



**Всероссийское
Научное
Общество
Кардиологов**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор **Люсов В.А.**
Зам.гл.редактора **Евсиков Е.М.**
Отв.редактор **Некрасова Л.И.**
Отв.секретарь **Шевченко Н.М.**

Аронов Д.М.
Белоусов Ю.Б.
Бритов А.Н.
Горбаченков А.А.
Гуревич М.А.
Джанашия П.Х.
Задионченко В.С.
Колпаков Е.В.
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)
Гросу А.А. (Кишинев)
Довгалецкий П.Я. (Саратов)
Калев О.Ф. (Челябинск)
Кательницкая Л.И. (Ростов-на-Дону)
Либензон Р.Т. (Владивосток)
Лещинский Л.А. (Ижевск)
Медведев О.С. (Москва)
Минаков Э.В. (Воронеж)
Ревитшвили А.Ш. (Москва)
Симоненко В.Б. (Москва)
Туев А.В. (Пермь)
Хрусталева О.А. (Ярославль)
Шугушев Х.Х. (Нальчик)
Ушаков В.Ю. (Саратов)
Adamian K.G. (Армения)
Bondo Kobulia (Тбилиси, Грузия)
Eugenius Kosinskis (Вильнюс, Литва)
Gabinsky V. (Атланта, США)
Hans K. Breddin (Франкфурт, Германия)
Roman Šerbak (Брно, Чехия)
Ruthishaur V. (Женева, Швейцария)
Љиме Mihatov (Загреб, Хорватия)
Тихомир Даскалов (София, Болгария)
Vaclav Šerelak (Пльзень, Чехия)

Перевод англ. Нечипоренко С.Е.

ISSN 1560-4071

**Научно-практический
медицинский журнал**

**РОССИЙСКИЙ
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ**

Russian Journal of Cardiology

**№ 5 (37)
2002**

Адрес редакции:

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

Подписные индексы по

«Российскому медицинскому каталогу» на I полугодие 2003 г.
полугодовой для медработников - **KM2927**
полугодовой для медучреждений - **KM2928**

Рецензируемый журнал зарегистрирован Комитетом РФ
по печати 06.04.1998 г. Регистрационный № 017388
Периодичность издания - 1 раз в 2 месяца
Установочный тираж - 7000 экз.

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



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

A BREAKTHROUGH ARTICLE

- 5** Белов Ю.В., Вараксин В.А.
Постинфарктное ремоделирование левого
желудочка: взгляд кардиохирурга

Belov Y.V., Varaksin V.A.
Post-MI remodeling of the left ventricle
remodeling: a cardiac surgeon's standpoint

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ORIGINAL STUDIES

- 13** Болдуева С.А., Жук В.С., Леонова И.А., Бурак Т.Я.,
Самохвалова М.В., Шабров А.В.
Оценка вегетативной регуляции ритма серд-
ца у больных, перенесших острый инфаркт
миокарда

Bolduyeva S.A., Zhuk V.S., Leonova I.A., Burak T.Y., Samohvalova M.V., Shabrov A.V.
Evaluation of heart rate autonomous regulation
in patient after myocardial infarction

- 19** Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Сенаторов Ю.Н.
Патогенез ишемии миокарда при холодовом
воздействии у больных ишемической болез-
нью сердца

Vasilyev A.P., Streltsova N.N., Senatorov Y.N.
Pathogenesis of cold ischemia in coronary patients

- 24** Амиров Н.Б., Абдрахманова А.И.
Применение низкоинтенсивного лазерного
излучения в комплексном лечении ишемичес-
кой болезни сердца

Amirov N.B., Abdrahmanova A.I.
The usage of low intensity laser in a complex
treatment of coronary heart disease

- 28** Олейник А.О., Довгалецкий П.Я., Шитиков И.В.,
Титков И.В.
Особенности баллонной коронарной ангиоп-
ластики у больных ибс при бифуркационных
поражениях коронарных артерий

Oleynik A.O., Dovgalevsky P.Y., Shitikov I.B., Titkov I.V.
Peculiar features of PTCA in coronary patients
with bifurcation lesions

- 33** Лукьянов В.Ф., Лукьянова С.В.
Распределение кровотока при гипертоничес-
кой болезни

Lukyanov B.F., Lukyanova S.B.
Blood flow distribution in essential hypertension

- 38** Туев А.В., Ховаева Я.Б.
Особенности структурно-функциональных
показателей сердца у лиц с разным уровнем
артериального давления

Tuyev A.V., Hovayeva Y.B.
Peculiar features in structural and functional heart
values in persons with various levels of blood
pressure

- 42** Петрий В.В., Кузьменков Д.В., Сулимов В.А.,
Маколкин В.И.
Диагностика и лечение больных с ав узловы-
ми реципрокными пароксизмальными тахи-
кардиями с помощью чреспищеводной элек-
трической стимуляции сердца

Petry V.V., Kuzmenkov D.V., Sulimov V.A., Makolkin V.I.
Diagnostics and treatment of paroxysmal nodal
reciprocating tachycardias with transesophageal
stimulation

- 47** Никитин Ю.П., Кузнецов А.А., Мalyutina С.К.,
Симонова Г.И.
Пороговые прогностические индексы дли-
тельности и вариабельности интервалов QT и
RR в неорганизованной мужской популяции

Nikitin Y.P., Kuznetsov A.A., Malyutina S.K., Simonova G.I.
Threshold prognostic indices of QT and RR
variability and duration in an unorganized male
population

Читайте наш журнал в сети Интернет на медицинском сервере **MEDI.RU** -
<http://www.medi.ru/card>



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИКА И ФАРМАЦИЯ

CLINIC AND PHARMACEUTICS

- 54** Кательницкая Л.И., Тренёва Г.О.
Эффективность эналаприла малеата при лечении артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом
- 60** Кильдебекова Р.Н., Ишметов Ю.Ш., Дмитриев А.В., Ишметов В.Ш.
Качество жизни пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, страдающих нефрогенной артериальной гипертензией, получающих гемодиализную терапию
- 66** Леонова М.В.
Место нового отечественного $\alpha\beta$ -адреноблокатора проксодолола в лечении гипертонических кризов
- 70** Ольбинская Л.И., Морозова Т.Е., Кукес В.Г., Задионченко В.С.
Антиангинальная и антиишемическая эффективность и переносимость оксикардина при лечении больных ИБС со стабильной стенокардией I-III ФК: результаты многоцентрового исследования в России
- Katelnitskaya L.I., Trenyova G.O.*
Enalapril maleate in treatment of arterial hypertension in patients with diabetes mellitus
- Kildebekova R.N., Ishmetov Y.S., Dmitriev A.V., Ishmetov B.S.*
Life quality in patients with terminal chronic renal failure and nephrogenic arterial hypertension on dialysis
- Leonova M.V.*
The place for a new national-made $\alpha\beta$ -blocker, Proxodolol, in the treatment of hypertensive crises
- Olbinskaya L.I., Morozova T.E., Kukes B.G., Zadionchenko V.S.*
Antianginal and anti-ischemic effectiveness and tolerability of oxycardine in patients with stable angina of I-III functional classes: results of a Russian multicenter study

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL STUDIES

- 74** Бувальцев В.И., Машина С.Ю., Покидышев Д.А., Смирин Б.В., Байда Л.А., Малышев И.Ю., Манухина Е.Б.
Роль коррекции синтеза оксида азота в профилактике гипертонического ремоделирования сердечно-сосудистой системы
- 82** Лычкова А.Э., Смирнов В.М.
Исследование миокардита в эксперименте в условиях синергичного взаимодействия серотонинергических и холинергических нервных волокон
- Buvaltsev V.I., Mashina S.Y., Pokidyshev D.A., Smirin B.V., Bayda L.A., Malyshev V.Y., Manukina E.B.*
The role of NO synthesis correction in prevention of cardiovascular hypertensive remodeling
- Lychkova A.E., Smirnov V.M.*
Studies of experimental myocarditis in conditions of synergistic action of serotonergic and cholinergic fibers

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

BRIEF REPORTS

- 84** Гаджиев Г.Э.
Особенности питания населения в регионах, полярных по распространенности артериальной гипертензии
- 87** Егоров Е.А., Егоров А.Е., Новодережкин В.В., Касимов Э.М.
Возможности использования лазера на парах меди в лечении заболеваний глаз
- Gajiev G.E.*
Peculiar features of nutrition in regions opposite in hypertension prevalence
- Yegorov E.A., Novoderezhkin V.V., Kasimov E.M.*
Possibilities of using a copper vapor laser in the treatment of eye disease



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОБЗОРЫ МЕЖДУНАРОДНЫХ ФОРУМОВ

REVIEWS OF INTERNATIONAL FORUMS

- 91** Майчук Е.Ю., Василевицкая О.А., Печенкина И.В., Мартынов А.И.

Артериальная гипертензия и наиболее распространенные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (по материалам XIX Научного конгресса Международной Ассоциации по артериальной гипертензии и XII Европейского конгресса по артериальной гипертензии)

Maychuk E.Y., Vasilevitskaya O.A., Pechenkina I.B., Martynov A.I.

Arterial hypertension and the most prevalent cardiovascular risk factors (from the XIX Scientific Congress of the International Association of Arterial Hypertension and the XII European Congress on Arterial Hypertension)

- 97** Международная школа по ишемии миокардами (Москва, 19- 21 сентября)

International training course on myocardial ischemia (Moscow, 19-21 September)

ЛЕКЦИИ

LECTURES

- 98** Гуревич М.А., Гордиенко Б.В.
Вопросы диагностики, лечения и диспансеризации больных миокардитами

Gurevich M.A., Gordienko B.V.

Issues of diagnostics, treatment and evaluation of patients with myocarditis

ПОСТИНФАРКТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА: ВЗГЛЯД КАРДИОХИРУРГА

Часть 2. Регионарная функциональная адаптация миокарда

Белов Ю.В., Вараксин В.А.

Российский научный центр хирургии РАМН, отделение хирургии аорты и ее ветвей, Москва

Резюме

Результаты электро- и эхокардиографического исследования 152 пациентов с ИБС показали, что в процесс постинфарктного расширения полости ЛЖ у больных с ventрикулярной аневризмой первой вовлекается задне-боковая стенка, как наиболее адаптированная к гемодинамической нагрузке и пластичная область ЛЖ. При этом объемная нагрузка на заднюю стенку ЛЖ снижается, что обуславливает уменьшение выраженности регионарной субэндокардиальной ишемии и нормализацию ее сократительной функции, предопределяя ответственность этой зоны ЛЖ за обеспечение гемодинамики в целом. В данной ситуации задняя стенка ЛЖ и, особенно, ее базальные отделы вносят существенный вклад в инотропную деятельность сердца, поддерживая ударный объем на достаточном уровне.

Ключевые слова: ремоделирование левого желудочка, коронарная болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, дисфункция левого желудочка, дилатация левого желудочка.

На разных стадиях в патогенез постинфарктного ремоделирования ЛЖ включается множество факторов, обеспечивающих приспособление к новым условиям функционирования. Несмотря на то, что в своей основе ремоделирование сердца после ИМ ассоциируется с прогрессирующей дилатацией ЛЖ, в последнее время все большее значение придается изменениям регионарной деятельности сердечной стенки.

Для правильного понимания процесса постинфарктного ремоделирования важно оценить не только степень структурно-геометрической перестройки ЛЖ, но и функциональные нарушения, лежащие в основе изменения механической активности ЛЖ [1, 2]. Пусковым моментом, приводящим к снижению сократимости и развитию дисфункции ЛЖ в результате ИМ, является «потеря» более или менее обширного участка сердечной мышцы [3]. Причем, постинфарктная локальная сократительная дисфункция ЛЖ возникает самостоятельно и не зависит от одновременно начинающегося изменения структурно-геометрических свойств ЛЖ [4].

В основе дисфункции ремоделированного ЛЖ лежит нарушение сократительной способности и удлинение миокардиоцитов в зоне инфаркта. При этом скорость и степень их укорочения значительно снижена, что обуславливает уменьшение систолического утолщения стенки в пораженных миокардиальных сегментах в сравнении с сохраненными отделами [5]. Наличие зон дисфункционального миокарда обуславливает снижение сократимости и насосной функции ЛЖ в целом, приводя к постепенной гипоконтрактивности всего миокарда [1, 3, 6].

По результатам проведенных исследований, до 50% больных ИБС с нарушением сократительной функции

ЛЖ имеют участки жизнеспособного миокарда [7]. Такие сегменты являются гипо- или akinетическими, но сохраняют основные компоненты клеточного метаболизма и резерв сократимости и составляют примерно 25% от всего миокарда ЛЖ [8]. Сегменты миокарда, сохранившие способность к систолическому утолщению в покое и пребывающие в состоянии гипокинезии (при сравнении с akinетическими сегментами), чаще оказываются жизнеспособными [9, 10]. Если регистрируется akinезия или дискинезия, это не означает, что жизнеспособного миокарда нет — напротив, до 80% его толщины может сохранять жизнеспособность [11]. Другие сохраненные сегменты сердечной мышцы в процессе адаптации после ИМ на начальной стадии ремоделирования приобретают гиперкинетическую активность [6, 12, 13, 14].

Материалы и методы

Нами были обследованы 152 пациента с ИБС (все — мужчины), ранее перенесшие хотя бы 1 инфаркт миокарда (ИМ); критериями исключения были предшествующие хирургические вмешательства по поводу ИБС и наличие в момент обследования острого инфаркта миокарда (подтвержденного клиническими, электрокардиографическими и лабораторными методами).

Все пациенты были распределены на 4 группы в зависимости от эхокардиографического значения КДР ЛЖ: I - КДР ЛЖ ≤ 5 см (n=36), II - $5 \text{ см} < \text{КДР ЛЖ} \leq 5,5$ см (n=39), III - КДР ЛЖ $> 5,5$ см (n=42) и IV - больные с постинфарктной аневризмой ЛЖ (n=35), которую в данном исследовании мы рассматривали в качестве модели дальнейшей дилатации ЛЖ.

