД, подтверждая обоснованность дозы и однократного приема препарата.

Особого внимания заслуживает постепенное снижение АД на фоне лечения Нифекардом XL при отсутствии побочных эффектов в виде гипотонических реакций, о чем свидетельствуют низкие показатели гипотонической нагрузки, являющейся одним из критериев безопасности антигипертензивной терапии [4]. Помимо достоверного снижения АД, лечение Нифекардом XL позволяет восстановить суточные ритмы АД. Уменьшение вариабельности, скорости утреннего подъема АД и увеличение суточного индекса, отражающего степень ночного снижения АД, являются важнейшими критериями антигипертензивной эффективности препарата, поскольку данные показатели суточного ритма АД представляют собой факторы риска заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [13].

Протективные и антигипертензивные свойства антагонистов кальция дигидропиридинового ряда подтверждены в большом количестве крупномасштабных международных исследований: снижение риска развития инсультов и нарушений ритма (STONE) [9], снижение массы миокарда левого желудочка (PRESERVE) [7], распространенности сердечно-сосудистых заболеваний в целом (STOP-Hypertension-2) [10]. Непосредственно пролонгированным препаратам нифедипина посвящены такие исследования, как STONE [9] и INSIGHT [6], в которых было подтверждено снижение смертности и летальности от основных сердечно-сосудистых заболеваний на фоне лечения пролонгированными нифедипинами.

Отсутствие статистически достоверного повышения ЧСС и динамики вариабельности ЧСС, выявлен-

ные в ходе нашего исследования, являются косвенными признаками отсутствия активации симпатической нервной системы, являющейся широко известным побочным эффектом коротко-действующих препаратов нифедипина. Подтверждением этому послужили результаты исследования динамики ВСР.

При лечении Нифекардом XL выявлено улучшение показателей ВСР, исходно низкие показатели которого свидетельствовали о дисбалансе автономной нервной системы у включенных в исследование больных. По-видимому, именно этот факт является патогенетическим механизмом нарушений суточного ритма АД у значительной части больных. Общая вариабельность достоверно увеличилась до 107мс, что также имеет клиническое значение, так как уровень SDRR менее 100мс является фактором неблагоприятного прогноза у больных ИБС, сахарным диабетом и сердечной недостаточностью [8]. Помимо этого, отмечена достоверная положительная динамика рNN50%, а также тенденция к снижению SDANN, что свидетельствует о повышении тонуса парасимпатического звена нервной системы и тенденции к снижению исходно повышенной активности симпатической нервной системы. Сходные результаты получены при исследовании ВСР на фоне лечения и другими пролонгированными антагонистами кальция дигидропиридинового ряда: лацидипином [1], а также нифедипином-GITS в исследовании INSIGHT [6]. Отсутствие активации симпатической нервной системы и даже некоторое, хотя и недостоверное, снижение ее активности на фоне терапии позволяет использовать данный препарат при лечении больных АГ с исходной тенденцией к тахикардии.

Выводы

1. Нифекард XL является высокоэффективным антигипертензивным препаратом для монотерапии эссенциальной АГ I-II степени: через 12 недель лечения целевое АД было достигнуто у 85,4% больных, при этом у 77,7% — на фоне монотерапии Нифекардом XL.

2. На фоне лечения Нифекардом XL отмечена нормализация параметров суточного ритма АД (вариабельности, суточного индекса и скорости утреннего подъема), являющихся факторами неблагоприятного прогноза.

3. Лечение Нифекардом XL в течение 12 недель нормализует общую вариабельность сердечного ритма, являющуюся сердечно-сосудистым фактором риска, повышает парасимпатическую активность. Важное значение имеет отсутствие активации симпатической нервной системы.

4. Гипотоническая нагрузка при лечении Нифекардом XL не превышает допустимых величин, что свидетельствует о благоприятном профиле безопас-

Литература

1. Котовская Ю.В., Нажабра С.И., Кобалава Ж.Д. Динамика вариабельности сердечного ритма, показателей суточного мониторирования артериального давления и перекисного окисления липидов у больных артериальной гипертонией очень высокого риска на фоне лечения лацидипином// Кардиология, 2001, №12, С. 12-16.
2. Подзолков В.И., Самойленко В.В., Маколкин В.И. Применение нифедипина у больных с гипертоническим поражением сердца // Кардиология, 2000, №10, С.42-46.
3. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертонии в Российской Федерации. Первый доклад экспертов научного общества по изучению артериальной гипертонии, Всероссийского научного общества кардиологов и межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ-1)// Medical Market, 2000, №35(2), С.9-32.
4. Ратова Л.Г., Дмитриев В.В., Толпыгина С.Н., Чазова И.Е. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике//Consilium medicum, 2001, №2 (приложение), С.3-14.
5. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee.// J Hypertens. 1999, Vol.17(2), P.151-183.
6. Brown MJ, Palmer C, Castaigne et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with long-acting calcium channel blockers or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertensive Treatment (INSIGHT)// Lancet, 2000, Vol. 356, P. 366-372.
7. Devereux RB, Dahlof B, Levy D, Pfeffer MA. Comparison of enalapril versus nifedipine to decrease left ventricular hypertrophy in systemic hypertension (the PRESERVE trial)// Am. J. Cardiol., 1996, Vol.78, P. 61-65.
8. European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use// Eur. Heart. J., 1996, 17, 354-381.
9. Gong L, Zhang W, Zhu Y. et al. Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly (STONE)// J. Hypertens., 1996, Vol. 14, P. 1237-45.
10. Hansson L, Lindholm L, Ekblom T. et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular morbidity and mortality the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension - II Study// Lancet, 1999, Vol. 354, P. 1751-56.
11. Kohara K., Nishida W., Maguchi M. et al. Autonomic nervous function in non-dipper essential hypertensive subjects: evaluation by power spectral analysis of heart rate variability// Hypertens., 1998, Vol.26, P.808-814.
12. Singh JP, Larson MG, Tsuji H. et al. Reduced Heart Rate Variability and New-Onset Hypertension: Insight Into Pathogenesis of Hypertension: The Framingham Heart Study // Hypertension, 1998, Vol.32, P.293-297
13. Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C. et al. Gender, day-night blood pressure changes, and left ventricular mass in essential hypertension: dippers and peakers// Am. J. Hypertens. - 1995. - №8. - P.193-196.

Поступила 24/11-2003

КОРРЕКЦИЯ СИМВАСТАТИНОМ АГРЕГАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Громнацкий Н.И.¹, Медведев И.Н.¹, Голиков Б.М.²

Курский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №2¹; МСЧ ООО “Биволи”², Курск

Резюме

Применение симвастатина у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом корригирует дислипидотемию, синдром пероксидации, тромбопластинообразование и оптимизирует тромбоцитарный гемостаз. Симвастатин ингибирует повышенную адгезивную и агрегационную функции тромбоцитов. Для стабилизации результатов коррекции обменных процессов и тромбоцитарного гемостаза у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом применение симвастатина должно быть продолжительным. С целью снижения массы тела и ослабления инсулинорезистентности у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом предлагается сочетать симвастатин с немедикаментозным лечением.

Ключевые слова: артериальная гипертония, метаболический синдром, тромбоциты, симвастатин.

В настоящее время артериальная гипертония (АГ) нередко сочетается с дислипидемическими нарушениями и тканевой инсулинорезистентностью (ИР) [8]. Развитие ИР тесно связано с андронидным ожирением (АО) и нарушениями липидного спектра крови, которые способствуют прогрессированию атеросклероза и возникновению сосудистых катастроф [1]. Сочетание ИР с АГ, АО, гиперлипидемией, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) составляет кластер метаболического синдрома (МС). Каждый компонент МС и их сочетание могут нарушить функцию тромбоцитов, ухудшить микроциркуляцию тканей и способствовать развитию тромбозов. Однако изменения агрегации тромбоцитов (АТ) у больных АГ с МС и их коррекция изучены недостаточно.

В патогенезе МС ведущее значение имеет гиперхолестеринемия и не исключено, что ей принадлежит роль пускового механизма в активации адгезии и агрегации тромбоцитов. Следовательно, коррекция нарушений АТ должна быть направлена на снижение уровня холестеринемии. С этой целью представляется целесообразным применение блокаторов ГМК — КоА редуктазы — статинов [7].

Цель работы: исследовать эффективность коррекции нарушений липидного спектра крови и агрегации тромбоцитов симвастатином у больных АГ с МС.

Материал и методы

Под наблюдением находились 19 больных АГ 1-3 степени, риск 3-4, в т.ч. 5 мужчин и 14 женщин среднего возраста (критерии ВОЗ/МОАГ (1999)). Коррекция АГ у больных производилась ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (эналаприлом и каптоленом) в общепринятых дозах. У больных отмечался кластер метаболического синдрома, состоящий из

НТГ, легкой гиперлипидемии II б типа, АО (индекс массы тела более 30 кг/м², отношение объема талии к объему бедер более 0,85 у женщин и более 1,0 у мужчин). Группу контроля составил 21 здоровый человек аналогичного возраста. Обследование включало определение антропометрических показателей: массы тела, индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ). Взятие крови производилось после 14-часового голодания. В отмытых и ресуспендированных тромбоцитах определяли содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) энзиматическим колориметрическим методом с использованием набора фирмы “Витал Диагностикум”, общие липиды (ОЛ) — набора фирмы “Лахема”, АО, БРНО Чешская республика, ХС ЛПНП рассчитывали по W. Friedwald et al. [12], ХС ЛПОНП — по формуле (содержание ТГ/5). Уровень общих фосфолипидов (ОФЛ) устанавливали по содержанию в них фосфора. Результаты оценивали по критериям атерогенности сыворотки, рекомендованными Национальной программой США по холестерину для взрослых лиц, Европейскими обществами по изучению атеросклероза, кардиологов и гипертонии [10, 13, 14]. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы определяли по содержанию ацилгидроперекисей (АГП) по ТБК-активных продуктов [3] набором фирмы ООО “Агат-Мед” и антиокислительной активности (АОА) жидкой части крови [2], а внутритромбоцитарное ПОЛ по концентрации АГП [3] базального и стимулированного тромбином уровня малонового диальдегида (МДА), в реакции восстановления тиобарбитуровой кислотой [15]. Внутритромбоцитарную антиоксидантную систему характеризовали активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [9]. Производилось исследование активности и времени образования тромбопластина [12]. Для косвенной оценки обмена

арахиноновой кислоты (АА) в тромбоцитах, а также активности в них циклооксигеназы и тромбоксансинтазы использованы три пробы переноса по методу Ермолаевой Т.А. и соавт. [5] с регистрацией агрегации тромбоцитов (АТ) на ФЕКе [6]. Производился подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови в камере Горяева и определение адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов (ААТ) при контакте с поверхностью кожной ранки ретенционным методом по Шитиковой А.С. [4]. АТ исследовалась визуальным микрометодом по Шитиковой А.С. [4], с использованием в качестве индукторов АДФ ($0,5 \times 10^{-4}$ М), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина ($0,125$ ед/мл.), ристомицина ($0,8$ мг/мл) (НПО "Ренам"), адреналина (5×10^{-6} М, завод Гедеон Рихтер А.О.) и перекиси водорода ($7,3 \times 10^{-3}$ М) [4], а также сочетания АДФ и адреналина, АДФ и коллагена, адреналина и коллагена для моделирования реальных условий кровотока. Девятинадцати пациентам назначался симвастатин в дозе 5 мг на ночь в течение 1 месяца. В конце 4-х нед. лечения производилась отмена препарата по экономическим соображениям с повторным обследованием пациентов через 1 мес. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента и системного многофакторного анализа.

Результаты

Применение симвастатина у больных АГ с МС в течение 1 месяца не сопровождалось положительной динамикой антропометрических показателей. Через 4 нед. приема симвастатина отмечалась тенденция к увеличению массы тела и ИМТ, достоверной динамики ОТ и ОТ/ОБ не наблюдалось, что свидетельствовало о сохранении у них объема висцеральной жировой ткани и отсутствии влияния симвастатина на жировые депо.

К исходу 4 нед. производилась отмена препарата. Через 4 нед. после прекращения приема больными

симвастатина антропометрические показатели у них достоверно не изменялись.

У больных АГ с МС была выявлена гиперлипидемия II б типа и активация СРО липидов плазмы. Симвастатин способствовал достоверному снижению ОЛ — $7,9 \pm 0,03$ г/л, холестерина и триглицеридов ($5,7 \pm 0,01$ ммоль/л и $2,50 \pm 0,01$ ммоль/л, соответственно), уменьшению концентрации ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП ($3,98 \pm 0,01$ ммоль/л. и $0,50 \pm 0,002$ ммоль/л, соответственно) и повышению содержания ХС ЛПВП и ОФЛ ($1,27 \pm 0,004$ ммоль/л и $1,84 \pm 0,02$ ммоль/л, соответственно). Симвастатин вызывал положительную динамику градиента ХС/ОФЛ и коэффициента атерогенности плазмы, что свидетельствовало об оптимизации липидного обмена у больных.

К исходу 4 нед. курса лечения отмечено увеличение АОА плазмы ($24,6 \pm 0,11\%$), что обуславливало снижение перекисидации липидов в жидкой части крови. Уровень первичных продуктов ПОЛ — АГП снизился до $2,86 \pm 0,02$ Д233 /1 мл. Содержание вторичных продуктов СРО липидов — ТБК-активных соединений также подверглось положительной динамике ($4,90 \pm 0,02$ мкмоль/л).

У больных АГ с МС на фоне лечения выявлена также положительная динамика липидного состава тромбоцитов и, в частности, снижение уровня ХС в их мембранах ($0,89 \pm 0,001$ мкмоль/ 10^9 тр), повышение ОФЛ ($p < 0,01$) до $0,38 \pm 0,001$ мкмоль/ 10^9 тр, снижение градиента ХС/ОФЛ мембран тромбоцитов ($2,34 \pm 0,008$).

Симвастатин тормозил активированное внутритромбоцитарное ПОЛ и повышал их антиоксидантную защиту, снижал содержание АГП в тромбоцитах. Уменьшились базальный и стимулированный уровни МДА в кровяных пластинках ($1,18 \pm 0,002$ нмоль/ 10^9 тр. и $8,20 \pm 0,03$ нмоль/ 10^9 тр., соответственно). Выделение МДА тромбоцитами больных уменьшилось до $7,02 \pm 0,04$ нмоль/ 10^9 тр, что свидетельствует о пони-

Таблица 1

Динамика агрегационной активности тромбоцитов больных АГ с МС на фоне лечения симвастатином

Параметры		Симвастатин, n=19, M±m			Контроль, (n=21), M±m
		Исходные значения	4 нед.	4 нед. после отмены	
Агрегация тромбоцитов	АДФ,с	25,0± 0,14	27,0± 0,11 p1<0,01	24,0± 0,13*	42,0± 0,40 p<0,01
	Коллаген,с	20,0± 0,12	24,0± 0,15 p1<0,01	20,0± 0,14*	33,0± 0,13 p<0,01
	Тромбин,с	38,0± 0,17	45,0± 0,28 p1<0,01	37,0± 0,19*	55,0± 0,40 p<0,01
	Ристомицин,с	26,0± 0,11	29,0± 0,13 p1<0,01	25,0± 0,12*	45,0± 0,30 p<0,01
	H ₂ O ₂ ,с	30,0± 0,13	35,0± 0,15 p1<0,01	30,0± 0,17*	47,0± 0,35 p<0,01
	Адреналин,с	69,0± 0,16	78,0± 0,20 p1<0,01	69,0± 0,22*	94,0± 0,37 p<0,01
	АДФ+адреналин,с	20,0± 0,14	23,0± 0,16 p1<0,01	19,0± 0,16*	35,0± 0,3 p<0,01
	АДФ+коллаген,с	16,0± 0,11	19,0± 0,13 p1<0,01	16,0± 0,14*	26,0± 0,15 p<0,01
	Адреналин+коллаген, с	12,0± 0,09	15,0± 0,11 p1<0,01	12,0± 0,09*	29,0± 0,14 p<0,01

Обозначения: p – достоверность различий между группами больных и здоровых; p1 – достоверность изменений показателей в группе больных, * - достоверность не получена.

жении интенсивности метаболизма арахидоновой кислоты.

Антиоксидантное состояние тромбоцитов больных к исходу лечения характеризовалось повышением в них активности каталазы ($6100,0 \pm 30,9$ МЕ/ 10^9 тр) и СОД ($1170,0 \pm 2,6$ МЕ/ 10^9 тр).

У больных отмечалось усиление тромбопластинообразования. Время синтеза активного тромбопластина составляло $2,9 \pm 0,009$ мин, активность — $10,6$ с. В группе сравнения аналогичные показатели равнялись $2,5 \pm 0,007$ мин и $13,0 \pm 0,007$ с, соответственно.

В результате терапии больных симвастатином удалось снизить активность тромбопластиногенерации ($2,7 \pm 0,009$ мин) и достоверно уменьшить его активность ($11,0 \pm 0,05$ с).

На фоне лечения больных АГ с МС симвастатином отмечалась положительная динамика тромбоцитарного гемостаза. Количество тромбоцитов и ретрактильная функция кровяных пластинок не изменились. Укороченная длительность кровотечения у больных в исходном состоянии ($80,0 \pm 0,30$ с, в контроле — $139,0 \pm 1,5$ с) на фоне терапии претерпела положительную динамику, составив через 1 мес. — $91,0 \pm 0,35$ с ($p < 0,01$). Адгезивно-агрегационная активность тромбоцитов снизилась до $48,0 \pm 0,31\%$.

Агрегация тромбоцитов под влиянием индукторов замедлялась (табл. 1).

Агрегационная активность тромбоцитов в исходном состоянии у больных АГ с МС оказалась нарушенной. Наиболее активно АГ развивалась под влиянием коллагена ($20,0 \pm 0,12$ с.). Несколько медленнее АГ у них возникала с АДФ и ристомидином, еще позднее — с H_2O_2 ($30,0 \pm 0,13$ с) и тромбином ($38,0 \pm 0,17$ с). Наиболее поздняя АГ у больных отмечена для адреналина ($69,0 \pm 0,16$ с). Сочетание индукторов способствовало их взаимопотенцированию и ускорению АГ у больных, возникавшей почти в двое быстрее, чем у здоровых людей.

Через 4 нед. курса приема симвастатином отмечалось увеличение времени развития АГ. Наиболее активно тромбоциты больных реагировали на коллаген, АДФ и ристомидин, менее активно — на H_2O_2 и тромбин. Максимальная длительность появления АГ наблюдалась под влиянием адреналина ($78,0 \pm 0,20$ с). При сочетанном применении индукторов АГ замедлялась в равной степени, независимо от их комбинаций.

Коррекция синтеза холестерина в организме больных АГ с МС с помощью симвастатином способствовала снижению интенсивности арахидонового обмена в тромбоцитах, косвенно оцениваемого с помощью переносных проб. Так, отмечено понижение показателей всех трех проб переноса. Уменьшение тромбоксанообразования в простой переносной пробе наступало в результате снижения активности ключевых

ферментов обмена АА в тромбоцитах (циклооксигеназы до $84,7 \pm 0,10\%$ и тромбоксансинтетазы — до $77,4 \pm 0,21\%$). В контроле аналогичные показатели составили $67,9 \pm 0,13\%$ и $57,4 \pm 0,17\%$, соответственно.

Полученные в ходе исследования разнонаправленные показатели тромбоцитарных функций неоднзначно влияли на первичный гемостаз в условиях АГ и МС. С целью определения степени влияния на гемостаз каждого из изученных параметров, установления его направленности, применен системный многофакторный анализ с вычислением общего агрегационного потенциала (ОАП) больных АГ с МС ($X_{Bi} = 0,396$). Выявлено, что наиболее весомым в ОАП пациентов явились активность тромбопластинообразования ($P_i = 3846,2$) и сокращенная длительность кровотечения ($P_i = 1250,0$). На фоне приема симвастатином у больных снизился ОАП ($X_{Bi} = 0,348$). Это произошло за счет коррекции активности тромбопластинообразования ($P_i = 69,25$) и длительности кровотечения ($P_i = 145,69$).

Через 4 нед. после отмены симвастатином названные показатели восстанавливались на исходном уровне.

Обсуждение

Симвастатин уменьшает гиперлипидемию и гиперхолестеринемию, подавляет синтез эндогенного холестерина у больных АГ с МС. Однако он не влияет на антропометрические характеристики больных, т.е. жировые депо. Следовательно, для уменьшения массы тела назначение симвастатином должно сочетаться с гипокалорийной диетой и физическими нагрузками.

Депрессия синтеза холестерина под влиянием симвастатином способствует уменьшению гиперхолестеринемии, снижению СРО липидов в плазме и понижению риска тромботических осложнений. Снижение уровня холестерина в крови сопровождается понижением содержания ХС в мембранах кровяных пластинок и ПОЛ в тромбоцитах за счет активации антиоксидантной системы. Понижение обмена фосфолипидов мембран и тромбоксанообразования обусловлено коррекцией симвастатином дислипидемии и уменьшением включения холестерина в тромбоцитарные мембраны. Это вызывает снижение активности ферментов обмена арахидоната в тромбоцитах и образование в них тромбоксана, а также способствует антитромботическому эффекту симвастатином.

Улучшение показателей ААТ и АТ у больных на фоне приема симвастатином говорит о положительном его влиянии на тромбоцитарный гемостаз в результате подавления дислипидемии, уменьшения интенсивности ПОЛ в плазме и тромбоцитах и снижения жесткости их мембран. Иными словами, симвастатин у больных АГ с МС способен корректировать состояние первичного гемостаза. Удлинение времени АТ под влиянием

ристомидина у больных на фоне приема симвастатина обусловлено снижением содержания в крови фактора Виллебранда. Положительная динамика АТ с H_2O_2 свидетельствует о возросшей активности системы антиокисления в тромбоцитах и, в частности, каталазы и супероксиддисмутазы.

Коррекция холестеринемии, снижение ХС в мембранах тромбоцитов и уменьшение их активности снижают генерацию тромбопластина в сосудистом русле больных и уменьшают риск тромботических осложнений.

Системный многофакторный анализ выявил эффективность влияния симвастатина на ОАП у больных АГ с МС за счет коррекции первичного гемостаза, активности тромбопластинообразования и длительности кровотечения.

Учитывая постепенное угасание положительных эффектов симвастатина на тромбоцитарный гемостаз больных АГ с МС после его отмены, терапия статинами должна быть длительной с целью обеспечения эф-

фективной профилактики сосудистых осложнений. Для снижения массы тела у данной категории больных применение симвастатина необходимо сочетать с гипокалорийной диетой и дозированными физическими нагрузками.

Заключение

Применение симвастатина у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом корригирует дислипотеидемию, синдром пероксидации, тромбопластинообразование и оптимизирует тромбоцитарный гемостаз. Симвастатин ингибирует повышенную адгезивную и агрегационную функции тромбоцитов. Для стабилизации результатов коррекции обменных процессов и тромбоцитарного гемостаза у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом применение симвастатина должно быть продолжительным. С целью снижения массы тела и ослабления ИР у больных АГ с МС предлагается сочетать симвастатин с немедикаментозным лечением.

Литература

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., и др. Метаболический сердечно-сосудистый синдром // СПб:Изд. СПб. ГМУ;1999. - 203с.
2. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., и др. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма // Челябинск. 2000. - 167 с.
3. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабор. дело. -1983.-№3.-с. 33-36.
4. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний. Под ред. Петрищева Н.Н., Папаян Л.П. / СПб.: 1999. - 117 с.
5. Ермолаева Т.А., Головина О.Г., Морозова Т.В. и др. Программа клиничко-лабораторного исследования больных тромбоцитопатиями // Сп.б.:1992.-25с.
6. Захария Е.А., Кипах М.В. Упрощенный способ определения агрегации и дезагрегации тромбоцитов // Лабор. дело.- 1989. - №1. - С.36-38.
7. Лякишев А.А. Лечение гиперлипидемий // Сердце. 2002. - Т.1,№3. - с.113-118.
8. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н., Метельская В.А. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертензией и их связь с дислипидемией // Тер. архив.- 1998; 12: 19-23.
9. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте // Лаб. дело. - 1991. - №10. - С.9-13.
10. Assmann G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM), results of follow-up at 8 years. //Eur. Heart J. 1998.-Vol. 19.-P. 3-11.
11. Biggs R., Doyglas A.S., Macfarlane R.G. The formation of the thromboplastin in human blood // J.Physiol. 1953. - Vol.119, №1. - P.89-104.
12. Fridwald W.T., Levy R.J., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge//Clinical Chem. 1972.-Vol. 18. -P. 499-502.
13. Pyorala K., De Backer G., Graham J. et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension // Eur. Heart J. 1994.- Vol.15.- P. 1300-1331.
14. Report of the National Cholesterol Education program: expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults// Arch. intern. Med. 1988.-Vol.148.-P. 36-69.
15. Schmith J.B., Jngerman C.M., Silver M.J. Malondialdehyde formation as an indicator of prostaglandin, production by human platelet // J.Lab. Clin. Med.1976.-Vol.88.-№1.- P.167-172.

Abstract

The application of simvastatine in arterial hypertension patients with metabolic syndrome corrects dislipoproteidemia, peroxidation syndrome, thrombocyte formation and optimized the thrombocyte hemostasis. Simvastatine inhibits decreased adhesive and aggregative function of thrombocytes. For stabilization of the correction results of metabolic processes and thrombocyte hemostasis in arterial hypertension patients with metabolic syndrome the application of simvastatine should be prolonged. With the aim of the decrease of body mass and weakening of insulin resistance in arterial hypertension patients with metabolic syndrome to suppose the combination of simvastatine with inmedicamental threatment.

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, thrombocytes, simvastatine.

Поступила 18/12-2002

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

ХАРАКТЕР ПСИХОТРАВМИРУЮЩИХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ СТРЕССА И ТИПОМ ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Чернова М.А., Панова Т.Н., Великанова Л.П.

Астраханская государственная медицинская академия

Хронический стресс является ведущей причиной, способствующей росту заболеваемости и смертности населения РФ [3]. Так как сердечно-сосудистая система наиболее подвижна в отношении социально-психологических воздействий [6], неудивительно, что группа стрессовых психосоциальных факторов считается рядом авторов наиболее значимой в развитии атеросклероза и ИБС [1, 9]. Однако остается неизвестным, каким образом психосоциальный стресс влияет на рост сердечно-сосудистых заболеваний: непосредственно или через другие факторы риска [1, 8].

Цель настоящего исследования — изучение характера психотравмирующих событий (ПТС), формирующего уровень психосоциального стресса (УС) и его соотношение с типом поведенческой активности (ТПА) у больных инфарктом миокарда (ИМ).

Материал и методы

Объектом исследования явились 106 мужчин, больных ИМ. На 8 – 12-й день заболевания пациенты были обследованы по “Методике определения стрессоустойчивости и социальной адаптации Холмса и Раге” [10]. Данная методика представляет собой перечень 43-х жизненных событий, каждое из которых оценивается определенным количеством баллов. Пациентам давали инструкцию внимательно прочитать перечень и отметить на бланке для ответов все события, случившиеся с ними в течение последнего года. Сумма баллов всех ПТС в течение года отражала степень стрессовой нагрузки. В качестве условной границы между высоким и низким уровнем стресса был принят показатель, равный 150 баллам [5]. Поведенческие особенности изучали в вышеуказанные сроки заболевания с помощью методики “Тип поведенческой активности” с определением типов поведения “А”, “АВ” и “Б” [2].

Результаты и обсуждение

Все обследованные больные были поделены на две группы. В 1-й группе (62 чел, 58%) пациенты к началу заболевания имели низкий УС (78,5 ± 6,8 баллов). Во 2-й группе больных (44 чел, 42%) к началу заболевания отмечался высокий УС (239 ± 12,5 баллов; p<0,001). Средний возраст больных в обеих группах составлял 49 ± 0,9 и 49 ± 1,3 лет, соответственно.

Для анализа частоты встречаемости жизненных со-

бытий у больных с различным УС высчитывалось процентное соотношение количества ПТС по отношению к количеству больных в соответствующей группе, принятому за 100%. В табл. 1 представлено соотношение наиболее часто встречающихся жизненных событий у больных обеих групп.

Как следует из таблицы, у лиц с низким УС преобладали, в основном, психотравмирующие события, являющиеся экзогенными, а также ситуации, связанные с межличностными взаимоотношениями. В порядке убывания у лиц этой группы встречались следующие ситуации: проблемы с начальством и конфликты, изменение условий работы, смерть близкого человека, незначительное нарушение правопорядка, встречи праздников, отпуск.

У лиц с высоким УС, наряду с экзогенными факторами (смерть близкого члена семьи, травма или болезнь), в значительном количестве были представлены психотравмирующие события, связанные с осуществлением карьеры (изменение финансового положения, реорганизация на работе, изменение условий работы). Выраженное стремление к осуществлению честолюбивых замыслов ценой собственного здоровья, как правило, связано с глубинными внутриличностными конфликтами.

Таблица 1

Жизненные события у больных ИМ с разным УС

Наименование события	УС < 150 (n=62)	УС > 150 (n=44)
Травма или болезнь	14%	53%
Изменение финансового положения	14%	47%
Проблемы с начальством, конфликты	21%	38%
Смерть близкого члена семьи	5%	56%
Изменение условий работы	16%	38%
Отпуск	14%	38%
Рождество, встреча Нового года, дня рождения	14%	34%
Незначительное нарушение правопорядка	14%	31%
Реорганизация на работе	5%	41%
Изменение в состоянии здоровья членов семьи	9%	28%
Смерть близкого друга	16%	16%
Смена работы	7%	28%
Увольнение с работы	7%	25%

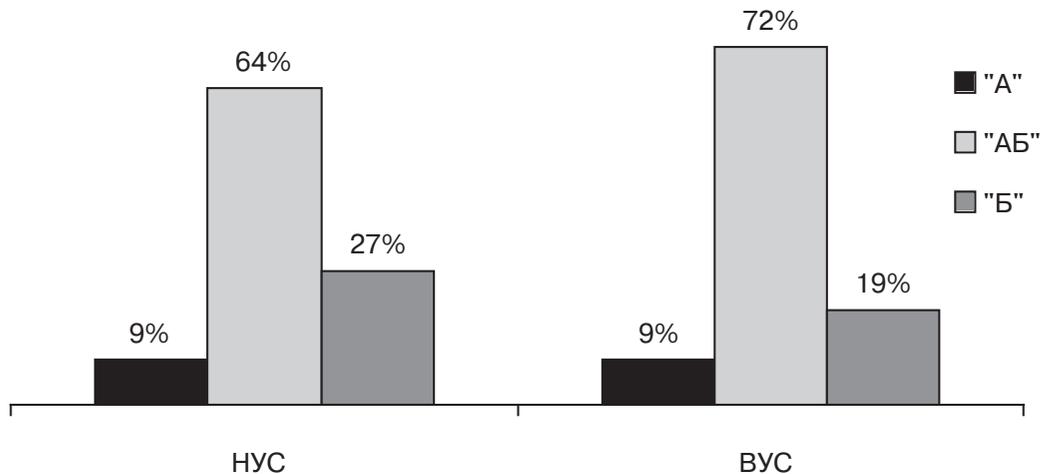


Рис. 1. Тип поведенческой активности у больных с различным уровнем стресса

Примечания: НУС – низкий уровень стресса, ВУС – высокий уровень стресса.

Чтобы выявить возможную причину различий в характере психотравмирующих ситуаций у больных с низким и высоким уровнем стресса, была предпринята попытка сравнить вышеуказанные группы пациентов в зависимости от типа поведенческой активности.

Как отражено на рис. 1, в группе больных, имеющих высокий УС, процентное соотношение лиц с чертами поведенческой активности типа "А" было несколько больше, нежели среди лиц, имеющих низкий УС. Полученные данные согласуются с мнением ряда авторов о том, что психологические механизмы, обуславливающие тип поведения "А", способствуют снижению устойчивости к стрессу и увеличению эмоциональных нагрузок [4].

Нами был проведен анализ частоты встречаемости жизненных событий у лиц с различным типом поведенческой активности. Ниже приведены те ПТС, которые заняли первые 3 места по частоте встречаемости.

Наиболее часто у больных ИМ с типом "А" (57%) встречались проблемы с начальством и конфликты; у такого же количества больных имело место изменение условий и часов работы. На второе место (43%) вышло изменение финансового положения. С одинаковой частотой (29%) встречались: реорганизация на работе и ее смена; изменение режима досуга, сна и питания; смерть близкого члена семьи и изменение в состоянии здоровья членов семьи.

У больных с типом "АБ" на первое место, так же, как и в предыдущей группе, вышли проблемы с начальством и конфликты (33%), на второе место – изменение финансового положения (30%), на третье место – реорганизация на работе (28%). Достаточно часто, в течение 1 года до ИМ, у них случались травмы или болезнь (33%).

У пациентов с типом "Б", в отличие от пациентов двух предыдущих групп, наиболее часто, в течение 1 года перед данным ИМ, встречались такие события, как смерть близкого друга (35%), травма или болезнь

(29%), отпуск (29%). На третьей позиции находились: изменение в состоянии здоровья членов семьи (24%), изменение финансового положения (24%), а также изменение условий и часов работы (24%).

Причина дифференцированной частоты встречаемости тех или иных жизненных событий у лиц с различным типом поведенческой активности, вероятно, связана с тем, что лица, имеющие черты типа "А" (в том числе, и больные со смешанным типом "АБ"), обладают высоким уровнем агрессивности и враждебности, являющихся следствием нереализованной потребности в самоутверждении. Странники психодинамических концепций развития ишемической болезни сердца придерживаются мнения о том, что лица типа поведения «А» подсознательно считают себя достойными любви только в том случае, если они достигнут в жизни значимых успехов [1, 6]. Этот глубокий внутриличностный конфликт приводит к нарушению интерперсональных взаимоотношений вследствие оценки других людей как конкурентов, препятствующих осуществлению честолюбивых стремлений. Вышеуказанное, в свою очередь, способствует формированию высокого уровня психосоциального стресса [4].

Таким образом, характер психотравмирующих событий, формирующих общий уровень психосоциального стресса у больных инфарктом миокарда в течение года до заболевания, предположительно связан с типом поведенческой активности. Учитывая специфические для лиц с чертами типа «А» особенности поведения, создающие высокий УС, и недостаточную эффективность психотерапевтических мероприятий у представителей данной категории, возникает необходимость в разработке практических мероприятий по выявлению и укреплению уже имеющихся эффективных копинг-механизмов борьбы со стрессом, что сыграет существенную позитивную роль в первичной и вторичной профилактике инфаркта миокарда.