Для удобства анализа мы условно разделили стенку ЛЖ на три области кровоснабжения: передне-бо-

Таблица 2

Балльная оценка стеноза коронарных артерий у больных с постинфарктным ремоделированием ЛЖ

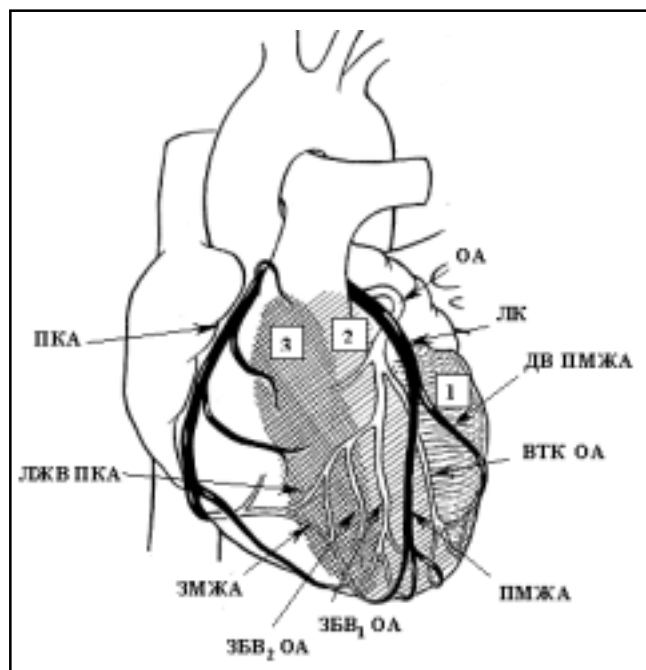


Рис. 1 Условное деление миокарда на области кровоснабжения: 1 — передне-боковая; 2 — задне-боковая; 3 — задняя

ковую, задне-боковую и заднюю (рис. 1), исходя из того, что за кровоснабжение передне-боковой стенки отвечает ПМЖА и ее ДВ, задне-боковая стенка находится в зоне ответственности ВТК ОА и ЗБВ₁ ОА, а задняя стенка кровоснабжается ЗБВ₂ ОА и ЗМЖА. Для корректности из исследования были исключены больные с наличием облитерирующего поражения ствола ЛКА, ОА и ПКА.

Все выявленные поражения миокарда ишемического генеза, о локализации которых судили по наличию специфических изменений в соответствующих отведениях ЭКГ, распределялись по регионам соглас-

Таблица 1

Локализация повреждений миокарда левого желудочка в зависимости от изменений в соответствующих отведениях ЭКГ

но используемой нами зональной градации ЛЖ (табл. 1). Пациенты с ишемией в нескольких регионах миокарда в данный анализ не включались.

Для корректности оценки окклюзионного поражения коронарных артерий и стандартизации вклада каждой из них в ишемизацию миокарда проводился расчет суммарного показателя в баллах, учитывающего качественные и количественные особенности коронарного русла, исходя из оценки стенотического поражения каждой артерии (табл. 2) и ее значимости в кровоснабжении миокарда ЛЖ (табл. 3).

Для изучения изменения функционального состояния сердечной мышцы было использовано эхокардиографическое исследование, которое позволило определить локальные изменения сократимости стенки ЛЖ. С целью получения представления о глобальных процессах, происходящих в миокарде, мы не стали анализировать локальную сократительную способность по общепринятой 18-сегментарной его модели, а воспользовались в данном случае хорошо из-

Таблица 3

Балльная оценка значимости коронарной артерии в кровоснабжении миокарда у больных с постинфарктным ремоделированием ЛЖ

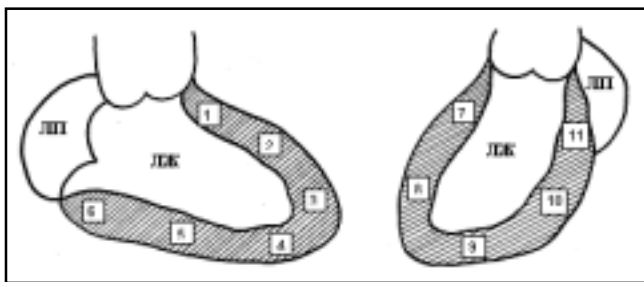


Рис. 2 Сегменты ЛЖ на вентрикулограмме в правой и левой косой проекции

Примечание: 1 – переднебазальный; 2 – переднелатеральный; 3 – передневерхушечный; 4 – задневерхушечный; 5 – диафрагмальный; 6 – заднебазальный; 7 – базально-перегородочный; 8 – верхушечно-перегородочный; 9 – заднелатеральный; 10 – нижнелатеральный; 11 – верхнелатеральный

вестной схемой регионарного деления контура ЛЖ в правой и левой косой рентгенологических проекциях (рис. 2) [15]. На эту же схему экстраполировались результаты вентрикулографической оценки сегментарной кинетики ЛЖ с последующим проведением анализа совокупных данных сократимости интересующих нас участков миокарда. Такой подход, предусматривающий применение разных методов исследования для оценки сегментарной сократимости ЛЖ, позволяет, на наш взгляд, более объективно и полно оценить выраженность локальной миокардиальной дисфункции.

Оценка локальной кинетики миокарда ЛЖ включала следующие градации: гиперкинез (количественно оценивался как 0 баллов), нормокинез (1 балл), гипокинез (2 балла), акинез (3 балла) и дискинез (4 балла).

Мы посчитали важным проанализировать суммарное количество баллов и частоту встречаемости дисфункции (гипо-, а- и дискинетичных) изучаемых участков ЛЖ в каждой группе, в какой-то степени отражающих обобщенное нарушение локальной сократимости на разных этапах постинфарктного ремоделирования ЛЖ.

Обработка полученных результатов исследования проводилась статистическими методами. Цифровые результаты описывались с указанием средней по совокупности (M) $\pm$ стандартной ошибки средней ($\sigma_{\bar{x}}$). Для анализа количественных показателей применялся критерий Ньюмена-Кейлса. Качественные признаки анализировались с помощью критерия χ^2 . Достоверным считали результат статистических исследований при вероятности ошибки (p) меньше 0,05, соответствующей критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась в соответствии с рекомендациями С.Гланца [16] при помощи компьютерной программы «Биостат» и в созданной на основе программы «Microsoft Access 97» базе данных, куда были включены результаты клинических и объективных методов исследования.

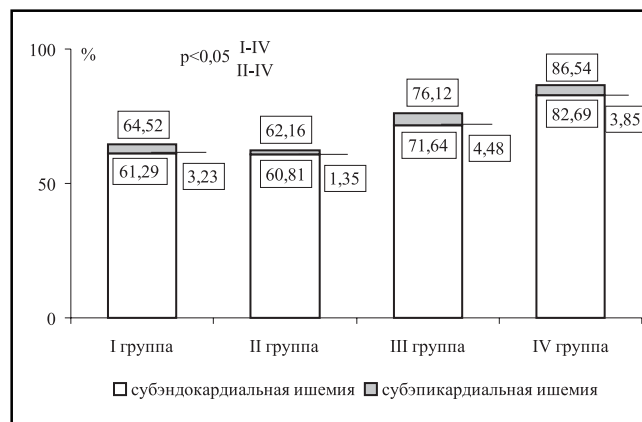


Рис. 3 Частота и локализация ишемии миокарда покоя по данным ЭКГ в группах больных.

Результаты исследования

Существует ли взаимосвязь между выраженностью регионарного механического нарушения ЛЖ и кровоснабжением дисфункцирующих зон? Прежде чем ответить на этот вопрос, охарактеризуем ишемическое поражение миокарда ЛЖ у больных разных групп.

У пациентов с КДР ЛЖ $\leq 5,5$ см ($I_{\text{КДР} \leq 5}$ и $II_{5 < \text{КДР} \leq 5,5}$ группы) частота ишемии покоя (по данным ЭКГ) практически не отличалась и не превышала 65% (рис. 3). По мере увеличения размера ЛЖ количество наблюдаемых ишемических нарушений нарастало и достигало максимума у пациентов с постинфарктной аневризмой (86,5%). Характерным для всех групп явилось то, что в подавляющем большинстве случаев (94,1-97,8% всех выявленных ишемических изменений на ЭКГ покоя) ишемия локализовалась субэндокардиально.

После того, как мы выяснили структуру ишемического поражения миокарда в процессе постинфарктного ремоделирования ЛЖ, на наш взгляд, было интересным исследовать взаимоотношения между локальной ишемией и состоянием регионарного экстрамиокардиального коронарного русла, а также возможность его опосредованного влияния на степень механического ремоделирования ЛЖ.

На рисунке 4 приведена частота поражения коронарных артерий в группах относительно кровоснабжаемых ими областей ЛЖ: для артерий, питающих передне-боковую, задне-боковую и заднюю стенки, она находилась в пределах 44,5-5%, 24,4-28,9% и 23,5-26,6%, соответственно, и при межгрупповом сравнении достоверно не отличалась. Это позволяет предположить, что выраженность локальной ишемии миокарда в выделенных нами группах больных определяется не количеством пораженных коронарных артерий, а, вероятно, другими факторами.

С целью выявления возможных взаимосвязей процессов, происходящих в миокарде и коронарном русле



Рис. 4 Частота поражения коронарных артерий в группах относительно кровоснабжаемых ими областей левого желудочка

при постинфарктном ремоделировании ЛЖ, мы бы хотели обратить внимание на следующие моменты.

Выраженность совокупного стенотического процесса в ПМЖА и ее ДВ, кровоснабжающих передне-боковую стенку ЛЖ, у больных с постинфарктной аневризмой ЛЖ достигла $3,68 \pm 0,23$ баллов и оказалась максимальной ($p < 0,05$) по сравнению с другими анализируемыми группами (рис. 5). Это сопровождалось наибольшей частотой ишемии покоя (42,86%) и нарушений кинетики (80%) соответствующего миокардиального сегмента, который в данной группе к тому же характеризовался самым высоким показателем сократительной дисфункции - $1,94 \pm 0,09$ балла (в 20% случаев передне-боковая стенка ЛЖ была акинетичной) ($p < 0,05$) в сравнении с аналогичными по-

казателями в первых трех группах больных. При сравнении между собой других групп значимых различий всех этих параметров выявлено не было.

Таким образом, мы можем констатировать, что сократительная дисфункция и ишемические нарушения в передне-боковой стенке, кровоснабжаемой ПМЖА и ее ДВ, соответствуют степени выраженности окклюзионного поражения этих артерий и тесно сопряжены с прогрессированием дилатационного процесса.

Как же ведет себя задне-боковая стенка ЛЖ по мере увеличения размера его полости?

Наиболее существенное нарушение кровотока по артериям, питающим данную область, отмечалось у больных $\text{III}_{\text{КДР} > 5,5}$ группы, у которых суммарная выраженность стенотического процесса в ВТК и ЗБВ₁ ОА была оценена $2,5 \pm 0,23$ баллами ($p < 0,05$ при сравнении с аналогичным показателем $\text{II}_{5 < \text{КДР} \leq 5,5}$ и $\text{IV}_{\text{аневр. групп}}$) (рис. 6). Этому соответствовала максимальная частота ишемии покоя задне-боковой стенки в $\text{III}_{\text{КДР} > 5,5}$ группе (64,29%), практически в 1,7 раза ($p < 0,05$) превышавшая таковую в предшествующих группах. Необходимо отметить, что у пациентов с постинфарктной аневризмой ЛЖ количество случаев ишемии задне-боковой стенки существенно не уменьшалось, несмотря на снижение у них почти в 2 раза степени облитерации артерий, кровоснабжающих эту область миокарда ($p < 0,05$ при сравнении с $\text{I}_{\text{КДР} \leq 5}$ и $\text{III}_{\text{КДР} > 5,5}$ группами).

В свою очередь, изменения кинетики задне-боковой стенки несколько не соответствовали особенностям ее кровоснабжения в процессе постинфарктного ремоделирования: нарушения сегментарной сократимости усугублялись, по мере увеличения полости ЛЖ, достигая максимальной выраженности при раз-

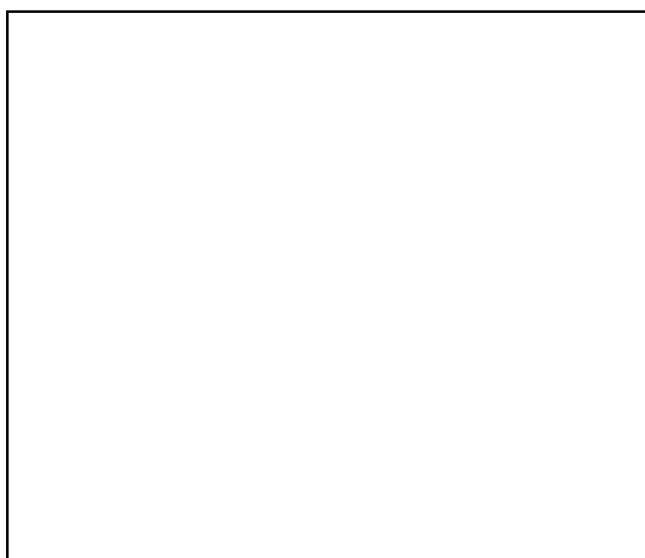


Рис. 5 Показатели, характеризующие межгрупповые соотношения локальных изменений в передне-боковой стенке миокарда левого желудочка



Рис. 6 Соотношение показателей, характеризующих межгрупповые локальные изменения в задне-боковой стенке миокарда левого желудочка

витии аневризмы (37,1%, $1,25 \pm 0,1$ балла) ($p < 0,05$) в сравнении с аналогичными параметрами $I_{\text{КДР} \leq 5}$ и $II_{5 < \text{КДР} \leq 5,5}$ групп.

Изложенная динамика параметров, характеризующих локальные изменения в задне-боковой стенке, свидетельствует о том, что, когда диастолический размер ЛЖ начинает превышать 5,5 см, и ишемическое воздействие на миокард на фоне наиболее выраженного окклюзионного поражения артерий, питающих данную область, достигает своего максимума, локальная дисфункция миокарда не усугубляется. По мере дальнейшего расширения полости ЛЖ (что мы наблюдаем на примере больных с постинфарктной аневризмой ЛЖ), контрактильность задне-боковой стенки начинает достоверно ухудшаться, а ишемия данной локализации встречается, практически, с той же частотой, что и в предыдущих группах, несмотря на существенное снижение у больных IV группы вклада сосудистого фактора в ишемизацию данной области.

Характеризуя особенности поведения задней стенки миокарда ЛЖ, хотелось бы отметить, что, по мере развития дилатационного процесса, происходит постепенное и прогрессирующее сужение просвета артерий, в бассейне которых находится данная область (рис. 7). Наибольшего своего значения ($2,4 \pm 0,22$ баллов) совокупный показатель, отражающий нарушение сосудистой проходимости, достигал у больных с постинфарктной аневризмой ЛЖ ($p < 0,05$ в сравнении с $I_{\text{КДР} \leq 5}$ и $II_{5 < \text{КДР} \leq 5,5}$ группами).

Однако частота ишемии задней стенки ЛЖ имела обратную динамику. Развитие аневризмы ЛЖ сопровождалось дефицитом кровоснабжения этой зоны миокарда всего у 2,9% (1) больных ($p < 0,05$ при сравнении с пациентами $I_{\text{КДР} \leq 5}$ и $II_{5 < \text{КДР} \leq 5,5}$ групп).

Локальные нарушения механической активности анализируемой области ЛЖ были наиболее выражены у больных $III_{\text{КДР} > 5,5}$ группы. При дальнейшем уве-

личении полости ЛЖ происходило улучшение сократительной способности задней стенки миокарда. Причем, более явное восстановление кинетики наблюдалось в базальном отделе данной зоны ($p < 0,05$ при сравнении с аналогичным показателем $III_{\text{КДР} > 5,5}$ группы), о чем наиболее наглядно свидетельствовал суммарный показатель механической активности, который составил $1,06 \pm 0,06$ баллов, что, практически, соответствовало нормальной сократительной функции миокарда (рис. 7б).