Литература

1. Бройтигам В., Кристиан П., Рад М. Психосоматическая медицина: Пер. с нем. - М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. - 376 с.
2. Вассерман Л.И., Гуменюк Н.В. Тестовая методика "Тип поведенческой активности" и ее компьютерная версия для диагностики устойчивости к стрессу. Пособие для врачей. СПб.: Изд-во Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева, 1995. - 30 с.
3. Дмитриева Т.Б. Состояние здоровья населения Российской Федерации и задачи органов и учреждений здравоохранения // Журн. микробиол. - 1997. - №6. - С. 3-6.
4. Зыряева Л.А., Павлова Л.И., Щепкин В.В. Проспективное исследование поведения типа «А» как фактора риска ИБС // Психопатология, патология эмоций и патология сердца: Тез. докл. Всесоюзного симпозиума, г. Суздаль, 12-15 апреля 1988. - М.: Изд-во Всесоюзного научного общества невропатологов и психиатров, 1988. - С. 36.
5. Исаев Д.Н. Психосоматическая медицина детского возраста. - СПб.: Специальная Литература, 1996. - 454 с.
6. Ковалев В.В. Взаимоотношения личности и болезни при сердечно-сосудистой патологии // Психопатология, патология эмоций и патология сердца/ Тез. докл. Всесоюзного симпозиума, г. Суздаль, 12-15 апреля 1988. - М.: Изд-во Всесоюзного научного общества невропатологов и психиатров, 1988. - С. 43.
7. Лоуэн А. Секс, любовь и сердце. Психотерапия инфаркта: Пер. с англ. С. Коледа - М.: Изд-во Института общегуманитарных исследований, 2000. - 224 с.
8. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX-го столетия: тенденции, возможные причины, перспективы // Кардиология. - 2000. - №6. - С. 4-18.
9. Положенцев С.Д., Руднев Д.А. Поведенческий фактор риска ишемической болезни сердца (тип А). - Л.: Наука, 1990. - 171 с.
10. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты. Учебное пособие. - Самара: Издательский дом "БАХРАХ", 1998. - 672 с.

Поступила 15/07-2002

MEDI.RU

ПОДРОБНО О ЛЕКАРСТВАХ В СЕТИ ИНТЕРНЕТ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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

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

Адрес в Интернет – <http://medi.ru>

Приглашаем к бесплатному размещению информации:

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

Телефон: (095) 507-5502

E-mail: medi@medi.ru

КАЧЕСТВО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

Полторацкая О.В.

Российская медицинская академия последипломного образования, кафедра клинической фармакологии и терапии, Москва

Резюме

В работе путем анализа 150 амбулаторных карт пациентов с артериальной гипертонией II-III степени определяли основные модифицируемые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и проверяли качество их коррекции. Среди отдельных факторов риска наиболее распространенным была дислипидемия (41,3%), которую ни один пациент не контролировал статинами.

Ключевые слова: артериальная гипертония, факторы риска, качество лечения.

Высокая смертность от сердечно-сосудистых причин в России, как и во всем мире, в значительной степени обусловлена высокой распространенностью и плохим контролем артериальной гипертензии. Помимо самой артериальной гипертензии (АГ), наличие сердечно-сосудистых факторов риска у больных АГ существенно увеличивает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В течение последнего десятилетия в России отмечена тенденция к увеличению летальности от сердечно-сосудистых причин. В связи с этим проблемы выявления и коррекции факторов риска у больных АГ приобрели особую актуальность [1].

Несмотря на улучшение качества лечения АГ, во всех странах низка доля больных с контролируемой АГ. В США только 27 % пациентов с АГ достигают целевого уровня АД [2], в России их доля составляет приблизительно 4% (при критерии контроля АГ уровень АД < 140/90 мм рт. ст.). Несмотря на очевидную тенденцию к уменьшению распространенности таких осложнений, как мозговой инсульт и почечная недостаточность, риск развития ИБС и ХСН остается высоким. Установлена отчетливая зависимость индивидуального прогноза от поражения органов-мишеней, спектра сопутствующих факторов риска, а также наличия сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Данные эпидемиологических исследований, проведенных в Великобритании [5] и Австралии [4] указывают, что требуемый контроль уровня АД отмечается менее, чем у 40% лиц с АГ. В Великобритании за период с 1991 по 1996 гг. не отмечено увеличения доли лиц с АГ, которые получают антигипертензивную терапию, а также лиц, у которых АД удается контролировать на уровне <160/95 мм рт. ст. [5]. Даже в клинике, специализирующейся на лечении АГ (Glasgow Blood Pressure Clinic), только у 32% лечившихся больных АГ мужского пола удавалось добиться снижения диастолического АД до целевого уровня — <90 мм рт. ст.

Таим образом, проблема улучшения качества лечения больных АГ продолжает быть одной из важных и нерешенных проблем современной кардиологии.

Цель исследования состояла в оценке качества коррекции модифицируемых факторов риска у больных артериальной гипертонией и риском сердечно-сосудистых осложнений.

Материал и методы

Методом случайной выборки по материалам Центральной поликлиники МПС №2 был проведен анализ 150 амбулаторных карт больных АГ II и III степени — 97(64,6%) и 53(35,3%), соответственно, и высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, определяемого путем анкетирования больных, чьи карты были выбраны.

Из 150 больных мужчин было 45, женщин — 105, возраст — от 30 до 75 лет (в среднем — 55,7±8,1); давность АГ варьировала от 2 до 30 лет, в среднем — 10,2±8,2 года.

Этим же методом осуществлялся и анализ качества медикаментозного лечения и контроля АГ (какие препараты применялись за последние 3 месяца, регулярность приема, частота контроля АД). Выясняли сведения о количестве выкуриваемых сигарет, употреблении алкоголя. Клиническая характеристика исследуемых пациентов представлена в табл. 1.

Проводился анализ ЭКГ с оценкой гипертрофии левого желудочка по индексу Соколова-Лайона $Sv1+Rv5$ (или $V6$) >3,5 мВ, метаболических показателей: холестерина, β-липопротеидов (ЛПНП), триглицеридов.

Результаты и обсуждение

В процессе анализа амбулаторных карт были определены основные, общие для всех 150 пациентов с АГ, шесть факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, которые представлены на диаграмме (рис. 1). Приведенная диаграмма достаточно убедительно

Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемых пациентов

Данные анамнеза	Количество	%
Возраст (годы)	55,7±8,1	
Давность АГ (годы)	10,2±8,2	
Тяжесть АГ:		
II степени	97	64,6
III степени	53	35,3
Изолированная систолическая гипертензия	19	12,6
Сопутствующие заболевания:		
постинфарктный кардиосклероз	1	1
стенокардия	22	14,6
перенесенный инсульт	4	2,6
Избыточная масса тела	5	3,3
Ожирение	13	8,6
ГЛЖ	93	62

Обозначения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка.

тельно иллюстрирует выявленные факторы и позволяет видеть, что преобладающим, наиболее распространенным фактором риска у пациентов с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений является дислипидемия (41,3%).

Сочетание различных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и/или сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний представлено в табл. 2.

В результате анализа амбулаторных карт выяснилось, что сердечно-сосудистые осложнения развились у пациентов с АГ давностью от 12-25 лет, которые не контролировали АГ и получали неадекватную гипотензивную терапию: у четырех пациентов — инсульт и у одного пациента — инфаркт миокарда.

Результаты оценки качества лечения представлены в табл. 3.

В результате опроса выяснилось, что 28,5% пациентов не получают медикаментозную терапию, 42,8% пациентов получают неадекватную и эпизодическую терапию, в том числе-адельфаном и только 28,7% лечатся современными антигипертензивными препаратами: ИАПФ, β-адреноблокаторами, диуретиками.

В результате анализа амбулаторных карт и опроса пациентов выяснилось, что прием антигипертензивных препаратов осуществлялся, в основном, в период пребывания пациента в стационаре или во время нахождения его на больничном листе, т.е. в период обострения заболевания.

У больных с АГ II ст. имелись обострения (нахождение на больничном листе) 1-2 раза в год, с III ст. — 2-3 раза в год.

Причиной обращения больных с АГ в поликлинику является систолическое АД ≥ 170-180 мм рт.ст.

Даже во время выявленного врачом высокого АД пациенты часто отказывались от систематического

Таблица 2

Доля больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений

Факторы риска, заболевания	Число больных	
	п	%
Сахарный диабет + дислипидемия	5	3,3
Ожирение+дислипидемия	15	10
ИБС+дислипидемия	15	10
Перенесенный инсульт+дислипидемия	2	1,3
ИБС+сахарный диабет	3	2
ИБС+сахарный диабет +дислипидемия	3	2
Постинфарктный кардиосклероз + гиперлипидемия	1	1
Сердечно-сосудистые осложнения (в анамнезе)		
ИБС, все формы	22	14,6
ОИМ	1	1
ОНМК	4	2,6

Сокращения: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОИМ — острый инфаркт миокарда.

Таблица 3

Результаты оценки качества медикаментозного лечения пациентов с АГ в амбулаторных условиях

Прием препаратов	% больных получающих терапию
ИАПФ	21,3
β-адреноблокаторы	21,3
Диуретики:	
фуросемид	3,3
гипотиазид	7,1
Антагонисты кальция	4
Адельфан	42,8
Не получали медикаментозную терапию	28,5

лечения или коррекции как медикаментозной, так и немедикаментозной терапии под наблюдением врача.

Несистематический контроль АД (а нередко — и отсутствие такового) у 92% пациентов в исследуемой группе, вероятно, объясняется недостаточной информированностью о серьезных последствиях заболевания и невыполнением ими предписаний врача, т.е. низкой комплаентностью, под которой подразумевается степень выполнения больными врачебных рекомендаций или, иначе говоря, приверженность самого больного к лечению [5].

Такие результаты приближены к уровню контроля АД в США до введения программы обучения пациентов и работников здравоохранения “The National High Blood Pressure Education Program (NВРЕР)” в 1972 году, целями которой было распространение информации о необходимости выявления оценки тяжести и лечения АГ [6].

Фремингамское исследование показало, что доля больных, контролируемых АГ, пропорциональна доле больных, осведомленных о наличии у них АГ. Так, в 1971-72 гг. АГ контролировало лишь 16% насе-

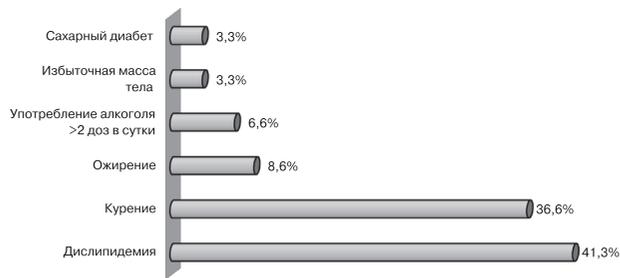


Рис. 1. Основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертензией.

ления, в 1974–75гг. — уже 20%, а 36% не знали о наличии у них артериальной гипертензии и 44% не принимали медикаментозных препаратов. В 1976–80гг. количество пациентов с контролируемой АГ увеличилось до 34%, также снизилось количество пациентов, которые не знали о наличии у них АГ — до 27%, а количество неконтролирующих АГ составило 39% [7]. К 1988–91гг. значительно (до 55%) увеличилась доля больных, контролирующих АГ, 29% не контролировали АГ и лишь 16% не знали о наличии у них АГ [9].

Хотя длительное время считалось, что значимым фактором риска ИБС является повышение АД до цифр >160/95 мм рт.ст., особенно при сочетании АГ с другими факторами риска (повышение уровня липопротеидов низкой плотности, курение сигарет, сахарный диабет), в последние годы стало очевидным, что и меньшая степень АГ (АД<140-150/90-94 мм рт.ст.) существенно увеличивает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, прежде всего

Литература

1. Кобалава Ж.Д., Ю.В. Котовская, Л.А. Склизкова, О.А. Асеева. Первые результаты научно-практической Российской программы АРГУС // Кардиология 2000; 12:65-68.
2. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure// Arch. Intern. Med. 1997; 157: 2413-46.
3. Кобалава Ж.Д. Международные стандарты лечения артериальной гипертензии: согласованные и несогласованные позиции/Труды первого международного форума “Кардиология-99”-1999: 208-209.
4. Bennett S.A.,Magnus P. Trends in cardiovascular risk factors in Australia. Results from the National Heart Foundation’s Risk Factor Prevalance Study,1980-1989// Med.J.Australia.1994;161: 519-527.
5. Kyngas I.I. Compliance of patients with hypertension and associated factors// J. Adv.Muro. 1999, 39(4); 832-839. ?
6. Frohlich E.D. The necessity for recognition and treatment of patients with “mild” hypertension// Am. J. Coll. Cardiol. 1999, 34(5): 1369-1377.
7. Kannel W.B.,Wolf P.A.,Garrison R.J. Section 34: Some risk factors related to the annual incidence of cardiovascular diseases and death using pooled repeated biennial measurements: Framingham Heart Study, 30-year follow-up.:National Technical Informations Service; 1987.
8. Peter W.F. Wilson M.D. An Epidemiologic Perspective of Systemic Hypertension, Ischemic Heart Disease and Heart failure// Am.J.Cardiol. 1997. - Vol. 80 — P. 3J-8J.
9. Kannel W.B. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment//Jama. 1996, 275:1571-1576.

Abstract

Prevalence of modifying risk factors and quality of its correction were studied in 150 patients with arterial hypertension II-III stage. Study revealed poor blood pressure control, high prevalence of risk factor and insufficient quality of its correction. The most frequent risk factor was dislipidemia in 41,3% of patients. There were no patients with control of dislipidemia by statins.

Keywords: arterial hypertension, risk factors, quality of treatment.

Поступила 4/06-2003

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СОСУДИСТОГО РУСЛА И ПОЛЯ ЗРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГЛАУКОМОЙ

Егоров Е.А., Стоянова Г.С.

Российский государственный медицинский университет им Н.И. Пирогова, кафедра глазных болезней

Лечение глаукомы является одной из наиболее актуальных проблем современной офтальмологии. Это заболевание имеет плохой прогноз и может приводить к полной потере зрения. В настоящее время около 10-15% больных глаукомой даже при адекватном лечении обречены на слепоту [7].

Такой высокой процент неблагоприятных исходов связан, прежде всего, с поздней диагностикой процесса, когда уже наступают необратимые изменения сосудов глаза и ДЗН.

Ранняя диагностика глаукомы сопряжена со значительными трудностями, так как ни один из симптомов не является специфичным только для глаукомы, а диагностические тесты недостаточно чувствительны и к тому же не вполне специфичны. В связи с этим, диагностика глаукомы должна основываться на оценке совокупности симптомов и результатов проб [10].

Прежде, на протяжении многих лет, наиболее значимой для диагноза открытоугольной глаукомы считали триаду симптомов: офтальмогипертензию, краевую экскавацию зрительного нерва и дефекты в поле зрения. В настоящее время на первый план вышла диагностика изменений ДЗН в виде своеобразной его атрофии с прогрессирующей экскавацией [8]. Это связано с наличием, так называемой, нормотензивной глаукомы, для которой характерно прогрессирующее глаукоматозное повреждение зрительного нерва без подтвержденного повышения ВГД [2, 4].

В связи с тем, что один из, казалось, наиболее надежных объективных критериев глаукомы (повышение ВГД) может отсутствовать, возрастает актуальность поиска надежных способов выявления других специфических зрительных нарушений, свойственных именно глаукоме [9].

Для подтверждения изменений в ДЗН на сегодняшний день существуют множество современных методик: лазерная доплер-флоуметрия, сканирующая лазерная доплеровская флоуметрия и томография, но в действительности, чаще всего, практикующие врачи используют более простые и доступные методы обследования, к которым можно отнести периметрию, так как она является информативной и доступной [1].

Одним из обязательных этапов в выявлении глаукомы является исследование периферического и центрального поля зрения. Для обзорного, ориентировочного исследования периферических границ и определения патологии, требующего минимальной

затраты времени, используется кинетическая периметрия. Однако проявление, глаукоматозных изменений в поле зрения наблюдается не всегда, особенно на ранних стадиях заболевания [6].

При использовании кинетической периметрии, взор исследуемого глаза фиксирован на метке в центре равномерно освещенной поверхности либо дуги, либо полусферы радиусом 30 см, тестируемый объект плавно или ступенчато смещают по поверхности периметра от периферии к центру или наоборот. Чаще границу видения определяют в момент появления объекта в поля зрения, иногда используют критерий его исчезновения. При любом из этих вариантов кинетической периметрии в тех случаях, когда исследование проводят с помощью надпорогового объекта, технически невозможно уловить некоторые скотомы. В течение многих лет этот вид периметрии был повсеместно единственным; в настоящее время в недостаточно оснащенных учреждениях по-прежнему ограничиваются определением границ поля зрения.

Предпринимались попытки повысить информативность кинетической периметрии. Один из таких методов основан на том, что при использовании тест-объектов с различными сочетаниями яркости и размеров (энергетически эквивалентных, т.е. произведения яркости на площадь представляют какую-либо константу для сравнимых объектов) результаты периметрии у здоровых людей должны совпадать, т.е. разброс показателей границы нормы не превышает 5-7 градусов. При использовании равноэнергетической кинетической периметрии нами было установлено, что уже в самых начальных стадиях глаукомы нарушается пространственная суммация. У части пациентов это проявляется рассогласованием между изоптерами на 10 градусов и более в каком-либо секторе или по всему полю зрения. Метод, однако, не получил широкого распространения в клинической практике, прежде всего, из-за длительности каждого исследования [10].

По данным многих исследователей конца XIX — середины XX века, в ранней стадии глаукомы появляются дефекты в центральном поле зрения, особенно выражены они в зоне Бьерума — 10-20 градусов от точки фиксации. К ним относится появление дугообразных, кольцевых скотом, назальной ступеньки Roenne, увеличение в размерах слепого пятна, симптом “обнажения” слепого пятна. Но их трудно выявить используя только кинетическую периметрию [14].

В последние годы более широкое применение для выявления дефектов центрального и периферического поля зрения получила статическая периметрия, при которой тестирующий объект не перемещают, не меняют его размеры, а показывают в заданных, по той или иной программе, точках поля зрения с изменяющейся яркостью. Создателями метода являются Е. Aulhorn и Н. Arms, F. Fankhauser [11, 12].

В стремлении к компромиссу между максимальным количеством исследуемых точек и минимальными затратами времени возникла идея создания автоматизированных периметров с компьютерными программами. В итоге появились скрининговые и пороговые стратегии. Стало возможным проводить обследование в определенных участках, осуществлять повторный контроль, сохранять результаты в памяти прибора, производить статистический анализ. Выбор прибора и программ, адекватных целям исследования, позволяет сэкономить время врача и избавить пациента от излишнего переутомления.

Современные компьютеризированные периметры быстро достигли уровня инструментов, позволяющих проводить тонкое пороговое тестирование, способных давать стимулы различной силы и конфигурации в практически неограниченное число точек. Так, анализатор "Humphrey" представляет собой единый блок, полностью автоматизированный проекционный периметр на основе компьютера. Он позволяет проводить разнообразные статические тесты, включая пороговые и скрининговые измерения. Результаты тестов могут быть распечатаны в нескольких форматах и сохранены на гибких дисках.

Важнейшее условие, обеспечивающее точность периметрического исследования — хорошая фиксация взора. В периметрах "Rodestok", "Humphrey", "Octopus" и др., кроме непосредственного наблюдения за положением глаза на телевизионном экране и механической подстройки фиксации, имеется система периодической подачи сигналов в зону слепого пятна для учета частоты ошибочно положительных ответов, свидетельствующих о нарушении фиксации взора. При ручной периметрии легко предсказать направление, в котором можно ожидать появление тест-объекта, в автоматических же периметрах это исключено, благодаря их случайному предъявлению. Это обстоятельство также исключает возможное влияния местной адаптации при предъявлении теста повторно в одном и том же месте.

Современным требованиям клинического использования отвечает и отечественный автоматический статический периграф "Периком". Он дает возможность исследовать поля зрения в режимах быстрого (30%), сокращенного (70%) или полного (100%) объема. Прибор обеспечивает четкую оценку изме-

нения полей зрения, в том числе — и при начальных стадиях глаукомы: парацентральные, дугообразные скотомы, расширение слепого пятна, назальную ступенку, секторальные дефекты и др. Он может автоматически распределять выявленные формы патологии по группам: норма, относительные скотомы 1-го или 2-го порядка, абсолютные скотомы. С его помощью возможно исследование порога индивидуальной световой чувствительности, перепроверка скотом, контроль фиксации исследуемого глаза. Полученные данные можно распечатать на бумаге, а также сохранить в архиве компьютера. Периграф имеет высокие диагностические возможности и не уступает зарубежным приборам. Мы считаем, что все глазные кабинеты и отделения больниц должны быть оснащены им [5].

Учитывая, что результаты лечения глаукомы зависят от своевременности диагностики и стабилизации процесса методами фармакотерапии, имеется необходимость в создании широкодоступной, упрощенной методики исследования полей зрения. Она должна быть максимально простой для освоения пациентом, быть непродолжительной и максимально информативной.

Нередки случаи, когда на далеко зашедших стадиях глаукомы периферические границы поля зрения, в том числе со стороны носа, остаются нормальными. Поэтому не только для первичной диагностики, но и для наблюдения за динамикой глаукоматозного процесса исключительно значимыми являются данные статической периметрии в центральном поле зрения [13].

Учитывая это, нами была создана методика для автоматизированного компьютерного исследования центрального поля зрения у больных глаукомой. Программа разработана для использования в операционной среде Windows 95 или выше. Для того, чтобы программа правильно работала на компьютерах с различными мониторами, необходимо произвести калибровку, согласно инструкции.

Обследование пациента заключается в фиксации глаза на некоторой точке устройства (точке фиксации) и предъявлении световых точек (стимулов). Отличие данного метода заключается в том, что все это происходит на экране компьютера. Информация о том, увидел пациент стимул или нет, поступает от специального устройства с кнопкой (которую сам пациент нажимает, если видит стимул), подключенного к СОМ-порту компьютера.

Экран имеет ограниченные размеры, обследование проводится только в диапазоне 30 градусов. При этом поле зрения "разбивается" на 4 квадранта, каждый из которых обследуется отдельно. Какие области обследовать, время предъявления стимула и паузы, цвета фона и стимула, яркость стимула и другие пара-

метры устанавливаются индивидуально для каждого пациента. Перед обследованием врач может выбрать одну из трех программ: “Тест”, “Порог Р”, “Порог А”. В программе “Тест” предъявление стимулов ведется только с интенсивностью, заданной врачом. Если пациент в некоторой точке стимул не увидел, повторное предъявление в этой точке не производится.

В программе “Порог Р” предъявление стимулов начинается с интенсивностью, также заданной врачом. Если пациент стимулы в некоторых точках не увидел, после предъявления всех стимулов в данном квадранте производится повторное предъявление стимула в этих точках с интенсивностью, увеличенной на 2 градации. Если и в этом случае обнаружены точки, где пациент стимула не видит, предъявление в этих точках производится в третий раз с интенсивностью, увеличенной еще на 2 градации. Необходимо отметить, что, если заданная начальная интенсивность > 6 , реальное увеличение интенсивности может и не совпадать с ожидаемым (максимальная интенсивность не может быть более 10).

В программе “Порог А” предварительно автоматически определяется интенсивность стимула, с которого начинается обследование. Для этого перед началом обследования каждому глазу пациента в трех

точках предъявляются стимулы с интенсивностью, начинающейся с максимальной и с каждым следующим предъявлением уменьшающейся на 1 градацию. Такие предъявления производятся до тех пор, пока пациент продолжает видеть стимулы. Интенсивность, предшествующая моменту пропуска стимула, берется далее за точку отсчета. Далее обследование производится аналогично программе “Порог Р”. Результаты исследования могут быть распечатаны или сохранены в архиве компьютера.

Подобную методику можно использовать в амбулаторных условиях, а при наличии персонального компьютера — и в домашних, для самостоятельного проведения обследований поля зрения. При этом пациенты, страдающие глаукомой, могли бы приходить на очередной диспансерный осмотр с конкретной информацией.

Методика может оказать помощь и офтальмологам, работающим в стационарах, для динамического контроля за развитием глаукоматозного процесса и оценки адекватности подобранной терапии. При наличии отрицательной динамики, таким пациентам могла бы проводиться более сложная, требующая специального оборудования, но и более информативная периметрия [3].

Литература

1. Багрова Л.В., Волков В.В., Вердян Е.В. и др. Периметрические методики в алгоритме диагностики глаукомы/ Материалы VI съезда офтальмологов России, 1994, с.211
2. Волков В.В., Сухина Л.Б., Устинова Е.И. Глаукома, преглаукома, офтальмогипертензия/ Л-1985, с.182-185
3. Волков В.В. Вестник офтальмологии, 1998, №1-с.3
4. Волков В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении-М., 2001-с.123
5. Давыдова Н.Г. Вестник офтальмологии, 1997, №6-с.42
6. Джумова М.Ф., Бирич Т.А. Вестник офтальмологии, 1994, №3-с.3
7. Егоров Е.А. РМЖ, 1998, т.6, №15. с.964-967
8. Листопадова Н.А., Хадикова Э.В. Вестник офтальмологии, 1997, №5-с.5
9. Ханну Ууситало. Клиническая офтальмология, 2000, т.1, №3-с.84
10. Шамшинова А.М., Волков В.В. Функциональные методы исследования в офтальмологии-М., 1998-с.89-104
11. Aulhorn E., Arms H. Glaucoma Tutzing Symposium, Muenich, 1966-p.151-186
12. Fankhauser F., Whalen W.R., Spaeth G.L. Computerized Visual Fields.-New Jersey, 1985-p.13-27
13. Walsh T.J. Visual Fields: Examination and Interpretation, San Francisco, 1990
14. Wangsted J. Glaucoma, 1988, vol.10, №3, p.80-82

Поступила 4/03-2002

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ТРЕТИЧНОГО ПРОИЗВОДНОГО ЛИДОКАИНА**

Блинов Д. С., Костин Я. В.

Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии, Саранск

Проблема совершенствования фармакотерапии нарушений сердечного ритма до настоящего времени не потеряла своей актуальности [1]. К новым лекарственным средствам, обладающим противоаритмической активностью (ПАА), предъявляется ряд требований, включающих большую широту терапевтического действия, отсутствие отрицательного влияния на гемодинамику и др. [2]. В связи с этим, одним из направлений поиска антиаритмиков является синтез новых веществ на основе кибернетических моделей прогнозирования эффекта, в том числе — и за счет модификации структуры классических антиаритмических средств.

Настоящая работа посвящена изучению противоаритмической активности производного известного антиаритмика лидокаина с замещенной анионной группировкой на моделях ранних окклюзионных и реперфузионных аритмий у кошек и поздних окклюзионных аритмий у собак, а также определению продолжительности его действия при желудочковой аритмии (ЖА) у собак, развивающейся в позднюю стадию экспериментального инфаркта миокарда (ИМ) — в сравнении со структурным предшественником — лидокаином и хинидином.

Материал и методы

Опыты проводили на беспородных кошках массой 1,8-4,5 кг и собаках массой 7-15 кг обоего пола, наркотизированных этаминал-натрием (50 мг/кг внутривенно).

Ранние окклюзионные и реперфузионные аритмии воспроизводили в условиях искусственной легочной вентиляции (РО-2, Россия) по методу Manning et al. [4]. Продолжительность ишемии составляла 30 минут, реперфузии — 15 минут. Регистрацию ЭКГ проводили во II стандартном отведении с помощью электрокардиографа ЭК6Т-02 (Россия), визуальное наблюдение вели по монитору осциллоскопа ОСИ-01 (Россия). Изучаемые вещества вводили внутривенно в течение 2 минут за 1 минуту до окклюзии коронарной артерии (ОКА) в 0,9% растворе хлорида натрия, объемом не более 5 мл. Контрольной группе животных инъектировали 5 мл 0,9% раствора NaCl.

Поздние ишемические аритмии моделировались путем перевязки коронарной артерии у находящихся на управляемом дыхании собак [3]. Через 24-36 часов у подопытных бодрствующих животных развивалась стойкая ЖА III-V градации по Lown. С целью ее устранения в бедренную вену под контролем ЭКГ болюсом вводили растворы исследуемых веществ в изотоксических дозах. Об эффективности судили по исчезновению аритмии, либо снижению эктопической активности. Длительность действия оценивали по продолжительности полного или частичного противоаритмического эффекта.

В работе использовали официальный раствор лидокаина гидрохлорида ("ICN Полифарм", Россия — ампулы по 2 мл 2% раствора), хинидин (субстанция), третичное производное лидокаина ЛХТ-3-00 (субстанция, ВНИЦ БАВ, Россия).

Вводимые дозы ЛХТ-3-00 и препаратов сравнения составили 5% от показателя острой токсичности LD50, установленного в опытах на мышах.

Результаты исследования

Контрольная серия экспериментов проведена на 27 животных. Через 18 ± 3 мин после ОКА у 85% животных зарегистрирована ЖА, частота которой, в среднем, составила 103 ± 34 эктопических комплексов в минуту, при общей частоте сердечной деятельности 177 ± 14 в минуту. ЖА в большинстве случаев сохранялась на протяжении всего последующего наблюдения. В 5 случаях (23%) через 18 ± 2 мин возникала летальная ФЖ (табл. 1.). Через 30 мин после ОКА проводили реперфузию коронарной артерии. Восстановление коронарного кровотока сопровождалось во всех случаях нарушением ритма сердечной деятельности (табл. 1.). У 12 животных (57%) возникала фибрилляция желудочков (ФЖ), в остальных же случаях констатировалась желудочковая тахикардия (ЖТ). Реперфузионные нарушения ритма сердца (НРС), в том числе и ФЖ, возникали через 3 ± 1 сек после восстановления проходимости коронарной артерии и продолжались, в среднем, 116 ± 24 сек, спонтанно переходя в синусовый ритм.

Лидокаин изучен в дозе 10 мг/кг (n=7). При этом ранние ишемические аритмии возникли у 5 живот-

Таблица 1

Влияние ЛХТ-3-00 и препаратов сравнения на течение ранних окклюзионных и реперфузионных аритмий у кошек

№ опыта	Препарат	Доза мг/кг	Окклюзия			Реперфузия		
			В опыте	С ЖЭ (%)	С ФЖ (%)	В опыте	С ЖЭ (%)	С ФЖ (%)
1.	Контроль	-	22	17 (76)	5 (23)	19	19 (100)	16 (84)
2.	Лидокаин	10,0	7	3 (43)	0 (0)*	7	5(71)*	5 (57)
3.	Хинидин	9,0	6	3 (50)	1 (17)	6	4 (67)*	3 (50)
4.	ЛХТ-3-00	8,2	6	0 (0)**	0 (0)*	6	0 (0)**	0 (0)**

Примечание: * - различия, статистически достоверные при сравнении с контрольной группой при $p < 0,05$; ** - различия, статистически достоверные при сравнении с препаратами сравнения при $p < 0,05$ и контрольной группой при $p < 0,001$; ЖЭ - желудочковая экстрасистолия; ФЖ - фибрилляция желудочков.

ных (78%), в среднем, через 19 ± 6 мин после ОКА, а у 1 (14%) животного развилась ФЖ. Несмотря на то, что в представленной дозе лидокаин не показал достоверного противоаритмического эффекта, эктопическая активность на фоне его введения заметно снижалась (57 ± 8), по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). После восстановления коронарного кровотока лидокаина гидрохлорид, введенный в дозе 10,0 мг/кг ($n=6$) не предупреждал развитие реперфузионных аритмий ни у одного животного. Развивавшаяся через 3 ± 1 сек ЖТ в 33% случаев осложнялась ФЖ ($p > 0,05$ при сравнении с контролем).

Профилактическое введение 9 мг/кг ($n=6$) хинидина приводило к тому, что у 50% животных на протяжении ОКА сохранялся синусовый ритм, в остальных наблюдениях к 18-20 минутам возникали НРС, причем ФЖ отмечена у 1 животного (17%). Реканализация коронарной магистрали приводила к возникновению патологической импульсации лишь у 2 животных (33%, $p > 0,05$ при сравнении с контролем), а противофибрилляторный эффект был недостоверен.

На фоне инъекции 8,3 мг/кг ЛХТ-3-00 ни у одной из подопытных кошек не возникло НРС после лигирования коронарной артерии ($p < 0,001$). Аналогичная картина сохранялась и после реперфузии миокарда ($p < 0,001$).

На втором этапе исследования в опытах на собаках изучена купирующая способность и продолжительность противоаритмического действия ЛХТ-3-00 и препаратов сравнения.

После введения 10 мг/кг лидокаина гидрохлорида ($n=6$) внутривенно мы отмечали, что у 2 животных (33%) развивался полный противоаритмический эффект, причем, буквально "на конце иглы". В остальных случаях, также в процессе введения, значительно снижалась частота эктопической активности, составлявшая на 2-е сутки после перевязки коронара, в среднем, 176 ± 24 в мин. Продолжительность полной антиаритмической активности составила не более 6 мин (рис. 1.), частичное подавление импульсации продолжалось несколько дольше и максимально составляло 17 мин.

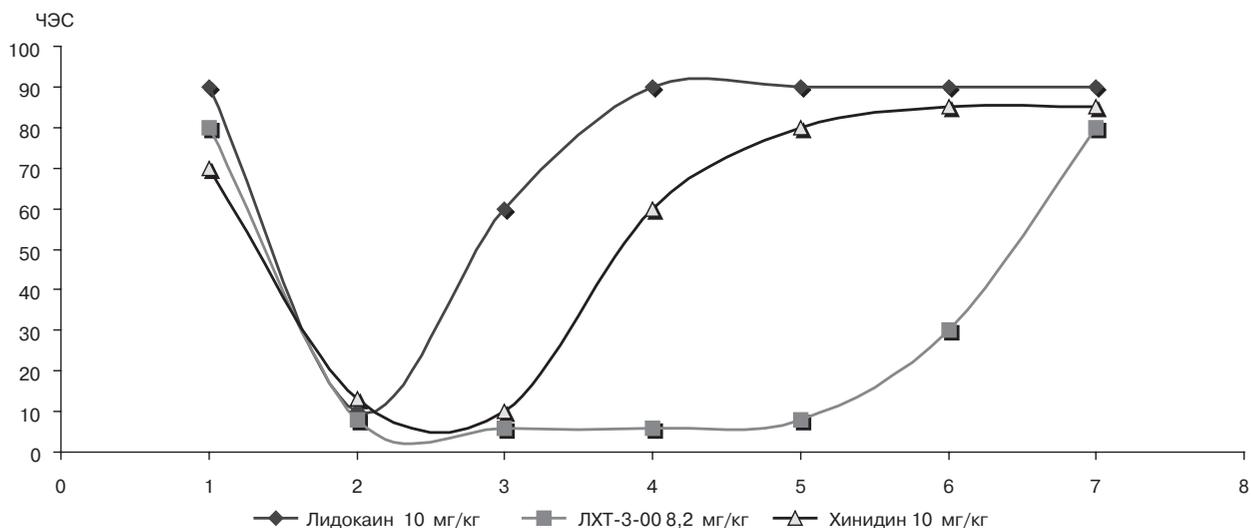


Рис. 1. Динамика изменений частоты эктопических сокращений при желудочковой аритмии у собак в позднюю стадию инфаркта миокарда на фоне введения лидокаина, ЛХТ-3-00 и хинидина

Примечания: по оси абсцисс - время наблюдения, мин: 1 - исходная ЧЭС, 2 - через 1 минуту после введения соединений, 3, 4, 5, 6, 7 - через 10, 20, 40, 60 и 100 минут после введения испытуемых веществ; по оси ординат - частота эктопических сокращений (ударов в минуту), выраженная в % к исходной.

Таблица 2

**Противоаритмическая активность ЛХТ-3-00 и препаратов сравнения
в позднюю стадию экспериментального инфаркта миокарда у собак**

№ п/п	Препарат и его доза	n	Характер ритма до введения препарата		Время наступления ПАЭ мин, M±m	Противоаритмический эффект	
			ЧСС M±m	ЧЭС M±m		Полный n (%)	Частичный n (%)
1.	Лидокаин 10 мг/кг	6	218±12	176±24	1	2 (33)	4 (67)
2.	Хинидин 10 мг/кг	7	185±13	148±21	1	5 (71)*	2 (29)*
3.	ЛХТ-3-00 8,3 мг/кг	6	198±7	165±18	1	3 (50)*	3 (50)*

Примечания: ЧСС – частота сердечных сокращений (ударов в минуту), ЧЭС – частота эктопических сокращений (ударов в минуту), ПАЭ – противоаритмический эффект, n – число животных в серии; * – различия при сравнении с лидокаином достоверны при $p < 0,05$.

Хинидин при внутривенном введении в дозе 10 мг/кг (n=10) устранял политопную ЖА и восстанавливал синусовый ритм в 71% случаев (5 собак) (табл. 2). Полный противоаритмический эффект развивался сразу же после инъекции и продолжался не более 21 минуты. Частичное угнетение аритмогенеза, имевшее место у 2 животных (29%), сохранялось 15 и 20 минут, соответственно (рис. 1).

При исследовании ЛХТ-3-00 (n=6, 8,3 мг/кг) пол-

ное прекращение аритмии и восстановление синусового ритма мы наблюдали сразу после введения у 3 животных (50%), которое продолжалось в течение от 55 до 84 минут, соответственно (табл. 2, рис. 1).

Частичное подавление эктопической активности зарегистрировано нами у 3 собак (50%), причем ЧЭС снижалась с 148 ± 31 в минуту до введения до 39 ± 18 после инъекции ЛХТ-3-00. Средняя продолжительность частичной ПАА составляла 88 ± 21 мин.

Литература

1. Ардашев В.Н., Стеклов В.Н. Лечение нарушений сердечного ритма и проводимости // М.: "Медпрактика", 2000. - 165 с.
2. Каверина Н.В. Антиаритмические средства: итоги и перспективы // Эксп. и клинич. фармакол.-1994. -№6. -С. 12-15.
3. Harris A.S. Delayed development of ventricular ectopic rhythm following experimental coronary occlusion. // Circulation Res.-1950. -Vol.1. - №6. - P.1318-1328.
4. Manning G.A.S., Grome R., Istool K. et al. Reperfusion induced ventricular fibrillation. Modification by pharmacological agents // Adv. Myocardiol.- Vol. 6. - New York, London, 1985. - P. 515-522.

Поступила 16/10-2002

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ БЕРЕМЕННЫХ: МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ, ПРОФИЛАКТИКА, ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Верткин А.Л.¹, Мурашко Л.Е.², Ткачева О.Н.¹, Тумбаев И.В.²Московский государственный медицинский стоматологический университет¹, кафедра клинической фармакологии. Центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН², Москва

По данным ВОЗ, артериальная гипертензия (АГ) у беременных это — вторая после эмболии причина материнской смертности [32, 50]). Перинатальная летальность, по данным ряда авторов, колеблется от 30 до 100‰ и преждевременные роды (от 10 до 12%) у беременных с АГ значительно превышают соответствующие показатели у беременных с нормальными цифрами артериального давления (АД) [11]. АГ увеличивает риск отслойки нормально расположенной плаценты и массивных коагулопатических кровотечений, может быть причиной нарушения мозгового кровообращения, отслойки сетчатки и эклампсии [32, 10].

Артериальная гипертензия у беременных — неоднородное понятие, объединяющее различные клинико-патогенетические формы гипертензивных состояний.

В настоящее время классификация АГ у беременных — это предмет дискуссий, так как нет единых критериев и отличительных признаков АГ и единой терминологической базы при беременности [6, 7]. Например, для обозначения одного и того же процесса в России и многих странах Европы используется термин гестоз, в США и Великобритании — преэклампсия, а в Японии — токсемия.

Предложено более 100 классификаций гипертензивных состояний при беременности. В частности, в Международной классификацией болезней X пересмотра (МКБ X) все, связанные с беременностью, подобные проявления объединены во II акушерском блоке. В России все заболевания шифруются именно в соответствии с этой классификацией, хотя из-за разной терминологии шифрование неоднозначно.

БЛОК II Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и в послеродовом периоде (O10-O16).

- O10 Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период
- O10.0 Существовавшая ранее эссенциальная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период
- O10.1 Существовавшая ранее сердечно-сосудистая гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период
- O10.2 Существовавшая ранее почечная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период

- O10.3 Существовавшая ранее сердечно-сосудистая и почечная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период
- O10.4 Существовавшая ранее вторичная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период
- O10.9 Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период, неуточненная
- O11 Существовавшая ранее гипертензия с присоединившейся протеинурией
- O12 Вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии
- O12.0 Вызванные беременностью отеки
- O12.1 Вызванная беременностью протеинурия
- O12.2 Вызванные беременностью отеки с протеинурией
- O13 Вызванная беременностью гипертензия без значительной протеинурии
- O14 Вызванная беременностью гипертензия со значительной протеинурией
- O14.0 Преэклампсия (нефропатия) средней тяжести
- O14.1 Тяжелая преэклампсия
- O14.9 Преэклампсия (нефропатия) неуточненная
- O15 Эклампсия
- O15.0 Эклампсия во время беременности
- O15.1 Эклампсия в родах
- O15.2 Эклампсия в послеродовом периоде
- O15.9 Эклампсия неуточненная по срокам
- O16 Гипертензия у матери неуточненная

Working Group “on High Blood Pressure in Pregnancy” в 2000 году разработана более лаконичная классификация гипертензивных состояний при беременности [32], которая включает следующие формы:

- 1) хроническую гипертензию;
- 2) преэклампсию-эклампсию;
- 3) преэклампсию, наложившуюся на хроническую гипертензию;
- 4) гестационную гипертензию:
 - а. преходящую гипертензию беременных — нет гестоза ко времени родов и давление возвращается к норме к 12-й неделе после родов (ретроспективный диагноз);
 - б. хроническую гипертензию — подъем давления после родов сохраняется.

Под хронической гипертензией подразумевается гипертензия, присутствовавшая до беременности или диагностируемая до 20-й недели гестации. Гипертензи-

ей считается артериальное давление (АД) равное или выше 140 мм рт.ст. для систолического и 90 мм рт.ст. для диастолического. Гипертензия, диагностированная впервые во время беременности, но не исчезнувшая после родов, также классифицируется как хроническая гипертензия. Под преэклампсией в этой классификации понимают артериальную гипертонию в сочетании с протеинурией. К преэклампсии, наложившейся на хроническую гипертензию относят ситуации, когда у женщин с исходной гипертонией после 20 недель беременности появляется протеинурия.

Специфичный для беременности синдром гестоза обычно возникает после 20-й недели гестации и определяется по возросшему уровню АД (гестационный подъем АД), сопровождающемуся протеинурией. Гестационное повышение АД определяется как систолическое АД выше 140 мм рт.ст. и диастолическое — выше 90 мм рт.ст. у женщин, имевших нормальное давление до 20 недель. По данным ВОЗ, гестоз диагностируется у 2-8% беременных, составляя основную часть всех гипертензивных нарушений [50]. В России гестоз диагностируется в 12-17% (8,3) и занимает 2-3 место в структуре причин материнской смертности (11,8-14,8%) [8]. Беременные с гестозом предрасположены к развитию потенциально летальных осложнений: отслойки плаценты, ДВС-синдрома, церебральных кровоизлияний, печеночной недостаточности (HELLP-синдрома), острой почечной недостаточности, гипотрофии, задержки внутриутробного развития и гибели плода, эклампсии [32]. В развитых и в развивающихся странах эклампсия встречается приблизительно в 1 случае на 2000 родов [25] и в 1 случае — на 100-700 родов, соответственно [22, 15]. В мире ежегодно эклампсия является причиной ухода из жизни 50 000 женщин.

Ранее обозначать гестоз рекомендовали по уровню подъема систолического АД на 30 мм рт.ст. и диастолического — на 15 мм рт.ст., даже если абсолютные величины АД ниже 140/90 мм рт.ст. Некоторые авторы не считают это достаточным критерием, так как имеющиеся данные показывают, что у женщин этой группы не возрастает количество неблагоприятных исходов. Тем не менее, коллективное клиническое мнение призывает уделять особое внимание женщинам этой группы, особенно при сопутствующих протеинурии и гиперурикемии [32].

Прогностические признаки гипертензивных состояний при беременности.

Гипертензивные нарушения могут предшествовать беременности, как это происходит в случае с хронической гипертензией, а могут манифестировать во время ее возникновения. И даже если манифестация внезапная, фульминантная, есть ряд диагностических тестов, которые могут зафиксировать склонность к АГ еще до ее возникновения, что обязывает отнести

женщину к группе повышенного внимания. К ним относятся:

1) повышение АД во II триместре беременности. С первых недель физиологической беременности и до конца I триместра отмечается постоянное снижение АД. Это происходит вследствие значительного снижения сосудистого тонуса. К концу I триместра АД достигает своего минимума и на протяжении II триместра не меняется, оставаясь стабильным. По сравнению с уровнем АД до беременности, систолическое АД снижается на 10-15 мм рт.ст., а диастолическое — на 5-15 мм рт.ст. С III триместра АД постоянно растет и к моменту родов достигает уровня АД до беременности или даже на 10-15 мм рт.ст. выше [2, 21]. Очень важно, что указанная динамика характерна не только для здоровых женщин, но и для женщин, страдающих любой формой артериальной гипертензии [13]. Риск гестоза высок, если во II триместре беременности среднее АД выше 90 мм рт.ст.;

2) проба с ангиотензином II. Кроме того, изменения в организме женщины во время беременности характеризуются увеличением массы тела (+10-14 кг), задержкой натрия (+800-1000 мэкв) и калия (+350 мэкв), увеличением сердечного выброса (до 50%), скорости плазмотока (до 50%) и объема крови (до 50%) [4]. Часть этих изменений объясняется увеличением продукции гормонов — тироксина, кортизола, альдостерона, дезоксикортикостерона. Интересно, что снижение АД происходит, несмотря на увеличение концентрации ренина и ангиотензина I-II в циркуляции. Это происходит из-за увеличения продукции сосудорасширяющих соединений эндотелиальными клетками [41]. Возрастающее количество сосудорасширяющих простагландинов — таких, как простаглицлин, оксид азота, объясняет устойчивость к вазоконстрикторному действию ангиотензина [2, 16]. В норме реакция на введение ангиотензинамида у беременных отсутствует. Увеличение АД в ответ на введение препарата свидетельствует о высоком риске развития АГ. Однако, из-за частых ложноположительных результатов и технической сложности пробу используют редко;

3) проба с поворотом тела, ее проводят на 28-32-й неделе беременности. Увеличение диастолического АД на 20 мм рт.ст. или больше, после перехода из положения лежа на боку в положение лежа на спине, указывает на высокий риск гипертензии и гестоза. Частота ложноположительных результатов достигает 90%;

4) определение содержания фибронектина и предсердного натрий-уретического гормона в плазме и суточной экскреции кальция. Однако данных, убедительно доказывающих прогностическую ценность этих показателей, пока нет.

Любое экстрагенитальное заболевание, уже имеющее одним из своих проявлений гипертензивный синдром, может осложниться гестозом, что происходит, по

Таблица 1

Перечень лабораторных исследований при артериальной гипертензии у беременных

Тест	Интерпретация результата теста
Гемоглобин и гематокрит	Гемоконцентрация характерна для преэклампсии и индикатор тяжести процесса. Показатели могут быть снижены, если процесс сопровождается гемолизом
Тромбоциты	Тромбоцитопения говорит о тяжелом гестозе
Экскреция белка	Гипертензия при беременности с протеинурией должна рассматриваться как проявление гестоза (чистого или сочетанного) пока не доказано обратное
Уровень креатинина сыворотки	Отличающийся от нормы или повышенный уровень креатинина, особенно в сочетании с олигурией, говорит о тяжелом гестозе
Уровень мочевой кислоты сыворотки	Увеличение уровня мочевой кислоты свидетельствует о развитии гестоза
Уровень трансаминаз сыворотки	Подъем уровня трансаминаз говорит о тяжелом гестозе с вовлечением в патологический процесс печени
Альбумин сыворотки, ЛДГ, мазок крови и коагуляционный профиль	Эти данные свидетельствуют о коагулопатии, включая тромбоцитопению; гипоальбуминемия указывает на эндотелиальную проницаемость; ЛДГ, шизоцитоз и сфероцитоз — на присутствие гемолиза

данным разных авторов, до 86% случаев [9, 12]. Попытки создания идеального скрининга или предиктивного теста для гестоза до сих пор оказались безуспешными [34]. Несколько параметров были выделены, как имеющие статистически достоверное значение, в виде маркеров заболевания. Среди них: уровень АД в середине беременности, суточный мониторинг АД и доплеровское исследование маточной артерии, определение хорионического гонадотропина человека (в-ХГ) сыворотки, чувствительности к ангиотензину II, экскреции кальция с мочой, калликрина мочи, фибронектина плазмы и активации тромбоцитов. Однако все перечисленные параметры имеют недостаточную предикторную ценность применительно к конкретному пациенту [30].

Суммированные в табл. 1. тесты позволяют не только дифференцировать гестоз от других форм АГ (пиелонефрит беременных, гломерулонефрит, хроническая, транзиторная или гестационная гипертензия), но и могут свидетельствовать о прогрессировании заболевания и его тяжести.

Всем женщинам с факторами риска или с неблагоприятными прогностическими признаками имеет смысл проводить перечисленные выше лабораторные тесты в ранних сроках [46, 20]. При сравнении их результатов с результатами в более поздние сроки можно раньше выявлять развивающийся гестоз. Внезапные патологические изменения данных показателей, особенно появившаяся коагулопатия или почечная недостаточность указывают на необходимость срочного родоразрешения.

Диагностика.

В течение суток АД подвержено определенным физиологическим колебаниям. Оно обычно снижается у пациентов с легким гестозом и хронической гипертензией в ночной период, но при тяжелом гестозе циркадный ритм АД может быть извращенным, с пиком АД в 2 часа ночи [24].

Процедура измерения АД при постановке диагноза

тоже может иметь немаловажное значение. Большинство исследователей признано, что именно V фаза тона Короткова — исчезновение звука — должна считаться истинным диастолическим АД [38]. Это решение продиктовано тем, что принятие IV фазы — приглушения тонов — за истинное диастолическое АД несет в себе много ложноположительных результатов, не коррелирует с другими проявлениями гестоза и, соответственно, дает большую гипердиагностику АГ. Человеческий фактор — персонал, измеряющий АД, может приводить к большому разнообразию измерений у одного и того же больного в одно и то же время и может быть исключен применением измеряющих электронных тонометров и суточного мониторинга. Рекомендованы 4-6 часовые интервалы между измерениями для констатации АГ, что позволяет минимизировать вероятность эффектов беспокойности или так называемого “белого халата” [13, 35, 47]. Должны использоваться исправные фонендоскопы, сфигмоманометры следует регулярно подвергать калибровке, хотя предпочтительны ртутные манометры; размер манжеты должен строго соответствовать объему плеча, так как слишком маленькая манжета дает переоценку, а большая — недооценку реального АД [47]. Беременная должна держать руку на уровне сердца, предпочтительно в сидячем положении (есть данные о воздействии сдавления нижней полой вены в лежачем положении на АД). АД необходимо измерять после периода отдыха. Стравливание воздуха следует производить медленно — для уменьшения погрешности измерения и регистрировать АД с точностью до 2 мм рт.ст. без округления [6]. Рекомендуется измерение на обеих руках для минимизации вероятности ошибки и определения асимметрии АД. При разных значениях истинным АД считают большее [6].

Гипотензивная терапия при АГ у беременных

Продолжительное назначение гипотензивных средств беременным с хронической гипертензией — предмет дебатов. Эксперты рабочей группы по изу-

Таблица 2
Преимущества и недостатки метилдопы

Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"> -не ухудшает маточно-плацентарный кровоток и плодовую гемодинамику; -не дает отсроченных неблагоприятных эффектов развития детей после получения их матерями метилдопы во время беременности (результат 7,5-летнего наблюдения); -снижает перинатальную смертность; -безопасен для матери и для плода 	<ul style="list-style-type: none"> -не рекомендуется применять на 16-20-й неделе (возможны влияния на содержание допамина в нервной системе плода); -у 22% — непереносимость: депрессия, седация, ортостатическая гипотензия

чению АГ при беременности показаниями для назначения гипотензивной терапии считают уровень систолического АД не менее 150 мм рт.ст., а диастолического — не менее 100 мм рт.ст. или наличие клинических признаков поражения органов-мишеней, (гипертрофия левого желудочка, почечная недостаточность). В соответствии с другими данными, гипотензивную терапию следует назначать при уровне АД более 170/110 мм рт.ст. Для лечения АГ у беременных могут использоваться следующие группы лекарственных средств: α - и β — адреноблокаторы, антагонисты кальция, миотропные спазмолитики, диуретики, препараты клофелин и метилдопа.

Метилдопа относится к классу В в соответствии с классификацией FDA (у животных обнаружен риск для плода, но у людей таковой не выявлен, либо в эксперименте риск отсутствует, но на людях недостаточно исследований) (табл. 2). Метилдопе отдают предпочтение как средству первой очереди многие клиницисты, на основании докладов о стабильности маточно-плацентарного кровотока и с учетом 7,5-летнего наблюдения с ограниченным числом детей, не проявивших никаких отсроченных неблагоприятных эффектов развития после лечения их матерей этим препаратом во время беременности [45].

Адекватных и строго контролируемых исследований по другим группам гипотензивных препаратов при беременности не проводилось. Даже при объединении результатов исследований в мета-анализы, нет четких

доказательств эффективности и безопасности гипотензивных препаратов при беременности.

Бета-адреноблокаторы (табл. 3)

Существует мнение, что бета-блокаторы, назначенные в ранних сроках беременности, в особенности атенолол, могут вызывать задержку роста плода [28]. С другой стороны, назначение ни одного из этих препаратов не имело серьезных побочных эффектов; хотя для утверждения недостает длительного контролируемого наблюдения [39, 48].

В соответствии с классификацией FDA, бета-блокаторы — атенолол, метопролол, тимолол, окспренолол, пропранолол, лабетолол относятся к классу С (у животных выявлены побочные эффекты, но у людей недостаточно исследований; ожидаемый терапевтический эффект препарата может оправдывать его назначение, несмотря на потенциальный риск для плода), пиндолол, ацебутолол — к классу В. Большие надежды связываются с внедрением в клиническую практику небиволола — нового суперселективного бета-адреноблокатора с активным ангиопротективным и вазодилатирующим действием через систему эндотелиального оксида азота.

Dadelszen в 2000 году провел метаанализ клинических исследований по бета-блокаторам и заключил, что задержка внутриутробного развития плода обусловлена не эффектом бета-блокаторов, а снижением АД в результате гипотензивной терапии любым препаратом. Все гипотензивные препараты одинаково снижали риск развития тяжелой АГ в 2 раза в сравнении с плацебо. При сравнении различных гипотензивных средств между собой каких-либо преимуществ по влиянию на конечные точки (развитие тяжелой АГ, материнскую и перинатальную летальность) не выявлено [49].

Альфа-блокаторы используются при лечении АГ беременных, но адекватных и строго контролируемых исследований у человека не проведено [33]. Ограниченное неконтролируемое применение празозина и бета-блокатора у 44 беременных женщин не выявило неблагоприятных эффектов. Применение празозина в III триместре у 8 женщин с АГ не выявило клинических осложнений через 6-30 месяцев — дети развивались нормально [5]. Преимущества и недостатки этой группы препаратов представлены в табл. 4.

В соответствии с классификацией FDA, празозин, теразозин относятся к классу С, доксазозин — к классу В. В нашей стране, в соответствии с инструкциями Фармацевтического комитета РФ, при АГ у беременных не применяются.

Антагонисты кальция (табл. 5)

Опыт применения антагонистов кальция ограничен их назначением, в основном, в III триместре беременности. Мультицентровое проспективное когортное исследование по применению их в первом триместре не выявило увеличения тератогенности от этих препара-

Таблица 3
Преимущества и недостатки бета-блокаторов

Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"> - постепенное начало гипотензивного действия; - снижение частоты протеинурии; -отсутствие влияния на объем циркулирующей крови; - отсутствие постуральной гипотензии; -уменьшение частоты респираторного дистресс-синдрома у новорожденного 	<ul style="list-style-type: none"> - данные о снижении массы новорожденного и плаценты в связи с повышенным сопротивлением сосудов при назначении бета-блокаторов в ранние сроки беременности

тов [17]. Недавнее мультицентровое рандомизированное исследование с медленно-высвобождающимся нифедипином во втором триместре не выявило ни положительных, ни отрицательных эффектов препарата при сравнении с контрольной группой, не получавшей лечения [37, 48].

Диуретики

Мнения по поводу применения диуретиков (гипотиазид 25 – 100 мг/сут) при беременности противоречивы. Известно, что гестоз ассоциирован с уменьшением объема плазмы, и исход для плода хуже у женщин с хронической гипертензией, у которых не произошло увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК). Дегидратация может ухудшить маточно-плацентарное кровообращение.

На фоне лечения могут развиваться электролитные нарушения, повышение уровня мочевой кислоты (а, значит, этот показатель нельзя использовать для определения тяжести гестоза) [26]. У женщин, принимающих диуретики с начала беременности, не происходит увеличения объема крови до должных величин. По этой причине диуретики обычно не назначаются в первую очередь. Мета-анализ девяти рандомизированных исследований, включавших более 7000 испытуемых, получавших диуретики, выявил тенденцию к уменьшению развития отеков и/или АГ с подтвержденным отсутствием увеличения неблагоприятных исходов для плода. При этом они проявляют себя как безопасные и эффективные средства, способные заметно потенцировать действие других гипотензивных средств, и не противопоказаны при беременности, кроме случаев снижения маточно-плацентарного кровотока (гестоз и задержка внутриутробного развития плода). Ряд экспертов считает, что беременность не является противопоказанием для приема диуретиков у беременных с эссенциальной АГ, предшествовавшей зачатию или манифестировавшей до середины беременности. Однако данных, касающихся применения диуретиков для снижения АД у беременных с гипертензией недостаточно.

В соответствии с классификацией FDA, гипотиазид относится к классу В. Однако, инструкции ФК РФ гласят, что гипотиазид противопоказан в I триместре беременности, а во II-III триместрах назначается по строгим показаниям.

Клонидин – центральный α_2 -адреномиметик – имеет ограничения к применению при беременности, а при приеме в послеродовом периоде следует воздерживаться от грудного вскармливания. Препарат не имеет преимуществ перед бета-блокаторами. Выявлены расстройства сна у детей, чьи матери получали во время беременности клонидин. При использовании на ранних сроках беременности выявлена эмбриотоксичность [6].

Миотропные спазмолитики в настоящее время не

Таблица 4

Преимущества и недостатки альфа-блокаторов

Преимущества	Недостатки
-эффективно снижают артериальное давление (используют в комбинации с бета-блокаторами); -не влияют на объем циркулирующей крови; -проведенные несколько клинических исследований у небольшого количества женщин не выявили неблагоприятных эффектов	- резкое снижение АД; -возможные ортостатические реакции; -адекватных и строго контролируемых исследований у человека не проведено

применяют для плановой терапии. Они используются только в экстренных ситуациях – при гипертоническом кризе [27]. Гидралазин (апрессин) при длительном применении может вызвать головную боль, тахикардию, задержку жидкости, волчаночно-подобный синдром. Диазоксид (гиперстат) при длительном применении может вызвать задержку натрия и воды у матери, гипоксию, гипергликемию, гипербилирубинемия, тромбоцитопению – у плода. Натрия нитропруссид может вызывать цианидную интоксикацию при многочасовом применении [24].

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) противопоказаны при беременности в связи с высоким риском задержки внутриутробного развития плода, развития костных дисплазий с нарушением оссификации свода черепа, укорочением конечностей, олигогидрамниона (маловодия), неонатальной почечной несостоятельности (дискинезия почек, острая почечная недостаточность у плода или новорожденного), гибели плода [32].

Хотя и нет данных, касающихся применения анта-

Таблица 5

Преимущества и недостатки антагонистов кальция

Преимущества	Недостатки
- масса плода у женщин, принимавших нифедипин выше, чем у женщин, принимавших гидралазин; - раннее применение снижает частоту развития тяжелого гестоза и других осложнений у матери и плода (однако, ряд исследований с использованием нифедипина во втором триместре не выявило ни положительных, ни отрицательных эффектов препарата при сравнении с контрольной группой, не получавшей лечения); - клинические исследования не выявили ни одного случая эмбриотоксичности у человека; - антиагрегантный эффект; - при использовании в первом триместре беременности не выявлено тератогенных эффектов	- сообщение об эмбриотоксичности антагонистов кальция у животных; - быстрое снижение артериального давления может привести к ухудшению маточно-плацентарного кровотока (поэтому нифедипин для купирования гипертонического криза у беременных лучше принимать перорально, чем сублингвально); - побочные эффекты: отеки ног, тошнота, тяжесть в эпигастрии, аллергические реакции. В соответствии с классификацией FDA нифедипин, амлодипин, фелодипин, нифедипин SR, исради-пин, дилтиазем относятся к классу С

гонистов рецепторов к ангиотензину II, их неблагоприятные эффекты, очевидно, будут сходными с таковыми у ингибиторов АПФ, поэтому стоит избегать назначения и этих препаратов [24].

Лечение гипертонического криза у беременных

Спектр препаратов, применяющихся при лечении гипертонического криза у беременных, включает гидралазин (начинать с 5 мг в/в или 10 мг в/м); если снижение недостаточно, повторить через 20 минут (от 5 до 10 мг, в зависимости от реакции); при достижении желаемого АД, повторить по необходимости (обычно через 3 часа); при отсутствии эффекта от общей дозы (20 мг в/в или 30 мг в/м), использовать другое средство. Лабеталол начинают с в/в дозы 20 мг; при недостаточности эффекта назначить 40 мг 10 минут спустя и по 80 мг через каждые 10 минут еще 2 раза; максимальная доза — 220 мг; если нужный результат не достигнут, использовать другой препарат. Избегать у женщин с астмой и сердечной недостаточностью. Нифедипин начинать с 10 мг per os и повторить через 30 минут при необходимости; нитропруссид натрия (редко используется, когда нет эффекта от вышеперечисленных средств и/или есть признаки гипертензи-

онной энцефалопатии) начинать с 0,25 мкг/кг/мин максимально — до 5 мкг/кг/мин; эффект отравления плода цианидом может наступить при использовании более 4 часов.

Внезапная и тяжелая гипотензия может возникнуть при назначении любого из этих препаратов, особенно короткодействующего нифедипина. Конечной целью снижения АД в экстренных ситуациях должно быть его постепенное снижение до нормальных величин.

При лечении острой гипертензии внутривенный путь введения безопаснее, чем оральный или внутримышечный, так как легче препятствовать случайной гипотензии прекращением внутривенной инфузии, чем прекратить кишечную или внутримышечную абсорбцию препаратов [32].

Из вышеперечисленных препаратов для купирования гипертонического криза у беременных, в настоящее время в Фармакологическом Комитете РФ зарегистрирован только нифедипин. Однако в инструкции к этому препарату беременность внесена в качестве противопоказания к его применению.

Таким образом, проблема артериальной гипертензии у беременных далека от решения и лишь совмест-

Литература

1. Ариас Ф. Беременность и роды высокого риска. Перевод с англ./ Москва. Медицина. 1989. 654 с.
2. Бернхайм Ж. Беременность и артериальная гипертензия. Международный семинар по нефрологии/ М.- 1995.- Т.1- С.55-58.
3. Быстрицкая Т.С. Ранняя диагностика и профилактика ОПГ-гестозов: Автореф. дис...докт. мед. наук./ МЗ СССР, ВНИЦ ОЗМиР.-М., 1990.
4. Зозуля О.В. Гипертензивные нарушения при беременности/Дисс. на соиск. уч. ст. д.м.н.,
5. Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. Выпуск 2. Лекарственные средства, действующие на сердечно-сосудистую систему. USP DI. Русское издание. Перевод с англ. Под ред. Машковского М.Д. Москва РЦ «Фармединфо». 1997. 388 с.
6. Кобалава Ж.Д., Серебрянникова К.Г. Артериальная гипертензия и ассоциированные расстройства при беременности// Сердце Т. 1, №5.,
7. Кобалава Ж.Д. Современные проблемы артериальной гипертензии. Выпуск №3.
8. Савельева Г.М., Кулаков В.И., Серова В.Н. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза. М., 1999., с.3.
9. Савельева Г.М. Акушерство. Москва. Медицина. 2000.
10. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Практическое акушерство. М.: Медицина, 1989.
11. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству. М.: ООО МИА, 1997. 436 с.
12. Шехтман М.М., Закиров И.З., Глезер Г.А. Артериальная гипертензия у беременных. Ташкент. Медицина. УзССР. 1982. 236 с.
13. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. Триада. 1999. 815 с.
14. Abalos E., Duley L., Steyn D.W. et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy //(Cochrane Review) In: The Cochrane Library, Issue 1, 2002.
15. Bergstroem S., Povey G., Songane F. et al. Seasonal incidence of eclampsia and its relationship to meteorological data in Mozambique// J. Perinat. Med. 1992; 20: 153-158.
16. Bernheim J., Podjarny E., Pomeranz A. et al. Pregnancy-induced hypertension rats with adriamycin nephropathy//Nephrol. Dial. Transplant.- 1994.- Suppl.3.-P.16.
17. Bortolus R., Ricci E., Chatenoud L. et al. Nifedipine administered in pregnancy: effect on the development of children at 18 months//British J. Obstet. Gynaecol. 2000;107:792-4.
18. Bucher H., Guyatt G., Cook R., et al. Hunt D. Effect of calcium supplementation on pregnancy-induced hypertension and preeclampsia: a meta-analysis of randomized controlled trials// JAMA 1996, 275(14), 1113-1117
19. Butters L., Kennedy S., Rubin P.C. Atenolol in essential hypertension during pregnancy//BMJ 1990;301:587-9,
20. Caritis S., Sibai B., Hauth J. et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units//N. Engl. J. Med. 1998; 338: 701-5. Ra
21. Clark H.B., Halvorson L., Sachs B., Epstein T. Pregnancy-induced hypertension//Amer. J. Obstet. Gynec.- 1992.- V.166.- N3.- P.962-8.
22. Crowther C.A. Eclampsia at Harare maternity hospital. An epidemiological study// S. Afr. Med. J. 1985; 68: 927-929.
23. Cunningham F.G. Common complications of pregnancy: hypertensive disorders in pregnancy//In: Cunningham FG, editor. Williams Obstetrics. Stamford, CT: Appleton and Lange; 1997. p. 693-744. Pr
24. DeCherney A.H., Nathan L. a Lange medical book. Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment // 9th Edition. McGraw-Hill.2003. p.338.
25. Douglas K., Redman C. Eclampsia in the United Kingdom//BMJ 1994; 309: 1395-1400.
26. Duley L., Henderson-Smart D.J. Reduced salt intake compared to normal dietary salt, or high intake, in pregnancy (Cochrane Review)//In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000.
27. Duley L., Henderson-Smart D.J. Drugs for rapid treatment of very high blood pressure during pregnancy (Cochrane Review)// In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000.)
28. Easterling T.R., Brateng D., Schmucker B et al.. Prevention of preeclampsia: a randomized trial of atenolol in hyperdynamic patients before onset of hypertension//Obstet. Gynecol. 1999;93:725-33.
29. Ferrer R.L., Sibai B.M., Mulrow C.D. et al. Management of mild chronic hypertension during pregnancy: a review (Review)//Obstet. Gynecol. 2000, 96(5 Part 2 Supplement S), 849-860.
30. Friedman S.A., Lindheimer M.D. Prediction and differential diag-

- nosis. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, editors. Chesley's hypertensive disorders in pregnancy. Stamford, CT: Appleton and Lange; 1999. p.201-27.
31. Fugate S.R., Chow G.E. Eclampsia/ American College of Obstetricians and Gynecologists. 04.09.2002.
 32. Gifford R.W., August P.A., Cunningham G. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. July 2000. 38 p.
 33. Hall D.R., Odendaal H.J., Steyn DW et al. Nifedipine or prazosin as a second agent to control early severe hypertension in pregnancy: a randomised controlled trial//BJOG,2000 Jun.,107,6,PG:759-765.
 34. Helewa M.E., Burrows R.F., Smith J., et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy// CMAJ 1997; 157:715-725.
 35. Joint National Committee. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI)//Arch. Intern. Med. 1997; 157: 2413-2446.
 36. Laupacis A, Sackett D.L., Roberts R.S. As assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment//N. Engl. J. Med. 1988;318:1728-1733.
 37. Levin A.C., Doering P.L., Hatton R.C. Use of nifedipine in the hypertensive diseases of pregnancy//Ann. Pharmacother. 1994, 28(12), 1371-1378.
 38. Ling F.W., Duff P. Pocket Guide for Obstetrics and Gynecology. Principles for Practice. McGraw-Hill.2002.
 39. Magee L.A., Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2002.
 40. Magee L.A., Elran E., Bull S.B., et al. Risks and benefits of beta-receptor blockers for pregnancy hypertension: overview of the randomized trials//Eur. J. Obstet., Gynecol. Reprod. Biol. 2000, 88(1), 15-26.
 41. Multi-Turcoglu U, Aykac-Toker G, Ibrahimoglu L. Plasma nitric oxide metabolites and lipid peroxide levels in preeclamptic pregnant women before and after delivery//Gynecol. Obstet. Invest. 1999. 48(4). 247-250.
 42. Mulrow C.D., Chiquette E., Ferrer R. L. et al. Management of chronic hypertension during pregnancy. Rockville, MD, USA: Agency for Healthcare Research and Quality/ Evidence Report/ Tech. 2000. 1-208.
 43. Neri I., Valensise H., Facchinetti F. et al. 24-hour ambulatory blood pressure monitoring: a comparison between transdermal glyceryl-trinitrate and oral nifedipine// Hypertens. Preg., 1999, 18, 1, 107-13.
 44. Ross-McGill H., Hewison J., Hirst J. et al. Antenatal home blood pressure monitoring: a pilot randomised controlled trial// BJOG 2000 Feb,VL107,NO2,PG217-21.
 45. Rudnicki M., Frolich A., Pilsgaard K. et al. Comparison of magnesium and methyldopa for the control of blood pressure in pregnancies complicated with hypertension // Gynecol. Obst. Investig. 2000, VL49, NO4, PG231-235.
 46. Sibai B.M., Lindheimer M.D., Hauth J., et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension// N. Engl. J. Med. 1998; 339: 667-71.F
 47. The management of mild non-proteinuric hypertension in pregnancy//Scottish Obstet. Guidelines and Audit Project.
 48. Vermillion S.T., Scardo J.A., Newman R.B. et al. A randomized, double-blind trial of oral nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy// Amer. J. Obstet. Gynecol. 1999 Oct,181,4,858-61.
 49. von Dadelszen P., Ornstein M.P., Bull S.B. et al. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis// Lancet 2000, 355, 87-92.
 50. WHO international collaborative study of hypertensive disorders of pregnancy. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy// Am. J. Obstet. Gynecol. 1988; 158: 80-83.
 51. Yeo S., Steele N.M., Chang M.C. et al. Effect of exercise on blood pressure in pregnant women with a high risk of gestational hypertensive disorders// J. Reprod. Med. 2000 Apr,VL45,NO4,PG293-8

Поступила 24/11-2003

ЛЕЧЕНИЕ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМЫ МЕРЦАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Симикина Е.Г., Мравян С.Р., Гуревич М.А., Горенков Р.В.