Таким образом, несмотря на нарастание степени стенозирования ЗБВ₂ ОА и ЗМЖА при межгрупповом сравнении, частота встречаемости ишемических нарушений задней стенки прогрессивно уменьшалась. Механическая дисфункция данной зоны достигает своего пика у пациентов с КДР ЛЖ более 5,5 см с дальнейшим существенным улучшением ее сократительной способности, по мере увеличения размера полости ЛЖ и развития аневризмы. Особенно выраженная нормализация локальной сократительной способности задней стенки проявлялась в ее базальном отделе.

Обсуждение

Развитие ИМ приводит к тому, что пораженные миокардиальные сегменты непрерывно механически взаимодействуют с сохранной сердечной тканью, приводя к перестройке кинетики всей стенки ЛЖ, то есть к его механическому ремоделированию. Это сопровождается ростом механической неоднородности и асинхронности в миокарде, требующим значительных энергетических затрат с использованием коронарного резерва. Чем больше выражены механическая неоднородность и асинхронизм движения миокарда, тем больше он потребляет кислорода. В свою очередь, нарушение кинетики стенки ЛЖ и появление асинергичных зон миокарда провоцирует процесс патологического ремоделирования с прогрессирую-

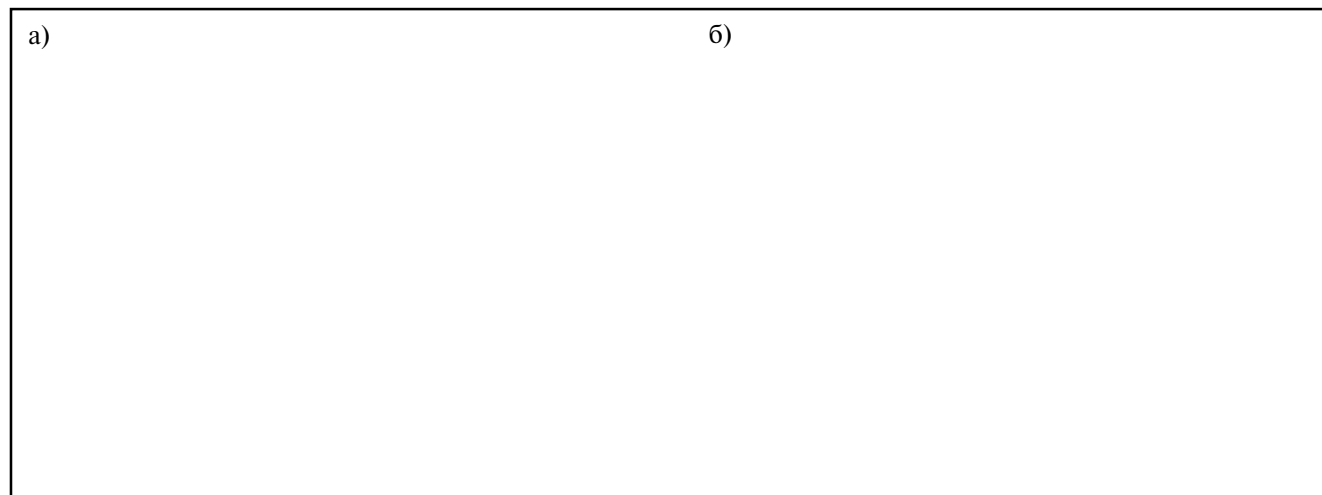


Рис. 7 Показатели характеризующие межгрупповые соотношения локальных изменений в задней стенке миокарда левого желудочка; а) — в апикальных отделах; б) — в базальных отделах.

щей дилатацией полости ЛЖ [8, 12, 17, 18]. Иными словами, еще больше активизируется другое звено постинфарктного ремоделирования ЛЖ. Однако скорость дилатации ЛЖ зависит от наличия и объема жизнеспособного миокарда, а также от степени выраженности гипертрофии кардиомиоцитов и интерстициальных фиброзных изменений [19, 20]. Патологическое ремоделирование ЛЖ усугубляет его дисфункцию, так как увеличение ventрикулярной полости ведет к росту напряжения стенки желудочка [21]. В результате на уровне соприкосновения разных звеньев патологического ремоделирования ЛЖ, взаимообуславливающих и отягощающих друг друга, замыкается порочный круг.

«Потеря» более или менее обширного участка сердечной мышцы после ИМ приводит к снижению сократимости и развитию дисфункции ЛЖ, которая со временем манифестирует симптомами СН [3]. Кроме инфарктированных сегментов, развитию СН способствует сократительная дисфункция удаленных от зоны инфаркта миокардиальных сегментов [22]. У 40% больных, перенесших ИМ, уже в первые дни отмечаются выраженные нарушения механической активности стенки ЛЖ с быстрым развитием клинической картины СН, но и остальные 60% пациентов, у которых не развилась ранняя дисфункция ЛЖ, не могут считать себя в «безопасности» [23].

В свою очередь, есть данные, что количество жизнеспособных сегментов миокарда не коррелирует с тяжестью стенокардии [24].

Подводя итоги сказанному выше, хотелось бы еще раз обозначить свою трактовку процесса функциональной адаптации миокарда в процессе постинфарктного ремоделирования ЛЖ.

По мере расширения полости ЛЖ, локальные ишемические повреждения и нарушения механической активности передне-боковой стенки миокарда полностью соответствуют степени стенозирования коронарных артерий, в бассейне которых находится данная область ЛЖ.

Когда КДР ЛЖ начинает превышать 5,5 см, ухудшение сократительной функции задне-боковой стенки миокарда не наблюдается, несмотря на максимальную выраженность стеноза регионарных артерий и максимальную частоту ишемии оцениваемой зоны.

Более того, при достижении крайней степени процесса ремоделирования, а именно, аневризматического расширения ЛЖ, одновременно с некоторым снижением частоты ишемизации задне-боковой стенки происходит усугубление локальных нарушений ее двигательной активности.

Наблюдаемые процессы, на наш взгляд, свидетельствуют о том, что при увеличении КДР ЛЖ более 5,5 см, задне-боковая стенка остается наиболее устойчивым, с точки зрения прогрессирования сократительной дисфункции миокарда, звеном, несмотря на имеющийся значительный миокардиальный стресс и вы-

сокую частоту ишемизации данной области за счет выраженного облитерирующего поражения коронарных артерий. Мы считаем, что такая способность задне-боковой стенки ЛЖ связана с тем, что она находится на более низком филогенетическом уровне. Более длительный эволюционный период ее развития, затрагивающий переход от трехкамерного сердца к четырехкамерному, согласно биологическому закону, обуславливает ее большую устойчивость к внешним воздействиям по сравнению, например, с межжелудочковой перегородкой.

Анатомическое расположение задне-боковой области определяет ее лучшую адаптацию к постоянно-му гидродинамическому «удару», возникающему во время систолы предсердий, поскольку поток крови в ЛЖ направляется большей створкой митрального клапана как раз на свободную задне-боковую стенку (рис. 8). Еще одним доказательством нашей правоты явились данные о том, что после реваскуляризации, в процессе нормализации кинетики стенки ЛЖ последними восстанавливаются боковые участки миокарда [25]. Эти результаты свидетельствуют о большей инертности (в последнюю очередь происходят нарушения и в последнюю очередь восстанавливаются) задне-бокового сегмента ЛЖ, что характерно для тканей, находящихся на более низком филогенетическом уровне.

На следующем этапе дилатационного процесса, который мы рассматриваем на примере больных с по-

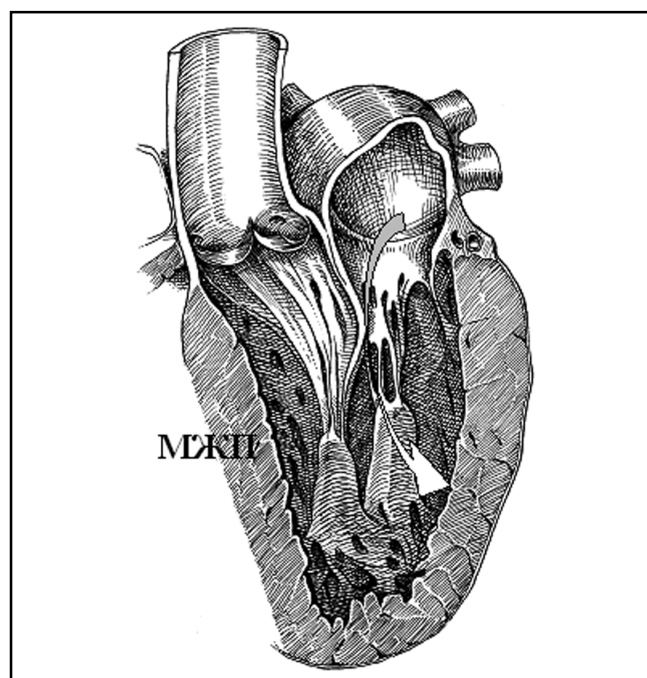


Рис. 8 Схематическое изображение взаимоотношений анатомических образований полости левого желудочка (стрелкой указано направление вектора основного гемодинамического потока)

стинфарктной аневризмой ЛЖ, несмотря на большую пластичность и способность к растяжению свободной задне-боковой стенки, наступает предел ее функциональной устойчивости, когда преодолевается порог, за которым происходит срыв локальной сократительной стабильности. При этом сохранение в данной группе больных достаточно высокой частоты ишемических нарушений рассматриваемой области на фоне значительного снижения окклюзионного поражения регионарных коронарных артерий, свидетельствует о выраженном влиянии дилатационного фактора, который опосредованно, через миокардиальный стресс и высокое внутрижелудочковое давление, определяет развитие подобных локальных нарушений. Возможно, преобладающий субэндокардиальный характер ишемии (в среднем, около 96% случаев) свидетельствует о важной роли высокого внутриполостного давления в ее происхождении.

С другой стороны, происходящее в данной группе больных, хоть и незначительное, снижение частоты ишемии задне-боковой стенки связано также с дилатационным фактором, который по своей сути имеет компенсаторный характер.

На этапах постинфарктного ремоделирования ЛЖ его задняя стенка реагирует на происходящее несколько другим образом. Несмотря на прогрессивное ухудшение проходимости коронарных артерий, питающих заднюю стенку ЛЖ, по мере увеличения его полости, частота встречаемости ишемии данной области миокарда имеет противоположную динами-

ку. При этом ее локальная сократительная дисфункция постепенно усугубляется. Но при развитии аневризматического расширения ЛЖ сегментарная механическая активность задней стенки миокарда практически нормализуется.

Заключение

Такие функциональные изменения мы связываем с тем, что в процесс расширения полости ЛЖ, которое мы рассматриваем на примере больных с постинфарктной аневризмой, вовлекается задне-боковая стенка. Как наиболее пластичная область ЛЖ, она первая реагирует на изменения, присущие аневризматическому процессу. При этом происходит снижение объемной нагрузки на заднюю стенку ЛЖ и перемещение ее на задне-боковую область миокарда, что обуславливает уменьшение регионарной субэндокардиальной ишемии и нормализацию сократительной функции задней стенки миокарда. Тем самым предопределяется ответственность этой зоны ЛЖ за обеспечение жизнеспособности организма в целом. В этой ситуации задняя стенка ЛЖ, особенно ее базальные отделы, вносят существенный вклад в инотропную деятельность сердца, поддерживая ударный объем на достаточном уровне.

Тем не менее, нарушение сократимости ЛЖ нельзя считать основополагающим моментом в снижении его насосной функции. Оно может быть рассмотрено только как один из факторов, наряду с изменениями геометрии и объемов ЛЖ, гипертрофией миокарда и изменением напряжения стенок [26].

Литература

1. Бляхман Ф.А., Честухин В.В., Шумаков В.И. Асинхронизм как модулятор сократимости миокарда и насосной функции левого желудочка // Из кн.: Очерки по физиологии. - Под ред. В.И.Шумакова. - М.: Медицина, 1998. - С.235.
2. Stamatelopoulos S.F., Sardakis N.S., Chatzis A.K. et al. Nonsurgical infarctectomy in acute experimental myocardial infarction // Artificial organs. - 1998. - V. 22. - P.993-97.
3. Агеев Ф.Е., Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения // Русский медицинский журнал. - 2000. - № 15-16. - С.622-26.
4. Gibbons K.C.A., Tybetg J.V., Beyar R. Effects of ischemia on left ventricular apex rotation // Circulation. - 1995. - V. 92. - P.3539-48.
5. Melillo G., Lima J.A.C., Judd R.M. et al. Intrinsic myocyte dysfunction and tyrosine kinase activation underlie impaired wall thickening of adjacent regions during postinfarction left ventricular remodeling // Circulation. - 1996. - V. 93. - P.1447-58.
6. Кушаковский М.С. Хроническая застойная сердечная недостаточность, идиопатические кардиомиопатии. - Санкт-Петербург: Фолиант, 1997. - 318 с.
7. Brown T.A. Hibernating myocardium // Am. J. Crit. Care. - 2001. - V. 10. - P.84-91.
8. Беленков Ю.Н. Дисфункция левого желудочка у больных ИБС: современные методы диагностики, медикаментозной и немедикаментозной коррекции // Русский медицинский журнал. - 2000. - № 17. - С.685-93.
9. Baer F.M., Voth E., Schneider C.A. et al. Assessment of viable myocardium by dobutamine transesophageal echocardiography and comparison with fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography // J. Am. Coll. Cardiol. - 1994. - V. 24. - P.343-53.
10. Perrone-Filardi P., Pace L., Prastros M. et al. Dobutamine echocardiography predicts improvement of hypoperfused dysfunctional myocardium after revascularization in patients with coronary artery disease // Circulation. - 1995. - V. 91. - P.2556-65.
11. Берштейн Л.Л., Гришкин Ю.Н. Жизнеспособный миокард при хроническом нарушении регионарной сократимости левого желудочка у больных ИБС // Российский кардиологический журнал. - 1998. - № 3. - С.3-9.
12. Крыжановский В.А. Диагностика и лечение сердечной недостаточности. - М.: Знание, 1998. - 182 с.
13. Флоря В.Г. Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической недостаточности кровообращения // Кардиология. - 1997. - № 5. - С.63-67.
14. Kramer C.M., Rogers W.J., Theobald T.M. et al. Remote noninfarcted region dysfunction soon after first anterior

- myocardial infarction. A magnetic resonance tagging study // *Circulation*. — 1996. — V. 94. — P.660-66.
15. Гасилин В.С., Сидоренко Б.А. Стенокардия. — М.: Медицина, 1987. — С.128.
16. Гланц С. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
17. Giannuzzi P., Temporelli P.L., Bosimini E. et al. Heterogeneity of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: results of the Echo Substudy // *Am. Heart. J.* — 2001. — V. 141. — P.131-38.
18. Lamas G.A., Pfeffer M.A. Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: Clinical course and beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition // *Am. Heart J.* — 1991. — V. 121. — P.1194-202.
19. Jatene A.D. Left ventricular aneurysmectomy. Resection or reconstruction // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1985. — V. 89. — P.321-31.
20. Lai T., Fallon J.T., Liu J. et al. Reversibility and pathohistological basis of left ventricular remodeling in hibernating myocardium // *Cardiovasc. Pathol.* — 2000. — V. 9. — P.323-35.
21. Litwin S.E., Katz S.E., Morgan J.P., Douglas P.S. Serial echocardiographic assessment of left ventricular geometry and function after large myocardial infarction in the rat // *Circulation*. — 1994. — V. 89. — P.345-54.
22. Athanasuleas C.L., Stanley A.W., Buckberg G.D. et al. Surgical anterior ventricular endocardial restoration (SAVER) in the dilated remodeled ventricle after anterior myocardial infarction. RESTORE group. Reconstructive Endoventricular Surgery, returning Torsion Original Radius Elliptical Shape to the LV // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2001. — V. 37. — P.1199-1209.
23. Kobel L., Torp P., Carlsen J.E. et al. A clinical trial of the angio-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — V. 333. — P.1670-76.
24. Ragosta M., Beller G.A., Watson D.D. et al. Quantitative planar rest redistribution thallium 201 imaging in detection of myocardial viability and prediction of improvement in left ventricular function after coronary bypass surgery in with severely depressed left ventricular function // *Circulation*. — 1993. — V. 87. — P.1630-41.
25. Шумаков В.И., Остроумов Е.Н., Гуреев С.И. и др. Восстановление функции жизнеспособного миокарда в течение 1-го года после его реваскуляризации у больных с ишемической кардиомиопатией // *Кардиология*. — 1999. — № 2. — С.21-26.
26. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Орлова Я.А. и др. Магнитно-резонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью // *Кардиология*. — 1996. — № 4. — С.15-22.