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им.М.Ф.Владимирского

Нарушение ритма сердца является наиболее частой причиной прогрессирования сердечной недостаточности и внезапной смерти. Одним из ведущих по частоте нарушений ритма сердца является мерцание предсердий (МП). МП — самое распространенное осложнение различных заболеваний сердца, предрасполагающее к развитию системных тромбоэмболий, в том числе и церебральных [15].

МП увеличивает уязвимость миокарда и снижает порог для возникновения фибрилляции желудочков, что может облегчить возникновение желудочковых тахикардий и внезапной смерти [11]. Внезапная смерть может быть также связана с проаритмогенными эффектами лекарственных препаратов, применяющихся для поддержания синусового ритма [19, 37]. В связи с этим, смертность среди больных с МП вдвое выше, чем в общей популяции [5].

При наличии МП перед врачом всегда возникает вопрос о целесообразности восстановления синусового ритма. Практически не возникает сомнений в показаниях для быстрого восстановления синусового ритма при редких пароксизмах МП в целях предупреждения электрического ремоделирования предсердий и “закрепления” патологического ритма. Синусовый ритм значительно труднее восстанавливается и поддерживается, когда длительность мерцания предсердий превышает 1 год [30].

Экспериментальные исследования по моделированию мерцания предсердий выявили прогрессирующее укорочение рефрактерного периода предсердий, если мерцание длится от 6 часов до 4 дней, что предрасполагает к сохранению МП, а после восстановления синусового ритма — способствует его рецидивированию [39]. Можно предположить, что при МП большей длительности эти электрофизиологические изменения становятся необратимыми.

Восстановление синусового ритма целесообразно и при хронических формах для улучшения гемодинамики и снижения эмболического риска, улучшения качества жизни больного.

Для восстановления синусового ритма может быть использована как электроимпульсная терапия (ЭИТ), так и медикаментозный способ. Остается неясной предпочтительность того или иного способа восстановления синусового ритма, а также эффективность различных антиаритмических средств. Сложность изучения эффективности медикаментозных средств заключается также в достаточно часто встречаемом самостоятельном восстановлении синусового ритма. В представленном обзоре литературы

рассмотрены современные аспекты использования различных способов восстановления и поддержания синусового ритма при пароксизмальной форме МП.

Пароксизмальной формой МП в настоящее время принято считать приступ, который продолжается менее 7 дней. Приступы могут быть кратковременными или стойкими. Последние приступы МП продолжаются более 48 часов.

Практическое значение имеет выделение ряда вариантов пароксизмов МП:

- бессимптомные приступы, выявляемые случайно;
- редкие приступы, возникающие не чаще 1 раза в 3 месяца;
- частые приступы — более 1 приступа каждые 3 месяца (или даже более 3 приступов).

Длительное время хинидин был препаратом выбора для восстановления синусового ритма при МП. В настоящее время, когда имеется возможность использования новых антиаритмических препаратов, хинидин редко применяется для восстановления синусового ритма, так как дает много побочных эффектов и обладает выраженным проаритмогенным действием.

Использование пролонгированных препаратов хинидина, в частности кинилентина, позволяет сохранить синусовый ритм в течение первого года у 20 — 60% больных с МП. Кинилентин — ценный резервный препарат для больных, которым кордарон противопоказан, либо не дает нужного эффекта [4]. С помощью дизопирамида удается поддерживать синусовый ритм в течение года у 54% больных.

Во многих исследованиях оценивалась эффективность пропафенона (ритмонорм) [6]. Согласно исследованиям Н.В. Яковлева и соавт. (1996), эффективность ритмонорма в предупреждении пароксизмов МП при коротком курсе лечения достигала 66,7%, а хинидина — 63,2%. Однако серьезные побочные эффекты хинидина ограничивают возможности его широкого применения.

Антиаритмические препараты IC класса весьма эффективны при недавно возникшем МП. В плацебо-контролируемом исследовании Сарисси А. и соавт. (1992) показано, что однократный прием флекаида (300мг) восстанавливает синусовый ритм в 91%, тогда как плацебо — в 48%. В другом исследовании прием пропафенона восстанавливал синусовый ритм у 77% больных с хроническим МП, рефрактерной к другим антиаритмическим препаратам класса IA или IC. Использование таблетированного пропафенона

позволяет восстанавливать синусовый ритм в 77% при пароксизмальной форме МП [9], в то время как эффективность внутривенного введения колеблется от 9% до 57%, в зависимости от давности пароксизма МП и дозы препарата [9].

При недавно возникшем пароксизме МП пропafenон при внутривенном введении значительно превосходит плацебо, хинидин и верапамил. В то же время, он сравним по эффективности с амиодароном и дизопирамидом. В трех сравнительных исследованиях оценивалась эффективность пропafenона и амиодарона при внутривенном введении у больных с пароксизмальной формой МП. В двух исследованиях эффективность пропafenона и амиодарона была примерно одинаковой (91% против 81% и 89% против 78%, соответственно). В третьем исследовании восстановление синусового ритма наблюдалось у 88% больных после введения пропafenона (1 мг/кг) и у 40% больных после введения амиодарона (5 мг/кг). При одинаковой антиаритмической эффективности пропafenона и амиодарона первый гораздо быстрее восстанавливал синусовый ритм. Не было различий между сравниваемыми препаратами в частоте побочных эффектов [32].

Проведено рандомизированное исследование по оценке эффективности предшествующего лечения пропafenоном и верапамилем на результаты ЭИТ. Первая группа больных получала только пропafenон, больным второй группы к лечению добавляли верапамил (240 мг /сутки) за три дня до и после ЭИТ. Восстановление синусового ритма отмечено в 33% в первой группе и в 70,6% — во второй. Авторы считают, что сочетание пропafenона и верапамила повышает эффективность ЭИТ, снижает частоту рецидивов МП [31].

Оценена эффективность флекаинида в дозе 2 мг/кг и гуинидина 1,2 г в восстановлении синусового ритма у 60 больных с МП. Лечение было эффективно у 67% и 60% больных, соответственно.

Эффективность флекаинида в восстановлении синусового ритма отмечается примерно у 82% больных, в то время как верапамил оказывает эффект лишь в 5%.

Флекаинид, кроме того, оказывает профилактическое действие при пароксизмальной форме МП в 40-73%.

По-прежнему существует мнение, что дигоксин способствует восстановлению синусового ритма, но доказательств в пользу такого предположения мало. На фоне лечения сердечными гликозидами, при недостаточности кровообращения 1-2А стадии (назначался дигоксин в дозе 0,75 мг в сутки в течение 4 дней с последующим проведением поддерживающей терапии в дозе 0,25 мг в сутки), отмечено достоверное увеличение частоты нарушения ритма: желудочковые

экстрасистолии увеличились на 68,5%, групповые желудочковые экстрасистолии — на 72,2%, ранние желудочковые — на 87,8%. При более выраженных стадиях нарушения кровообращения этот процент значительно возрастал [3].

Дигоксин может также ослаблять эффективность амиодарона при профилактике МП [17].

Все чаще с успехом используется для лечения МП кордарон (амиодарон). Этот препарат оказался эффективным даже в таких случаях, когда конверсия ритма считалась невозможной.

Согласно классификации, разработанной E. Vaughan-Williams (1984), кордарон относят к противоаритмическим препаратам III класса. Основным механизмом действия препаратов данного класса является увеличение продолжительности потенциала действия за счет удлинения 2 и 3 фаз реполяризации. Замедление процесса реполяризации мембраны кардиомиоцитов связывают с блокированием выходящего калиевого тока, играющего ключевую роль в осуществлении реполяризации [2]. Всасывание кордарона происходит медленно, со значительными индивидуальными колебаниями: 400 мг препарата всасывается, в среднем, за 6,5 ч (колеблется от 4 до 16 ч), а биодоступность составляет, в среднем, 35%. Низкая биодоступность и большой объем распределения в какой-то мере объясняют отсроченный эффект его противоаритмического действия — период накопления препарата у разных людей длится от 2 до 30 дней (в среднем, 9,5 дней при умеренных дозах). Особенностью фармакокинетики кордарона является отсутствие четкой и постоянной корреляции между его концентрацией в плазме и противоаритмическим действием. При однократном внутривенном введении кордарона достигается высокая плазменная концентрация, но электрофизиологические реакции выражены слабо. При систематическом применении внутрь плазменная концентрация низкая, а электрофизиологические реакции выражены значительно. Это объясняют тем, что при длительном применении кордарон избирательно накапливается в миокарде: его концентрация в миокарде в 60 раз выше уровня в плазме крови.

Период полувыведения кордарона при прекращении приема равен, в среднем, 52 дням. Противоаритмическую активность препарат может сохранять от 10 до 150 дней, в среднем — 30 дней. Это объясняется накоплением кордарона в миокарде.

Кроме основного действия, кордарон вызывает частичное блокирование инактивированных натриевых каналов клеточных мембран, что отражается на скорости проведения и может приводить к уширению комплекса QRS. Это свойственно также препаратам Ia и Ic класса. Обнаружены и другие эффекты кордарона — блокирование кальциевых мембранных кана-

лов, что тормозит образование импульсов в клетках синоатриального узла, изменение уровня симпатической нервной регуляции: торможение активности α - и β -адренорецепторов без их блокады. Кроме того, кордарон расширяет коронарные артерии, усиливая кровоток. Одновременно снижается работа сердца и поглощение миокардом кислорода [28].

Хотя некоторые авторы и считают, что основная область применения кордарона — это предотвращение рецидивов пароксизмов МП [4], он все чаще с успехом используется и для лечения этой аритмии.

Назначение кордарона 106 больным с пароксизмальной формой МП длительностью до 24 часов в дозе 5 мг/кг веса в течение 30 минут с последующей внутривенной инфузией 10 мг/кг веса в течение 20 часов позволило восстановить синусовый ритм у 50%, в отличие от 26% положительного результата в контрольной группе (всем пациентам, кроме того, вводилась поляризирующая смесь) [18].

М.С. Кушаковский рекомендует при пароксизмах МП использовать кордарон внутривенно в дозе 450-600 мг струйно за 15 минут в течение 3-7 дней (по одному вливанию в день) [4]. При таком непродолжительном лечении побочные эффекты практически не возникают, иногда отмечается небольшое снижение артериального давления.

Более сложным является купирование МП продолжительного течения. По результатам исследования Л.А. Лещинского с соавт. [5], кардиоверсия была успешной у 94% больных с длительностью МП менее 24 часов при длительности пароксизма до 48 часов — у 82,4% и при длительности от 48 ч до 7 суток — в 50% случаев. Кордарон при этом вводился внутривенно капельно на 100 мл физиологического раствора в дозах от 150 до 300 мг. При более длительных пароксизмах МП эффекта не было даже при внутривенном введении 450 мг кордарона.

В другом исследовании [27] длительность МП составляла более 3 недель. Часть больных получала кордарон внутривенно в дозе 5 мг/кг массы тела в течение 15 минут, а затем — 15 мг/кг в течение 24 ч. Другая группа получала кордарон в таблетированном виде по 600 мг в день в течение 7 дней, затем по 400 мг в день в течение 3 недель. Восстановление синусового ритма было достигнуто у 47,6% больных, принимавших препарат перорально. При внутривенном введении препарата восстановление синусового ритма не наблюдалось ни у одного пациента.

Сообщается о восстановлении синусового ритма у 86% больных с хроническим МП длительностью менее 2 лет при приеме амиодарона в таблетированном виде.

Е. Rowland et al. отмечали, что эффективность амиодарона зависит не столько от исходной патологии, сколько от длительности МП [34]. При МП дли-

тельностью 8 суток предпочтительнее использовать электрическую дефибрилляцию, не рекомендуя лекарственное лечение [4,5]. Использование внутрисердечной кардиоверсии в сочетании с предварительным назначением кордарона у пациентов с МП более 6 месяцев выявило более высокий процент сохранения синусового ритма при средних сроках наблюдения по сравнению с больными, не получающими кордарон. Обращает внимание, что после ЭИТ кардиоверсия произошла у всех больных [12].

Предварительное лечение низкими дозами кордарона в течение 3 месяцев (200 мг в сутки после базисной насыщающей терапии) 58 больных с длительностью МП от 6 месяцев до 2 лет позволило добиться эффективности ЭИТ в 81% (в контрольной группе, не получающих кордарон — 80%). Однако через 3 месяца рецидив МП был отмечен у 5% больных леченной группы и 28% — контрольной ($p < 0,001$). У 9% больных леченной группы синусовый ритм восстановился без использования ЭИТ. G. Pulignano et al. получены сходные результаты: кордарон использован для лечения пароксизмальной формы МП длительностью от 4 до 420 дней у 85 пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Первая группа больных получала кордарон по схеме с насыщением до и после ЭИТ. Во второй группе кордарон не использовался. Восстановление синусового ритма отмечено в 80% в первой группе и в 70% — во второй. Через 24 часа синусовый ритм сохранялся у 90% больных первой группы и у 60% — второй [33]. Таким образом, предварительное назначение кордарона до ЭИТ не оказывает существенного влияния на непосредственную эффективность процедуры, улучшая ближайшие результаты ЭИТ.

Многие авторы едины во мнении, что на сегодняшний день амиодарон является наиболее эффективным среди всех лекарственных препаратов для длительного поддержания синусового ритма [24]. Особенно перспективным является назначение малых доз этого препарата [16, 23].

Gosselink A.T. et al. показали, что эффективной дозой для поддержания синусового ритма оказывается доза амиодарона, равная 200 мг в сутки [23]. Отмечено, что и более низкие его дозы могут быть также эффективными и безопасными. Однако необходимы длительные исследования для доказательства эффективности использования низких доз амиодарона.

По данным Г.А. Ребровой, наиболее высокая противоаритмическая активность амиодарона для профилактики приступов МП выявилась у больных с ревматическими пороками сердца (в 90,1% случаев), а самая низкая — у больных с сахарным диабетом (в 42,8% случаев) [7].

Отмечено, что серьезной проблемой является феномен “ускользания” аритмии из под контроля кор-

дарона, т.е. потеря его активности. При длительном профилактическом лечении кордароном можно наблюдать 2 фазы: первая фаза — активного действия препарата от 1 года до 6–7 лет и вторая — фаза утраты активности с возобновлением пароксизмов МП. В подобных случаях рекомендуется либо временно отменить препарат, либо к поддерживающей дозе добавить другой противоритмический препарат — кинидин, этацин. Это, в ряде случаев, дает положительный результат [4]. Но использование данной терапии также является спорной из-за усиления проаритмогенного действия препаратов.

Многие авторы считают, что антиаритмическая терапия должна проводиться с учетом основного заболевания, на фоне которого развилось МП. При МП, сочетающемся с нарушением кровообращения и органическими поражениями миокарда, предпочтительнее следует отдать амиодарону.

Сообщения о назначении кордарона больным после оперативного лечения митрального стеноза с целью купирования МП в литературе представлены в виде единичных работ. В исследованиях Kavthale S.S. et al. амиодарон назначался 54 больным с хронической фибрилляцией предсердий после оперативного лечения — баллонной митральной вальвулопластики [26]. В первую неделю амиодарон назначался в дозе 200 мг 3 раза в день; в последующем — в поддерживающей дозе 200 мг один раз в день. На фоне лечения амиодароном электрическая кардиоверсия была проведена на 1 или 3 месяце лечения, а при отсутствии результата электрическая кардиоверсия повторялась на 6, 12 и 18 месяце. В конце 1, 3, 6, 12 и 18 месяцев синусовый ритм восстанавливался соответственно, у 81%, 72%, 60%, 54% и 49% больных. Только у одного больного отмечался серьезный побочный эффект от лечения амиодароном — медикаментозный гипотиреоз. Статистический анализ показал, что молодой возраст, короткий период фибрилляции предсердий и отсутствие значительной дилатации левого предсердия коррелируют с восстановлением синусового ритма. Увеличение длительности фибрилляции предсердий является самым неблагоприятным параметром, который затрудняет восстановление синусового ритма. Таким образом, комплексное использование амиодарона и ЭИТ выявило их эффективность в восстановлении синусового ритма в данной категории больных.

Широкое использование амиодарона затруднено из-за особенностей его фармакокинетики (длительный период насыщения и выведения препарата). Имеется реальная угроза достаточно многочисленных, в основном, внесердечных осложнений: возможны поражения легких, печени, развитие гипо- и гипертиреоза, неврологические расстройства, нарушения зрения и кожные реакции [7].

Группа авторов широкомасштабного исследования CASCADE сообщает, что число больных, прекративших прием кордарона, было даже большим (29%), чем пациентов, получавших препараты I класса (17%). Среди причин прекращения указываются свойственные только амиодарону побочные эффекты — токсичность в отношении легких и нарушения функции щитовидной железы [36].

Таким образом, возникает необходимость использования препаратов, сочетающих в себе основные антиаритмические свойства амиодарона, но лишенные основных его недостатков (внесердечных побочных проявлений и сложной фармакокинетики).

Достаточно близким по желаемому эффекту является соталол [1] — неселективный β_1 и β_2 -адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности, он не блокирует α -адренорецепторы и натриевые каналы (т.е., не оказывает мембраностабилизирующего действия), содержит правовращающий изомер-D и левовращающий изомер-L. Бета-адреноблокирующий эффект соталола составляет 1/3 активности пропранолола. В отличие от других β -адреноблокаторов, соталол вызывает удлинение фазы реполяризации, потенциала действия, эффективного рефрактерного периода в предсердных, желудочковых волокнах и волокнах Пуркинью. Это происходит за счет замедления тока калия, что присуще всем препаратам III класса. В терапевтических дозах препарат практически не влияет на фазу быстрой деполяризации потенциала действия (т.е., не обладает свойствами I класса антиаритмиков) [14]. Биодоступность препарата, в отличие от кордарона, более высокая — 89-100%. Период полувыведения равен, в среднем, 15 часам (колебания 7-18 ч).

Соталол эффективен при многих видах аритмии. При МП он имеет преимущества по сравнению с другими β -адреноблокаторами. Этот эффект связывают с D-изомером соталола, который может блокировать один из основных механизмов аритмии по типу “re-entry” двумя различными способами. С одной стороны, если интервал сцепления достаточно короток, устранение “re-entry” происходит за счет удлинения эффективного рефрактерного периода потенциала действия, а с другой стороны — за счет блокады дополнительного проводящего пути. В результате этого блокирование механизма “re-entry” происходит независимо от величины интервала сцепления [20].

Среди других возможных механизмов антифибрилляторного действия соталола выделяется положительное влияние на показатели вариабельности ритма сердца и, соответственно, на тонус вегетативной нервной системы [25].

Для устранения пароксизмов МП соталол вводят внутривенно в дозе 1-1,5 мг/кг массы тела. Прекращение пароксизма аритмии достигается, в среднем, у

60% больных примерно через 1 час после начала введения препарата [4].

Стандартным режимом применения соталола внутрь являются 80-160 мг каждые 12 ч. Эффективность такого применения более низкая, чем при внутривенном введении. Через 2-3 суток лечения (время достижения равновесной концентрации) проводят коррекцию дозы, в зависимости от изменений на ЭКГ (наличие аритмии и увеличению продолжительности интервала Q-T) [1].

Побочные действия препарата связаны с его бета-блокирующими свойствами: у 9-11% больных возникает синусовая брадикардия. Проаритмогенное действие, в отличие от других препаратов, невелико. Это показано на 3257 пациентах, у 42% из которых регистрировались угрожающие для жизни желудочковая аритмия и фибрилляция желудочков. Проаритмогенное действие препарата в виде желудочковой тахикардии типа "пируэт" наблюдалось у 2,4%, а у 0,8% — устойчивая желудочковая тахикардия. У этих же больных чаще встречается сердечная недостаточность и низкая фракция выброса [29]. В ранее проведенном исследовании авторы указывают, что двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия может осложнить лечение, если, наряду с удлинением интервала Q-T, имеются брадикардия и гипокалиемия.

По мнению D.Gallik et al., соталол утрачивает свою эффективность в случаях, когда МП длится более 24 ч [22].

Противоаритмическая активность соталола достоверна только в разовых дозах, превышающих 80 мг. В этих дозах он более эффективен, чем атенолол. Несмотря на меньшую эффективность соталола в восстановлении синусового ритма, отмечается снижение в 2 раза проаритмогенного эффекта препарата.

Интересными являются исследования по способности соталола и препаратов I класса удерживать синусовый ритм после электрической кардиоверсии по поводу длительного (2-12 мес.) МП. После кардиоверсии у 183 пациентов синусовый ритм сохранялся через 6 месяцев у 51% больных, получавших соталол, и у 48% — хинидин. Применение хинидина было связано с достоверно более частыми побочными действиями и отменой препарата. Рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование по изучению эффективности пропафенона и соталола в сохранении синусового ритма после ЭИТ проведено F.Bellandi et al. Через 1 год на фоне приема пропафенона и соталола сохранение синусового ритма отмечено у 63,3% и 73% больных, соответственно [10].

Использование соталола у 17 больных с МП, длительностью до 1 месяца и не уступающей ЭИТ, показало, что восстановление синусового ритма отмечено у 1 пациента сразу после введения соталола, а после-

дующее проведение ЭИТ было эффективно у 77% больных. Через час после успешной кардиоверсии синусовый ритм сохранялся у 94% больных. Следовательно, предварительное использование соталола повышает эффективность ЭИТ [38].

Таким образом, используемый при мерцательной аритмии соталол (как для восстановления синусового ритма, так и для предотвращения приступов аритмии) является эффективным средством, хотя по своей купирующей активности уступает хинидину и амиодарону. При сравнении способности предотвращать приступы мерцательной аритмии, соталол не уступает большинству антиаритмических препаратов I класса, что в сочетании с меньшим числом побочных эффектов делает его использование предпочтительным.

Ни один фармакологический препарат не дает 100% гарантии сохранения синусового ритма. Синусовый ритм сохраняется в течение 12 месяцев только у 30-50% больных, страдающих длительно протекающим МП. Замечено, что рецидивы МП в течение первого месяца чаще встречаются у больных с атеросклеротическим кардиосклерозом, чем при ревматических пороках сердца (37,7% и 29,9%, соответственно), однако в дальнейшем, наоборот, чаще при ревматизме — через 12 месяцев рецидивы МП были, соответственно, у 62,2% и 74,7%.

Дизопирамид, флекаинид, соталол и амиодарон превосходят по эффективности плацебо, но почти у половины больных, получающих эти антиаритмические препараты, в течение 1 года происходит рецидив МП. Столь высокая частота рецидивов отражает недостаточную эффективность этих препаратов, а частое прекращение терапии связано с возникновением побочных эффектов.

Лечение бета-адреноблокаторами оправдано у больных с предполагаемым повышением симпатической активности. Бета-адреноблокаторы уменьшают частоту возникновения мерцания предсердий после операции на сердце. Отмечено значительное снижение частоты МП при назначении больным в послеоперационном периоде метопролола и, особенно, — соталола (до 2,4%). У больных, получавших метопролол, возникшее МП сохраняется в течение $13,6 \pm 9,8$ ч, при назначении соталола — $2,4 \pm 1,8$ ч. F.Fischer et al. использовали метопролол и соталол у 178 пациентов с различными заболеваниями сердца для предотвращения МП после успешной ЭИТ. В течение 8 месяцев у 43%, получающих метопролол и у 62%, получающих соталол, сохранялся синусовый ритм. Статистический анализ с использованием многофакторной логарифмической регрессии показал, что результаты лечения метопрололом по сохранению синусового ритма достоверно лучше, чем соталолом, исключая больных старше 70

лет с размерами левого предсердия, превышающим 45 мм, и пациентов с органическими заболеваниями сердца [21].

Однако успех от лечения бета-адреноблокаторами, как правило, временный, нередко наступают периоды “выскальзывания”, то есть возникает угроза увеличения числа пароксизмов МП.

Таким образом, пропafenон, хинидин, флекаинид и кордарон являются препаратами, которые могут эффективно купировать пароксизмы МП при приеме внутрь, что обусловлено особенностями фармакокинетики, позволяющей назначать их в нагрузочной дозе [6].

Нерешенной задачей является медикаментозное купирование пароксизмов трепетания предсердий, при котором отмечается невысокая эффективность практически всех антиаритмических препаратов.

Сохранение синусового ритма с помощью проти-

воаритмических препаратов — сложная и не всегда осуществимая задача. Несмотря на наличие достаточных сведений об использовании антиаритмических препаратов, нет четких данных и критериев для выбора терапевтического средства. До сих пор не разработаны стандарты фармакологической терапии МП. По-видимому, наиболее оптимальным препаратом для профилактики МП является амиодарон, который имеет самую низкую частоту проаритмогенных эффектов.

При наличии противопоказаний для лечения амиодароном перспективным является применение соталола. Этот препарат обладает сходным с амиодароном действием и имеет, по-видимому, более низкую частоту побочных эффектов. Тем не менее, аритмогенное действие соталола сопряжено с возможностью развития веретенообразной желудочковой тахикардии.

Литература

1. Аверков О.В., Ваулин Н.А. Новые тенденции в медикаментозном лечении и профилактике пароксизмальных тахикардий // Рус. мед. журнал. - 1998. - №18. - С.1162-1173.
2. Богданов К.Ю., Виноградова Т.М., Розенштраух Л.В. Нибентан уменьшает калиевый ток задержанного выпрямления у кардиомиоцитов желудочка крысы // Кардиология. - 1997. - №4. - С.28-33.
3. Каракин А.А., Хрусталева О.А. Влияние сердечных гликозидов на частоту аритмий у больных с недостаточностью кровообращения ревматической этиологии при различных вариантах физических нагрузок // Кардиология. - 1996. - №4. - С.42-46.
4. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика). - СПб.: ИКФ «Фолиант», 1999. - 176с.
5. Лещинский Л.А., Толькина Е.Е. Фармакологическое лечение фибрилляции предсердий. // Мерцательная аритмия, СПб, 1998. - С.16-82.
6. Преображенский Д.В., Маренич А.В., Андрейченко Т.А. и др. Пропафенон: клиническая фармакология и эффективность при суправентрикулярных тахикардиях // Росс.кард.журнал. - 2001. - №5. - С.78-84.
7. Реброва Г.А. Результаты длительного применения кордарона для профилактики пароксизмов фибрилляции и трепетания предсердий у больных в амбулаторных условиях // Диагностика и лечение аритмий и блокад сердца / Под ред. М.С.Кушаковского. - Л., 1986. - С.58-61.
8. Яковлева Н.В., Заграй Н.А., Соболева В.А., Голицын С.П. Эффективность и переносимость пропafenона и хинидина у больных с пароксизмальной мерцательной аритмией // Кардиология. - 1996. - № 4. - С.37-41.
9. Atrial fibrillation: mechanisms and therapeutic strategies / ed., S.B. Olsson, M.A. Alessie et al. // in: Futura Publishing comp., 1994. - 414с.
10. Bellandi F., Maioli M., Leoncini M. et al. Long-term efficacy and safety of propafenone and sotalol for the maintenance of sinus rhythm of recurrent symptomatic atrial fibrillation. A randomized double-blind placebo-controlled study // Europ.Heart J.- 2001.- Vol.22.- Ref.2988.
11. Borggrefe M., Candinas R., Nief C., et al. Effect of atrial fibrillation on inducibility of VT/VF during programmed ventricular stimulation // Circulation.- 1991.- Vol.84.- (Abstr.) P.II.- P412.
12. Boriani G., Biffi M., Camanini C. et al. Low energy atrial cardioversion: effect of amiodarone pre-treatment on defibrillation threshold and prevention of recurrences // Eur.Heart J.- 2001.- Vol.22.- Ref.742.
13. Capucci A., Lenzi T., Boriani G. et al. Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension // Am.J.Cardiol.- 1992.- Vol.70.- P.69-72.
14. Chezalviel-Guilbert F., Davy J.M., Poirier J.M. et al. Mexiletine antagonizes effects of sotalol on QT interval duration its proarrhythmic effects in a canine model torsade de pointes // Am.J.Cardiol.- 1995.- Vol.26, N3. -P.787-792.
15. Chiang C.W., Lo S.K., Kuo C.T. et al. Noninvasive predictors of systemic embolism in mitral stenosis // Chest.- 1994.- Vol.106.- P.396-409.
16. Chun S.H., Sager P.T., Stevenson W.G., et al. Long-term efficacy of amiodarone for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with refractory atrial fibrillation or flutter // Amer.J.Cardiol.- 1995.- Vol.76.- P.47-50.
17. Coumel P. Clinical approach to paroxysmal atrial fibrillation // Clin. Cardiol.- 1990.- Vol.13.- P.209-212.
18. Cybulski J., Danielewicz H., Maciejewicz J. et al. Intravenous amiodarone in cardioversion of new-onset atrial fibrillation // Eur.Heart J.- 2001.- Vol.22.- Ref.2976.
19. Falk R.H. Proarrhythmia in patients treated for atrial fibrillation or flutter // Ann. Intern. Med.- 1992.- Vol.117.- P.141-150.
20. Fei H., Frame L.H. d-Sotalol terminates reentry by two mechanisms with different dependence on the duration of the excitable gap // J. Pharmacol. Exp. Ther.- 1996.- Vol.277.- P.174-185.
21. Fischer F., Rameken M., Vater M. et al. Recurrence rate of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a comparison between metoprolol and sotalol // Eur.Heart J.- 2001.- Vol.22.- Ref.2972.
22. Gallik D.M., Kim S.G., Ferrick K.J. Efficacy and safety of sotalol in patients with refractory atrial fibrillation on flutter // Am. Heart J.- 1997.- Vol.134.- P.155-160.
23. Gosselink A.T., Crijns H.J., van Gelder I.C. et al. Low-dose amiodarone for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter // JAMA.- 1992.- Vol.267.- P.3289-3293.
24. Hohnloser S.H., Klingenhöben T., Singh B.N. Amiodarone-associated proarrhythmic effects. A review with special reference to torsade de pointes tachycardia // Ann. Intern. Med.- 1994.- Vol.121.- P.529-535.
25. Hohnloser S.H., van de Loo A., Baedeker F. Efficacy and proarrhythmic hazards of pharmacologic cardioversion of atrial fibrillation: prospective comparison of sotalol versus quinidine // Am.J.Cardiol.- 1995.- Vol.26.- P.852-858.
26. Kavthale S.S., Fulwani M.C., Vajifdar B. U. et al. Atrial fibrillation: how effectively can sinus rhythm be restored and maintained after balloon mitral valvotomy? // Indian Heart J.- 2000.- Vol.52.- P.568-573.
27. Kochiadakis G., Igoumenidis N.E., Solomocou M.S. et al. Procainamide or amiodarone. Which is better for the acute management of atrial fibrillation? // Eur.Heart J.- 1998.- Vol.19.- P.92.

28. Kottramp H., Haverkamp W., Borguffe M. et al. The role of "Class III" antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation. In: Olson S.B., Allessie M.A., Campbell R.W.R. (eds) "Atrial Fibrillation. Mechanisms and Therapeutic Strategies". -N.Y,1994.- P.287-306.
29. MacNeil D.J., Davies R.O., Beitchman D. Clinical safety profile of sotalol in the treatment of arrhythmias // Am.J.Cardiol.- 1993.- Vol.72.- P44A.
30. Manning W.J., Silverman D.L., Katz S.E., et al. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation // J.Am.Coll.Cardiol.- 1994.- Vol.23.- P.1535-1540.
31. Navazio A., Catellani E., Piazza A. et al. Effects of pretreatment with verapamil in patients with chronic atrial fibrillation who underwent electrical cardioversion after unsuccessful first electrical cardioversion: a randomized study // Eur.Heart J.- 2001.- Vol.22.- Ref.2987.
32. Negrini M. Propafenone compared with amiodarone for conversion of paroxysmal atrial fibrillation to sinus rhythm // J.Amer.Coll.Cardiol.- 1991.- Vol.17.- P.131A (abstract).
33. Pulignano G., Fera M.S., Mazza A. et al. Efficacy of amiodarone pretreatment for the electrical cardioversion of permanent atrial fibrillation // Eur.Heart J.- 2001.- Vol.22.- Ref.2979.
34. Rowland E., McKenna W.J., Krikler D.M. Amiodarone for the conversion of established atrial fibrillation and flutter // Brit.J.Clin.Pract.Symp.Suppl.- 1986.- Vol.44.- P.39-41.
35. Schannwel C.M., Marx R., Plehn G. et al. Does the therapy with amiodarone before electrical cardioversion help to maintain sinus rhythm // Eur.Heart J.- 2001.- Vol.22.- Ref.2998.
36. The CASCADE investigation. Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest. The CASCADE Study // Am.J.Cardiol.- 1993.- Vol.72.- P.280-287.
37. Thomson G.W. Quinidine as a cause of sudden death // Circulation.- 1956.- Vol.14.- P.757-765.
38. Vandekerckhove H., Geelen P., De Zutter M. et al. Transthoracic cardioversion after intravenous sotalol treatment obviates the need for internal cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation // Eur.Heart J.- 2001.- Vol.22.- Ref.743.
39. Wijffels M.C., Kirchhof C.J., Dorland R. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats // Circulation.-1995.- Vol.92.- P.1954-1968.