Abstract

ECG and echocardiography data of 152 coronary patients have shown posterolateral wall, as the most adaptable to hemodynamical stress and most compliant, to be the first involved in the process of post-MI dilation of the LV cavity in cases of ventricle aneurysm. Subsequently volume load on the posterior wall decreases thus alleviating regional subendocardial ischemia and improving contractility, assuring the participation of this LV area in global hemodynamics. In such cases LV posterior wall and particularly its basal areas contribute significantly to inotropic function maintaining sufficient stroke volume.

Keywords: left ventricle remodeling, Coronary Heart Disease, post-MI changes, left ventricle dysfunction, left ventricle dilation.

Поступила 25/02-2002

* * *

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОЦЕНКА ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Болдуева С.А., Жук В.С., Леонова И.А., Бурак Т.Я., Самохвалова М.В., Шабров А.В.

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней №1

Резюме

С целью оценки влияния локализации и глубины инфаркта миокарда (ИМ), пола и возраста пациентов, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний, а также проводимой терапии на вариабельность сердечного ритма (ВСР) было исследовано 200 пациентов ИБС, перенесших ИМ. ВСР определялась на 10 – 14 сутки ИМ по 5-минутным записям ЭКГ. У женщин был длиннее интервал RR, преобладали CV, dRR, NN50 и RMSSD, прослеживалась тенденция к увеличению TP и SD. LF/HF, ИИ и ИВР были выше у мужчин. Таким образом, женщины имели более высокий парасимпатический тонус. Возраст не оказывал влияния на ВСР, очевидно, в связи с тем, что подавляющее число больных находилось в одной возрастной группе (52–62 года). При нижне-задних ИМ в сравнении с передними снижались %LF и нарастали %HF, %VLF, что отражает более высокий тонус вагуса при нижних ИМ. У больных с Q-ИМ выявлено уменьшение SD и TP. При сопутствующей гипертонической болезни увеличивался вклад %VLF, что свидетельствовало о переходе регуляции на более низкий гуморально-метаболический уровень. Сопутствующий сахарный диабет уменьшал NN50, LF/HF, ВПР, ИВР и ИИ, отражая наличие признаков кардиальной нейропатии. При нарастании сердечной недостаточности ухудшались показатели ВСР и отчетливо снижались %HF и HFnu, что указывает на преимущественное угнетение парасимпатических влияний. Ранняя постинфарктная стенокардия увеличивала LFnu и %LF, в то же время достоверно снижались %VLF, что вероятно, связано со значительным напряжением симпатического отдела. Бета-блокаторы удлинляли RR, увеличивали RMSSD, NN50 и %HF, что свидетельствовало о приросте вагусных влияний под действием бета-блокаторов. Ингибиторы АПФ укорачивали RR при увеличении HFnu и снижении %VLF, что отражало активацию парасимпатического отдела вегетативной нервной системы с одновременным уменьшением гуморально-метаболических влияний. Не было различий показателей ВСР при наличии или отсутствии в анамнезе постинфарктного кардиосклероза и у получавших и не получавших нитраты и аспирин.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, инфаркт миокарда, осложнения; терапия.

Значительная распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) и первое место в структуре кардиальной летальности требуют поиска надежных способов прогнозирования течения ИБС. В качестве одного из важных прогностических факторов, особенно для больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), в настоящее время рассматривается состояние вегетативной регуляции сердца [1,2]. Установлено, что повышение симпатических влияний на сердце может играть роль триггера в возникновении фатальных нарушений ритма, тогда как парасимпатическая активность оказывает протективное действие [1,2]. Интерес к этой проблеме в последние годы обусловлен разработкой неинвазивного способа анализа ритма сердца, позволяющего оценить влияние вегетативной нервной системы на синусовый узел – метода вариабельности сердечного ритма (ВСР). Было показано, что ИМ вносит определенные изменения в регулирующие механизмы сердечной деятельности, что находит отражение в показателях ВСР и может быть изучено с помощью математических моделей [1-4]. Общеизвестным является факт независимой прогностической ценности ВСР у данной категории больных в отношении внезапной аритмической смерти и общей сердечной смертности [1-4]. Вместе с тем, име-

ются неоднозначные данные о влиянии на ВСР особенностей течения и варианта ИМ, сопутствующей патологии.

Целью настоящего исследования явился анализ влияния на вегетативную регуляцию ритма сердца особенностей инфаркта миокарда.

Материал и методы

В исследование включено 200 пациентов (142 мужчины и 58 женщин), перенесших острый ИМ. Обследование больных проводилось на базе 2 кардиологического отделения городской многопрофильной больницы №2. Непременным условием включения в исследование было наличие синусового ритма. Основные характеристики пациентов приведены в таблице 1. Средний возраст больных составил $57 \pm 8,7$ лет. Инфаркт передней локализации был диагностирован у 58% больных, нижне-задней локализации – у 42%. Q-ИМ выявлялся в 49% случаев, не-Q-ИМ – в 51%. У 51% пациентов ИМ сопровождалась гипертонической болезнью (ГБ) I-II ст, 11% – имели инсулиннезависимый сахарный диабет (СД) без признаков ангиопатии. Хроническая аневризма левого желудочка наблюдалась у 17% больных, сердечная недостаточность (СН) I-II ф.к. по NYHA – у 47%, III-IV ф.к. – у

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда; СН по NYHA — недостаточность кровообращения по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца; ГБ — гипертоническая болезнь, СД — сахарный диабет, И-АПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

8%. В 12% случаев в ранние сроки ИМ сохранялись ангинозные боли и диагностировалась ранняя постинфарктная стенокардия (РПС). У 35% пациентов в анамнезе имел место перенесенный ИМ. У 71 больного наблюдались желудочковые нарушения ритма, из них 1-2 класса по классификации Lown у 26 чел., 3-4 класса — у 36 чел.; пароксизмы устойчивой желудочковой тахикардии и эпизоды фибрилляции желудочков — встречались 19 чел. Нитраты назначались 89% больных, аспирин — 81%, бета-блокаторы — 88%, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (И-АПФ) — 77% пациентов. Курили более 10 сигарет в сутки 42% пациентов. Всем больным проводилось общеклиническое и ЭХО-КГ исследования, суточное мониторирование ЭКГ. ВСП определяли на 10 — 14 день ОИМ на кардионализаторе «Кардис 310» фирмы «Геолитик Электроникс» (Москва) с программным обеспечением «Ритмон 1М» фирмы «Биосигнал» (С-Петербург). Вариабельность ритма сердца определялась по 5-минутным записям ЭКГ в горизонтальном положении больного после 10 — 15 минутного отдыха в одно и тоже время суток, не менее, чем через два часа после еды и оценивалась согласно международным стандартам [3]. Изучались показатели во временной и частотной областях; для того, чтобы иметь возможность сравнивать значения спектральных компонентов при различной общей мощности кроме реко-

мендуемых показателей использовалось их процентное выражение к общей мощности (%VLF, %LF, %HF), а также индексы Баевского [5].

Для статистической обработки информации использовался пакет программ SPSS 10.0. С учетом асимметричного распределения некоторых показателей выполнялась логарифмическая трансформация. Полученные данные соответствовали нормальному распределению. Перед сравнением выборки подвергались цензурированию с целью исключения влияния не учитываемых факторов. Для сравнения средних выполнялись двусторонний t-тест Стьюдента и U-тест Вилкоксона-Манна-Уитни; достоверными считали различия при вероятности ошибочного прогноза 5% ($p < 0,05$). Данные временного анализа и их производные представлены как $M \pm SD$ (среднее $\pm$ стандартное отклонение), спектральные показатели как $M \pm m$ (среднее $\pm$ стандартная ошибка).

Результаты и обсуждение

Для определения влияния возраста на ВСП все пациенты были разделены на две группы: моложе и старше 57 лет. В нашем исследовании не было выявлено достоверных различий в показателях ВСП между этими группами, однако, наблюдалась тенденция к уменьшению ВСП в более старшем возрасте. Как известно из данных литературы, у пожилых больных ВСП ниже, чем у молодых [4]. Полученные нами результаты можно объяснить весьма плотным распределением больных в узком возрастном диапазоне: 84% больных имели возраст от 52 до 62 лет.

При сравнении ритмограмм по полу (табл.2.) выявлено, что женщины имели меньшую частоту сердечных сокращений (ЧСС), чем мужчины ($RR = 916,79 \pm 125,13$ и $894,08 \pm 150,18$ мс соответственно; $p < 0,05$). Как следует из табл. 2, у женщин наблюдалось преобладание CV, dRR, NN50 и RMSSD ($p < 0,05$), что также отражает более сильные вагусные влияния. Коэффициент LF/HF был выше у мужчин практически в два раза. Кроме того, прослеживалась тенденция к увеличению у женщин показателей TP ($703,21 \pm 171,01$ и $572,08 \pm 103,9$ мс² соответственно; $p < 0,08$), а также SD ($28,67 \pm 31,14$ и $25,5 \pm 10,03$ соответственно; $p < 0,092$). Таким образом, у женщин обнаружен достоверно более высокий парасимпатический тонус, в то время как показатели ВСП у мужчин отражали стремление к гиперсимпатикотонии, что соответствует данным литературы [6]. Полученные данные, возможно, в какой-то степени объясняют более высокую летальность после ИМ у мужчин.

При сравнении ВСП у пациентов с передней и ниже-задней локализацией ИМ (табл. 2) наиболее информативными оказались спектральные показатели ВСП, выраженные в процентах от TP. Так, при любой локализации ИМ в структуре спектра преобладал %VLF с наименьшим вкладом %HF. При ниже-задних ИМ в сравнении с передними отмечались более низкие зна-

Таблица 2

Показатели вариабельности сердечного ритма в зависимости от пола и локализации инфаркта миокарда

Примечание: * — различия показателей между соответствующими группами достоверны при $p < 0,05$; ИМ — инфаркт миокарда.

чения %LF ($21,56 \pm 2,4$ и $29,93 \pm 2,33\%$; $p < 0,05$) и более высокие %HF ($16,75 \pm 1,95$ и $11,5 \pm 1,42\%$; $p < 0,05$), что свидетельствует о меньшем угнетении вагусной активности при этой форме ИМ. Значение %VLF, преобладающее при ниже-задних ИМ ($55,85 \pm 3,05\%$ против $48,81 \pm 3,81$; $p < 0,05$), отражало более выраженные гуморальные влияния на ритм сердца. Различий TP и SD не выявлено. Данные литературы о влиянии локализации ИМ на ВСР весьма противоречивы. Наши результаты согласуются с работой Pitzalis M. et al. [7], сообщившими, что при передних ИМ значение RMSSD и SD меньше, чем при нижних, что соответствует более высокому парасимпатическому влиянию при нижних ИМ и лучшему прогнозу.

При сравнении ВСР при Q- и не-Q-ИМ выявлены меньшие значения SD и TP (абсолютное и логарифмированное) у больных с Q-ИМ ($25,18 \pm 10,91$ против $32,04 \pm 22,27$ мс²; $p < 0,05$ и $3,41 \pm 0,27$ и $4,05 \pm 0,2$ мс²; $p < 0,05$). Достоверных различий других показателей ВСР не получено. Наши данные соответствуют результатам Malik M. [4]. Вместе с тем, имеются сообщения о худшем прогнозе после перенесенного не-Q-ИМ [8], однако, по мнению авторов, в подавляющем большинстве случаев это связано с повторными некрозами в той же области, а не с жизнеопасными аритмическими событиями.

При наличии у наших пациентов сопутствующей ГБ (табл. 3) выявлялось достоверное уменьшение CV ($0,85 \pm 0,53$ и $2,73 \pm 0,28$ соответственно; $p < 0,05$) и существенное увеличение вклада %VLF ($80,68 \pm 8,05$ и $49,99 \pm 4,3\%$; $p < 0,05$) при одновременном уменьшении

процентного вклада других спектральных компонент, что свидетельствовало о снижении вегетативных влияний и переходе регуляции ритма сердца на более низкий гуморально-метаболический уровень. Нам не встретились литературные публикации об изменениях ВСР у больных перенесших ИМ при наличии и отсутствии ГБ. Миронов В.А. et al. [9], изучавшие ВСР у больных ГБ без ИМ, так же приводят данные о снижении парасимпатических и усилении роли гуморально-метаболических воздействий по мере нарастания тяжести ГБ, вместе с тем, авторы указывают на одновременное уменьшение симпатических влияний. Возможно, отсутствие снижения симпатического тонуса у наших больных объясняется наличием ИМ.

При сопутствующем СД (табл. 3) значительно уменьшалась величина NN50 ($1,02 \pm 1,67$ и $8,63 \pm 5,25$; $p < 0,001$) и прослеживалась тенденция к снижению RMSSD ($9,2 \pm 3,39$ и $15,35 \pm 3,53$ мс; $p < 0,09$), что, по-видимому, обусловлено снижением вагусного контроля; достоверных различий в спектральных показателях не выявлено, но уменьшение коэффициента LF/HF ($0,99 \pm 0,29$ против $3,6 \pm 0,57$ при $p < 0,05$) все же указывает на снижение и симпатических влияний. Обращает на себя внимание, что наиболее отчетливые различия у больных с СД и без него обнаруживались по значениям индексов Баевского: ВПР, ИВР, ИН; их практически двукратное ($p < 0,001$) преобладание у пациентов с СД в полной мере отражает наличие вегетативной дисфункции.

Таблица 3

Показатели вариабельности сердечного ритма в зависимости от наличия гипертонической болезни и сахарного диабета

Примечание: * — различия показателей между соответствующими группами достоверны при $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; # — $p < 0,001$; (-) — отсутствие признака; (+) — наличие признака; ГБ — гипертоническая болезнь; СД — сахарный диабет.

тативного дисбаланса с признаками кардиальной нейропатии у больных СД. Многие исследователи также пришли к выводу, что диабетическая нейропатия обусловлена повреждением, как симпатического, так и парасимпатического звена регуляции даже у пациентов на ранних стадиях СД [2,4,10]. Шитова Н.С. и соавт. [10] сообщают о прямой корреляционной связи между уменьшением показателей ВСР и длительностью диабета и отсутствии различий между здоровыми и больными СД давностью до 10 лет.

Ранняя постинфарктная стенокардия вызывала у обследованных больных (табл. 4) увеличение нормализованной величины LF и %LF практически в 1,5 раза в сравнении с больными без ангинозных болей ($88,05 \pm 5,36$ против $61,25 \pm 4,81$ пп и $35,2 \pm 2,99$ против $19,1 \pm 3,97\%$ соответственно; $p < 0,05$). В то же время достоверно снижалась величина %VLF ($48,88 \pm 5,59$ и $60,09 \pm 5,68\%$; $p < 0,05$), что, вероятно, связано со значительным напряжением симпатического отдела вегетативной нервной системы. Однако Cerati D. и соавт. сообщали о значительном уменьшении всех частотных показателей ВСР при наличии ишемии после перенесенного ИМ [11].

Для оценки различий ВСР, появляющихся по мере нарастания СН, все больные были разделены на две группы: с СН I–II ф.к. и III–IV ф.к. Данные представлены в табл. 4. При более тяжелой СН выявлено

Таблица 4

Показатели вариабельности сердечного ритма в зависимости от наличия сердечной недостаточности и ранней постинфарктной стенокардии

достоверное снижение HF, выраженной в абсолютных значениях ($115,08 \pm 18,88$ против $65,6 \pm 44,75$ мс; $p < 0,05$), нормализованных единицах ($23,77 \pm 3,97$ против $33,58 \pm 2,45$ пп; $p < 0,01$) и доле от TP ($4,54 \pm 1,32$ против $15,79 \pm 1,6\%$; $p < 0,001$), тогда как показатели симпатического тонуса достоверно не различались между группами. Это свидетельствует о том, что по мере нарастания СН происходит преимущественное угнетение парасимпатических влияний на сердце. Данную мысль подтверждает и снижение показателей NN50 ($6,26 \pm 2,79$ против $30,78 \pm 9,23$ мс; $p < 0,001$) и dRR ($166,49 \pm 69,2$ против $193,2 \pm 132,38$ мс; $p < 0,05$) у больных с СН III–IV класса. Полученные результаты представляются несколько неожиданными, т.к., безусловно, более привычна точка зрения о ведущем значении в развитии сердечной недостаточности повышенной симпатической активности. Подтверждение своим данным мы нашли в работе Nolan. J. et al [12], обследовавших большую группу больных с сердечной недостаточностью и сделавших заключение о первоочередной роли падения вагусных влияний при уменьшении фракции выброса.

У больных с сопутствующей хронической аневризмой левого желудочка в сравнении с группой пациентов без аневризмы выявлено значимое уменьшение dRR ($165,04 \pm 84,28$ против $199,2 \pm 94,52$ мс; $p < 0,05$), а также снижение %HF ($12,37 \pm 3,81$ против $24,21 \pm 1,29\%$; $p < 0,001$). Выявленные изменения указывают на снижение вагусных влияний на ритм сердца, что вероятно связано не столько с самой аневризмой, сколько с обусловленной ею сердечной недостаточностью, которая в нашем исследовании, как было показано выше, существенно изменяла вегетативный баланс.

При сравнении показателей ВСР у больных с наличием или отсутствием в анамнезе постинфарктного кардиосклероза не было найдено никаких достоверных различий. Вместе с тем, известно, что перенесенные ранее ИМ ухудшают прогноз ИБС.

У пациентов, принимавших бета-блокаторы (табл. 5), выявлено достоверное увеличение интервала RR ($986,92 \pm 162,14$ против $890,05 \pm 101,32$ мс; $p < 0,05$), значимое преобладание RMSSD ($15,35 \pm 3,53$ и $9,75 \pm 1,88$ мс; $p < 0,01$) и практически трехкратное повышение NN50 ($9,31 \pm 28,26$ и $3,89 \pm 7,94$ мс; $p < 0,001$). Из частотных показателей отмечалось увеличение %HF ($16,38 \pm 3,11$ и $10,96 \pm 1,55\%$; $p < 0,01$). Различия по значениям LF (нормализованных и долевого) не достигали порога достоверности. Полученные данные свидетельствуют, что бета-блокаторы улучшают ВСР в основном за счет прироста вагусных модуляций. Аналогичные результаты получены Keely E.C. и соавт. [13].

Менее изучено влияние на вегетативный баланс ИАПФ, однако, ряд авторов сообщают об улучшении ВСР на фоне применения препаратов этой группы [14,15]. В подавляющем большинстве случаев наши пациенты получали эналаприл. В группе, лечившихся ИАПФ (табл. 5), было выявлено укорочение интер-

Примечание: * – различия показателей между соответствующими группами достоверны при $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; # – $p < 0,001$; (-) – отсутствие признака; (+) – наличие признака; СН – сердечная недостаточность; РПС – ранняя постинфарктная стенокардия.

вала RR ($875,36 \pm 163,05$ против $926,83 \pm 106,07$ мс; $p < 0,05$), но несмотря на это нормализованная величина HF в 1,7 раза превышала значение данной контрольной группы ($45,13 \pm 15,83$ и $26,96 \pm 4,04$ nu; $p < 0,01$). Изменения LF не были столь отчетливы, но прослеживалась тенденция к увеличению %LF ($22,93 \pm 4,57$ против $19,59 \pm 3,87\%$; $p < 0,1$) и Aто ($67,57 \pm 19,09$ против $61,17 \pm 13,53$ мс; $p < 0,32$). Значение %VLF было достоверно ниже у пациентов получавших препарат ($56,36 \pm 8,56$ против $74,83 \pm 4,85\%$; $p < 0,05$). Указанные изменения свидетельствуют, что под действием И-АПФ происходит активация парасимпатического отдела вегетативной нервной системы с одновременным уменьшением гуморально-метаболических влияний. Binkley P.F. et al. [15], Черненко Е.А. et al. [16] также сообщали о повышении вагусных воздействий после назначения данных лекарств, однако объяснения этому феномену авторы не нашли.

При сравнении ВСР у больных, получавших и не получавших нитраты, а также аспирин оказалось, что принципиальной разницы в величине общих, временных и спектральных показателей не наблюдалось. Что касается нитратов, данный факт не удивителен, поскольку доказано, что они не оказывают существенного влияния на прогноз ИБС. Аспирин, как известно, благоприятно сказывается на течении постинфарктного периода, но его положительное действие объясняется, прежде всего, дезагрегантными свойствами.

Выводы

Таким образом, как показали результаты нашего исследования, у женщин перенесших ИМ, имеет место более выраженная вагусная активность и показатели ВСР лучше, чем у мужчин, что, по-видимому, оказывает влияние на прогноз заболевания.

При задне-нижних инфарктах наблюдается менее существенная гиперсимпатикотония, что, по всей видимости, обуславливает более благоприятное течение постинфарктного периода. Вместе с тем, глубина инфаркта существенно не изменяла имеющийся вегетативный дисбаланс, т.е. прогноз при не-Q- ИМ представляется достаточно серьезным.

Сопутствующая ГБ вызывала уменьшение симпатической и парасимпатической составляющей вегетативной регуляции, при этом отмечалось усиление гуморально-метаболических влияний, что, на наш взгляд, сказывается на прогнозе при ИМ, а с учетом выявленных механизмов действия И-АПФ, делает последние препаратами выбора в лечении данных больных.

При сопутствующем нетяжелом СД обнаруживались признаки умеренной кардиальной нейропатии, наилучшим образом описываемые с помощью ин-

Таблица 5

Показатели вариабельности сердечного ритма в зависимости от лечения

Примечание: * – различия показателей между соответствующими группами достоверны при $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; # – $p < 0,001$; (-) – отсутствие признака; (+) – наличие признака.

дексов Баевского, что подтверждает имеющееся мнение об ухудшении прогноза ИБС при наличии сахарного диабета и требует его строгой коррекции на самых ранних этапах.

Наличие ранней постинфарктной стенокардии сопровождается значительным напряжением регуляторных систем с выраженным преобладанием симпатикотонии, что необходимо учитывать при выборе тактики лечения данных пациентов.

Сердечная недостаточность приводила к существенному ухудшению ВСР и отчетливому снижению парасимпатической активности, что, безусловно, должно ухудшать прогноз заболевания и требует применения у данной категории больных, как И-АПФ, так и бета-блокаторов. Тем более, что эти препараты, как было показано в настоящем исследовании, улучшают вегетативный баланс не только за счет снижения симпатических влияний, но и благодаря активации парасимпатического звена вегетативной нервной системы.

На наш взгляд, полученная информация о взаимосвязи ВСР с особенностями течения раннего постинфарктного периода позволяет глубже понять развивающиеся в это время патологические процессы и должна способствовать более адекватной патогенетической терапии данных больных.

Литература

1. Lombardi F. Chaos heart rate variability and arrhythmic mortality // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P.8-10.
2. Task Force of the European Society of Cardiology and the

North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use // Circulation – 1996. – Vol.93. – P.1043-1065.

3. Явелов И.С., Травина Е.Е., Грацианский Н.А. Изменения вариабельности ритма сердца, оцененной за короткое время в стандартных условиях у больных, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология — 1999. - № 5. — с.4-11.
4. Malik M. Heart rate variability // Curr. Opin. cardiol. — 1998. — Vol.13. — P.36-44.
5. Баевский Р.М., Никулина Г.А. Холтеровское мониторирование в космической медицине: анализ вариабельности сердечного ритма // Вестник Аритмологии — 2000. - №16. — с.6-16.
6. Ramaekers D., Ector H., Aubert A. E., Rubens A., Van de Werf F. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective? // Europ. Heart J. — 1998. — Vol.19/9. — P.1334-1341.
7. Pitzalis M., Mastropasqua F., Massari F., Passantino A., et al. Different trend of heart rate variability in patients with anterior and posterior acute myocardial infarction // Pacing. Clin. Cardiology — 1998. — Vol.21/6. — P.1230-1238.
8. Shwartz R.J. The neural control of heart rate and risk stratification after myocardial infarction // Eur. Heart J. 1999. — Vol.1(Suppl.H). — P.33-43.
9. Миронов В.А., Миронова Т.Ф., Саночкин А.В., Миронов М.В. Вариабельность сердечного ритма при гипертонической болезни // Вестник Аритмологии — 1999. - №13. — с.41-47.
10. Шитова Н.С., Озеров В.Г., Савельева О.Ю., Глейх И.В. Оценка вегетативной регуляции сердца у больных вторым типом сахарного диабета // Вестник аритмологии — 2000. - №17. — с.80.
11. Cerati D., Nador F., Maestry R., Mantica M., Binda A. et al. Influens of residual ischemia on heart rate variability after myocardial infarction // Eur. Heart J. — 1997. — Vol.18. — P.78-83.
12. Nolan J., Flapan A.D., Capewell S. Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function // Br. Heart. J. — 1992. — Vol.67/6. — P.482-485.
13. Keely E.C., Page R.L., Lange R.A., Willard J.E., Landau C., Hillis L.D. Influence of metoprolol on heart rate variability in survivors of remote myocardial infarction // Am. J. Cardiol. — 1996. — Vol.77. — P.557-60.
14. Binkley P.F., Haas G.J., Starling R.C., Nunziata E., Hatton P.A., Leier C.V., Cody J.R. Sustained augmentation of parasympathetic tone with angiotensin converting enzyme inhibitor in patients with congestive heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. — 1993. — Vol.21. — P.655-661.
15. Черненкова Е.А., Черненко Р.А., Жуков Г.В., Бондарчук Н.А. Анализ вариабельности сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью // Вестник аритмологии — 2000. - №17. — с. 78.

Abstract

200 coronary patients after a myocardial infarction were studied in order to examine the influence myocardial infarction (MI) localization and depth, as well as sex and age, complications, concomitant conditions and treatment may have on heart rate variability (HRV). HRV was evaluated on the 10-14th day of myocardial infarction with a 5-minutes ECG record. Women demonstrated longer RR intervals, predominant CV, dRR, NN50 and RMSSD, tended to have higher TP and SD, LF/HF, IN and IRV were greater than in men. Thus women had higher parasympathetic tone. Age showed no influence on HRV, most likely because almost all patients were within the same age group (52-62 years). In inferior-posterior MIs as compared to anterior %LF was decreased and %HF, %VLF were higher, reflecting greater vagal tone in inferior MIs. In Q-MIs decreased SD and TP were observed. Concomitant hypertension increased the impact of %VLF, implying switch of regulation to a lower humoral-metabolic level. Concomitant diabetes mellitus decreased NN50, LF/HF, VPR, IRV and IN, reflecting cardiac neuropathy. Exacerbation of heart failure demonstrated worsened HRV and markedly decreased %HF and HFnu, implying parasympathetic influences being most depressed. Early postinfarctional angina was associated with greater LFnua and %LF, also reliably decreasing %VLF which is most likely due to significant stress of the sympathetic branch. b-Blockers increased RR, increasing RMSSD, NN50 and %HF, demonstrating vagal influence under their action. ACE inhibitors shortened RR increasing HFnu and decreasing %VLF implying activation of the parasympathetic branch of the nervous system with simultaneously decreased humoral and metabolic influences. There were no differences in HRV depending on previous MIs and treatment with aspirin or nitrates.

Keywords: heart rate variability, myocardial infarction, complications; treatment.

Поступила 20/05-2002

* * *

ПАТОГЕНЕЗ ИШЕМИИ МИОКАРДА ПРИ ХОЛОДОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Сенаторов Ю.Н.

Тюменский кардиологический центр - филиал Томского НИИ кардиологии СО РАМН

Резюме

Биологически целесообразная структурная реорганизация клеточной мембраны (на модели эритроцита) при холодной пробе, обеспечивающая ее стабилизацию, у больных ИБС имеет патологическую окраску, так как происходит на уже модифицированную в процессе атерогенеза мембрану. Глубокие изменения в организации липидного бислоя сопровождаются сдвигами в показателях внутрисердечной гемодинамики, характеризующимися гиперфункцией миокарда, с одной стороны, и диастолической дисфункцией сердца с ограничением его перфузии, с другой. Эти разнонаправленные по своей физиологической сущности изменения могут лежать в основе развития ишемии миокарда при стрессорном (холодовом) воздействии у больных ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, клеточная мембрана, внутрисердечная гемодинамика, ишемия миокарда.