Поступила 18/02-2003

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

cardio.medi.ru ~ Кардиология на MEDLRU - Microsoft Internet Explorer

Address: http://cardio.medi.ru/

cardio.medi.ru Сайт для врачей-кардиологов

Информация для профессионалов здравоохранения! Соглашение об использовании

Кардиологические программы компаний

Bristol-Myers Squibb

AstraZeneca

SCHWARZ PHARMA

RANBAXY

Журналы и сайты

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 1

На 28 Международной конференции по инсульту доктором Альбертсом (Mark Alberts) были представлены результаты проспективного клинического исследования по сравнению антитромботического эффекта обычной и уменьшенной дозы аспирина и кишечнорастворимой формы. Согласно его заключению, у пациентов, принимающих аспирин в низкой дозе (81мг) или в кишечнорастворимой форме для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, существенно чаще функция тромбоцитов остается неизменной в сравнении с 325 мг "обычного" аспирина.

[The 28th International Stroke Conference. Abstract P291.](#)

Диета, рекомендуемая Европейским кардиологическим обществом и Европейским обществом атеросклероза.

Стеволовые клетки: новые клеточные технологии в медицине В январском выпуске The Lancet опубликовано два сообщения о результатах интракардиальной инъекции аутологичных стволовых клеток костного мозга (КМСК) больным, страдающим тяжелой стенокардией или перенесшим инфаркт миокарда. [Подробнее...](#)

В декабрьском номере журнала *Circulation* 2002;106:3143-3421 опубликована финальная версия третьей редакции рекомендаций экспертов Американской Образовательной Программы по Холестерину по выявлению, оценке и лечению высокого уровня холестерина крови у взрослых (NCEP Adult Panel Treatment III). [Основные положения в русском переводе здесь...](#)

В декабре в журнале Американской медицинской ассоциации [JAMA, 2002;288:2981-2997] были в представлены долгожданные результаты одного из крупнейших клинических исследований по лечению гипертонической болезни ALLHAT, в котором приняло участие более 40 000 пациентов. [Подробнее...](#)

Очередная сессия Американской ассоциации сердца прошла 17- 20 ноября в Чикаго... Основные материалы на русском языке [здесь...](#)

В Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с 18 по 22 ноября проходит очередной VIII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов.

Сердечно-сосудистые средства

Ингибиторы АПФ

[Капотен](#)
[Коверекс](#)
[Моэкс](#)
[Моноприл](#)
[Тензиомил](#)
[эналаприл](#)
[Бериприп 5](#)
[Инворил](#)
[Корприл](#)
[Эналаприл-акри](#)

Антагонисты рецепторов ангиотензина

[Атаканд](#)
[Теветен](#)

Бета-адренблокаторы

[Акринипол](#)
[Анаприлин](#)
[Атенолол-акри](#)
[Бискен](#)
[Коргард](#)
[Небилет ретард](#)
[Обидан](#)
[Саннонорм](#)

[метопролол](#)

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЗОВ И ТРОМБОЭМБОЛИЙ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Аркадьева Г.В.

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра терапии № 1ФПДО

Проблема профилактики и лечения тромбозов продолжает оставаться актуальной для современной медицины. Нарушения свертываемости крови играют важную роль в патогенезе атеросклероза, инфаркта миокарда, ухудшения микроциркуляции и других патологических состояний. Этиология и патогенез тромбозов, согласно современным представлениям, включают много факторов, в том числе изменения гемодинамики, функционального и морфологического состояния стенок сосудов, нарушения плазменного и клеточного звеньев гемостаза и др. [3, 11, 14].

В последние годы значительно возросло число исследований по вопросам лекарственной регуляции функции гемостаза. Процесс гемостаза обеспечивает тромбообразующая система (агрегация тромбоцитов, свертывание крови), которая функционально взаимосвязана с тромболитической (фибринолитической) системой. В организме эти две системы находятся в динамическом равновесии и, в зависимости от конкретных условий, преобладает одна или другая. Так, если повреждается сосуд и возникает кровотечение, сосуд спазмируется, активируется агрегация тромбоцитов и свертывание крови, образуется тромб и кровотечение останавливается.

Вместе с тем, в норме чрезмерного тромбообразования не происходит, так как оно лимитируется процессом фибринолиза. В последующем он обеспечивает постепенное растворение тромба и восстанавливает проходимость сосуда.

При нарушенном равновесии между тромбообразованием и фибринолизом может возникать либо повышенная кровоточивость, либо распространенный тромбоз. Оба состояния требуют коррекции путем назначения лекарственных препаратов [8].

Лекарственные средства заняли прочное место в комплексной терапии тромботических и геморрагических состояний, нарушений микроциркуляции. Получены эффективные соединения, снижающие агрегацию тромбоцитов и эритроцитов. Выявлены новые антикоагулянтные, фибринолитические, прокоагулянтные вещества.

Открылись новые возможности в связи с прогрессом в изучении метаболизма непредельных жирных кислот, в частности — арахидоновой кислоты, установлением свойств простагландинов и лейкотриенов. Успешно изучаются структуры и функции рецепторов форменных элементов крови противот-

ромботических свойств стенки сосудов. Сложный механизм этиологии и патогенеза тромботических и геморрагических заболеваний делает оправданным изучение и использование компонентов комплексной терапии и препаратов иного механизма действия — как, например, фармакологических средств, влияющих на сердечно-сосудистую систему, обмен холестерина в организме, водно-солевой обмен, центральную нервную систему и другие фармакологические соединения, в какой-то степени избирательно действующие на функцию гемостаза.

Лекарственное воздействие на систему гемостаза представляет собой реальный путь снижения числа сердечно-сосудистых заболеваний от тромботических осложнений [4]. Современная антиромботическая терапия представлена следующими классами: 1) препараты, влияющие на адгезию и агрегацию тромбоцитов, 2) препараты, инактивирующие тромбин, 3) препараты, влияющие на синтез витамин К-зависимых факторов свертывания, 4) тромболитические препараты. Ингибиторы агрегации блокируют агрегацию тромбоцитов. Антикоагулянты ингибируют образование тромбина и формирование фибринового сгустка. Тромболитики превращают плазминоген в плазмин — фермент, расщепляющий фибрин. На сегодняшний день антикоагулянты в ряду противотромботических веществ являются широко применяемой группой препаратов. Это вещества, снижающие свертываемость крови и используемые в медицине для предупреждения возникновения тромбов в сосудах, а также для прекращения роста и развития тромбов, когда они уже возникли. Растворение сгустка происходит за счет эндогенных или вводимых извне препаратов, активирующих фибринолитические ферменты. В настоящее время для продолжительного снижения свертываемости крови в клинической практике применяются антикоагулянты непрямого действия — оральные антикоагулянты (ОАК).

ОАК (антивитамины К) — производные оксимарина, индандиола, конкурентно ингибируют редуктазу витамина К, чем тормозят активирование последнего в организме и прекращают синтез К-витаминзависимых плазменных факторов гемостаза-II, VII, IX, X, причем вначале снижается активность факторов VII и X.

Витамин К (от немецкого “cagulation”) является стимулятором образования в печени протромбина (II фактор) и еще трех факторов, участвующих в его

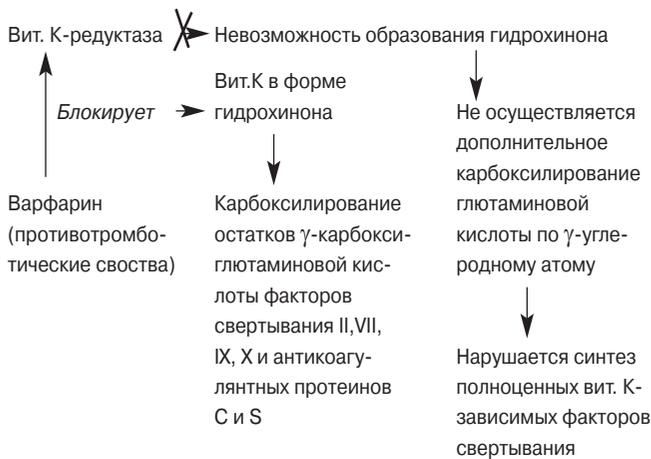


Рис. 1. Механизм действия оральных антикоагулянтов

активации (VII, IX, X). В больших количествах он присутствует в некоторых растениях — в таких, как люцерна, шпинат, цветная капуста, плоды шиповника, зеленые томаты. Из продуктов животного происхождения источником витамина К служит печень, интенсивно синтезируют его микроорганизмы толстого кишечника. Витамин К — это компонент специализированной микросомальной ферментной системы, которая осуществляет постраницационное γ -карбоксилирование глутаминовой кислоты в белках плазмы, костях, почках и моче, включая белки-предшественники для факторов свертывания крови VII, IX, X и, возможно, V (Ac-глобулин) [5, 21].

Механизм действия витамина К связан с его участием в процессах пострибосомального превращения полипептидных предшественников факторов свертывания в собственно плазменные факторы [22]. Под влиянием витамина К у предшественников протромбина появляется способность связывать ионы кальция, при этом эпоксиредуктаза обеспечивает обратимый переход витамина К в К-эпоксид. ОАК блокируют эпоксиредуктазу и, выключая обратимую трансформацию витамина К, нарушают биосинтез вышеназванных факторов свертывания крови. Образующиеся в отсутствие витамина К протеины не взаимодействуют с ионами кальция и не обладают прокоагулянтной активностью [12] (рис. 1).

В медицинской практике показаниями к применению витамина К являются патологические состояния, сопровождающиеся геморрагическим синдромом и гипопротромбинемией. Малое содержание жира и витамина К приводит к усилению действия и повышению токсичности антикоагулянтов. Кумариновые антикоагулянты вызывают гипопротромбинемия, угнетая карбоксилирование белка-предшественника витамина К.

В зависимости от химической структуры, ОАК делят на производные кумарина (варфарин, неодикумарин, синкумар, аценокумарол) и индандиона

(фенилин). Наиболее широко применяются производные кумарина — варфарин, синкумар, что связано с началом и длительностью их действия, а также с предсказуемостью эффектов препаратов [14, 20]. Эти вещества, уменьшая повышенную свертываемость крови, оказались эффективными средствами лечения тромбоэмболических заболеваний, смертность от которых, благодаря их применению, снизилась в несколько раз за последние 2-3 десятилетия. Действуют они только *in vivo* и эффективны при приеме внутрь. Эти вещества, как правило, быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта, в крови в значительной степени связываются с альбуминами, а свободная фракция поступает в органы и ткани — в основном, в печень и почки, с желчью они выделяются в кишечник, где вновь подвергаются реабсорбции. Существует корреляция между концентрацией антикоагулянтов в крови, скоростью их элиминации и длительностью эффекта [7, 16]. Быстрота наступления эффекта и длительность действия антикоагулянтов во многом зависят от скорости их метаболизма и выделения. Медленно метаболизирующиеся и медленно выделяющиеся препараты (дикумарин, фепромарон) дают более ровную и плавную кривую понижения свертываемости крови, в отличие от неодикумарина, фенилина, синкумара — быстро метаболизирующихся и быстро выделяющихся через почки. Активаторы микросомального окисления (барбитал, фенобарбитал и др.), ускоряя метаболизм, уменьшают при этом их влияние на свертываемость крови. Салицилаты, напротив, потенцируют действие производных 4-оксикумарина, конкурируя с ними за связь с альбуминами и увеличивая, в силу этого, содержание свободной фракции препаратов. Антикоагулянты непрямого действия, помимо влияния на свертываемость крови, обладают и другими свойствами. Они повышают проницаемость сосудов, умеренно расширяют венечные сосуды сердца, вызывают расслабление гладкой мускулатуры кишечника и бронхов, усиливают выделение мочевой кислоты из организма, снижают уровень липидов в крови [13]. Кроме того, антикоагулянты этой группы разобщают окислительное фосфорилирование, уменьшают активность панкреатической липазы и амилазы, энтерокиназы и щелочной фосфатазы 12-перстной кишки, снижают АТФ-азную активность миозина и сократимость актомиозиновых нитей в скелетной и гладкой мускулатуре. В больших дозах они могут снижать иммунологическую реактивность [17, 13].

В последние годы получены новые данные по фармакодинамике и фармакокинетике антикоагулянтов, их роли в комплексной терапии тромботических состояний [2, 4] табл. 1. Соединения 4-оксикумарина, обладая высокой антикоагулянтной ак-

тивностью, имеют ряд негативных свойств: они не растворимы в воде, применимы только per os, (“оральные антикоагулянты”), имеют длинный латентный период, склонны к кумуляции и могут приводить к кровотечениям различной локализации в результате передозировки. Получение веществ, способных растворяться в воде и, следовательно, пригодных для парентерального применения, позволит решить многие актуальные вопросы терапии тромботических состояний.

В 1941 г. группа американского биохимика К. Link'a выделила из сладкого клевера, подвергшегося силосованию, токсическое вещество, вызвавшее в 20-е годы в Северной Америке и Канаде гибель крупного рогатого скота — 3-3'-метил-бис-4-гидроксикумарин (дикумарол). Первоначально дикумарол применялся в качестве крысиного яда WAR-FARIN (от названия Wisconsin Alumni Research Foundation, продававшей его), а в 1947 г. впервые был использован в качестве лекарственного средства для лечения инфаркта миокарда.

Синтез дикумарина явился началом интенсивного поиска новых, высоко активных антикоагулянтов, свойства которых, существенно отличались от гепарина. Несмотря на большое число синтезированных и изученных производных кумарина, широкое применение нашли не более 10 препаратов, так как не все вещества оказались эффективными и малотоксичными. Дикумарин был первым и основным представителем антикоагулянтов группы 4-оксикумарина, однако, в связи с высокой токсичностью, был в последние годы изъят из употребления.

Неодикумарин (пелентан, тромексан, тромбарин и др.) сходен по структуре и механизму действия с дикумарином, но, в отличие от него, действует быстрее и короче (через 2-3 часа после приема), достигает максимума действия через 12-30 часов, протромбиновое время возвращается к исходному уровню через 48 часов после прекращения приема неодикумарина, а у дикумарина — через 2-10 дней.

Имеются данные, что под влиянием неодикумарина и других производных 4-оксикумарина усиливается простаглицлиносинтезирующая активность в стенках кровеносных сосудов [13]. Назначение пелентана ограничивается неустойчивым антикоагулянтным эффектом.

Варфарин (кумадин, мареван) обладает высокой антикоагулянтной активностью, значительно превосходящей таковую у дикумарина и неодикумарина. Препарат быстро всасывается, максимальная концентрация в крови отмечается через 1,5 часа после приема. Варфарин связывается с белками плазмы и быстро накапливается в печени [20]. Эффект начинается через 12 часов — 3 суток, его максимум достигается на 3-й-6-й день. При отмене варфарина

содержание протромбина возвращается к исходному уровню через несколько дней.

Фепромарон по антикоагулянтной активности превосходит варфарин и неодикумарин и назначается в меньших дозах. Максимум действия наступает через 48-72 часа, гипокоагуляция продолжается, в среднем, 5-6 суток. При длительном применении фепромарон стабильно поддерживает сниженное свертывание крови.

Синкумар (аценокумарин, тромбостоп) в отличие от варфарина, действие начинает через 10-12 часов, максимальный антикоагулянтный эффект развивается через 24-48 часов. После отмены препарата содержание протромбина восстанавливается на 2-4-й день. Синкумар нашел широкое применение в клинике [17, 18]. Он выводится через 48-72 часа, благодаря чему эффект наступает быстро, но сохраняется непродолжительное время, что позволяет отнести синкумар к короткодействующим средствам с незначительно выраженным кумулятивным эффектом, нежели у других препаратов этой группы.

Таким образом, производные кумарина имеют общий механизм действия и отличаются друг от друга по длительности латентного периода, силе и продолжительности эффекта, способности к кумуляции, токсичности. Они применяются в клинической практике для длительного понижения свертывания крови, в дозах, обычно поддерживающих гипокоагуляционное состояние.

На сегодняшний день наиболее широко в мире применяются производные монокумарина — варфарин (Coumadin) и аценокумарол (Sintrom, Nico-umadin, Sincumar), что обусловлено прогнозируемостью и управляемостью вызываемой ими гипокоагуляции [14, 23].

Другая базовая химическая структура, давшая практической медицине антикоагулянты непрямого действия — 1,3-индандион. Производные 4-оксикумарина и 1,3-индандиона, хотя и относятся к различным классам соединений, но имеют в структуре много общего, как друг с другом, так и с витамином К, который является конкурентным антагонистом этих соединений. Схожесть химического строения определяет однонаправленность их воздействия на систему гемостаза.

Установлены определенные закономерности, связывающие химическое строение и токсичность производных 1,3-индандиона. Показано, что, подобно дикумаролу, индандионы снижают уровень протромбина в крови. Производные индандиона обладают гипохолестеринемическим и противосудоржным действием [18], уменьшают количество свободных радикалов в печени. Активация тканевого дыхания прямопропорциональна антикоагулянтному эффекту производных индандиона [1]. Омефин

по механизму действия сходен с дикумарином и другими непрямыми антикоагулянтами, поскольку нарушает в организме человека и животных биосинтез ряда факторов свертывания (II, VII, IX, X). По химической структуре близок к фенилину. Доказано, что омефин в организме человека превращается в 2-фенилиндандион-1,3 (фенилин), поэтому его, как не имеющего преимуществ по сравнению с фенилином, исключили из номенклатуры лекарственных средств.

В настоящее время из группы индандиона в клинической практике применяется лишь фениндион (фенилин, диндеван). Фенилин, как и другие ОАК, снижает свертываемость крови только в организме, являясь антиметаболитом витамина К. Подобно другим кумаринам и индандионам, фенилин угнетает в печени биосинтез факторов коагуляции (II, VII, XI, X). Снижение концентрации этих факторов в плазме крови наступает через 8-10 часов после приема, а максимальный эффект развивается через 24-30 часов и ослабевает постепенно, в течение нескольких дней. Кумулируется фенилин в большей степени, чем неодикумарин, приближаясь по этому свойству к нитрофарину и синкумару. В максимальных концентрациях накапливается в крови через 1-3 часа после приема внутрь. Сравнительно быстро исчезает из плазмы крови и определяется, главным образом, в печени и, в меньшей степени, — в кишечнике и легких. Частично депонируется в эритроцитах. Период полувыведения фенилина из крови составляет около 5 часов. В организме происходит постоянная трансформация его в энольную форму и обратно. Фенилин снижает уровень свободных жирных кислот, фосфолипидов и холестерина в крови [9]. Скорость метаболизма у фенилина ниже, по сравнению с неодикумарином, и характеризуется колебаниями темпа биотрансформации у различных пациентов. Выводится через почки, преимущественно в виде метаболитов. Фенилин может вызывать различные аллергические реакции: дерматит, повышение температуры тела, понос, тошноту, гепатит, угнетение кроветворения. Подобно другим ОАК, фенилин применяют с целью предупреждения и лечения тромбоэмболических осложнений. Оптимальным терапевтическим уровнем антикоагуляции является уровень Международного Нормализованного Отношения (МНО, рекомендации ВОЗ, 1983) от 2,0 до 3,0 или от 2,5 до 3,5.

Таким образом, из большого числа ОАК наиболее применяемы препараты, которые быстрее блокируют синтез коагулянтов в печени, обладают меньшими токсическими и побочными свойствами — синкумар, варфарин [2].

Назначение антикоагулянтов при кардиоваскулярной патологии показано при инфаркте миокар-

да, тромбозе левого желудочка, особенно при переднем инфаркте миокарда и аневризме левого желудочка, артериальных и венозных эмболиях, тромбоэмболиях, коагулопатиях потребления, а также для профилактики и лечения тромбоэмболий, обусловленных мерцанием предсердий, сердечной недостаточностью, кардиомиопатией, для первичной профилактики ИБС с высоким риском ее развития (курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, ожирение, семейный анамнез ИБС). ОАК нашли также применение и в сердечно-сосудистой хирургии при протезировании клапанов сердца. Они используются как в пре-, так и в постоперационном периоде. Показаниями к назначению антикоагулянтов после операции служат фибрилляция предсердий, оперативные вмешательства на венечных и магистральных сосудах; ОАК в виде монотерапии или в сочетании с аспирином могут быть рекомендованы после реконструктивных операций на сосудах нижних конечностей.

Непрямые антикоагулянты противопоказаны при исходно сниженной активности факторов протромбинового комплекса (менее 70%), геморрагических диатезах, при повышенной проницаемости сосудов, при беременности, нарушении функции печени и почек, язвенных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, перикардитах, неопластических процессах. Осторожность необходимо соблюдать в раннем послеродовом периоде, у пожилых людей, при заболеваниях поджелудочной железы, печени, почек, синдроме мальабсорбции, приеме антибиотиков.

Несмотря на высокую эффективность антикоагулянтной терапии, необходимо учитывать возможность осложнений и побочных эффектов при ее проведении. Наиболее серьезными осложнениями при лечении ОАК являются кровотечения, частота которых колеблется от 0,9% до 2,74%, связанные не только с изменением свертываемости крови, но и с повышением проницаемости капилляров [10, 13]. В случаях повышения кровоточивости и возникновения кровотечения, как при выраженной гипокоагуляции, так и при нормальных лабораторных показателях, для восстановления полноценного гемостаза немедленно отменяются непрямые антикоагулянты и назначается витамин К.

Эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии достигается точным соблюдением методики применения лекарств. Последняя предполагает учет показаний и противопоказаний к назначению того или иного препарата, выбор адекватной схемы лечения и постоянный контроль показателей гемокоагуляции. Реакция организма на антикоагулянт весьма вариабельна, она зависит от многих факторов: дозы препарата, пола и возраста пациен-

Таблица 1

Фармакокинетика оральных антикоагулянтов

Препараты	Время полужизни, часы	Время достижения оптимальной гипокоагуляции, сутки	Форма выпуска, таблетки	Поддерживающая доза, мг
Монокумарины				
Варфарин(кумадин)	36-42	3-7	2,5 мг	2,5-10
Маркумар (фалитром,ликвомар,фенпрокумон)	72-120	8-15	3 мг	0,75-6
Синкумар (аценокумарин,синтром, никумарол)	10	3	2 мг	1-8
Дикумарины				
Дикумарин (бисгидроксикумарин, дикумарол)	24-100	2-10	50, 100 мг	25-150
Тромексан (пелентан, неодикумарин)	2,5	1-1,5	50, 100 мг	150-1200
Индандионы				
Фенилин (фениндион, диндеван)	5	1	30 мг	50-150
Дипаксин (дифенадион)	5	2	50 мг	50-100

та, наличия сопутствующих заболеваний, функционального состояния печени, почек и т.д. Необходимо уделить особое внимание тактике антикоагулянтной терапии. Схема антикоагулянтной терапии предполагает сочетанное использование антикоагулянтов прямого (гепарин) и непрямого (кумарины и индандионы) типа действия. После 2-10 дней терапии гепарином за 2 дня до его отмены назначают какой-либо препарат из группы непрямых антикоагулянтов с учетом сроков достижения терапевтической концентрации. Гепарин отменяется постепенно и его назначение прекращается при достижении терапевтического диапазона МНО от 2,0 до 3,0.

В последние годы исследователи все больше говорят о целесообразности сочетания кумаринов с антиагрегатными препаратами [17, 19]. Такое сочетание позволяет снизить дозу ОАК, не уменьшая клинический эффект. Исследования, в основном, выполнены в кардиологической практике при лечении ИБС.

Лечение непрямыми антикоагулянтами должно проводиться под тщательным врачебным наблюдением с обязательным контролем МНО крови. Систематически проводят также анализы мочи для раннего выявления возможной гематурии. Цель лечения ОАК — предотвращение тромбоэмболических осложнений.

Клинически значимые изменения в свертывании крови после приема первой дозы ОАК определяются не ранее, чем через 8-12 часов, максимальный эффект проявляется спустя 72-96 часов, а продолжительность действия однократно принятой дозы может составлять от 2 до 5 дней. Этот факт объясняется различным временем полужизни в крови II, VII, X факторов свертывания и антикоагулянтных протеинов С и S.

Использование общепринятых стартовых ударных (“насыщающих”) доз ОАК не рекомендуется по причине реальной угрозы тромбообразования, вследствие более быстрого снижения уровня антикоагулянтного протеина С по сравнению с фактором II.

Определение индекса протромбина “тест по Квику” недостаточно для выявления сдвигов, произошедших в свертывающей системе крови. Для стандартизации результатов определения протромбинового времени (ПВ) ВОЗ рекомендовано использовать МНО, (International Normalized Ratio), которое учитывает влияние используемого тромбопластина на величину протромбинового времени, а для характеристики активности различных тромбопластинов применяется международный индекс чувствительности (МИЧ) — International Sensitivity Index.

$$\text{МНО}=(\text{ПО})^n$$

где ПО=ПВ пациента / ПВ контрольной нормальной плазмы;

n — величина МИЧ используемого тромбопластина.

Для удобства расчетов МНО предложены нормограммы — доза антикоагулянтов подбирается таким образом, чтобы поддерживать МНО в пределах 2,0-3,0.

Оценка результатов протромбинового теста с помощью МНО позволяет контролировать эффективность и безопасность применения ОАК. В соответствии со значениями МНО, различают три уровня интенсивности гипокоагуляции: высокий (от 2,5 до 3,5), средний (от 2,0 до 3,0), низкий (от 1,6 до 2,0). В 2000 г. VI согласительная конференция по антиромботической терапии Американской коллегии торакальных врачей пересмотрела диапазон терапевтического значения МНО и показания для применения ОАК, которых целесообразно придерживаться (табл. 2), чтобы обеспечить эффективную профилактику тромбоэмболий и уменьшить риск кровотечений.

Терапию ОАК рекомендуется начинать с поддерживающих доз: 2,5-5 мг — для варфарина, 0,75-3 мг — для маркумара, 1-4 мг — для синкумара. Более низкие стартовые дозы показаны лицам старше 60 лет, пациентам с нарушением функции почек и печени, с арте-

Таблица 2

Показания для применения
оральных антикоагулянтов [15]

Показания	Значения МНО
Лечение венозных тромбозов Лечение ТЭЛА	2,5 (2,0-3,0)
Профилактика венозных тромбозов	
Профилактика системных тромбозов при мерцательной аритмии, пороках сердца	
Профилактика системных тромбозов при механических протезах клапанов сердца: -двустворчатых клапанов в аортальной позиции; -двустворчатых или одностворчатых клапанов в митральной позиции; при мерцательной аритмии; при дополнительных факторах риска	2,5 (2,0-3,0) 3,0 (2,5-3,5) 3,0 (2,5-3,5) 3,0 (2,5-3,5) +аспирин
Профилактика системных тромбозов при биопротезах клапанов сердца, остром переднем Q-инфаркте миокарда. Вторичная профилактика инфаркта миокарда при наличии противопоказаний к аспирину. Критическая ишемия нижних конечностей	2,5 (2,0-3,0)
Профилактика тромбозов при антифосфолипидном синдроме	3,0 (2,5-3,5)
Профилактика тромбозов центрального венозного катетера	Мини-дозы Без контроля МНО
Профилактика тромбозов на фоне химиотерапии IV стадии рака молочной железы Первичная профилактика инфаркта миокарда у лиц высокого риска сердечно-сосудистых инцидентов при наличии противопоказаний к аспирину	1,6 (1,3-1,9)

риальной гипертензией, с застойной сердечной недостаточностью, а также при сопутствующей терапии препаратами, усиливающими антикоагулянтный эффект ОАК.

Перед приемом препарата необходимо определить общий анализ крови (включая подсчет тромбоцитов), ПВ, АЧТВ, общий анализ мочи, анализ кала на скрытую кровь, функциональное состояние печени (билирубин, активность трансаминаз, гамма-ГТТ) и почек (креатинин). Это исследование может выявить противопоказания к приему ОАК или факторы риска кровотечений — такие, как анемия, тромбоцитопения, почечная недостаточность.

Препарат (варфарин или синкумар) принимается один раз в день в фиксированное время после еды. Контроль МНО проводится на 3-и сутки после приема препарата. Далее — каждые 2 дня до получения результатов МНО дважды в терапевтическом диапазоне, затем контроль МНО должен осуществляться 1 раз в 4 недели.

Для механических протезов клапанов сердца первого поколения рекомендовано МНО 3,0-4,0, для второго поколения — 2,5-3,5.

Таблица 3

Алгоритм стартового лечения ОАК
на примере варфарина

Дни	МНО (в 9-11 час)	Дозы варфарина, мг (прием в 17-19 час)
День 1-й	Исходное МНО	5,0
День 2-й	<1,5	5,0
	1,5-1,9	2,5
	2,0-2,5	1,0-2,5
День 3-й	>2,5	0,0
	<1,5	5,0-10,0
	1,5-1,9	2,5-5,0
День 4-й	2,0-3,0	0,0-2,5
	>3,0	0,0
	<1,5	10,0
День 5-й	1,5-1,9	5,0-7,5
	2,0-3,0	0,0-5,0
	>3,0	0,0
День 6-й	<1,5	7,5-12,5
	1,5-1,9	5,0-10,0
	2,0-3,0	0,0-7,5
	>3,0	0,0

В табл. 3 приведен алгоритм коррекции стартовой дозы ОАК при определенных значениях МНО на примере варфарина. Тактика лечения иными ОАК должна быть аналогичной и проводиться под контролем МНО. В последующие дни коррекция дозы варфарина проводится с учетом уровня клинически необходимой гипокоагуляции. С этой целью полезно учитывать суммарную недельную дозу препарата (от 27,5 до 42,5 мг).

При подборе дозы препарата МНО необходимо определять 1 раз в 2-3 дня до тех пор, пока не будет достигнут желаемый подъем МНО и 2, следующих друг за другом, результата не будут одинаковыми.

При достижении необходимого уровня МНО алгоритм дальнейшего наблюдения должен быть следующим: первое определение МНО — через 5-10 дней, второе — через 2 недели, третье — через 3 недели, четвертое и все последующие — через 4 недели. Кроме контроля за МНО и анализов мочи в течение первого месяца, терапия ОАК ничего не требует.

Внеочередное определение МНО должно быть выполнено при:

- изменении дозы ОАК или переходе на другой препарат;
- появлении жалоб на повышенную кровоточивость (носовые и маточные кровотечения, кровоточивость десен, появление гематом, гематурия);

Таблица 4

Профилактика и лечение избыточной гипокоагуляции, вызванной ОАК [15]

МНО без кровотечения 5 < МНО < 9	Пропустить 1-2 приема препарата. Возобновить терапию при терапевтических значениях МНО или пропустить 1 прием препарата → вит.К ₁ — 1-2,5 мг. Если необходима срочная коррекция — принимать вит.К ₁ — 2-4 мг
МНО > 9	Пропустить 1 прием препарата, принимать вит.К ₁ — 5 мг. При сохранении высоких значений МНО на протяжении 24-48 часов, принимать вит.К ₁ — 1-2,5 мг. Возобновить лечение при терапевтических значениях МНО
Небольшое кровотечение (гематурия, носовое кровотечение) Жизнеугрожающее кровотечение (внутричерепное или желудочно-кишечное)	Прекратить прием препарата на 1-2 дня и назначить вит.К ₁ — 0,5 мг в/в или 5-10 мг per os (при этом в/в введение вит.К ₁ должно проводиться со скоростью не более 1 мг/мин вследствие угрозы развития анафилаксии) Прекратить прием препарата. Назначить в/в вит.К ₁ — 5-10 мг (при необходимости его повторить) и вводить концентраты факторов II, IX, X или свежезамороженную плазму (15 мл/кг)
Кожные некрозы (чаще развиваются в первые недели терапии, преимущественно у женщин и возникают на бедрах, передней брюшной стенке, молочных железах)	Прекратить прием препарата, введение вит.К ₁ или свежезамороженной плазмы и, при возможности, концентрата протеина С. Последующий прием ОАК следует осуществлять только после точного выявления причин некрозов
Холестериновые эмболии, являющиеся причиной синдрома blue toe, livedo reticularis и др. ишемических осложнений [6]	Лечение ОАК должно быть немедленно прекращено

- после перенесенных острых инфекций, при наличии диареи;
- при изменении или дополнении терапии другими лекарственными средствами (например, барбитуратами, антибиотиками и др.)
- цереброваскулярные заболевания;
- почечная и печеночная недостаточность;
- злокачественные опухоли;
- алкоголизм;

Причинами увеличения протромбинового времени могут быть как эндогенные факторы (карцинома, коллагенозы, сердечная недостаточность, диарея, дефицит витамина К, лихорадка, нарушение функции печени), так и экзогенные факторы (алкоголь, индометацин, хинидин и др.).

Причинами уменьшения протромбинового времени также являются как эндогенные факторы (гиперлипидемия, гипотиреозидизм, некоторые злокачественные заболевания), так и экзогенные факторы (диуретики, галоперидол, пероральные контрацептивы и др. При лечении ОАК может отмечаться понос, тошнота, лихорадка, аллергические реакции, диффузное облысение. При лечении фенилином у некоторых больных — окрашивание ладоней в оранжевый цвет и мочи — в розовый (это связано с химическими превращениями фенилина в энольную форму и не представляет опасности).

Первые месяцы лечения обычно сопряжены с большим риском кровотечений (до 3%) вследствие неустойчивого уровня коагуляции при подборе дозы препарата.

К факторам риска кровотечений относятся:

- возраст старше 75 лет;
- артериальная гипертензия (диастолическое давление выше 110 мм рт. ст.);

Если во время терапии ОАК возникло кровотечение, необходимо оценить степень его тяжести, показания МНО, уточнить режим приема препарата и прием иных лекарств.

При кровотечении следует отменить препарат и немедленно приступить к внутривенному введению витамина К (конаксион) в дозе 5-10 мг со скоростью 1 мг/мин. Нормализация протромбинового времени происходит в течение 6 часов. В последующие дни витамин К назначается по 5 мг. С целью профилактики кровотечений витамин К (фитоменадион) назначают внутрь по 1-2 мг. Также назначают препараты группы витамина Р, аскорбиновую кислоту, при массивных кровотечениях вводят свежезамороженную плазму (75-150 мл).