Патогенез коронарной недостаточности у больных ИБС представляется значительно сложнее, нежели простое препятствие кровотоку по венечным артериям, вызванное их атеросклеротическим сужением, и включает, в той или иной степени выраженности, функциональный или динамический компонент [15]. Последний также складывается из многих факторов, изучение которых имеет не только теоретическое, но и большое практическое значение, так как именно функциональный компонент коронарной недостаточности во всем его многообразии является, по-видимому, единственным объектом воздействия консервативной терапии.

Целью настоящей работы явилось исследование некоторых механизмов развития ишемии миокарда на модели холодовой стенокардии.

Материалы и методы

Холодовая проба (ХП), заключающаяся в охлаждении кисти левой руки в воде с температурой 0°C в течение трех минут, проведена 25 практически здоровым мужчинам (средний возраст – 46,1±1,2 года) и 66 больным ИБС со стенокардией напряжения I-IV функциональных классов мужского пола (средний возраст – 53,1±1,1 года). В зависимости от результатов пробы, пациенты были разделены на две группы: I – 56 человек с отрицательными результатами и II – 10 человек (15,1%) с положительными результатами теста, характеризовавшимся развитием приступа стенокардии и депрессией сегмента ST на электрокардиограмме. Перед началом ХП и непосредственно перед ее окончанием из кубитальной вены правой руки брали кровь для биохимического исследования. Анализировали уровень промежуточных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме крови: диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) [10]. В эритроцитарной мембране ис-

следовали содержание основных фракций фосфолипидов: фосфатидилэтаноламина (ФЭА), фосфатидилхолина (ФХ), фосфатидилсерина (ФС), сфингомиелина (СФМ), лизолецитина (ЛЛ), а также свободного холестерина (ХМм) [12] и кальция. Рассчитывалось отношение ХСм к сумме фосфолипидов (ХС/ФЛ). Кроме того, оценивались показатели поли- и апекс-кардиографии [5, 6]: механический коэффициент (МК), внутрисистолический показатель (ВСП), индекс напряжения миокарда (ИНМ), время изгнания минутного объема (ВИМО), начальная скорость повышения внутрижелудочкового давления (Vi). Длительность фаз изометрического расслабления (ФИР), быстрого наполнения (ФБН), систолы предсердий (СП), рассчитывались в процентах от продолжительности диастолы; исследовалась доля диастолы в сердечном сокращении (Д). На основании данных апекс-кардиографии рассчитывалось конечно-диастолическое давление в левом желудочке (КДДЛЖ) и индекс жизнеспособности миокарда (ИЖМ), отражающий соответствие перфузии миокарда его потребностям в кислороде [2]. Среднее артериальное давление (АДср) рассчитывалось по формуле: $1/3 (АД \text{ систолическое} - АД \text{ диастолическое}) + АД \text{ диастолическое}$. Оценка достоверности различий показателей в динамике с использованием t критерия Стьюдента проводилась по их абсолютным значениям и относительным – процентному отклонению показателей от исходной величины в каждом числе вариационного ряда (+%). Степень связи между изменениями показателей на фоне терапии оценивали по ранговому коэффициенту корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Исследование липидного состава эритроцитарной мембраны выявило достоверное увеличение содержания одного из эндогенных продуктов ПОЛ – ДК на

44,4% в I и на 50% - во II группе больных ИБС, по сравнению со здоровыми (табл.1). Под влиянием ПОЛ происходит снижение количества легкоокисляемых фракций фосфолипидов, что подтверждается уменьшением содержания ФЭА у пациентов I и II групп, по сравнению с контрольной группой на 25,5% и 31,9%, а также ФХ на 29,5% и 33,8%, соответственно ($p<0,001$). Кроме того, у больных стенокардией выявлено статистически достоверное увеличение уровня ЛЛ, отличающегося выраженной агрессивностью по отношению к мембране [9]. Корреляционный анализ позволил установить многочисленные связи между исследуемыми показателями сердечной деятельности и компонентами липидной фазы эритроцитарной мембраны, как у здоровых, так и у больных ИБС (табл. 3). Обращает внимание меньшее количество у последних корреляционных взаимоотношений и снижение их жесткости. Этот факт дает основание предполагать, что у здоровых тонкая регуляция сердечной деятельности в значительной мере опосредуется модификацией клеточной мембраны. У больных стенокардией, вследствие глубоких нарушений липидной структуры клеточной мембраны в процессе атерогенеза, последняя, по-видимому, существенно утрачивает свою регулируемую функцию, обеспечивающую гомеостаз клетки.

Холодовая проба у практически здоровых мужчин сопровождалась невысоким, но достоверным ростом содержания в эритроцитах МДА и ДК (на $3,9\pm 1,9\%$ и $6,1\pm 3,0\%$, соответственно; $p<0,05$). Активизация ПОЛ повлекла за собой умеренное снижение уровня ФЭА (на $10,4\pm 3,3\%$; $p<0,05$).

У больных ИБС ХП вызывала однонаправленные, по сравнению с группой здоровых лиц, отклонения в липидном составе эритроцитарной мембраны. Причем, у пациентов с положительными результатами теста эти отклонения существенно превосходили таковые в I группе больных. Так, снижение ФЭА, ФХ, СФМ у них произошло на $20,3\pm 5,0\%$, $21,7\pm 8,3\%$ и $22,8\pm 6,7\%$, соответственно ($p<0,001$), в то время как у исследуе-

мых с отрицательными результатами пробы отмечено уменьшение содержания ФЭА лишь на $11,0\pm 4,4\%$ ($p<0,05$), а уровень СФМ даже несколько возрос. Во II группе больных наблюдался также более высокий прирост ЛЛ. Групповые различия заключались не только в выраженности изменений фосфолипидного состава, что, вероятно, связано с неоднозначным уровнем активности ПОЛ (увеличение МДА и ДК на $7,7\%$ и $19,2\%$ в I группе, против $15,9\%$ и $33,3\%$, соответственно, во II), но и в приросте ХСм, содержание которого у пациентов с положительным результатом ХП увеличилось в эритроцитарной мембране на $27,3\pm 1,6\%$ ($p<0,01$). В то же время, у больных I группы этот показатель оставался без динамики (табл. 1).

Известно, что повышенное содержание ХС в клеточной мембране вызывает изменение ее проницаемости, снижает активность мембрано-связанных ферментов, приводит к нарушению электролитного баланса, снижает ее микровязкость [3,7,21]. Это находит подтверждение в достоверном увеличении у больных II группы содержания внутриклеточного кальция на $13,6\pm 5,2\%$ и росте отношения ХС/ФЛ, отражающего физико-химические свойства клеточной мембраны [7], на $65,8\pm 11,2\%$ при отсутствии изменений этих показателей в I группе.

Таким образом, исходно более выраженные изменения в структуре липидной фазы клеточной мембраны у некоторой части больных ИБС под влиянием острого холодового фактора претерпевают еще большие изменения, отличающиеся явными патологическими свойствами. Активизация свободно-радикального окисления жирных кислот, значительное накопление ЛЛ, увеличение доли свободного ХСм, существенное снижение ненасыщенных фосфолипидов, приводят к дестабилизации клеточной мембраны, изменению ее физико-химических свойств. По-видимому, развитие подобных изменений в структурно-функциональной организации липидного бислоя клеточной мембраны может служить материальной основой для формирования нарушений в деятельности

Таблица 1

Изменение липидной структуры эритроцитарной мембраны, уровня кальция в эритроцитах и содержания продуктов ПОЛ в плазме крови под влиянием ХП у здоровых и больных ИБС ($M\pm m$)

Примечание: ХП — холодовая проба; достоверность изменения показателей: * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$.

Таблица 2

Изменение показателей сердечной деятельности под влиянием ХП у здоровых и больных ИБС ($M \pm m$)**Примечание:** ХП — холододовая проба; достоверность изменения показателей: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

органов, особенно функционально наиболее отягощенных. Острый холододовый тест не вызывал изменения частоты сердечных сокращений, но, как правило, сопровождался повышением АД, что является характерным для роста уровня норадреналина в крови [18]. Во II группе больных выявлено статистически достоверное увеличение ВСП, ВИМО, МК, Vi, снижение ИНМ, более выраженное по сравнению с больными I группы (табл.2). Указанные сдвиги по существу представляющим свидетельствуют о повышении функциональной активности миокарда [5,17] и могут быть расценены по классификации Ф.З.Мерсона [8] как компенсаторная гиперфункция сердца изометрического варианта в результате повышения инотропизма за счет увеличения норадреналина и (или) кальция в кардиомиоцитах. Последнее было показано на модели эритроцитов.

Исследование диастолической функции сердца позволило выявить достоверное уменьшение доли диастолы в сердечном сокращении на $2,8 \pm 1,1\%$ в I группе больных и на $6,4 \pm 3,2\%$ — во II-й ($p < 0,05$). Данный факт имеет немаловажное значение, если учесть, что кровоснабжение миокарда на 85-90% осуществляется в диастолу [19]. Диастолическое расслабление — активный процесс, в результате которого потребляется до 15% энергонасыщенных фосфатов для извлечения кальция из миофибрилл [4]. В условиях энергетического дефицита при ХП утилизация кальция нарушается, что ведет к накоплению его в клетке, увеличению ригидности сердечной мышцы, удлинению ФИР (на $2,0 \pm 7,4\%$) и укорочению ФБН (на $17,3 \pm 7,9\%$) у паци-

ентов с положительными результатами теста. Нарушение кровенаполнения левого желудочка в диастолу в известной степени компенсируется увеличением функции левого предсердия. Это подтверждалось удлинением продолжительности СП на $31,9 \pm 8,2\%$ в I группе больных и на $43,7 \pm 12,0\%$ — во II-й ($p < 0,001$).

Возросшая ригидность миокарда ведет к увеличению КДДЛЖ [14], что наблюдалось у подавляющего большинства больных, а у пациентов с положительными результатами пробы оно возросло почти вдвое ($+93,6\%$).

Таким образом, кратковременное охлаждение кожи больных ИБС сопровождается ростом АД и развитием компенсаторной гиперфункции миокарда, требующей дополнительных энергозатрат, с одной стороны, и увеличением жесткости миокарда, повышающей КДДЛЖ и ограничивающей диастолическое кровенаполнение левого желудочка, что приводит к снижению коронарной перфузии миокарда, с другой. Эти разнонаправленные по своей физиологической сущности изменения могут привести к критическому уровню несоответствия между возрастающими энергетическими потребностями миокарда и снижением возможности их обеспечения, т.е. к ишемии миокарда. Так, холододовый тест сопровождался достоверным снижением ИЖМ у больных II группы на $27,0 \pm 7,4\%$, а у исследуемых I группы лишь на $13,8 \pm 3,4\%$.

Представленные результаты исследования позволяют по-новому взглянуть на механизм развития коронарной недостаточности под влиянием холододово-

Таблица 3

Корреляционные связи между содержанием липидов в эритроцитарной мембране и показателями сердечной деятельности у здоровых и больных ИБС

	Здоровые											Больные ИБС									
	ФИР	СП	ФБН	%Д	ВСП	ИНМ	МК	ВИМО	ИЖМ	КДД ЛЖ		ФИР	СП	ФБН	%Д	ВСП	ИНМ	МК	ВИМО	ИЖМ	КДД ЛЖ
ФЭА											ФЭА										
ФХ			+0,58		+0,65		+0,62				ФХ				-0,47						
ФС		+0,64				+0,80		-0,78		-0,85	ФС		+0,48							-0,59	+0,32
ЛЛ										-0,79	ЛЛ				-0,39						
ХСм						-0,67	-0,60				ХСм	+0,58									-0,33

Примечание: представленные коэффициенты корреляции статистически достоверны.

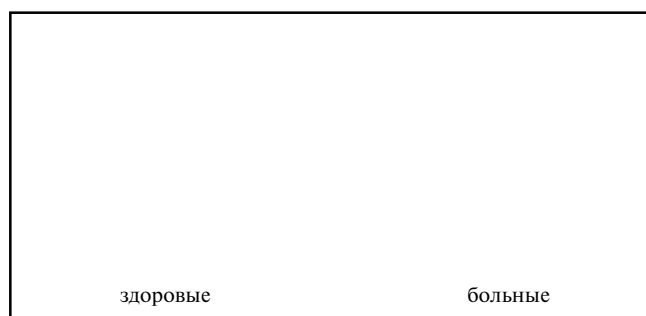


Рис. 1 Изменение ИЖМ и ХС/ФЛ у здоровых и больных ИБС под влиянием холодовой пробы.

го фактора, традиционно связывающийся с констрикцией коронарных артерий в ответ на возбуждение альфа-адренорецепторов [20]. Следует напомнить, что теоретические представления о патологической роли адренорецепторов не всегда находят подтверждение в исследованиях. Так, R.Feldman с соав. [16] было показано, что ХП, увеличивая сосудистое сопротивление, сопровождается незначительным повышением перфузии миокарда в зоне кровоснабжения стенозированной артерии. На этом основании авторы приходят к выводу о том, что холодовая стенокардия не является следствием коронарного спазма.

P.Bogarty с соавт. [13] не обнаружили у больных стабильной стенокардией уменьшение диаметра стеноза венечной артерии при ХП, а М.П.Рубанова [10] установила, что нифедипин, отличающийся выраженными коронаролитическими свойствами, может при этом даже ухудшить диастолическую функцию сердца.

Мы не исключаем, что вышеописанные процессы на уровне биомембран могут также приводить и к ригидности гладкомышечной оболочки сосудистой стенки, тем самым препятствуя вазодилатации, адекватной метаболическим потребностям миокарда.

На рис. 1 представлена динамика отношения ФЛ/ФЛ в эритроцитарной мембране, отражающая ее физико-химические свойства, и ИЖМ у здоровых и больных ИБС, в процессе выполнения ХП. Обращает внимание тот факт, что изменения показателей после охлаждения у здоровых лиц достигли значения показателей больных на исходном этапе исследования. Это свидетельствует о напряжении у последних системы адаптации, включении компенсаторных механизмов уже в состоянии физиологического покоя, что приводит к сокращению резервных возможностей организма. В данных условиях даже субпороговое стрессорное воздействие, каковым является кратковременное охлаждение кожи, может превысить компенсаторные возможности и вызвать нежелательные симптомы. Так, ХП у больных ИБС сопровождается еще большими сдвигами физико-химических

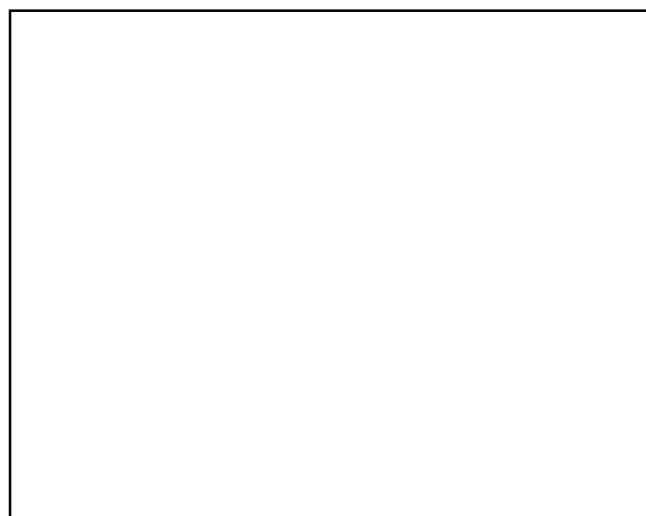


Рис. 2 Схема одного из вероятных механизмов развития ишемии миокарда у больных ИБС под влиянием стрессорных факторов.

свойств клеточной мембраны и значительным падением ИЖМ. Это можно расценить как явление дезадаптации [9] в результате истощения защитно-приспособительных мощностей (рис. 2).

Таким образом, полученные данные демонстрируют механизм формирования одного из вариантов динамического компонента коронарной недостаточности у больных ИБС, в основе которого лежит увеличение функциональной активности миокарда с одновременным ростом его жесткости, связанные со стрессогенной модификацией липидной фазы клеточной мембраны (рис. 2).

Важно подчеркнуть, что больные с положительными и отрицательными результатами ХП не различались по толерантности к физической нагрузке ($78,12 \pm 8,75$ Вт и $65,52 \pm 4,55$ Вт, соответственно; $p > 0,05$), что свидетельствует о примерно однозначном уровне стенозирования коронарного русла. Этот факт указывает на своеобразие патогенеза ишемии миокарда у ряда больных ИБС при воздействии стрессорных, в частности, холодовых, факторов, в основе которого, по-видимому, лежит собственно атеросклеротическое поражение сердечной мышцы и позволяет трактовать ее ишемию как следствие коронаро-миокардиальной несостоятельности.

Исходя из полученных данных, можно считать целесообразным применение у больных ИБС, особенно с холодовой стенокардией, средств с мембранопротекторными свойствами — например, использование мембрано-стабилизирующего эффекта низкоинтенсивного лазерного излучения [1].

Литература

1. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Киянюк Н.С. Стресс-лимитирующее действие низкоинтенсивного лазерного излучения у больных ишемической болезнью сердца. //Вопр. курортол.- 1997.- №6.- С.3-5.
2. Душанин С.А. Эффективность эндокардиального кровотока и общая физическая работоспособность: экспресс-способ определения допустимого по коронарному резерву уровня энергозатрат. //Тер. арх.- 1980.-№2.-С.121-125.
3. Зуева О.М., Лебедева А.С., Корначев В.Г. Состояние мембран эритроцитов и их функциональные свойства в постреанимационном периоде. //Пат.физиол.-1989.- №4.-С.22-24.
4. Капелько В.И. Значение оценки диастолы желудочков в диагностике заболеваний сердца. //Кардиология.- 1991.- №5.- С.102-105.
5. Карпман В.Л. Фазовый анализ сердечной деятельности. -М., 1965.- 275 С.
6. Литвицкий П.Ф., Сандриков В.А., Демуров Е.А. Адаптивные и патогенные эффекты реперфузии и реоксигенации миокарда.- М., 1994.
7. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М. Холестериноз.- М., 1983.- 352 С.
8. Меерсон Ф.З. Гиперфункция, гипертрофия, недостаточность сердца.- М., 1968.
9. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца.- М., 1984.- 269 С.
10. Рубанова М.П. Влияние антиангинальных препаратов на диастолическую функцию левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца в покое и при холодной пробе. //Кардиология.- 1997.- №6.- С.29-34.
11. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. //Современные методы в биохимии. /Под ред. В.Н.Ореховича.- М., 1977.- С.66-68.
12. Шталь Э. Хроматография в тонких слоях: Пер. с нем.- М, 1965.
13. Bogarty P., Hackett D., Davies G., Maseri A. Vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. //Circulation.- 1994.- vol.90.-P.5-11.
14. Carroll J.D., Carroll E.P. Diastolic function in coronary artery disease. //Herz.- 1991.- Bd.16.- S.1-12.
15. Hellstrom H.R. Evidence in support of the spasm of resistance vessel concept of ischemic heart disease: An update in 1993. // Med.Hypotheses.- 1993.- Vol.41, N1.- C.11-22.
16. Feldman R.L., Whittle J.L., Marx J.D. et al. Regional coronary hemodynamic responses to cold stimulation in patients without variant angina. // Amer.J. Cardiol. -1982. - vol.49,№4.-P.665-673.
17. Ferro G., Ginnta A., Maone S. et al.//Diastolic time during exercise in normal subjects and in patients with coronary artery disease.//Cardiology.-1984.-Vol.71,№5.-P.266-272.
18. Folk G. Introduction to environmental physiology.- Philadelphia, 1969.
19. Grossman W. Why is left ventricular diastolic pressure increased during angina pectoris? //J. Coll. Cardiol.- 1985.- Vol.5.-P.607-608.
20. Marchant B., Mridha K.A., Timmis A.D. The effect of cold on angina pectoris in man.//J. Physiol.-1993.-Vol.467.-P.80.
21. Thompson G.B. A Handbook hyperlipidaemia. 1991.

Abstract

Biologically relevant structural changes in cell membranes (on an RBC model) at cold test, promoting its stabilization, has a pattern of pathology in coronary patients as taking place in membranes altered by atherogenesis. Profound changes in the lipid bilayer are followed by changes in intracardiac hemodynamics such as myocardial hyperfunction on one side and diastolic dysfunction with altered perfusion on the other side. These physiologically opposite tendencies may lie behind stress cold ischemia in coronary patients.

Keywords: Coronary Heart Disease, cell membrane, intracardiac hemodynamics, myocardial ischemia.

Поступила 26/06-2002

* * *

ПРИМЕНЕНИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Амиров Н.Б., Абдрахманова А.И.

Межрегиональный клинико-диагностический центр, Казань

Резюме

Изучено влияние низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) в комплексном лечении ишемической болезни сердца (ИБС) на клинико-лабораторные показатели. Пациенты рандомизированы на 2 группы: в первой группе пациенты получали традиционную медикаментозную терапию (ТМТ), во второй группе - к ТМТ присоединили НИЛИ. Все были разделены на 4 группы в зависимости от применяемых комбинаций медикаментозной терапии. Полученные результаты показывают, что включение НИЛИ в комплекс лечения больных ИБС в ряде случаев потенцирует действие ТМТ. Наиболее эффективной в нашем исследовании явилась комбинация: НИЛИ в сочетании с нитратами длительного действия (НДД) и блокаторами кальциевых каналов (БКК). Менее эффективными были комбинации при сочетании НИЛИ с «НДД +БКК +сердечные гликозиды (СГ)», «НДД + ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)» и «НДД + ацетилсалициловая кислота (АСК)».

Ключевые слова: низкоинтенсивное лазерное излучение, ишемическая болезнь сердца, медикаментозная терапия.

Проблема повышения эффективности лечения ИБС связана с ростом распространенности и повышением уровня смертности от этого заболевания [1]. Другими сторонами проблемы являются повышение рефрактерности к применяемым лекарственным средствам у больных ИБС, аллергизация населения, нарастание побочных эффектов лекарственной терапии, а также высокая стоимость применяемых лекарственных препаратов. В связи с этим, постоянно идут поиски новых путей, позволяющих, если не заменить полностью медикаментозное лечение, то хотя бы определить возможные эффективные сочетания медикаментозной и немедикаментозной терапии. Одним из современных методов немедикаментозного лечения различных заболеваний является применение НИЛИ. Значительный положительный опыт использования этого метода открывает возможности применения его в лечении больных ИБС [2-7]. Патогенетическое воздействие НИЛИ при ИБС проявляется рядом эффектов: обезболивающим, сосудорасширяющим, гипохолестеринемическим, улучшением реологических свойств крови, гемодинамики и сократительной способности миокарда, активацией антиоксидантной системы. Хотя первые исследования по изучению взаимодействия лазерной терапии (ЛТ) с биологическими объектами проведены в начале 60-х годов, не все механизмы этого взаимодействия изучены [8-11]. Остается открытым вопрос о рациональном сочетании применения в комплексе НИЛИ и медикаментозной терапии.

Целью исследования было определение наиболее эффективных комбинаций комплексной - медикаментозной и лазерной терапии у больных ИБС.

Материалы и методы

В исследование были включены 85 больных (средний возраст - $57,5 \pm 0,9$ лет) ИБС стенокардией напряжения (СН) I-IV ФК. Из них 65 мужчин и 20 женщин;

42 пациента ранее перенесли острый инфаркт миокарда (ОИМ). У 21 больного ИБС сочеталась с артериальной гипертонией (АГ), 4 страдали компенсированным сахарным диабетом 2 типа (СД 2). Больных разделили на две рандомизированные по полу и возрасту группы. В первой (контрольной) группе (n=31) пациенты получали ТМТ, которая проводилась согласно общепринятым показаниям и противопоказаниям, включала назначение нитратов длительного действия (НДД), ацетилсалициловой кислоты (АСК), блокаторов кальциевых каналов (БКК); у пациентов, перенесших ОИМ - ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), а при наличии нарушений ритма по типу мерцательной тахикардии - сердечных гликозидов (СГ). Во второй (основной) группе (n=54) больные получали курс НИЛИ в сочетании с ТМТ. В исследование были включены пациенты, у которых до этого не было отмечено эффекта от назначенной монотерапии, поэтому ТМТ включала комбинации лекарственных средств. Для определения эффективных комбинаций лекарственной терапии, в зависимости от необходимости назначения препарата индивидуально для каждого пациента и от применяемых лекарственных средств, пациенты были разделены на 4 группы: 1 - «НДД+ИАПФ»; 2- «НДД+БКК»; 3 -«НДД+БКК+СГ»; 4- «НДД+АСК».

ЛТ проводилась аппаратом лазерного облучения крови АЛОК-1: длина волны излучения 0,63мкм., непрерывный режим излучения; мощность излучения на выходе световода 1- 1,5 мВт. Количество сеансов - от 2 до 10, время воздействия - до 30 минут. Световод лазера вводили через специальную иглу в кубитальную вену на глубину 3-5 см. До и после курса лечения проводились общедоступные лабораторно-инструментальные исследования. При обработке результатов использовались стандартные методы статистики (Excel 97). Для оценки достоверности различий ис-

пользовали критерий t Стьюдента для парных измерений и показатель достоверности p . Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При сравнении показателей лабораторных и инструментальных исследований у больных ИБС до лечения с нормативными показателями было выявлено недостоверное увеличение β -липопротеидов (ЛП), калия и кальция сыворотки крови.

При сравнении данных обследования всех пациентов до и после лечения, в зависимости от присоединения к ТМТ ЛТ, были получены результаты, которые отражены в табл. 1.

У пациентов основной группы отмечается достоверное повышение следующих показателей: уровня креатинина ($p < 0,05$), протромбинового индекса (ПТИ) ($p < 0,05$), натрия в сыворотке крови ($p < 0,05$), процентного содержания лимфоцитов ($p < 0,05$); наблюдалось также удлинение интервала RR ($p < 0,05$); снижение уровня билирубина ($p < 0,001$), мочевины ($p < 0,01$), степени тромботеста ($p < 0,01$), процентного отношения палочкоядерных лейкоцитов ($p < 0,05$) и урежение частоты сердечных сокращений (ЧСС) ($p < 0,05$). Все данные лабораторно-инструментальных исследований после проведенной ЛТ находились в пределах нормативных показателей.

У пациентов контрольной группы отмечается достоверное уменьшение продолжительности интервала QT ($p < 0,05$), снижение уровня холестерина ($p < 0,05$), билирубина ($p < 0,05$), β -ЛП ($p < 0,01$), креатинина ($p < 0,001$), фибриногена ($p < 0,05$), натрия ($p < 0,01$), степени тромботеста ($p < 0,05$), повышение уровня мочевины ($p < 0,05$) и триглицеридов ($p < 0,001$). Уровень триглицеридов после проведенной ТМТ увеличился от $1,46 \pm 0,06$ до $1,92 \pm 0,07$ ммоль/л, т.е. он стал на 8,6% больше верхней границы нормы.

При сравнении показателей лабораторно-инструментальных исследований в основной и контрольной группах, установлено: повышение уровня триглицеридов в основной группе на 6,3% (показатель находится в пределах нормы), в контрольной – на 31% (т.е., уровень триглицеридов стал на 8,6% выше нормативных показателей) (разница в группах (Д) составила 24,7% ($p < 0,001$)); повышение уровня β -ЛП после НИЛИ на 1,9% (это на 4,8% выше нормы), снижение без применения ЛТ на 7,9 % (снизился до нормы) (Д – 9,8% ($p < 0,05$)). Уровень креатинина крови, по сравнению с исходным, у пациентов, получивших НИЛИ, повысился на 12,6%, без применения ЛТ – снизился на 28,7% (Д – 41,3% ($p < 0,001$)), уровень креатинина в обеих группах находится в пределах нормы. Было зарегистрировано повышение уровня холестерина в основной группе на 4,3%, снижение в контрольной группе на 8,97% (Д – 13,27% ($p < 0,001$)), этот показатель в группах находится в пределах нормативных значений; повышение уровня натрия в сыворотке крови в основной группе на

1,7%, в контрольной – снижение на 1,64 % (Д – 3,34% ($p < 0,001$)); в обеих группах уровень натрия сыворотки крови находится в пределах нормы; снижение уровня билирубина на 41% у получавших НИЛИ, на 17,6 % – после ТМТ (Д – 13,4% ($p < 0,01$)), показатели уровня билирубина находятся в пределах нормы. Снизился уровень фибриногена после ЛТ на 2,4%, после ТМТ – на 11% (Д – 8,6% ($p < 0,05$)), эти показатели находятся в пределах нормативных показателей. Произошло укорочение интервала PQ в основной группе на 6,25%, удлинение на 12,5% в контрольной группе (Д – 18,75% ($p < 0,01$)), эти показатели также находятся в пределах нормы. Увеличилась длительность интервала RR в пределах нормы: на фоне применения ТМТ – на 4,8%, уменьшение – на 4,8 % в контрольной группе (Д – 9,6% ($p < 0,05$)); снижение ЧСС в основной группе – на 7,6%, учащение – у пациентов, не получавших НИЛИ, по сравнению с исходной ЧСС, на 5,4% (что выше нормативных показателей на 3,8%) (Д – 13% ($p < 0,01$)).

При сравнительном анализе данных лабораторно-инструментальных исследований у пациенток – женщин до лечения и после лечения, в зависимости от применения НИЛИ, выявилось следующее. В основной группе отмечалось достоверное снижение процентного соотношения эозинофилов, время свертываемости крови увеличилось. У женщин в контрольной группе также отмечалось увеличение продолжительности свертываемости крови.

При сравнении между собой данных после НИЛИ и ТМТ получено следующее: увеличение продолжи-

Таблица 1

Динамика лабораторно-инструментальных данных у больных ИБС до и после лечения при включении в комплекс лечения НИЛИ

тельности интервала RR от $0,77 \pm 0,04$ до $0,82 \pm 0,03$ сек (на 6,4%) в основной группе, снижение — в контрольной до $0,68 \pm 0,02$ сек (на 11%) ($D - 17,4\%$ ($p < 0,05$)); удлинение QT-интервала в основной группе от $0,36 \pm 0,01$ до $0,38 \pm 0,01$ сек (на 5,5%), укорочение — до $0,32 \pm 0,001$ сек (на 11%), соответственно, в контрольной ($D - 15,5\%$ ($p < 0,01$)), в обеих группах вышеописанные показатели изменяются в пределах нормы.