Лечение избыточной гипокоагуляции, вызванной ОАК (в соответствии с Российскими рекомендациями по лечению оральными антикоагулянтами) приведены в табл. 4.

Таким образом, применение антикоагулянтов непрямого действия является эффективным для профилактики и лечения тромботических и тромбоемболических осложнений, однако требует строгого лабораторного контроля за состоянием свертываемости крови (МНО) и назначается по индивидуальным схемам с учетом особенностей организма.

Литература

1. Барсуков В.А., Барсукова Л.Г., Леонов А.И. Влияние антикоагулянтов (производных индандиола-1,3) на тканевое дыхание, свободнорадикальные процессы при острых постгеморрагических состояниях организма. В кн: Механизмы реакций свертывания крови и внутрисосудистого тромбообразования. Саратов, 1971, с. 43.
2. Бокарев И.Н., Козлова Т.В. Принципы рациональной терапии оральными антикоагулянтами // Тромбоз, гемостаз и реология. №4(4), 2000; с.16-22.
3. Буадзе О.П., Новикова Н.В., Лакин К.М. В кн.: Противотромботическая терапия в клинической практике. Новое в теории, диагностике, лечении. М., 1982, с. 56-57.
4. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М., Универсум, 1993, с. 157-161.
5. Джин Д. Вилсон. Недостаточность витаминов и их избыток. В кн.№2: Внутренние болезни/Под ред. Харрисона Т.Р. Медицина, 1993 с. 446-447.
6. Джанашия П.Х., Назаренко В.А., Николенко С.А. Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Москва, 1997, с.94-95.
7. Кириченко Л.Л. Лечение непрямыми антикоагулянтами // Кардиология, М., 1988, 28, №10, с. 109-113.
8. Каркищенко Н.Н. Фармакологические основы терапии. Москва, "Медицина", 1996, с.131-132.
9. Кужман М.И., Матюшин Б.Н., Винокурова В.В. Соотношение свертывания крови с липидным аминокислотным энергетическим обменом в условиях гипокоагуляции, вызванной антикоагулянтами индандионового ряда. В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз Саратов, 1975. т.1. с.299.
10. Лакин К.М. Современные антитромботические средства//Хим.-фармац. журнал. 1984, с. 1180-1184.
11. Лечение оральными антикоагулянтами. Проект рекомендаций: Материалы VII Национальной конференции "Новое в изучении патогенеза, диагностики, профилактики и лечении патологии гемостаза". Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов.2002; №1. Приложение 1,с.5-21.
12. Лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ. Российские рекомендации. Приложение к журналу "Кардиология", №10, 2001.
13. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т.1, 13-е изд., новое. Харьков: Торсинг.1997; с.462-476.
14. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. Москва, 1999, с. 296-299.
15. Рекомендации Правления Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов им. А.А. Шмидта-Б.А. Кудряшова.// Москва, 2002 г.
16. Brownell A. et al. Prothrombin time and monitoring oral anticoagulant therapy//Br.J.Hosp.Med.,1986,36 (6),p.442-443.
17. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction// Lancet.1997; v.350, p.389-396.
18. Galvin G.P. Quality of oral therapy// Clin. Haematol.,1986, 8 (3), p. 268-269.
19. Julian D.G.,Chamberlain D.A., Pocock S.J. A comparison of aspirin and anticoagulation following thrombolysis for myocardial infarction (the AFTER Study): a multicentre unblinded randomised clinical trial//Brit. Med.J.1996; v.313, p.1429-1431.
20. Sutcliffe F.A., MacNicholl A.d., Gibson G.G. Aspects of anticoagulant action: a review of the pharmacology, metabolism and toxicology of warfarin and congeners//Rev. Drug. Metabol. Drug. Interaction. 1987; 2:225-72.
21. Stenflo J. Structural comparison of normal and dicumarol-induced and related coagulation factors / Ed. H.C. Hemker, J.J. Veltkamp, Leiden, Univ. Press., 1975,p.152-157.
22. Suttie J.W. Postribosomal synthesis of prothrombin under the influence of vitamin K.-In Prothrombin and related coagulation factor/ Ed.H.C.Hemker, J.J. Veltkamp, Leiden, Univ. Press., 1975,10,p. 135-151.
23. Wickramasinghe D.S.,Basu S.K.,Bansal S.K. Long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients//Department of Medicine for the Elderly. Age-Ageing,1988, Nov., 17(6), p.388-396.

Поступила 19/05-2003

КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СИНДРОМА НЕТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Балашова Н.В., Урусбиева Д.М., Орлов В.А., Гиляревский С.Р.

Уровень тиреоидных гормонов в крови человека может снижаться на фоне различных патологических состояний, включая голодание и болезни [1]. Тем не менее, клиническое значение данного феномена точно не установлено, что относится и к больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

При небольших отклонениях в состоянии организма снижается только уровень трийодтиронина (T_3) в плазме. Однако, по мере ухудшения состояния, снижаются уровни как T_3 , так и тироксина (T_4). Подобное снижение может возникать при голодании, инфекциях, хирургических вмешательствах, инфаркте миокарда (ИМ), применении искусственного кровообращения (ИК), травмах и, вероятно, при любом выраженном заболевании [1, 2, 3]. Так как этот феномен был отмечен у больных, не имеющих признаков гипотиреоза, несмотря на низкий уровень гормонов в крови, его вначале обозначали как “синдром эутиреоидной патологии”. Считается более правильным использование альтернативного термина — “синдром нетиреоидной патологии” — (СНП), поскольку он не включает оценку метаболического состояния больного [1]. Этот термин и будет использоваться в данном обзоре, посвященном СНП у кардиологических больных.

Таким образом, СНП — это нарушение тиреоидной функции у больных, не имеющих первичной патологии щитовидной железы или гипофиза.

Данные о физиологии тиреоидных гормонов

Тироксин (T_4), единственным источником которого является щитовидная железа, в норме составляет основное количество тиреоидных гормонов плазмы. Трийодтиронин (T_3), который в 3-5 раз мощнее, чем T_4 , образуется как в щитовидной железе (около 20% от общего количества T_3 плазмы), так и за счет периферической конверсии T_4 в T_3 . Конверсия происходит, в основном, в печени и почках при участии фермента 5'-дейодиназы. Кроме того, под действием фермента 5-дейодиназы T_4 превращается в реверсивный T_3 (rT_3) (3,3'-трийодтиронин), метаболически неактивный тиреоидный гормон.

Более 99% тиреоидных гормонов связано с тироксин-связывающим глобулином (ТСГ), транстиретином и альбумином. От количества связывающих белков зависит возможность определения уровней общего T_4 и T_3 . При высокой концентрации связывающих белков уровни общего T_4 и T_3

высоки, но уровни свободных T_4 и T_3 остаются в пределах нормальных значений. Свободные фракции отвечают за осуществление механизма обратной связи в гипоталамусе и гипофизе.

Типы нарушения тиреоидной функции при синдроме нетиреоидной патологии

Описано несколько типов нарушения тиреоидной функции при СНП. De Groot L.J.[1] выделяет следующие типы: (1) СНП с низким уровнем T_3 ; (2) СНП с низкими уровнями T_3 и T_4 ; (3) СНП с низкими уровнями тиреотропного гормона (ТТГ), T_3 и T_4 ; (4) СНП с повышенным уровнем T_4 .

СНП с низким уровнем T_3

Наиболее часто встречающееся изменение при СНП. Уровень T_3 быстро снижается в течение 0,5–24 ч. от начала заболевания, в то время как уровень rT_3 повышается. Уровни ТТГ и T_4 обычно остаются в пределах нормальных значений. Считается, что синдром низкого T_3 обусловлен снижением конверсии T_4 в T_3 дейодиназной системой печени.

Наличие повышенного уровня rT_3 отличает этот синдром от истинного гипотиреоза, при котором обычно уровни rT_3 , T_3 и T_4 бывают низкими. Больные, у которых снижается только уровень T_3 , обычно имеют невыраженную форму СНП [1].

СНП с низкими уровнями T_3 и T_4

У больных с несколько более выраженной патологией низкий уровень T_3 сопровождается низким уровнем T_4 . Такая ситуация выявлялась примерно у 20% больных, находившихся в отделении интенсивной терапии [5]. У этих пациентов уровни свободных тиреоидных гормонов обычно нормальные, но могут быть снижены у больных, леченных допамином гидрохлоридом или кортикостероидами. Уровень ТТГ также может быть нормальным или пониженным. Механизм развития данного варианта СНП может состоять в дефиците ТСГ, что приводит к низкому общему уровню тиреоидных гормонов. Другое объяснение состоит в действии ингибитора связывания тиреоидных гормонов.

По мере прогрессирования заболеваний, которые часто сопровождаются и ограничениями питания, постепенно развивается этот более сложный вариант СНП, характеризующийся низкими уровнями T_3 и T_4 . В этом случае, при низком уровне общего T_4 , уровень свободного T_4 обычно ниже нормально-

го уровня, но может быть нормальным или даже выше нормального [6]. Обычно уровень ТТГ низкий или в пределах нормы, несмотря на низкий уровень гормонов, а уровень t_3 в норме или повышен. Как уже говорилось, изолированное снижение только уровня T_3 характерно для наименее выраженных форм СНП, но невозможно, используя только этот показатель, провести четкую границу между легкими и более выраженными проявлениями синдрома. Скорее всего, при тяжелой патологии существует постепенное прогрессирование от синдрома только с низким уровнем T_3 до более выраженного синдрома, который характеризуется очень низкими уровнями T_3 и T_4 . У значительной части пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, выявляют разной выраженности синдром СНП с низкими уровнями T_3 и T_4 [1].

Интерес к этому варианту СНП обусловлен не просто стремлением понять его физиологическую сущность, но, прежде всего, тем, что снижение уровня T_4 плазмы сопровождается высокой вероятностью летального исхода. Когда уровень T_4 плазмы достигает значения ниже 4 мкг/дл, вероятность летального исхода составляет около 50%, когда этот уровень снижается до 2 мкг/дл, то вероятность смерти достигает 80% [7, 8, 9, 10]. Эти данные поднимают вопрос о возможности улучшения прогноза этой категории пациентов за счет замещающей терапии тиреоидными гормонами.

СНП с низкими уровнями ТТГ, T_3 и T_4

Подобный вариант СНП отмечается у пациентов с наиболее выраженной патологией. Хотя у части пациентов уровень ТТГ может находиться на нижней границе нормы, у некоторых больных он может вообще не определяться даже при использовании методики анализов III поколения. Выявление низких уровней ТТГ, T_3 и T_4 говорит об изменении чувствительности гипофиза и гипоталамуса к уровню циркулирующих тиреоидных гормонов. В период выздоровления уровень ТТГ возвращается к норме, и даже возможно его переходящее повышение [11].

СНП с повышенным уровнем T_4

При этом варианте СНП уровень общего T_4 повышен. Это может наблюдаться при первичном билиарном циррозе печени и остром или хроническом активном гепатите, при которых повышается синтез и высвобождение ТСГ [12]. Повышение уровней общего и свободного T_4 описано у больных психическими заболеваниями [13]. Повышение уровня T_4 за счет ингибирования конверсии T_4 в T_3 происходит на фоне применения следующих препаратов: амиодарона гидрохлорида, пропранолола гидрохлорида и йодсодержащих контрастных веществ.

Возможные механизмы развития синдрома нетиреоидной патологии

Механизмы развития синдрома нетиреоидной патологии, вероятно, являются многофакторными, и у разных групп пациентов может быть своя причина его развития. По крайней мере, СНП при заболеваниях печени и почек отличается от СНП на фоне другой патологии [1].

Одна из главных причин снижения уровня T_3 плазмы – уменьшение образования T_3 за счет йодтирониновой дейодиназы I типа в печени и уменьшение деградации t_3 . В конечном счете, происходит снижение T_3 в плазме, а если имеется достаточно субстрата в виде T_4 , то происходит и повышение уровня t_3 . Скорее всего, снижение уровня гормонов при СНП является многофакторным феноменом.

Существуют достаточно убедительные экспериментальные данные, свидетельствующие о нарушении функции гипоталамуса и гипофиза при СНП, которое приводит к снижению продукции тиреоидных гормонов [14].

Диагноз и дифференциальный диагноз синдрома нетиреоидной патологии

Определение низких концентраций T_3 и T_4 при уровне ТТГ на нижней границе нормы у пациентов на фоне умеренно выраженного заболевания – четкий признак СНП. Однако СНП, как указывалось выше, может проявляться в виде достаточно широкого спектра нарушения тиреоидных функций, что может затруднять диагностику СНП. Наиболее частым проявлением СНП является низкий уровень T_3 при нормальных уровнях T_4 и ТТГ. Уровень ТТГ обычно нормальный или сниженный. Уровень ТТГ при СНП находится на нормальном/субнормальном уровне примерно у 80% больных и значительно снижен (<0,1 мкЕд/мл) менее чем у 10%. Таким образом, у пациента с системным заболеванием выявление низких уровней T_3 и T_4 при нормальном/субнормальном уровне ТТГ с высокой вероятностью указывает на СНП. В фазе восстановления (выздоровления) может наблюдаться небольшое повышение уровня ТТГ; однако при СНП уровень ТТГ редко превышает 30 мкЕд/мл; такой уровень с достаточной определенностью позволяет поставить диагноз первичного гипотиреоза. Установлено, что менее, чем у 3% больных с СНП уровень ТТГ превышает 20 мкЕд/мл [15].

Дифференциальная диагностика между вторичным гипотиреозом (гипофизарным или гипоталамическим) и СНП может быть достаточно сложной. Оба состояния проявляются сниженными уровнями T_4 , T_3 , и ТТГ. Наличие отеков и сердечно-сосудис-

той патологии, часто встречающееся у больных с хроническими заболеваниями, может маскировать клинические проявления тиреоидной патологии. В этих ситуациях могут оказаться полезными дополнительные исследования: уровни базального и/или стимулированного кортизола, гонадотропина плазмы и пролактина. При нормальном или повышенном уровне кортизола, чего можно ожидать в стрессовых ситуациях, более вероятно, что причиной изменений является наличие СНП, а не гипофизарной дисфункции. Напротив, при низких уровнях кортизола и гонадотропина следует заподозрить наличие гипофизарной дисфункции; в этих случаях показана заместительная терапия глюкокортикоидами и тиреоидными гормонами. В некоторых случаях бывает нелегко отвергнуть СНП у пациентов с гипертиреозом, у которых на фоне инфекций и других состояний, характеризующихся повышенным катаболизмом, снижение уровня ТТГ может сочетаться с нормальными уровнями T_4 и T_3 плазмы. У больных с гипертиреозом при длительном течении заболевания или недостаточном питании может развиваться гипопропротеинемия и отмечаться низкий уровень ТСГ, что приводит к снижению уровней T_4 и T_3 . В этих случаях диагноз гипертиреоза может быть подтвержден с помощью выявления сочетания повышенного уровня свободного T_4 и низкого или неопределяемого уровня ТТГ. Полезным в диагностике первичной патологии щитовидной железы может оказаться наличие в анамнезе указаний на заболевания щитовидной железы, внешнее радиоактивное облучение или признаки зоба и/или послеоперационного рубца на шее.

В любом случае, при оценке тиреоидной функции у тяжелых больных не следует полагаться на результаты одного анализа. У этой категории больных для точного установления диагноза СНП необходима тщательная оценка серии анализов. Во многих случаях лучше отложить окончательное суждение о наличии СНП на несколько дней или даже недель, или до выхода из острого состояния.

Синдром нетиреоидной патологии при заболеваниях сердечно-сосудистой системы

Синдром нетиреоидной патологии при остром инфаркте миокарда и острых коронарных синдромах

Распространенность и выраженность СНП изучалась у 47 больных с острым инфарктом миокарда (ИМ), имеющих эутиреоидное состояние [16]. Исследования тиреоидных гормонов проводили в течение первых 5 дней ИМ, а также спустя 6 и 12 нед. Отмечено быстрое нарушение метаболизма тиреоидных гормонов, достигающее максимальных изменений в период от 24 до 36 ч. от начала симптомов

ИМ. Уровень общего T_3 снижался, в среднем, на 19% ($p = 0,02$), уровень rT_3 повышался, в среднем, на 22% ($p = 0,01$), а уровень ТТГ снижался на 51% ($p < 0,001$) в период между первыми 6-ю часами ИМ и 24-36 часами ИМ. В большинстве случаев не отмечено изменений уровня свободного T_4 . Пациенты с более выраженными нарушениями функции сердца или более выраженной воспалительной реакцией имели более выраженные нарушения функции тиреоидной системы. Однако не отмечено корреляций между уровнем тиреоидных гормонов и показателями кардиальных ферментов. У пациентов с повторным ИМ быстрее происходило снижение уровня T_3 плазмы и изменения были выраженными даже при небольшом размере ИМ. Выявлена обратная корреляция между максимальным уровнем интерлейкина-6 и уровнем T_3 ($p = 0,005$), а также положительная корреляция между максимальным уровнем интерлейкина-6 и уровнем rT_3 ($p < 0,05$). Летальность была наиболее высокой среди пациентов с наиболее выраженными изменениями уровня тиреоидных гормонов. Таким образом, полученные данные позволили авторам прийти к заключению о том, что потенциально кардиопротективное действие снижения уровня тиреоидных гормонов до развития ИМ теряется при возникновении ИМ, а также о том, что в патогенезе СНП у больных с острым ИМ важную роль может играть активация интерлейкина-6 и его рецепторов [16].

Частоту возникновения СНП при острых коронарных синдромах оценивали в исследовании, включавшем 95 больных с острым ИМ и 19 больных с нестабильной стенокардией [17]. Изучали также влияние терапии бета-блокаторами и тромболитиками на проявления СНП. В течение первых пяти дней от начала коронарного события, а также через 1 мес определяли уровни T_3 , T_4 , rT_3 , свободного T_3 , свободного T_4 , ТТГ, ТСГ и альбумина. Больные были разделены на группы в зависимости от назначения бета-блокаторов и тромболитической терапии. У всех пациентов в течение первых дней после госпитализации отмечено достоверное снижение уровня T_3 и повышение уровня rT_3 ($p < 0,05$). Уровни свободного T_3 и свободного T_4 не изменялись во все сроки исследования. У пациентов с осложненным течением ИМ повышение уровня rT_3 и снижение уровня T_3 было достоверно более выраженным по сравнению с пациентами, у которых ИМ протекал без осложнений ($p < 0,03$). Достоверное снижение уровней ТТГ, T_4 , ТСГ и альбумина отмечалось только у пациентов с осложненным течением ИМ ($p < 0,05$). Не отмечено достоверных различий в измеряемых показателях в зависимости от терапии бета-блокаторами или тромболитиками. Таким образом, это исследование показало возможность воз-

никновения СНП не только у больных острым ИМ, но и у пациентов с нестабильной стенокардией. Степень снижения уровня T_3 была пропорциональна выраженности поражения миокарда, что может указывать на прогностическое значение этого показателя в подобных клинических ситуациях [17].

Выявлена также четкая зависимость между уровнем тиреоидных гормонов и темпами ранней и отдаленной смертности больных после острого ИМ [18]. Уровни T_3 , rT_3 , свободный T_4 , ТТГ определяли у 331 последовательного больного с острым ИМ в момент госпитализации. В течение 1 года умерли 53 больных (16%). Среди пациентов с уровнем $rT_3 > 0,41$ нмоль/л (значение медианы) в течение первой недели после ИМ умерли 10% (16 из 165), в то время как среди пациентов со значениями rT_3 ниже этого уровня не умер ни один больной ($p < 0,0004$). Через 1 год летальность в группе с высоким rT_3 составила 24% (40 из 165) по сравнению с 7,8% (13 из 166) в группе с нормальным уровнем rT_3 . Таким образом, значение $rT_3 > 0,41$ нмоль/л явилось сильным предиктором летальности в течение 1 года после ИМ (отношение риска 3,0 при 95% доверительном интервале от 1,4 до 6,3; $p = 0,005$), независимо от возраста, ранее перенесенного ИМ, предшествующей стенокардии, наличия сердечной недостаточности, уровня креатинина и максимального значения уровня МВ фракции креатинкиназы [18]. В то же время, не все исследования подтверждают высокую частоту СНП у больных с острыми коронарными синдромами [19].

Синдром нетиреоидной патологии при хронической сердечной недостаточности

У 84 больных, госпитализированных по поводу выраженной хронической сердечной недостаточности (ХСН), проводился анализ уровней свободного T_4 , свободного T_3 , rT_3 и ТТГ [20]. Уровень свободного T_4 оказался нормальным у всех больных. При этом отмечалось либо снижение уровня свободного T_3 , либо повышение уровня rT_3 или же отмечались оба изменения, что приводило к снижению соотношения свободного T_3/rT_3 у 58% обследованных. Низкие значения соотношения свободного T_3/rT_3 сопровождалось более высоким давлением в правом предсердии и легочной артерии, а также давлением заклинивания легочных капилляров, более низкими значениями фракции изгнания (ФИ) левого желудочка (ЛЖ), сердечного индекса, уровня натрия и альбумина плазмы. При мультивариационном анализе соотношение свободного T_3/rT_3 оказалось единственным независимым предиктором неблагоприятного исхода в течение 6 недель ($p < 0,001$). У пациентов с нормальным значением соотношения свободного T_3/rT_3 выживаемость в

течение 1 года оказалась 100%, а у больных с низким значением — только 37% ($p < 0,0001$).

Взаимосвязь между выраженностью клинических проявлений ХСН и изменением уровня тиреоидных гормонов была подтверждена и в другом исследовании [21]. С помощью данных суточного мониторинга ЭКГ, был проведен анализ взаимосвязи между ритмом сердца и проявлениями СНП. В отличие от больных с гипотиреозом, у пациентов с ХСН уровни свободного T_3 имели обратную, а уровни rT_3 — прямую корреляцию с показателем среднесуточной частоты сердечных сокращений. Больные с эпизодами желудочковой тахикардии имели достоверно более низкие уровни свободного T_3 и более низкое соотношение свободного T_3 к свободному T_4 (T_3/T_4), а также достоверно более высокий уровень rT_3 .

Распространенность СНП оценивалась у 199 пациентов с ХСН [22]. Синдром нетиреоидной патологии был выявлен у 36 (18%) больных; синдром нетиреоидной патологии чаще встречался у больных III-IV функционального класса по классификации NYHA, чем у больных I-II класса (в 31 и 7% случаев, соответственно). Больные с СНП имели меньшую массу тела, и у них чаще имели место признаки недостаточного питания. В группе больных с СНП отмечались достоверно более выраженные изменения сердечного индекса, давления наполнения желудочков и функционального состояния печени. Уровни норадреналина и предсердного натрийуретического фактора были достоверно выше, а уровень инсулина достоверно ниже у пациентов с СНП. В течение 2 лет наблюдения летальный исход достоверно чаще отмечался среди больных с СНП (13 из 27; 48%) по сравнению с пациентами без СНП (30 из 141; 21%; $p < 0,005$). У 6 больных с СНП, которым была выполнена трансплантация сердца, средние показатели уровня общего T_3 после операции возросли с $0,9 \pm 0,1$ до $1,96 \pm 0,3$ нмоль/л ($p < 0,05$).

В исследовании Shanoudy H. et al. [23] изучали распространенность и выраженность СНП у пациентов с компенсированной ХСН на фоне ИБС. Исследовали динамику высвобождения ТТГ, обусловленную введением ТРГ, у 8 больных с ХСН I и II ФК по NYHA и у 7 здоровых добровольцев. Сравнивали происходящие изменения в плазме уровней T_4 , T_3 , rT_3 и соотношения rT_3/T_4 . У больных с ХСН отмечены более низкие концентрации T_3 плазмы ($p < 0,001$), более низкие значения максимального уровня T_3 плазмы ($p < 0,01$) и более высокие максимальные значения rT_3 плазмы ($p < 0,05$). У больных ХСН, как и у здоровых добровольцев, не выявлено отклонений динамики выработки ТТГ, стимулированной ТРГ. Таким образом, даже при компенсированной ХСН отмечались изменения метаболизма

тиреоидных гормонов, проявившиеся в нарушении конверсии T_4 в T_3 и повышении продукции rT_3 на фоне нормальной динамической функции системы гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа, что вообще характерно для ранних проявлений СНП [23].

Одновременное изучение нейрогормональной активации и изменений тиреоидной функции проведено в небольшом исследовании Savastano S. et al. [24], включавшем 16 больных с ХСН II-IV ФК NYHA и 12 здоровых добровольцев. У больных с ХСН, по сравнению с контрольными лицами, отмечены более высокие уровни предсердного натрийуретического пептида альфа (альфа-ПНУП) и rT_3 , а также более низкие значения соотношения T_3/rT_3 ($p < 0,001$). Такие же различия были выявлены и между пациентами с ХСН, имеющими плохой исход, и пациентами с ХСН при улучшении клинического состояния ($p < 0,001$).

В небольшом исследовании Manowitz N.R. et al. [25] при обследовании 34 пациентов с ХСН II и III функционального класса по NYHA без указаний в анамнезе на заболевания щитовидной железы и прием препаратов, влияющих на ее функцию, а также без клинических признаков патологии щитовидной железы, у 16 были выявлены изменения в показателях функции щитовидной железы. Эти изменения были разделены две категории:

1) у 9 пациентов был повышен уровень ТТГ, но только у одного уровень T_4 оказался ниже нормы, указывая на субклинический гипотиреоз;

2) у 7 больных изменения полностью укладывались в СНП.

Использование T_3 в терапии ХСН представлено лишь в единичных работах. В небольшом исследовании Hamilton M.A. et al. [26], включавшем 23 больных с СНП на фоне ХСН, оценивали безопасность внутривенного введения T_3 (болюсно и/или инфузия в течение 6 ч; общая доза 0,15—2,7 мкг/кг). Не отмечено ни выраженных побочных эффектов, ни существенного изменения гемодинамических показателей; лишь у отдельных пациентов отмечена тенденция к увеличению минутного объема сердца, сопровождавшаяся периферической вазодилатацией.

Тем не менее, есть и явные противники применения заместительной терапии тиреоидными гормонами у больных с СНП. Так Glinoe D. [27] считает, что в условиях ненарушенного вхождения гормонов в клетки терапия тиреоидными гормонами приведет к избытку гормонов в тканях, что может ухудшить их функционирование (в частности, сердца) за счет гипертиреоидного состояния.

Синдром нетиреоидной патологии в кардиохирургической практике

Динамику уровня тиреоидных гормонов после

кардиохирургических операций изучали у 30 пациентов с врожденными или приобретенными заболеваниями сердца [28]. На 2-й день после операции отмечено снижение в плазме концентраций ТТГ, свободного T_4 , свободного T_3 и ТСГ, а также повышение свободных жирных кислот, по сравнению с дооперационным уровнем. Возвращение к нормальным значениям концентраций гормонов в плазме происходило на 3-й неделе после операции.

Влияние операций на клапанах сердца с использованием искусственного кровообращения (ИК) на уровень тиреоидных гормонов изучали у 9 пациентов [29]. В послеоперационном периоде происходило снижение ТТГ плазмы. Уровни T_4 и свободного T_4 в одинаковой степени снижались после начала ИК и оставались сниженными после операции. Уровни T_3 и rT_3 также снижались после начала ИК, но уровень T_3 оставался низким в послеоперационном периоде, в то время как уровень rT_3 возрастал. Подобные изменения авторы объяснили влиянием анестезии изофлураном.

В более позднем исследовании Holland F.W. et al. [30] было показано, что развитие СНП связано не с применением определенного типа анестезии, а с экстракорпоральным кровообращением. Исследование было специально посвящено оценке влияния ИК на концентрации в плазме тиреоидных гормонов и их метаболитов. Уровни ТТГ, ТСГ, общего T_4 , T_3 и rT_3 , а также неактивных метаболитов T_4 определяли с помощью радиоиммунного анализа у 14 пациентов до операции, несколько раз во время ИК и после операции в течение 24 ч. Уровни общего T_3 и свободного T_3 были достоверно снижены (на 75% и 50%, соответственно) в течение 24 часов после операции ($p < 0,05$). В период между 8 и 24 часами после операции отмечено более чем 4-х кратное повышение уровня rT_3 ($p < 0,05$). Во всех анализах отмечено снижение уровня ТСГ, по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$), а также были отмечены нормальные уровни ТТГ, общего и свободного T_4 . Эти данные указывают на сходные с СНП изменения уровня тиреоидных гормонов на фоне ИК и в первые сутки после него. На основании полученных результатов авторы поставили вопрос о необходимости исследований для оценки эффективности внутривенного введения T_3 с целью предотвращения синдрома низкого выброса после проведения операций с ИК.

В раннем небольшом рандомизированном исследовании Novitzky D. et al. [31] показали, что назначение трийодтиронина, по сравнению с плацебо, в конце операции АКШ и в течение 24 часов после операции больным со снижением ФИ ЛЖ менее 30% позволяет уменьшить потребность в инотропных препаратах ($p < 0,02$) и диуретиках ($p < 0,02$). У

пациентов с фракцией изгнания левого желудочка более 40% применение трийодтиронина в той же ситуации сопровождалось достоверным увеличением ударного объема ($p < 0,01$) и минутного объема ($p < 0,02$), а также снижением общего ($p < 0,01$) и легочного ($p < 0,05$) сосудистого сопротивления.

Klemperer J.D. et al. [32] в рандомизированном, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали эффективность внутривенного введения T_3 142 больным со снижением T_3 на фоне проведения АКШ. Трийодтиронин вводили болюсно в дозе 0,8 мкг/кг после снятия зажима с аорты в конце ИК, а затем продолжали введение со скоростью 0,113 мкг/кг в час в течение 6 часов. В группе лечения трийодтиронином, по сравнению с группой плацебо, средние значения сердечного индекса были выше ($2,97 \pm 0,72$ и $2,67 \pm 0,61$ л/мин/м², соответственно, $p = 0,007$), а средние значения общего сосудистого сопротивления ниже (1073 ± 314 и 1235 ± 387 дин·сек·см⁻⁵, $p = 0,003$). Группы больных не различались статистически значимо по частоте нарушений ритма или потребности в терапии инотропными, или вазодилатирующими препаратами в течение 24 ч. после операции, а также по уровню периперационной летальности [32].

Положительное влияние терапии T_3 на функцию сердца детей с синдромом низкого выброса после операции хирургической коррекции врожденных пороков сердца было отмечено в рандомизированном двойном слепом исследовании, включавшем 40 детей в возрасте от 2 дней до 10,4 лет (средний возраст — 0,6 лет) [33]. Доза трийодтиронина составила 2 мкг/кг массы тела в первые сутки после операции и 1 мкг/кг массы тела в течение последующих 12 дней.

Тем не менее, Bennett-Guerrero E. et al. [34] в проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо — контролируемом исследовании использовали те же дозы, что и в исследовании Klemperer J.D. et al. [32]. При этом не были выявлены статистически значимые изменения гемодинамических показателей у больных, оперированных с использованием ИК.

Таким образом, учитывая отсутствие убедительных доказательств эффективности, заместительная терапия большими дозами T_3 у больных, оперированных в условиях ИК, в настоящее время не рекомендуется.

Влияние кардиологических препаратов на уровень тиреоидных гормонов

При диагностике СНП у пациентов с заболеваниями сердца следует учитывать влияние некоторых кардиологических препаратов на уровни тиреоидных гормонов.

У 18 пациентов, получавших амиодарон в суточ-

ной дозе 600–1400 мг/сут по поводу нарушений ритма сердца, оценивали антиаритмический эффект, интервал QTc, а также уровни T_4 и rT_3 в плазме [35]. У 11 больных с желудочковыми нарушениями ритма количество экстрасистол уменьшилось на 90–98%, исчезли экстрасистолы высоких градаций и пробежки желудочковой тахикардии; у 7 пациентов с пароксизмами трепетания предсердий пароксизмы полностью прекратились. Интервал QTc удлинился на 11,6% ($p < 0,01$), уровень T_4 повысился на 31,6–63,3% ($p < 0,001$) и уровень rT_3 — на 82,9–176,8% ($p < 0,001$) как функция от дозы амиодарона и продолжительности терапии. Выявлены тесные корреляции между уровнем rT_3 (норма до 50 нг/дл) и эффективностью препарата, а также некоторыми его побочными эффектами. Аритмии подавлялись при уровне rT_3 55–100 нг/дл, а основные побочные эффекты возникали при уровне 100–110 нг/дл. У 9 больных терапия амиодароном была прекращена. После отмены препарата показатели QTc, T_4 и rT_3 приблизились к норме, а у 8 пациентов через 2–20 недель (в среднем — через 7,4 недели) возобновились нарушения ритма при снижении уровня rT_3 ниже 55 нг/дл [35].

Применение амиодарона в меньших дозах в исследовании Rumolo R. и соавт. [36] также приводило к изменению показателей функции щитовидной железы, которые характерны для СНП. У 50 больных оценивали влияние терапии амиодароном в дозе 200–400 мг 5 дней в неделю в течение $25,6 \pm 15,0$ мес. Статистический анализ основывали на данных 14 пациентов, полностью выполнивших протокол. Снижение уровня T_3 начиналось уже через 7 дней терапии, достигая статистической значимости через 12 мес. Достоверное снижение свободного T_3 отмечалось уже к 7 дню лечения, уровень rT_3 , напротив, оказывался достоверно повышенным во все временные точки. Уровень ТТГ повышался к 7 дню, а затем постепенно снижался, достигая после 12 мес. терапии уровня ниже исходного. В случаях достоверного повышения уровней T_4 и свободного T_4 , наблюдаемых через 1, 3, 6 и 16 мес. терапии, не выявлено признаков гипертиреоза. Из 7 пациентов с изолированным повышением уровня свободного T_3 только у одного развились клинические признаки гипертиреоза с одновременным повышением уровня T_3 . Гипотиреоз (снижение уровня T_4 и повышение уровня ТТГ) диагностировали у 2-х пациентов, в обоих случаях без клинических проявлений [36].

Влияние йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов на метаболизм тиреоидных гормонов изучали у 102 больных, подвергшихся диагностической коронароангиографии [37]. Уровни T_3 , rT_3 , T_4 , свободного T_4 и ТТГ оценивали до и через 3 нед после диагностического внутриаартериального введения йодсодержащего контрастного препарата. В

исследование включали только пациентов с эутиреоидным состоянием. Изменения функциональных показателей щитовидной железы зависели не от количества вводимого препарата, а от морфологических изменений щитовидной железы (узлы, диффузный зоб).

Концентрации общего T_3 , свободного T_4 и ТТГ снижаются у больных, которые получают терапию допамином или глюкокортикоидами вследствие подавления высвобождения ТТГ гипофизом и/или подавления конверсии T_4 в T_3 [38, 39]. Внутривенное или подкожное введение гепарина может приводить к повышению показателей свободного T_4 вследствие влияния *in vitro* на результаты анализа. Однако при этом у больных сохраняются нормальными уровни общего T_4 и ТТГ.

Литература

- De Groot L. J. Dangerous Dogmas in Medicine: The Nonthyroidal Illness Syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999;84(1):151-164
- Hennemann G., Docter R., Krenning E.P. Causes and effects of the low T_3 syndrome during caloric deprivation and non-thyroidal illness: an overview // *Acta. Med. Kaust.* 1988;15:42-45
- Chow C.C., Mak T.W., Chan C.H. et al. Euthyroid sick syndrome in tuberculosis before and after treatment // *Ann. Clin. Biochem.* 1995;32:385-391
- Chopra I.J., Hershman J.M., Pardridge W.M. et al. Thyroid function in nonthyroidal illness // *Ann. Intern. Med.* 1983;98:946-957
- Slag M.F., Morley J.E., Elson M.K. et al. Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality // *JAMA* 1981;245(1):43-45
- Nelson J.C., Tomei R.T. 1988 Direct determination of free thyroxin in undiluted serum by equilibrium dialysis/radioimmunoassay // *Clin. Chem.* 34:1737-1744
- Wartofsky L., Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illnesses: the "euthyroid sick syndrome." // *Endocr. Rev.* 1982;3:164-217
- De Marinis L., Mancini A., Masala R. et al. Evaluation of pituitary-thyroid axis response to acute myocardial infarction // *J. Endocrinol. Invest.* 1985;8:507
- Vaughan G.M., Mason A.D., McManus W.F. et al. Alterations of mental status and thyroid hormones after thermal injury // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985;60:1221
- Maldonado L.S., Murata G.H., Hershman J.M. et al. Do thyroid function tests independently predict survival in the critically ill? // *Thyroid.* 1992;2:119
- Chopra IJ. Nonthyroidal illness syndrome or euthyroid sick syndrome? // *Endocr. Prac.* 1996;2:45-52
- Becker K.L. Euthyroid sick syndrome. In: Becker KL, ed. Principles and practice of endocrinology and metabolism / 2d ed. Philadelphia: Lippincott, 1995:1786
- Spratt D.I., Pont A., Miller M.B. et al. Hyperthyroxinemia in patients with acute psychiatric disorders // *Am. J. Med.* 1982;73(1):41-48
- Blake N.G., Eckland J.A., Foster O.J.F. et al. Inhibition of hypothalamic thyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid during food deprivation // *Endocrinology* 1991; 129:2714-2718
- Spencer C., Eigen A., Shen D. et al. Specificity of sensitive assays of thyrotropin (TSH) used to screen for thyroid disease in hospitalized patients // *Clin. Chem.* 1987; 33:1391-1396
- Friberg L., Werner S., Eggertsen G. et al. Rapid down-regulation of thyroid hormones in acute myocardial infarction: is it cardioprotective in patients with angina? // *Arch. Intern. Med.* 2002; 162(12):1388-1394
- Pavlou H.N., Kiriadis P.A., Panagiotopoulos A.A. et al. Euthyroid sick syndrome in acute ischemic syndromes // *Angiology* 2002;53(6):699-707
- Friberg L., Drvota V., Bjelak A.H. et al. Association between increased levels of reverse triiodothyronine and mortality after acute myocardial infarction // *Am. J. Med.* 2001;111(9):699-703
- Miguel Bayarri V., Borrás Palle S., Murcia Llacer B. et al. Prevalence and prognosis significance of euthyroid sick syndrome in critical illness // *Rev. Clin. Esp.* 2001;201(10):572-574
- Hamilton M.A., Stevenson L.W., Luu M. et al. Altered thyroid hormone metabolism in advanced heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990;16(1):91-95
- Shimoyama N., Maeda T., Inoue T. et al. Serum thyroid hormone levels correlate with cardiac function and ventricular tachyarrhythmia in patients with chronic heart failure // *J. Cardiol.* 1993;23(2):205-213
- Opasich C., Pacini F., Ambrosino N. et al. Sick euthyroid syndrome in patients with moderate-to-severe chronic heart failure // *Eur. Heart. J.* 1996; 17(12): 1860-1866
- Shanoudy H., Soliman A., Moe S. et al. Early manifestations of "sick euthyroid" syndrome in patients with compensated chronic heart failure // *J. Card. Fail.* 2001;7(2):146-152
- Savastano S., Cannavale V., Valentino R. et al. Alpha ANP, AVP, and pituitary-thyroid axis in patients with congestive heart failure and acute respiratory failure // *J. Endocrinol. Invest.* 1999; 22(10): 766-771
- Manowitz N.R., Mayor G.H., Klepper M.J., et al. Subclinical Hypothyroidism and Euthyroid Sick Syndrome in Patients with Moderate-to-Severe Congestive Heart Failure // *Am. J. Ther.* 1996; 3(12):797-801
- Hamilton MA, Stevenson LW. Thyroid hormone abnormalities in heart failure: possibilities for therapy // *Thyroid.* 1996;6(5):527-529
- Glinoe D. Comment on Dangerous Dogmas in Medicine—The Nonthyroidal Illness Syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84(6):2262
- Kobayashi K., Okada M., Ishiguro S. et al. Studies on nonthyroidal illness after heart surgery // *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1991; 92(7): 852-861
- Ho W.M., Wang Y.S., Tsou C.T. et al. Thyroid function during iso-flurane anesthesia and valvular heart surgery // *J. Cardiothorac. Anesth.* 1989;3(5):550-557
- Holland F.W., Brown P.S., Weintraub B.D. et al. Cardiopulmonary bypass and thyroid function: a "euthyroid sick syndrome" // *Ann. Thorac. Surg.* 1991;52:46-50
- Novitzky D., Cooper D.K., Barton C.I. et al. Triiodothyronine as an inotropic agent after open heart surgery // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1989 Nov;98(5 Pt 2):972-977
- Klemperer J.D., Klein I., Gomez M. et al. Thyroid Hormone Treatment after Coronary-Artery Bypass Surgery // *NEJM* 1995; 333(23):1522-1527
- Bettendorf M., Schmidt K.G., Grulich-Henn J. et al. Triiodothyronine treatment in children after cardiac surgery: a dou-

- ble-blind, randomised, placebo-controlled study// Lancet 2000; 356:529-34
34. Bennett-Guerrero E., Jimenez J.L., White W.D. et al. For the Duke T3 study group. Cardiovascular effects of intravenous triiodothyronine in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. A randomized, double-blind placebo-controlled trial// JAMA 1996;275:687-92.
35. Nademane K., Singh B.N., Hendrickson J.A. et al. Pharmacokinetic significance of serum reverse T3 levels during amiodarone treatment: a potential method for monitoring chronic drug therapy//Circulation 1982;66:202-211
36. Rumolo R., Vitolo E., Tronci M. et al. Alterations in thyroid function induced by chronic administration of amiodarone// Drugs Exp. Clin. Res. 1987;13(1):29-35
37. Fassbender W.J., Schluter S., Stracke H. et al. Thyroid function after iodine-containing contrast agent administration in coronary angiography: a prospective study of euthyroid patients// Z Kardiol 2001;90(10):751-759
38. Chopra I.J. Simultaneous measurement of free thyroxine and free 3,5,3'-triiodothyronine in undiluted serum by direct equilibrium dialysis/radioimmunoassay: evidence that free triiodothyronine and free thyroxine are normal in many patients with the low triiodothyronine syndrome//Thyroid 1998; 8:249-257
39. Kaplan MM, Utiger RD. Iodothyronine metabolism in liver and kidney homogenates from hyperthyroid and hypothyroid rats. Endocrinology 1978; 103:156-161

Поступила 28/08-2003

ЛЕКЦИИ

ТЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ И МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С НОРМАЛЬНОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Шарошина И.А., Сидоренко Б.А., Конев Ю.В., Романова Н.Е., Иванова Н.А., Преображенский Д.В.
 Медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) в настоящее время — одна из самых важных в здравоохранении многих стран мира. Несмотря на значительные успехи, достигнутые за последние десятилетия в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, распространенность ХСН возрастает. По расчетам, распространенность ХСН в общей популяции составляет от 1,5-2,0% до 6-10% среди лиц старше 65 лет [3]. Причина такой ситуации не только старение населения развитых стран мира, но и — как это ни парадоксально — успехи в лечении ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ) и ревматических пороков сердца (РПС), которые являются основными причинами ХСН.

Дисфункция ЛЖ у больных с ХСН может быть систолической или диастолической. В первом случае уменьшение ударного объема связано со снижением сократительной способности ЛЖ (например, после обширного инфаркта миокарда или у больных с дилатационной кардиомиопатией), во втором — с нарушением его наполнения в диастолу (например, у больных с гипертоническим сердцем или гипертрофической кардиомиопатией). Систолическая дисфункция ЛЖ характеризуется дилатацией его полости и низкой фракцией выброса (менее 35-40%). При систолической дисфункции ЛЖ часто нарушается также его наполнение в диастолу. Особенно часто сочетание систолической и диастолической форм дисфункции ЛЖ наблюдается у больных ИБС и гипертонической болезнью [4].

Интерес к проблеме диастолической дисфункции ЛЖ, как причине ХСН, проявился лишь в 80-е годы, когда стало ясно, что синдром застойной сердечной недостаточности часто может наблюдаться у больных без каких-либо нарушений систолической функции ЛЖ [5, 8, 9]. Поэтому возникло предположение, что при нормальной систолической функции причиной недостаточного сердечного выброса у больных с ХСН могут быть нарушения наполнения ЛЖ в диастолу, т.е. имеет место диастолическая дисфункция ЛЖ.

В 80-е и 90-е годы были выполнены несколько десятков неконтролируемых клинических исследований, в которых для оценки систолической функции ЛЖ у больных с сердечной недостаточностью, как

правило, применялась эхокардиография или радионуклидная вентрикулография. В качестве критериев нормальной систолической функции ЛЖ наиболее часто использовали величину его фракции выброса $\geq 45-55\%$ или фракцию укорочения передне-заднего размера $\geq 25-30\%$. По данным большинства исследователей, систолическая функция ЛЖ остается нормальной, или почти нормальной, у 30-40% больных с документированной или предполагаемой сердечной недостаточностью [10, 13, 14, 16, 17].

Следовательно, более чем в трети случаев ХСН систолическая функция ЛЖ остается сохраненной. Это дает основание предполагать, что у значительной части больных в основе ХСН лежит диастолическая дисфункция ЛЖ, т.е. имеет место “диастолическая сердечная недостаточность”.

Систолический и диастолический компоненты дисфункции ЛЖ у больных с ХСН часто сосуществуют. Особенно часто сочетание двух патофизиологических форм дисфункции ЛЖ наблюдается у больных ИБС и гипертонической болезнью. Так, у многих больных с хроническими формами ИБС повторные эпизоды ишемии миокарда и развитие диффузного миокардиофиброза сопровождаются нарушениями, преимущественно диастолической функции ЛЖ. Диастолическая дисфункция ЛЖ более вероятна у больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией, сахарным диабетом или ожирением. Лишь у больных ИБС, перенесших обширный трансмуральный инфаркт миокарда, можно с уверенностью говорить о преимущественно систолической дисфункции ЛЖ, вызванной гибелью сократительных волокон. Гипертоническое сердце в типичных случаях характеризуется диастолической дисфункцией ЛЖ, к которой, на стадии его декомпенсации, присоединяется систолическая дисфункция ЛЖ [32-34].

Диагностика сердечной недостаточности не может основываться на оценке клинических симптомов и признаков, из которых ни один не является достаточно чувствительным и специфичным для ХСН. Для диагностики ХСН требуются объективные доказательства наличия серьезного поражения сердца и дисфункции сердечной мышцы, получить которые, как правило, невозможно без использования инструментальных методов исследования.

Для диагностики диастолической дисфункции ЛЖ обычно используется доплер-эхокардиография. К сожалению, интерпретация эхокардиографических показателей диастолической функции ЛЖ затруднительна, особенно у больных с мерцанием предсердий [16, 17].

Учитывая трудности диагностики ХСН, обусловленной диастолической дисфункцией ЛЖ (т.е., диастолической сердечной недостаточности), в клинической практике широко используется разделение ХСН на два патофизиологических типа — с нарушенной и сохраненной систолической функцией ЛЖ. К ХСН с сохраненной систолической функцией относятся случаи ХСН у больных с фракцией ЛЖ меньше 45-50%, независимо от того, имеются ли у них эхокардиографические признаки диастолической дисфункции ЛЖ.

Распространенность и факторы риска

Данные различных клинических исследований, касающиеся распространенности сохраненной систолической функции ЛЖ среди больных с ХСН, разноречивы. Обращает внимание, что частота обнаружения нормальной систолической функции ЛЖ у больных с ХСН колеблется в очень широких пределах — от 13% до 100% [5, 8-10, 16-20]. Столь значительные различия можно объяснить разными использованными критериями нормальной систолической функции ЛЖ и составом обследованных больных (по возрасту, полу и тяжести сердечной недостаточности). Оказалось, что распространенность нормальной систолической функции ЛЖ среди больных с ХСН в значительной мере зависит от пола и, в особенности, от возраста.

Так, среди больных с ХСН и сохраненной систолической функцией ЛЖ женщины встречались значительно чаще, чем мужчины. Например, в трех исследованиях, в которые включались лишь мужчины, систолическая функция ЛЖ была нормальной, в среднем, у 23% больных с ХСН. Напротив, в исследованиях, в которые включались как мужчины, так и женщины, систолическая функция ЛЖ встречалась с частотой от 40 до 100%. Следовательно, в противоположность больным с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией, среди больных с ХСН и сохраненной систолической функцией ЛЖ преобладают женщины.

Всего в четырех исследованиях специально изучалась распространенность нормальной систолической функции ЛЖ в различных возрастных подгруппах больных с ХСН. R.Pernenkil et al. [21] сообщили, что среди пожилых больных с ХСН распространенность сохраненной систолической функции ЛЖ возрастала с 22% в подгруппе 70-74 лет до 34,1% в подгруппе 75-84 лет и до 49,1% в подгруппе 85 лет и старше.

По данным M. Lye и N. Wisniacki [22], распространенность нормальной систолической функции ЛЖ составляет 14,5% среди больных 65 лет и моложе, 32,6% — среди больных 66-75 лет и 49,6% — среди больных старше 75 лет.

При анализе результатов 25 клинических исследований, в которых оценивалось состояние систолической функции ЛЖ у больных с ХСН, мы обнаружили, что систолическая функция ЛЖ была нормальной у 36,4% больных с ХСН в возрасте до 65 лет включительно, у 36,5% больных в возрасте от 66 до 75 лет и, примерно, у половины больных старше 75 лет (50,2%).

Клинико-эхокардиографическое исследование у 275 больных с ХСН II-IV функционального класса, где в качестве критерия нормальной сократительной функции ЛЖ была условно принята величина фракции выброса не менее 45%, у 35% больных фракция выброса ЛЖ составила 45% и больше. У остальных больных фракция выброса ЛЖ колебалась от 20 до 37% [1].

Сохраненная систолическая функция ЛЖ достоверно встречалась у больных с ХСН 70 лет и старше, по сравнению с более молодыми больными (49% против 15%; $p < 0,05$) и у женщин, по сравнению с мужчинами (56% против 21%; $p < 0,05$). Это согласуется с данными некоторых других исследователей, по данным которых частота выявления нормальной фракции ЛЖ может достигать 100% у пожилых больных, большую часть которых составляют женщины [10].

Таким образом, частота сохраненной систолической функции ЛЖ среди больных с ХСН зависит как от возраста, так и от пола больных. Так, сохраненная систолическая функция ЛЖ довольно редко встречалась среди мужчин с ХСН моложе 70 лет (9%) и очень часто — среди женщин пожилого возраста (75%).

То есть, анализ характера данных литературы и результаты собственных исследований указывают, что важнейшей особенностью заболевания ХСН у пожилых больных, а у женщин — в особенности, является тот факт, что она часто протекает с сохраненной систолической функцией ЛЖ.

Наряду с пожилым возрастом и женским полом, факторами, предрасполагающими к развитию ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ, считаются артериальная гипертензия и аортальные пороки сердца, а также сахарный диабет, массивное ожирение и хроническая почечная недостаточность.

Для понимания этиологии и факторов риска развития ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ важное значение имеют результаты исследований R.Pernenkil et al. [21], которые обнаружили низкую фракцию выброса ЛЖ (<40%) у 171 (34%) из 501 больного 70 лет и старше. ИБС и инфаркт миокарда в анамнезе достоверно реже встречались в группе боль-

ных с сохраненной систолической функцией ЛЖ, по сравнению с больными с фракцией выброса 50% и более (58% против 69% и 25% против 37%; $p < 0,05$ для обоих сравнений). Не было различий в средних значениях индекса массы тела и частоте артериальной гипертензии между больными с фракцией выброса ЛЖ меньше 40% и 50% и больше, хотя средние уровни систолического АД у первых были достоверно выше, чем у вторых. ИБС и инфаркт в анамнезе достоверно чаще встречались в группе больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ.

J.Ghali et al. [24] обнаружили, что ожирение и диастолическое АД не менее 105 мм рт. ст. достоверно чаще встречаются у больных с ХСН и сохраненной систолической функцией ЛЖ, по сравнению с больными с систолической дисфункцией ЛЖ.

По нашим наблюдениям, ИБС и сахарный диабет с одинаковой частотой встречаются у больных с сохраненной и нарушенной систолической функцией ЛЖ, что дает основание сомневаться в том, что ИБС и сахарный диабет сами по себе являются факторами риска развития ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ. С другой стороны, обращала внимание высокая частота артериальной гипертензии среди больных с ХСН и сохраненной систолической функцией ЛЖ (70% против 30% в группе больных с систолической дисфункцией; $p < 0,01$). Напротив, перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе у первых встречался гораздо реже, чем у вторых (18% против 93%; $p < 0,01$) [1].

Таким образом, наряду с возрастом и женским полом, артериальная гипертензия и ИБС без инфаркта миокарда являются наиболее вероятными факторами риска развития ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Что касается сахарного диабета, то его роль в развитии ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ не доказана.

Клинические симптомы и признаки

Данные литературы, касающиеся тяжести клинических симптомов и признаков сердечной недостаточности у больных с сохраненной и нарушенной систолической функцией ЛЖ, разноречивы. Так, J.Ghali et al. [24] не обнаружили существенных различий в частоте клинических признаков сердечной недостаточности у больных с сохраненной и нарушенной систолической функцией ЛЖ. J.Cohn et al. [23] не выявили различий в толерантности к физической нагрузке между больными с ХСН с различным функциональным состоянием ЛЖ. По данным R.Pernenkil et al. [21], средние значения функционального класса (по классификации NYHA) не различались у больных пожилого возраста с нормальной и низкой фракцией выброса ЛЖ ($2,6 \pm 1,1$ против $2,6 \pm 1,0$). По нашим наблюдениям, течение ХСН у больных с систолической

дисфункцией левого желудочка более тяжелое, чем у больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ. В частности, ХСН III-IV функционального класса встречается среди первых гораздо чаще, чем среди вторых (64% против 34%; $p < 0,01$) [1].

До недавнего времени считалось, что сбор анамнеза и физикальное обследование может помочь в дифференциальной диагностике ХСН, обусловленной, преимущественно, диастолической дисфункцией ЛЖ, от ХСН, связанной, преимущественно, с систолической дисфункцией. Действительно, смещенный верхушечный толчок, III тон сердца, набухшие шейные вены, влажные хрипы в легких и отеки голеней — классические признаки застойной сердечной недостаточности, связанной с систолической дисфункцией ЛЖ и кардиомегалией. С другой стороны, для ХСН, связанной с диастолической дисфункцией ЛЖ, характерными считаются усиленный и слегка смещенный верхушечный толчок, наличие IУ тона сердца при отсутствии III тона [9, 24-26]. Эти признаки действительно нередко встречаются при некоторых вариантах ХСН с нормальной систолической функцией ЛЖ, например, у больных с аортальным стенозом или гипертрофической кардиомиопатией. Но в большинстве случаев клиническое исследование не позволяет разграничить случаи ХСН, связанные преимущественно с систолической или диастолической дисфункцией ЛЖ.

В проспективном исследовании оценивалась частота классических симптомов и признаков застойной сердечной недостаточности у больных с нормальной фракцией выброса ЛЖ в сравнении с больными с систолической дисфункцией [5]. Не обнаружено существенных различий в частоте влажных хрипов в легких (72% против 70%), набухших шейных вен (35% против 46%), отеков (30% против 40%), IV тона сердца (45% против 66%), кардиомегалии (90% против 96%) и легочной венозной гипертензии или застоя в легких (75% против 80%).

Другие авторы также сообщают о довольно частом обнаружении у больных с ХСН и сохраненной систолической функцией ЛЖ таких физикальных признаков, как III и IV тоны сердца (в 20-65% и 20-100% случаев, соответственно), а также набухших шейных вен (35-48%) [10, 17, 18].

Таким образом, клиническое обследование может помочь в диагностике ХСН, однако не позволяет установить ее патофизиологический тип, т.е. определить, лежит ли в ее основе преимущественно систолическая или диастолическая дисфункция ЛЖ. Решающую роль в обследовании больного с ХСН и сохраненной систолической функцией ЛЖ играют инструментальные методы, позволяющие непосредственно оценить состояние диастолической функции ЛЖ (доплер-эхокардиография, радионуклидная вентрикулография и катетеризация левых отделов).

Прогноз

Прогноз при ХСН остается крайне серьезным. По данным Фремингемского исследования, в течение 6 лет после появления клинических проявлений ХСН умирает около 80% мужчин и 65% женщин [12]. Смертность больных с ХСН в 4-8 раз выше, чем в общей популяции лиц того же возраста. Смертность от ХСН сравнима (или даже превосходит) с таковой от более частых форм онкологических заболеваний (рака молочной железы, предстательной железы и колоректального рака).

Ежегодная смертность больных с ХСН и сохраненной систолической функцией ЛЖ, по данным различных авторов, колеблется от 1,3% до 28%. Это объясняется различиями в возрасте больных, включенных в исследования, а также в этиологии и тяжести заболевания. Самая низкая смертность (1,3%) отмечена в исследовании, в котором наблюдались больные с бессимптомной или малосимптомной изолированной диастолической дисфункцией без коронарного атеросклероза (средний возраст — 55±19 лет) [27]. О наиболее высокой смертности сообщали авторы, наблюдавшие больных ХСН, средний возраст которых превышал 80 лет, а также больных с аортальными пороками сердца (до 25-28%) [28,29].

В исследованиях, в которых средний возраст больных был в пределах от 55 до 71 года, смертность колебалась от 3% до 9% в год [10]. Данные о влиянии ИБС на выживаемость больных с ХСН и сохраненной систолической дисфункцией ЛЖ противоречивы. В одном исследовании наблюдалась более высокая смертность больных с ХСН, в основе которого лежит ИБС [30]. В другом исследовании не было существенных различий в выживаемости больных с ХСН и сохраненной систолической дисфункцией ЛЖ в зависимости от наличия или отсутствия клинических проявлений ИБС [31].

Учитывая эти данные, можно предполагать, что прогноз при ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ лучше у больных без ИБС, чем с ИБС.

R.Pernenkil et al. сообщили, что среди больных 70 лет и старше с фракцией выброса ЛЖ не менее 50% смертность за 1 год наблюдения была значительно меньше, чем у больных с фракцией меньше 40% (28,1% против 38,2%; $p=0,045$) [21].

Отдаленный прогноз жизни у больных с ХСН и сохраненной систолической функцией ЛЖ, по-видимому, лучше, чем у больных с ХСН, обусловленной его систолической дисфункцией.

Особую группу больных с ХСН и сохраненной систолической дисфункцией ЛЖ составляют больные с аортальными пороками сердца. У больных с аортальным стенозом или недостаточностью аор-

тальных клапанов ежегодная смертность превышает 25%, если не проводится хирургическая коррекция порока [28].

Таким образом, при оценке прогноза жизни больных с ХСН необходимо не только оценивать клинические проявления заболевания и функциональный класс, но и обязательно определять фракцию выброса ЛЖ, как один из наиболее точных показателей его систолической функции. При одинаковой выраженности клинических проявлений сердечной недостаточности и одном и том же функциональном классе у больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ отдаленный прогноз довольно хороший (даже у лиц пожилого возраста) и, во всяком случае, гораздо лучше, чем у больных с низкой фракцией выброса ЛЖ.

Важное значение для выбора терапии имеют различия в непосредственных причинах смерти больных с ХСН в зависимости от функционального состояния ЛЖ, поскольку различные лекарственные препараты, применяемые для лечения ХСН, по-разному влияют на риск развития инфаркта миокарда и внезапной смерти, а также ремоделирование ЛЖ.

J.Cohn et al. сравнивали причины смерти больных с низкой и нормальной фракцией выброса ЛЖ. По их данным, у больных с нормальной фракцией выброса ЛЖ прогрессирующая сердечная недостаточность несколько реже является непосредственной причиной смерти, чем у больных с низкой фракцией выброса (21% против 33%), а внезапная смерть — несколько чаще (64% против 57%).

По нашим наблюдениям, прогрессирующая сердечная недостаточность достоверно реже была непосредственной причиной смерти больных с фракцией выброса ЛЖ 45% и больше — по сравнению с больными с фракцией выброса меньше 45% (19% против 42%; $p<0,05$). В то же время, не было различий в частоте острого инфаркта миокарда и внезапной смерти между больными с ХСН и фракцией выброса ЛЖ больше и меньше 45% [1].

Следовательно, существуют определенные различия в механизмах прогрессирования ХСН у больных с нарушенной и сохраненной систолической функцией ЛЖ, которые следует учитывать при выборе лекарственных препаратов для длительной терапии. В частности, ингибиторы АПФ и блокатор минералокортикоидных рецепторов спиронолактон (альдактон), которые достоверно снижают смертность от прогрессирующей сердечной недостаточности, в особенности показаны больным с систолической дисфункцией левого желудочка.

Медикаментозное лечение

Вопрос о выборе лекарственных препаратов для длительной терапии ХСН у больных с сохраненной систолической функцией левого желудочка остается

открытым, поскольку в рандомизированные исследования по изучению эффективности и безопасности лекарственных препаратов отбирались, главным образом, больные с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса меньше 38-35%).

Учитывая роль артериальной гипертензии в патогенезе диастолической дисфункции левого желудочка, важная роль в лечении ХСН у больных с сохраненной систолической дисфункцией левого желудочка принадлежит антигипертензивным препаратам. У больных с артериальной гипертензией длительная антигипертензивная терапия может вызывать обратное развитие гипертрофии левого желудочка, что сопровождается улучшением его диастолической функции.

Антиангинальные препараты (нитроглицерин, нитроглицерин, β-адреноблокаторы и антагонисты кальция) могут улучшить диастолическую функцию левого желудочка, если ее нарушения связаны с ишемией миокарда. Диуретики и нитроглицерин, уменьшая преднагрузку, снижают давление в правом желудочке и могут, таким образом, уменьшить нагрузку на межжелудочковую перегородку, которая образует одну из стенок левого желудочка. Тем самым, они косвенным образом улучшают расслабление левого желудочка в диастолу.

Лекарственные препараты, которые с успехом применяются при лечении ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка, по-разному влияют на показатели его диастолической функции. Следовательно, не все они подходят для лечения ХСН у больных с сохраненной систолической дисфункцией левого желудочка.

Дигоксин не улучшает или даже ухудшает диастолическую функцию левого желудочка, поэтому он не подходит для лечения ХСН у больных с сохраненной систолической дисфункцией левого желудочка, за исключением случаев с сопутствующим мерцанием предсердий. Тем не менее, не следует исключать возможной пользы от применения сердечных гликозидов у больных с ХСН и небольшим нарушением систолической функции левого желудочка. В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование DIG (Digitalis Investigation Group, 1996) было включено 988 больных ХСН с фракцией выброса левого желудочка более 45%. В этой подгруппе больных ХСН не обнаружено какого-либо влияния длительной терапии дигоксином на смертность. Относительный риск общего числа случаев смерти и госпитализации, в связи с декомпенсацией ХСН составил 0,82 (95%-й доверительный интервал — от 0,63 до 1,07).

Негликозидные инотропные препараты (агонисты бета-адреноблокаторов и кальциевые сенситизаторы)

могут улучшить расслабление левого желудочка в диастолу. Несмотря на это, они не рекомендуются для длительной терапии больных с ХСН, поскольку в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях наблюдалось значительное увеличение смертности среди больных с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка, при лечении различными негликозидными инотропными препаратами.

Петлевые и тиазидные диуретики не оказывают прямого влияния на диастолическую функцию левого желудочка. Однако они могут косвенным образом улучшать ее путем уменьшения притока крови к правым отделам сердца.

Нитроглицерин так же, как и диуретики, косвенным образом улучшают диастолическую функцию левого желудочка. Как венодилаторы, они уменьшают приток крови к правым отделам сердца. Кроме того, нитроглицерин может ослаблять ишемию миокарда или предупреждать ее развитие.

В плацебо-контролируемом исследовании Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) I [8] изучалось влияние комбинации гидралазина и изосорбида динитрата на выживаемость больных ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Выживаемость была значительно выше в подгруппе больных, леченных комбинацией гидралазина и изосорбида динитрата, чем в подгруппе больных, получавших плацебо (ежегодная смертность — 5,3% против 9,0%; различия не были статистически значимыми из-за небольшого числа больных с нормальной фракцией выброса левого желудочка).

Блокаторы β-адренорецепторов и антагонисты кальция могут быть полезными при лечении ХСН у больных с диастолической дисфункцией левого желудочка как антиангинальные (антиишемические) и антигипертензивные препараты. Блокаторы β-адренорецепторов, а также кардиоселективные антагонисты кальция (верапамил и дилтиазем), обладающие отрицательным хронотропным действием, увеличивают продолжительность диастолы и, тем самым, увеличивают наполнение левого желудочка в диастолу. Что касается прямых эффектов β-адреноблокаторов на диастолическую функцию левого желудочка, то они потенциально вредны, т.к. замедляют расслабление ЛЖ. Напротив, антагонисты кальция увеличивают скорость расслабления левого желудочка в диастолу.

Ингибиторы АПФ и блокаторы АГ1-ангиотензиновых рецепторов представляются особенно перспективными при лечении ХСН у больных с диастолической дисфункцией левого желудочка. Они снижают системное АД, чем косвенно улучшают диастолическую функцию левого желудочка. Кроме того, ингиби-

торы АПФ и блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов могут ускорять расслабление левого желудочка в диастолу, поскольку они ослабляют эффекты ангиотензина II, который замедляет расслабление левого желудочка как в норме, так и в условиях сердечной недостаточности.

Влияние ингибиторов АПФ на течение и исходы ХСН у больных с нормальной систолической функцией левого желудочка изучалась в двух неконтролируемых исследованиях. W.Aronow et al. сообщили о благоприятном эффекте ингибитора АПФ эналаприла на исходы в небольшой группе пожилых больных с диастолической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда.

E.Philbin et al. провели ретроспективный анализ результатов исследования MISCHF (Management to Improve survival in Congestive Heart Failure). В анализ было включено 763 больных с ХСН, в том числе 350 — с сохраненной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса $\geq 40\%$). По сравнению с больными с аномальной функцией левого желудочка, у больных с сохраненной систолической функцией левого желудочка значительно чаще встречалась артериальная гипертензия (гипертоническое сердце) и реже — хроническая ИБС. Больные наблюдались в течение 6 месяцев после выписки из стационара. Смертность в группе больных с сохраненной систолической функцией левого желудочка была ниже, чем в группе больных с его систолической дисфункцией.

Менее эффективными ингибиторы АПФ были у больных с ХСН и сохраненной систолической функцией левого желудочка. В этой группе больных отмечена лишь тенденция к снижению смертности при лечении ингибиторами АПФ. Ингибиторы АПФ увеличивали время до повторной госпитализации (в среднем с 47 до 70 дней), однако не уменьшали частоты повторной госпитализации.

Таким образом, есть основание предполагать, что ингибиторы АПФ полезны при лечении ХСН, независимо от состояния систолической функции левого желудочка.

Итак, анализ данных литературы показывает, что

Литература

1. Преображенский Д.В. Течение и исходы хронической сердечной недостаточности у больных старших возрастных групп с различным функциональным состоянием левого желудочка // Диссертация на соискание ученой степени д.м.н., Москва, 2000 г.
2. Kannel W.B., Belanger A.J. Epidemiology of heart failure// Amer. Heart J., 1991; 121: 951-957
3. Gheorghade M., Bonow R.O. Chronic heart failure in the United States. A manifestation of coronary artery disease// Circulation, 1998; 97 (3): 282-289
4. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Лечение и профилактика хронической сердечной недостаточности. - М., ЗАО "ПРЕСИД", 1997
5. Echeverria H.H., Bilsker M.S., Myerburg R.J. et al. Congestive heart failure: Echocardiographic insights// Amer. J. Med., 1983; 75: 750-755
6. Kannel W.B., Ho K., Thom Th. Changing epidemiological features of cardiac failure// Brit. Heart J., 1994; 72 (suppl 2): S2-S9
7. Dougerthy A.H., Naccarelli G.V., Gray E.L. et al. Congestive heart failure with normal systolic function// Amer. J. Cardiol., 1984; 54: 778-782
8. Soufer R., Wohlgeleitner D., Vita N.A. et al. Intact systolic function in clinical congestive heart failure// Amer. J. Cardiol., 1984; 55: 1032-1036
9. Kessler K.M. Heart failure with normal systolic function. Update of prevalence, differential diagnosis, prognosis, and therapy// Arch. Intern. Med., 1988; 148 (10): 2109-2111

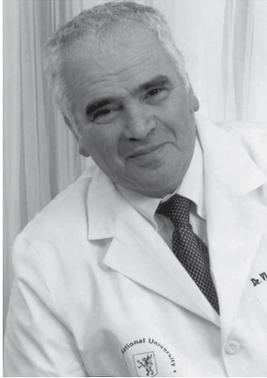
10. Vasan R.S., Benjamin E. J., Levy D. Prevalence, clinical feature and prognosis of diastolic heart failure: An epidemiologic perspective// JACC, 1995; 26 (7): 1565-1574
11. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Хроническая сердечная недостаточность, обусловленная дисфункцией левого желудочка: патофизиологические механизмы, диагностика и медикаментозная терапия// Харьк. мед. ж., 1995, N-3, с 11-15
12. Williams J.F. et al. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines// JACC, 1995; 26 (5): 1376-1398
13. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Батыралиев Т.А. и др. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности // CONSILIUM MEDICUM, 2002, том 4, №3, с.151-162
14. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса. // CONSILIUM MEDICUM, 2002, том 4, №3, с.112-114
15. Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis of heart failure// Eur. Heart J., 1995; 16: 741-751
16. European of Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure// Eur. Heart J., 1998; 19: 990-1003
17. Brutsaert D.L. Diagnosing primary diastolic heart failure// Eur. Heart J., 2000; 21 (2): 94-96
18. Dauterman K.W, Massie B., Gheorghiadu M. Heart failure associated with preserved systolic function: a common and costly clinical entity// Amer. Heart J., 1998; 135: S310-S319
19. Vasan R.S., Larson M.G., Benjamin E.J. et al. Congestive heart failure in subjects with normal versus reducing left ventricular ejection fraction. Prevalence and mortality in a population-based cohort// JACC, 1999; 33: 1948-1955
20. Vasan R.S., Benjamin E. J., Levy D. Congestive heart failure with normal left ventricular systolic function// Arch. Intern. Med., 1996; 156: 146-157
21. Pernmenkil R., Vinson J.M., Shah A.S et al. Course and prognosis in patients 70 years of age with congestive heart failure and normal versus abnormal left ventricular ejection fraction// Amer. J. Cardiol., 1997; 79 (2): 1212-1216
22. Lye M., Wisniacki N. Heart failure in the elderly: a diastolic problem?//Eur. J. Heart Failure, 2000; 2 (2): 133-136
23. Cohn J.N., Johnson G. and Veterans Administration Cooperative Study Group. Heart failure with normal ejection fraction. The V-HeFT Group// Circulation, 1990; 81 (suppl. III): 48-53
24. Ghali J.K., Kadakia S., Cooper R.S. et al. Bedside diagnosis of preserved versus impaired left ventricular systolic function in heart failure// Amer. J. Cardiol., 1991; 67: 1002-1006
25. Gaash W.H. Diagnosis and treatment of heart failure based on left ventricular systolic or diastolic dysfunction // JAMA, 1994; 271: 1276-1280
26. Goldsmith S.R., Dick C. Differentiating systolic from diastolic heart failure: pathophysiologic and therapeutic considerations// Amer. J. Med., 1993; 95: 645-655
27. Brogan W.C., Hillis L.D., Flores E.D. et al. Natural history of isolated left ventricular diastolic dysfunction// Amer. J. Med., 1992; 92 (6): 627-630
28. Aronow W., Ahn C., Kronzon I. Prognosis of patients with heart failure and unoperated severe aortic valvular regurgitation and relation to ejection fraction// Amer. J. Cardiol., 1994; 74: 286-288
29. Tendera M. Ageing and heart failure: the place of ACE inhibitors in heart failure with preserved systolic function// Eur. Heart J., 2000; 2 (suppl. I): I-8-I-14
30. Judge K.W., Pawitan Y., Caldwell J. et al. Congestive heart failure symptoms in patients with preserved left ventricular systolic function: analysis of the CASS Registry// JACC, 1991;18: 377-382
31. Setaro J., Soufer R., Remetz M.S. et al. Long-term outcome in patients with congestive heart failure and normal systolic left ventricular performance // Amer. J. Cardiol., 1992; 69: 1212-1216
32. Cody R.J. Clinical trials of diuretic therapy in heart failure: research directions and clinical considerations// JACC, 1993; 22 (suppl. A): 165A-171A
33. Parmley W.E. Evolution of angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertension, heart failure, and vascular protection// Amer. J. Med., 1999; 105 (suppl. 1A): 27S-31S
34. Patterson J.H., Adams K.F., Jr. Pathophysiology of heart failure// Pharmacotherapy, 1993; 13 (No 5, part 2): 73S-81S

Поступила 20/11-2003

24 января 2004 года

Академику Российской Академии Естественных Наук, доктору медицинских наук, профессору

Владимиру Львовичу ГАБИНСКОМУ — 60 лет



Габинский В.Л. закончил лечебный факультет Свердловского государственного медицинского института в 1966 году. С 4 курса активно занимался научной работой в кружке при кафедре факультетской терапии, которую возглавлял заслуженный деятель науки РСФСР, лауреат Государственной премии

СССР, профессор Кушелевский Борис Павлович. Его студенческая научная работа “Влияние холецистита на течение и исход инфаркта миокарда” была признана лучшей на Всероссийском конкурсе студенческих научных работ. За сочетание отличной учебы, научной и общественной работы студент В. Габинский в 1966 году был занесен в институтскую Книгу Почета. После окончания института Владимир Львович был оставлен для продолжения научной деятельности при кафедре Кушелевского Б.П., став одним из первых ординаторов нового инфарктного отделения. Он приложил все силы к становлению одной из первых в стране противоишемных служб. Одновременно, возглавляя лабораторию функциональной диагностики внедрил самые прогрессивные в то время научные методы в практическую деятельность врача-кардиолога.

Выполненная Владимиром Львовичем в 1970 кандидатская диссертация была посвящена вопросам прогнозирования течения и исходов острого инфаркта миокарда на материалах инфарктного отделения, в котором были широко представлены функциональные методы исследования. С 1972 года Габинскому В.Л. было поручено курирование проектирования и строительства нового кардиологического корпуса (Центра), возводимого на деньги Ленинского Коммунистического субботника. После 1975 года, по окончании строительства, он возглавил этот — один из первых в стране — Кардиологический Центр. В эти годы он создал также одну из первых в стране дистанционно-диагностическую службу по передаче ЭКГ по каналам телефонной связи, охватив этим экспериментом всю Свердловскую область. В его Кардиологическом Центре был проведен первый в стране эксперимент по передаче ЭКГ по каналам радиосвязи. Здесь же, при активном участии Габинского В.Л., был создан один из первых отечественных эхокардиографов.

С 1980 года Габинский В.Л. работал в городе Краснодаре руководителем кардиологического центра и параллельно — руководителем лаборатории новых методов диагностики и лечения НПО “Квант”. Он был членом специализированного совета по кардиологии Кубанского медицинского института. Под его руководством была проведена крупномасштабная работа по профилактике артериальной гипертензии среди городского и сельского населения Краснодарского края. Итогом ее была защищенная в 1992 году докторская диссертация.

С 1987 года он курирует проектирование и строительство нового кардиологического центра в г. Краснодаре, возводимого при помощи иностранных инвесторов.

Габинский В.Л. — автор 4-х монографий и более 200 печатных научных работ. Отмечен почетными знаками и премиями, медалью им. С.П. Королева за создание приборов, используемых в космических полетах, международным орденом “Рыцарский белый крест” — за милосердие и гуманизм и за достижения в области профилактической кардиологии.

Многочисленные ученики Габинского В.Л. возглавляют кардиологические центры, больницы, кардиологические службы, кафедры и отделения кардиологии в разных краях и областях России.

С 1994 года Габинский В.Л. работает в США, где он создал и возглавил Российско-Американский университет, Русский медицинский центр — Институт медицины и реабилитации в Атланте, а также стал профессором медицины США. Он активно проводит большую профилактическую программу среди русско-язычного населения совместно с Российским центром профилактической медицины.

Он — член редколлегии и редакционных советов “Российского кардиологического журнала”, “Уральского кардиологического журнала”, журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”.

Габинский В.Л. — яркий одаренный человек, в котором сочетается талант врача и лирика. Он — известный автор и исполнитель собственных стихотворений и песен. Его книги стихов, рассказов, песен о жизни, о коллегах, о работе очень интересны и пользуются популярностью в среде врачей и, в первую очередь — кардиологов.

Российские коллеги-кардиологи, ученики и сотрудники В.Л. Габинского, члены редколлегии РКЖ сердечно поздравляют юбиляра и желают ему здоровья, счастья и неиссякаемого творческого потенциала.

Перечень материалов, опубликованных в 2003 году в "Российском кардиологическом журнале"

ПЕРЕДОВЫЕ СТАТЬИ

- *Hacker M., Theisen K., Фомина И. Г., Сеницына М.Г., Галанина Н. А.*
Сократительная функция миокарда правого и левого желудочков
у кандидатов на трансплантацию сердца№2 (5-8)
- *Задионченко В.С., Погонченкова И.В., Гринева З.О., Нестеренко О.И., Холодкова Н.Б.*
Хроническое легочное сердце№4 (6-10)
- *Лазебник Л.Б., Гайнулин Ш.М., Дроздов В.Н., Назаренко И.В., Пятигорская С.М., Карагодина Ю.Я.*
Организационные мероприятия по борьбе с артериальной гипертонией в Москве№5 (5-10)
- *Рыбак О.К., Раковский М.Е., Иванникова Н.П., Сорокина Е.Н., Морозов И.А., Довгалецкий П.Я.*
Рецидив инфаркта миокарда и время суток№1 (5-8)
- *Скиба К.А., Петрий В.В., Сулимов В.А.*
Подбор медикаментозной антиаритмической терапии у больных с пароксизмальной формой
фибрилляции предсердий в условиях серийного тестирования антиаритмических
препаратов с помощью чреспищеводного электрофизиологического исследования№3 (5-10)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- *Амиров Н.Б., Ацель Е.А., Булашова О.В., Газизов Р.М.*
Возможности немедикаментозной коррекции нарушений
реологии крови при ишемической болезни сердца№4 (41-45)
- *Арлеевский И. П., Чернова О.А., Ганеева Л.А., Сафин И.Н., Чернов В.М.*
Микоплазменные инфекции и инфаркт миокарда№4 (16-23)
- *Булашова О.В., Абдрахманова А.И.*
Ранняя диагностика хронической сердечной недостаточности
у больных ишемической болезнью сердца№4 (24-27)
- *Волгина Г.В., Бикбов Б.Т., Томилина Н.А.*
Кальцификация клапанов сердца у больных с терминальной хронической
почечной недостаточностью№2 (23-29)
- *Гаджиева З.Г., Хасаев А.Ш.*
Chlamydia pneumoniae как фактор дестабилизации течения ишемической болезни сердца№4 (45-48)
- *Говорин А.В., Горбунов В.В., Говорин Н.В., Алексеев С.А., Зайцев Д.Н., Козлова О.А.*
Прогностическое значение изменений показателей variability ритма сердца у больных
нестабильной стенокардией с учетом тревожно-депрессивных расстройств№2 (13-16)
- *Говорин А. В., Ларёва Н. В., Хышиктуев Б. С., Филёв А. П.*
Изменения в жирнокислотном составе липидов плазмы
крови у больных гипертонической болезнью№3 (19-24)
- *Джанашия П.Х., Селиванова Г.Б.*
Возрастные различия динамики артериального давления,
состояния ренин-альдостероновой системы и липидного спектра крови
при артериальной гипертензии вследствие тиреотоксикоза№6 (16-24)
- *Евсиков Е.М., Люсов В.А., Байкова О.А., Ошнокова А.А., Магомедова А.А., Теплова Н.В.*
Артериальная гипертензия с избыточной массой тела. Роль почечных
и электролитных факторов№1 (18-26)
- *Ефремушкин Г.Г., Трухина Е.А.*
Использование велоэргометрических тренировок в режиме свободного выбора
параметров физической нагрузки у больных инфарктом миокарда с аритмиями№4 (11-15)
- *Жук М.Ю., Метельская В.А., Перова Н.В., Жидко Н.И., Аронов Д.М., Оганов Р.Г.*
Нарушения плазменно-тромбоцитарного звена гемостаза
у больных с сочетанием артериальной гипертензии и дислипотеидемии№5 (11-17)
- *Иванов А.П., Эльгардт И.А., Сдобнякова Н.С., Патрикеев В.Г.*
Состояние коронарного резерва и диастолической функции левого желудочка по данным
чреспищеводной электрокардиостимуляции у больных, перенесших инфаркт миокарда№5 (34-38)
- *Искендеров Б.Г., Лохина Т.В., Минкин А.А.*
Дифференциальная диагностика ишемического повреждения миокарда на фоне
постоянной электрокардиостимуляции№3 (15-18)
- *Карсанов Н. В., Сукоян Г.В. Кавадзе И.К., Салибегашвили Н.В., Головач И.В.*
Эндотелиальная дисфункция, редокс-потенциал системы энергетического обеспечения
и синтез альдостерона при хронической сердечной недостаточности
с мерцательной аритмией и без нее№4 (28-31)

- *Коричкина Л. Н.*
Феномен эндогенного ауторозеткообразования у больных стенокардией и его клиническое значение№1 (15-17)
- *Куимов А.Д., Федорова Е.Л., Бондарева З.Г.*
Метаболический статус женщин молодого и среднего возраста, страдающих ишемической болезнью сердца№6 (10-15)
- *Лебедева Т.Ю., Мравян С.Р., Федорова С.И., Молчанова Г.С., Сергеева Т.В., Богатырев О.П.*
Суточное мониторирование артериального давления, электрокардиограммы (по методу Холтера) и гормонального профиля у больных первичным гиперальдостеронизмом№1 (27-31)
- *Липовецкий Б.М.*
Семейная гиперхолестеринемия у родителей и детей: частота наследования, клинические проявления, выраженность атерогенного сдвига№2 (30-34)
- *Логонов С.В., Козлова И.В., Шварц Ю.Г.*
Показатели реполяризации миокарда и variability сердечного ритма у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни№5 (18-21)
- *Лямина Н.П., Герасимова Е.В., Липчанская Т.П.*
Физические тренировки в программе реабилитации на амбулаторном этапе у больных, перенесших острый коронарный синдром без подъема сегмента ST на ЭКГ№5 (22-33)
- *Мазур Е.С., Мазур В.В., Богданова Е.К.*
Влияние ишемической болезни сердца на состояние левого желудочка и суточный профиль артериального давления у больных артериальной гипертензией№2 (9-12)
- *Миллер О.И., Бондарева З.Г., Гусева И.А.*
Причины синкопальных состояний у лиц молодого возраста№3 (25-28)
- *Омельяненко М.Г., Суховой Н.А., Назаров С.Б., Плеханов В.Г.*
Клиническое значение эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST у лиц в возрасте до 55 лет№4 (36-41)
- *Панченкова Л.А., Юркова Т.Е., Шелковникова М.О., Мартынов А.И.*
Физическая работоспособность больных ишемической болезнью сердца с субклинической дисфункцией щитовидной железы№2 (17-22)
- *Панченкова Л.А., Юркова Т.Е., Шелковникова М.О., Мартынов А.И.*
Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у больных ишемической болезнью сердца с субклинической дисфункцией щитовидной железы№6 (5-9)
- *Сумин А.Н., Масин А.Н., Гайфулин Р.А., Галимзянов Д.М.*
Показатели суточной variability ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца с различными вариантами нарушений внутрисердечной гемодинамики№1 (9-14)
- *Туев А.В., Вышенская А.Ю., Василец Л.М., Потешкина Н.Г.*
Синдром и феномен преждевременного возбуждения желудочков: структура аритмий и особенности временного анализа variability ритма сердца№3 (11-14)
- *Туев А.В., Хлынова О.В.*
Состояние венозной гемодинамики у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах№5 (39-41)
- *Федорова Т.А., Химочко Т.Г., Ройтман А.П., Альтшуллер Б.Ю., Рыбакова М.К., Устинов А.А., Ибрагимова Г.В., Коротченко Н.В., Чудных С.М., Жидкова Н.В.*
Нейро-гуморальные аспекты формирования легочного сердца при хронических обструктивных болезнях легких№6 (25-28)
- *Шугушев Х.Х., Хамизова М.М., Василенко В.М., Шугушев З.Х.*
Показатели variability ритма и аритмии сердца у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на программном гемодиализе№4 (32-35)

КАРДИОХИРУРГИЯ

- *Морова Н.А., Федоров В.А.*
Динамика параметров левого желудочка после коррекции митрально-аортальных пороков сердца№3 (29-32)
- *Олейник А.О., Довгалецкий П.Я., Шитиков И.В., Титков И.В.*
Отдаленные клинические результаты баллонной коронарной ангиопластики у больных ИБС с двухсосудистым поражением коронарного русла№6 (29-32)
- *Шумаков В.И., Казаков Э.Н., Онищенко Н.А., Гуреев С.В., Остроумов Е.Н., Честухин В.В., Крашенинников М.Е., Миронков Б.Л., Хубутия А.Ш.*
Первый опыт клинического применения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для восстановления сократительной функции миокарда№5 (42-50)

ПЕДИАТРИЯ

- *Антонова Л.К.*
Реабилитация подростков 12-15 лет с гипертензивной формой нейроциркуляторной дистонии с помощью дозированных статико-динамических нагрузок№2 (35-38)

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- *Аничков Д.А., Шостак Н.А.*
Антигипертензивная эффективность рилменидина при метаболическом синдроме у женщин: сравнение с лизиноприлом№2 (53-57)
- *Ахмедова О.О., Гаврилов Ю.В., Петрий В.В., Бувальцев В.И., Маколкин В.И.*
Антигипертензивная эффективность кардиоселективных β-адреноблокаторов метопролола и небиволола при монотерапии у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом II типа№2 (44-48)
- *Бейшенкулов М.Т., Баитова Г.М., Савченко Ж.В., Балтабаев Т.Б.*
Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных передним инфарктом миокарда и медикаментозная профилактика застойной сердечной недостаточности№4 (49-54)
- *Бернгардт Э.Р., Конради А.О., Смирнова Е.В., Шляхто Е.В.*
Влияние β-адреноблокаторов — небиволола и надолола на показатели липидного, углеводного обмена и инсулинрезистентность у больных гипертонической болезнью с избыточной массой тела№3 (49-54)
- *Боровков Н.Н., Мазалов К.В., Советская Е.В., Абелевич Д.И., Вилкова О.Е., Староверова Т.А., Востокова А.А., Вялова С.В.*
Эффективность и безопасность рилменидина у больных мягкой, умеренной и тяжелой гипертонией№4 (72-76)
- *Боровков Н.Н., Мазалов К.В., Советская Е.В., Востокова А.А., Малышева Е.Б., Королева Т.В., Вилкова О.Е.*
Эффективность Пропанорма в купировании пароксизмов фибрилляции предсердий№5 (65-67)
- *Бузиашвили Ю.И., Мацкеплишвили С.Т., Асымбекова Э.У., Хапий И.Х., Бурдули Т.В., ЩербакOVA О.С., Бувальцев В.И.*
Новые перспективы применения дипиридамола в лечении ишемической болезни сердца№4 (67-71)
- *Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Сенаторов Ю.Н.*
Гемодинамические механизмы антиангинального действия кардиологических препаратов и лазерного излучения№1 (42-45)
- *Громнацкий Н.И., Медведев И.Н.*
Нарушения тромбоцитарного гемостаза у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом и их коррекция с помощью метформина и немедикаментозных средств№1 (32-36)
- *Громнацкий Н.И., Медведев И.Н., Голиков Б.М.*
Коррекция агрегационной функции тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом под влиянием симвастатина№6 (43-46)
- *Захар А., Антонченков И.В., Борисова Е.В., Попов С.В., Курлов И.О.*
Клиническая эффективность и безопасность купирования пароксизмов фибрилляции предсердий пропафеном№4 (59-62)
- *Котельников В.Н., Хлудеева Т.А., Гельцер Б.И.*
Хронобиологическая структура артериального давления при артериальной гипертонии у женщин в климактерическом периоде: механизмы регуляции и фармакотерапевтическая коррекция№1 (37-41)
- *Кукес В.Г., Стародубцев А.К., Раменская Г.В., Топорова Е.А., Липатова И.С.*
Сравнительная клинико-фармакологическая характеристика гипотензивной эффективности и безопасности блокаторов медленных кальциевых каналов короткого и пролонгированного действия: нифедипин, кордафлекс-ретард и нифекарда XL у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертонией№4 (55-58)
- *Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., Деев А.Д., Якусевич В.В.*
Изучение клинической эквивалентности двух препаратов эналаприла у больных артериальной гипертонией№5 (68-71)
- *Мазур Н.А.*
Эффективность нелипофильных ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний№4 (76-79)
- *Марцевич С.Ю., Алимova Е.В., Горбунов В.М., Деев А.Д., Хирманов В.Н., Соколова Л.А., Подзолков В.И., Карпов В.И.*
Эффективность новой лекарственной формы нифедипина пролонгированного действия — Нифекарда-XL при лечении артериальной гипертонии№5 (55-58)

- *Моисеева О.М., Беркович О.А., Виллевалде С.В., Лясникова Е.А., Емельянов И.В.*
Динамика функционального состояния клеток крови и эндотелия у больных гипертонической болезнью на фоне терапии эналаприла малеатом№6 (33-37)
- *Мустафаев И. И.*
Уровень соматотропина при длительной антигипертензивной терапии№4 (63-66)
- *Мухин Н.А., Фомина И.Г., Люсов В.А., Брагина А.Е., Козловская Л.В., Евсиков Е.М., Фомин В.В.*
Влияние антагонистов кальция на качество жизни пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и медикаментозной гипотензией№2 (39-43)
- *Мухин Н.А., Фомина И.Г., Люсов В.А., Козловская Л.В., Зайцева Л.И., Евсиков Е.М., Брагина А.Е., Ветлужский А.В., Фомин В.В.*
Динамика показателей суточного ритма артериального давления и вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертонией на фоне лечения новой формой нифедипина — нифекарда XL№6 (38-42)
- *Нагайцева Е.Б., Вологодина И.В., Малыкина М.Д., Гончарова И.В.*
Применение метопролола тартрата у больных пожилого и старческого возраста при лечении ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью№3 (45-48)
- *Симонова Ж.Г., Тарловская Е.И., Тарловский А.К.*
Оценка безопасности применения кардиоселективного β -адреноблокатора небиволола в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом№5 (59-64)
- *Хамицаева Е.О., Шевченко Н.М., Богданова Е.Я., Джанашия П.Х.*
Сравнительная эффективность однократного приема внутрь амиодарона и пропафенона в купировании пароксизмального мерцания предсердий№2 (49-52)
- *Червякова Г.А., Соболева В.Н.*
Влияние антагонистов кальция и β -адреноблокаторов на функцию тромбоцитов и реологические свойства крови больных ишемической болезнью сердца№5 (51-54)
- *Шкарин В.В., Белых О.С., Гурвич Е.В., Ольховская Е.А., Ефремова Л.Г., Цыганова А.В., Руженцова У.Ю., Шилина Н.Т., Сидорова Н.В.*
Метод оценки эффективности гипотензивной терапии ингибиторами АПФ№2 (58-62)
- *Шкарин В.В., Белых О.С., Гурвич Е.В., Ольховская Е.А., Ефремова Л.Г., Цыганова А.В., Руженцова У.Ю., Шилина Н.Т., Сидорова Н.В.*
Новый метод оценки эффективности гипотензивной терапии ингибиторами АПФ№3 (55-59)

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- *Евсиков Е.М., Соболева В.Н., Червякова Г.А., Власенко В.К., Борисова Г.Г.*
Микотические аневризмы при инфекционном эндокардите№1 (46-49)

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- *Горячева А.А., Милягин В.А.*
Влияние моночинкве на вегетативные показатели сердечного ритма и периферическую гемодинамику в сравнении с нитроглицерином и нитросорбидом№1 (53-55)
- *Егоров Е.А., Стоянова Г.С.*
Современные методы исследования сосудистого русла и поля зрения у больных глаукомой№6 (53-55)
- *Иванов А.Д., Крыленко А.В.*
О взаимосвязи показателей центральной гемодинамики у больных артериальной гипертонией№4 (80-82)
- *Неманова Д. И.*
Динамика изменений некоторых параметров правого желудочка у больных с нелеченным идиопатическим сколиозом и после оперативного лечения№5 (75-76)
- *Полторацкая О.В.*
Качество лечения больных артериальной гипертонией в амбулаторных условиях№6 (50-52)
- *Рямзина И.Н., Черешнев В.А.*
Влияние аутовенозного ультрафиолетового облучения крови отдельно и с ацетилсалициловой кислотой на состояние гемостаза у больных, перенесших инфаркт миокарда№5 (72-74)
- *Сисакян А. С., Гуревич М.А.*
Эпидемиологические аспекты идиопатической дилатационной кардиомиопатии№4 (83-84)
- *Телкова И.Л., Тепляков А.Т., Макарова Е.В., Карпов Р.С.*
Инсулинпродуцирующая функция и клинические особенности у больных с гиперинсулинемией в отдаленном (>5 лет) периоде инфаркта миокарда№1 (56-60)

Перечень материалов, опубликованных в 2003 году

- *Тотушев М.У., Кудаев М.Т., Эфендиева А.М.*
Инфаркт миокарда в трудоспособном возрасте у жителей г. Махачкалы в 1995-1999 г.г.
(эпидемиологические данные)№1 (50-52)
- *Чернова М.А., Панова Т.Н., Великанова Л.П.*
Характер психотравмирующих событий у больных инфарктом миокарда с различным
уровнем стресса и типом поведенческой активности№6 (47-49)

НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ

- *Виноградов А.В., Журавлева И.А., Виноградов Н.А., Мелентьев И.А.*
Метод определения оксида азота в моче№2 (63-65)
- *Мальчикова С.В., Сизова Е.Н., Циркин В.И., Гуляева С.Ф., Трухин А.Н., Ведерников В.А.*
Бета-адреносенсибилизирующая активность сыворотки крови у больных, перенесших
острый коронарный инцидент, и влияние на нее физических тренировок№3 (33-39)
- *Суворова С.С., Задионченко В.С.*
Емкостно-резистивная модель кровообращения и ее применение для оценки
состояния гемодинамики у больных артериальной гипертензией№3 (40-44)

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- *Леонова М.В., Мясоедова Н.В.*
Практические аспекты лечения артериальной гипертензии:
эффективность и комплаентность№2 (66-71)
- *Урусбиева Д.М., Гиляревский С.Р., Даурбекова Л.В.*
Возможности медикаментозной коррекции факторов риска сердечно-сосудистых
заболеваний у больных сахарным диабетом II типа в условиях эндокринологических центров №3 (75-80)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- *Блинов Д. С., Костин Я.В.*
Изучение противоаритмической активности третичного производного лидокаина№6 (56-58)
- *Елаева Е.Е., Акулина И.В., Балясова Н.М.*
Влияние аминокислотных производных на реперфузионные аритмии№4 (85-87)
- *Котляров А.А., Сернов Л.Н.*
Особенности комбинированного применения мексикора с некоторыми антиаритмическими
препаратами при острой окклюзии коронарной артерии в эксперименте№5 (77-82)
- *Мороз В.М., Липницкий Т.Н., Козловский В.А., Сорока И.Н., Бандурка Н.Н.*
Поиск новых методов лечения аритмий сердца: экспериментальное исследование
эффективности денситонеров мембран№2 (72-76)

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

- *Смирнов В.М., Лычкова А.Э.*
Регистрация импеданса миокарда и полостных органов№1 (61-62)

ЛЕКЦИИ

- *Гуревич М.А.*
Негликозидные инотропные средства и новые нейрогуморальные антагонисты
в лечении сердечной недостаточности№3 (87-92)
- *Сидоренко Б.А., Шарошина И.А., Романова Н.Е., Преображенский Д.В.*
Клинико-инструментальная диагностика хронической сердечной недостаточности
и ее медикаментозная терапия№1 (63-73)
- *Шарошина И.А., Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В.*
Роль натрийуретических пептидов в диагностике сердечной недостаточности№3 (81-86)
- *Шарошина И.А., Сидоренко Б.А., Конев Ю.В., Романова Н.Е., Иванова Н.А., Преображенский Д.В.*
Течение, прогноз и медикаментозная терапия хронической сердечной недостаточности
у больных с нормальной систолической функцией левого желудочка№6 (89-95)

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- *Аркадьева Г.В.*
Профилактика и лечение тромбозов и тромбоэмболий
антикоагулянтами непрямого действия№ 6 (73-80)
- *Барт Б.Я., Кудина Е.В., Мамцев Б.Н.*
Медикаментозная терапия артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста:
результаты многоцентровых клинических исследований и практическая реализация
их использования в поликлинических условиях№3 (60-64)

- *Балашова Н.В., Урусбиева Д.М., Орлов В.А., Гиляревский С.Р.*
Клиническое и прогностическое значение синдрома нетиреоидной патологии при заболеваниях сердечно-сосудистой системы№6 (81-88)
- *Богова О.Т., Чукаева И.И.*
Инфаркт миокарда. Воспаление и прогноз№4 (95-97)
- *Верткин А.Л., Мурашко Л.Е., Ткачева О.Н., Тумбаев И.В.*
Артериальная гипертония беременных: механизмы формирования, профилактика, подходы к лечению№6 (59-65)
- *Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Соколов В.В., Богатырева О.В., Клыпа Т.В., Кипова В.Х.*
Кардиохирургические операции у восьмидесятилетних больных: достижения и проблемы№2 (77-86)
- *Гриневиц В.Б., Ласый В.П., Успенский Ю.П., Сас Е.И., Кравчук Ю.А., Мехтиев С.Н., Илюшина Т.В.*
Метаболический синдром у больных с заболеваниями органов пищеварения: значение для теории и практики№1 (74-80)
- *Драпкина О.М., Клименков А.В., Ивашкин В.Т.*
Апоптоз кардиомиоцитов и роль ингибиторов АПФ№1 (81-86)
- *Ежов А. В., Чураков А. Н., Шипицин А. Н., Пименов Л. Т.*
Применение магния при сердечно-сосудистых заболеваниях (хроническом коронарном синдроме, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности)№2 (87-92)
- *Ильенко И.В., Волов Н.А.*
Возможные пути повышения эффективности реперфузионной терапии№5 (83-89)
- *Лебедева Н.Б., Барбараш О.Л.*
Психосоциальные факторы, определяющие прогноз у больных инфарктом миокарда№4 (98-101)
- *Мравян С.Р., Гуревич М.А.*
Особенности клиники, диагностики и лечения миоперикардитов и диффузных миокардитов№5 (99-103)
- *Орлов В.А., Урусбиева Д.М.*
Бессимптомная ишемия миокарда: соотношение между доказанным, недоказанным№5 (89-98)
- *Рязанов А.С.*
Клинико-генетические аспекты развития гипертрофии миокарда левого желудочка№2 (93-95)
- *Симикова Е.Г., Мравян С.Р., Гуревич М.А., Горенков, Р.В.*
Лечение пароксизмальной формы мерцания предсердий№6 (66-72)
- *Фарбер А.В., Зарубина И.Г., Андропова О.В.*
Инфекция *Helicobacter pylori*, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца№3 (69-74)
- *Хамицаева Е.О., Джанашия П.Х., Богданова Е.Я., Шевченко Н.М.*
Прием внутрь нагрузочных доз антиаритмических препаратов для восстановления синусового ритма при мерцании предсердий№3 (65-68)
- *Юнонин И.Е., Хрусталева О.А., Курапин Е.В., Юнонина Л.В.*
Артериальная гипертония и шейный остеохондроз позвоночника: проблемы и решения№4 (88-94)

МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- *Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Андрейченко Т.А., Киктев В.Г.*
Современные подходы к лечению мерцания предсердий. Часть четвертая (по материалам совместных рекомендаций Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации кардиологов и Европейского общества кардиологов от 2001 г.)№1 (87-91)

ЮБИЛЕИ

- К юбилею Любови Григорьевны Фоминой№4 (102); №6 (104)
- К 60-летию Владимира Федоровича Габинского№6 (96)

ИНФОРМАЦИЯ

- Информация о Российском национальном конгрессе№1 (92-93)
- КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ СТРАН СНГ
г. Санкт-Петербург, 18-20 сентября 2003 года№3 (93-96)
- План мероприятий ВНОК на 2004 г.№6 (103)

СИГНАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О КАРДИОПРЕПАРАТАХ

-№1 (94-95); №2 (96); №4 (103-104); №5 (104)



План мероприятий ВНОК на 2004 год

№	Мероприятия	Дата	Город
1	Всероссийская научная конференция по профилактической кардиологии	12-13 февраля	Челябинск
2	Научно практическая конференция “Артериальная гипертензия: Как лечить артериальную гипертензию в 21 веке?”	4 марта	Москва
3	Нарушения ритма сердца. Базовый обучающий курс. Совместно с Европейским обществом кардиологов	22-24 апреля	Москва
4	Научно-практическая конференция кардиологов Центрального федерального округа	23 апреля	Смоленск
5	Всероссийская научно-практическая конференция “Перспективы развития кардиологии и внедрения новых методов диагностики и лечения сердечно- сосудистых заболеваний”. В рамках конференции — школа кардиологов “Повышение эффективности лечения больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом”. Совместно с междуна- родной лигой по борьбе с артериальной гипертензией	8-9 июня	Москва
6	Национальный конгресс кардиологов	12-14 октября	Томск
7	Научно-практическая конференция по сердечной недостаточности	7-9 декабря	Москва



РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

**12-14 октября 2004 г.
г. Томск**

Уважаемые коллеги!

**Приглашаем Вас принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов,
который состоится 12-14 октября 2004 года в Томске.**

Контактные адреса секретариата Организационного комитета Конгресса:
До 1 сентября 2004 (получение регистрационных форм и взносов, заказ гостиницы)
101990, Москва, Петроверигский пер., 10 ГУ ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ
Ответст. секретарь: Молостов О.К.
Контактные телефоны: (095) 924 45 93, 925 45 44, 923-86-36, факс: (095) 928-50-63
E-mail: oganov@online.ru, Интернет: www.cardiosite.ru

После 1 сентября 2004 г. (получение регистрационных форм, заказ гостиницы)
634012, г. Томск, ул. Киевская, 111 а. НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН.
Ответ. Секретарь: Волкова Г.Г., тел: (3822) 55-82-63, 55-34-49, 55-71-32 факс: 55-50-57, 55-84-10.
E-mail: volkova@cardio.tsu.ru, library@cardio.tsu.ru

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ТЕЗИСОВ

1. Тезисы должны быть получены Оргкомитетом не позднее 15 апреля 2004 г. Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.
2. Объем тезисов — 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times — 12 pts, через 1 интервал. Не выпускается увеличение объема текста за счет уплотнения шрифта и увеличения границ страниц. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.
3. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки - фамилии и инициалы авторов, с новой строки - учреждение, город.
4. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить ссылки на литературные источники. В названии тезисов не допускаются сокращения.
5. Тезисы принимаются в двух экземплярах (на обороте 2-го экз. укажите Ваш тел, факс, e-mail) и на дискете 3,5" формата Word.
6. Пожалуйста, вложите в конверт с тезисами почтовую открытку, на которой укажите по адресу получателя Ваш адрес для переписки, фамилию, имя, отчество. На обороте открытки укажите название тезисов и фамилии авторов.

Тезисы отправлять по адресу: 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ, ответственному секретарю Конгресса Молостову О.К.

Тезисы можно представить в электронном виде через сайт ВНОК: www.cardiosite.ru или вложенным файлом по эл. почте: info@cardiosite.ru, oganov@online.ru. Название файла, присланного по эл. почте или на дискете должно соответствовать фамилии первого автора тезисов.

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.