Снижение уровня билирубина после курса НИЛИ от $0,018 \pm 0,002$ до $0,008 \pm 0,002$ ммоль/л — на 57%, без применения НИЛИ — повышение до $0,021 \pm 0,002$ ммоль/л (на 16%), что на 5% выше нормальных показателей ($D - 73\%$ ($p < 0,01$));

При сравнительном анализе данных у пациентов — мужчин до лечения и после лечения, оказалось, что в основной группе уменьшился уровень билирубина, повысился уровень натрия в сыворотке крови и ПТИ, стало короче время свертываемости крови. У мужчин, которые не получали НИЛИ — снижение уровня натрия в сыворотке крови, билирубина, фибриногена, креатинина.

При сравнении между собой показателей лабораторно - инструментальных исследований после НИЛИ, в сочетании с ТМТ и после ТМТ, отмечается увеличение уровня триглицеридов в основной группе от $1,56 \pm 0,06$ до $1,57 \pm 0,004$ (на 0,7%), в контрольной — до $1,96 \pm 0,08$ (всего на 25,8%, что на 10% выше нормативных показателей) ($D - 25,1\%$ ($p < 0,01$)); повышение уровня холестерина у получавших НИЛИ, от $5,66 \pm 0,14$ до $5,67 \pm 0,17$ ммоль/л (на 1,7%), без НИЛИ — снижение на 11,8%, до $4,99 \pm 0,14$ ммоль/л ($D - 19,5\%$ ($p < 0,01$)); повышение уровня креатинина от $0,095 \pm 0,002$ до $0,096 \pm 0,003$ ммоль/л (на 1,6%) после ЛТ, снижение после ТМТ на 35% — до $0,061 \pm 0,01$ ($D - 36,6\%$ ($p < 0,01$)), что находится в пределах нормы; повышение уровня натрия в сыворотке крови на 2,5% — от $146,77 \pm 0,41$ до $150,45 \pm 0,90$ ммоль/л в основной группе, снижение — в контрольной на 1%, до $145,27 \pm 0,32$ ммоль/л ($D - 3,5\%$ ($p < 0,01$)); повышение уровня фибриногена у получавших НИЛИ, от $3,31 \pm 0,13$ до $3,36 \pm 0,009$ г/л (на 1,5%), без присоединения НИЛИ — снижение на 18,4%, до $2,70 \pm 0,12$ г/л ($D - 19,9\%$ ($p < 0,01$)); урежение ЧСС в основной группе от $77,00 \pm 2,48$ до $71,00 \pm 1,07$ сок./мин (на 7,8%), учащение в контрольной — до $81,07 \pm 2,33$ (на 5,1%, что выше верхней границы нормы на 1,2%) ($D - 12,9\%$ ($p < 0,01$)); уменьшилось время свертываемости крови на 25,6% — от $5,78 \pm 0,32$ до $4,09 \pm 0,20$ мин в основной группе, увеличилось в контрольной — на 6%, до $6,01 \pm 0,22$ мин ($D - 31,6\%$ ($p < 0,05$)).

В группах, разделенных по комбинациям применяемых лекарственных препаратов, было проведено сравнение лабораторно-инструментальных данных в каждой группе до лечения (все пациенты) и после, в зависимости от применения ЛТ.

В группе «НДД+ИАПФ» у получивших лечение НИЛИ, увеличилось время свертываемости крови,

снизилось количество лейкоцитов. В соответствующей группе с ТМТ повысился уровень ПТИ.

В группе «НДД+БКК», на фоне присоединенной НИЛИ, было отмечено снижение ЧСС и увеличение продолжительности QT-интервала, уровня натрия сыворотки крови и времени свертываемости крови. На фоне ТМТ в динамике отмечалось уменьшение продолжительности зубца Р и снижение уровня холестерина.

В группе «НДД+БКК+СГ» у получавших НИЛИ, было зафиксировано снижение уровня мочевины и холестерина, уменьшение количества лейкоцитов; увеличение продолжительности интервала RR и, соответственно, уменьшение ЧСС. В группе, получавшей ТМТ, отмечено снижение уровня холестерина.

В группе «НДД+АСК» у пациентов, прошедших курс НИЛИ, повысился уровень лейкоцитов и натрия в сыворотке крови. Повысился уровень триглицеридов, увеличилась продолжительность зубца Р, понизился уровень β -ЛП и стала меньше продолжительность интервала RR у пациентов группы «НДД+АСК», не получавших НИЛИ.

При сравнении между собой показателей лабораторно - инструментальных исследований после НИЛИ и после ТМТ в группах выяснилось следующее.

В группе «НДД+БКК» отмечается увеличение уровня гемоглобина в основной группе от $13,85 \pm 0,58$ до $14,34 \pm 0,44$ г/% (на 3,5%), в контрольной до $15,33 \pm 1,11$ г/% (на 10%) — снижение ($D - 13,5\%$ ($p < 0,05$)); уменьшение СОЭ от $13,60 \pm 2,73$ до $8,71 \pm 1,97$ мм/ч (на 35%) в основной группе и ускорение — на 12% в контрольной — до $15,2 \pm 0,53$ мм/ч (т.е., на 6,6% больше верхней нормы) ($D - 47\%$ ($p < 0,05$)); снижение уровня лейкоцитов в группе, получавших курс НИЛИ от $6,1 \pm 0,04$ до $5,4 \pm 0,04$ тыс. (на 15%) и увеличение — в контрольной на 22%, до $7,6 \pm 0,006$ ($D - 37\%$ ($p < 0,05$)); уменьшение уровня холестерина у получавших НИЛИ, от $6,27 \pm 0,25$ до $6,26 \pm 0,26$ ммоль/л (на 0,1% больше верхней границы нормы), без НИЛИ — снижение на 16% до $5,25 \pm 0,17$ ммоль/л ($D - 16,1\%$ ($p < 0,05$)); повышение уровня мочевины от $4,74 \pm 0,27$ до $4,80 \pm 0,23$ ммоль/л (на 1,2%) после НИЛИ, после ТМТ — на 29%, до $6,13 \pm 0,36$ ммоль/л ($D - 27,8\%$ ($p < 0,05$)); увеличение продолжительности зубца Р по ЭКГ на 10% — от $0,1 \pm 0,001$ до $0,11 \pm 0,001$ сек в основной группе, снижение в контрольной — на 20%, до $0,08 \pm 0,001$ сек ($D - 30\%$ ($p < 0,001$)); увеличение продолжительности интервала QT у получавших НИЛИ, на 11% — от $0,35 \pm 0,01$ до $0,39 \pm 0,001$ сек, без присоединения НИЛИ — уменьшение на 5,7% — до $0,33 \pm 0,001$ сек ($D - 19,9\%$ ($p < 0,001$)); урежение ЧСС в основной группе на 17% — от $81,08 \pm 4,15$ до $66,50 \pm 3,50$ сок./мин, учащение в контрольной — на 3,3%, до $88,33 \pm 4,79$ сок./мин (ЧСС стала на 10% выше нормативного показателя) ($D - 20,3\%$ ($p < 0,01$)); удлинение продолжительности интервала RR на 16% в основной группе — от $0,77 \pm 0,04$ до $0,90 \pm 0,04$ сек, в контрольной — на 3,8% укорочение, до $0,74 \pm 0,04$ ($D - 19,8\%$ ($p < 0,05$)).

В группе «НДД + БКК + СГ» отмечается снижение уровня лейкоцитов в группе, получавшей курс НИЛИ, на 29% — от $6,52 \pm 0,006$ до $4,86 \pm 0,002$ тыс. и в контрольной — на 2,1%, до $6,46 \pm 0,004$ тыс. ($D = 31,1\%$ ($p < 0,001$)); увеличение ПТИ на 25% в основной группе — от $71,00 \pm 5,76$ до $89,00 \pm 1,14\%$, в контрольной — на 11%, до $79,50 \pm 0,22\%$ ($D = 14\%$ ($p < 0,01$)).

В группе «НДД + ИАПФ» — повышение ПТИ на 6%, от $81,25 \pm 4,18$ до $87,67 \pm 3,06\%$, после НИЛИ, после ТМТ — на 8,5%, до $88,25 \pm 2,54\%$ ($D = 1,5\%$ ($p < 0,001$)).

В группе «НДД + АСК» отмечается увеличение уровня β -ЛП в основной группе на 16,9% — от $65,22 \pm 5,82$ до $78,88 \pm 4,47$ ед. (что на 43% больше верхней границы нормы), в контрольной — на 47% снижение, до $46,00 \pm 1,79$ ед. ($D = 53,9\%$ ($p < 0,05$)); увеличение продолжительности интервала PQ у получавших НИЛИ, на 6,25%, от $0,16 \pm 0,01$ до $0,17 \pm 0,001$ сек, без присоединения НИЛИ — на 12,5% до $0,18 \pm 0,001$ ($D = 13,4\%$ ($p < 0,001$)).

После анализа данных установлено, что присоединение НИЛИ к ТМТ способствует в группе

«НДД+БКК» повышению уровня гемоглобина, снижению количества лейкоцитов крови, СОЭ и урежению ЧСС. В группе «НДД+БКК+СГ» отмечалось снижение уровня лейкоцитов, в группе «НДД+ИАПФ» — повышение уровня ПТИ, а в группе «НДД+АСК» — увеличение уровня β -ЛП.

Таким образом, нами установлено, что включение ЛТ в комплексное лечение больных ИБС имеет положительное значение. Это проявляется в снижении уровня билирубина, мочевины, фибриногена А, а также в увеличении продолжительности времени свертываемости крови и урежении ЧСС.

Выводы

Полученные результаты показывают, что включение НИЛИ в комплекс лечения больных ИБС в ряде случаев потенцирует действие ТМТ. Однако не все комбинации одинаково эффективны. Так, наиболее эффективной в нашем исследовании явилась комбинация НИЛИ+«НДД+БКК». Менее эффективной были комбинации «НДД+БКК+СГ», «НДД+ИАПФ» и «НДД+АСК».

Литература

- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Проблемы сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможности их решения. // Российский кардиологический журнал. — 2000.-№ 4.- С. 7-11.
- Бабушкина Г.В., Картелишев А.В. Клинические маркеры эффективности низкоинтенсивной лазерной терапии у больных ишемической болезнью сердца.//Лазерная медицина .-1998.-№ 2(2-3).-С.20-24.
- Беляев А.А., Рагимов С.З., Афанасьева Л.С. Применение лазеров при сердечно-сосудистых заболеваниях: начало долгого пути (Обзор)//Терапевт. Арх.-1986.-Т.58.-№ 5.-С.139-146.
- Кипшидзе Н.Н., Чапидзе Г.Э., Корочкин Н.М. и соавт. Лечение ишемической болезни сердца гелий-неоновым лазером. — Тбилиси, 1993.-192 С.
- Амиров Н.Б., Коробов В.В. Опыт применения излучения гелий-неонового лазера в лечении больных ИБС. /Материалы республиканской научно-практической конференции «Современные методы диагностики и лечения». - Казань — Нижнекамск.- 1994.-С. 129.
- Лещинский Л.А., Однопозов Л.А., Валеева Р.М. Оценка клинического применения эндоваскулярного лазерного
- го облучения крови у больных ишемической болезнью сердца. // Каз. мед. журнал.-1994.-№ 6.-С.424-429.
- Чернышева Г.В., Ворожцова М.К. Опыт применения метода внутривенного лазерного облучения крови в условиях кардиологического отделения поликлиники.// Клинический вестник. - 1994.-№ 1.-С.60-61.
- Кривозубов Е.Ф., Яковлев В.Б., Саблин В.М. Влияние эндоваскулярной гелий-неоновой лазеротерапии на реологические свойства крови у больных ишемической болезнью крови.//Военно-медицинский журнал.-1994.-№ 5.-С.31-32.
- Белоусов С.С., Зиньковская Г.М. Эффективность низкоинтенсивной лазерной терапии ишемической болезни сердца и некоторые механизмы ее действия//Мат. международной конференции. - М.1992.- С.205-267.
- Амиров Н.Б. Механизмы терапевтического лазерного воздействия в клинике внутренних болезней. (Обзор). /Каз.мед.журнал.-2001.-№ 5.- С. 369- 372.
- Гамалея Н.Ф., Стадник В.Я. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на кровь (обзор литературы). //Врач. дело.—1988.-№ 9.-С.67-70

Abstract

We have studied the dynamics of clinical - laboratory data under the influence of Low Level Laser Therapy (LLLT) in complex treatment of the ischemic heart disease (IHD). Patients were randomised to the 2 groups. In first group patients received traditional management (TM) and in second group they received TMT with LT. All patients were divided into 4 groups by received drugs treatment combinations. The received data showed that including LT in treatment of IHD potentialled TM. More effect in our investigation show up in combination LT + «Nitrates+ BKK». Less effect - in combinations LT with «Nitrates + BKK + CG», «Nitrates+ ACEI» and LT+ «Nitrates+ Aspirin».

Keywords: Low Level Laser Therapy, ischemic heart disease, medicamentary therapy.

Поступила 03/06-2002

* * *

ОСОБЕННОСТИ БАЛЛОННОЙ КОРОНАРНОЙ АНГИОПЛАСТИКИ У БОЛЬНЫХ ИБС ПРИ БИФУРКАЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЯХ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Олейник А.О., Довгалецкий П.Я., Шитиков И.В., Титков И.В.

Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии МЗ РФ, Саратов

Резюме

Проведен анализ непосредственных клиничко-ангиографических результатов ангиопластики бифуркационных стенозов коронарных артерий у больных ИБС в зависимости от тактики проведения оперативного вмешательства, а также от наличия или отсутствия имплантированного стента.

В исследование было включено 56 больных ИБС с бифуркационными поражениями коронарных артерий. 32 больным был имплантирован стент в магистральную часть стеноза. 24 больным была проведена БКА без имплантации стента. Удалось выполнить БКА боковой артерии (БА) у 16 больных с имплантированным стентом в магистральную артерию (МА) и у 12 больных без имплантированного стента. У пациентов с имплантированным стентом в МА бифуркационная БКА проводилась тремя способами: «стандартным», «jailed guidewire», и способом Aroney K.N. У 28 пациентов, у которых бифуркационная БКА была успешной, непосредственная клиническая эффективность наблюдалась в полном объеме. Среди пациентов с неудачной попыткой дилатации БА у 4 больных наблюдалось полное отсутствие приступов стенокардии, у 6 отмечались объективные признаки ишемии миокарда, несмотря на снижение функционального класса стенокардии, а у 3 больных клинический эффект отсутствовал.

Результаты исследования показали, что неизменное устье боковой ветви, расположенной в месте стеноза магистральной артерии, в значительном проценте случаев стенозируется. В 30% случаев не удается дилатировать устье боковой артерии, находящееся в месте бифуркационного стеноза, причем большинство неудач приходится на пациентов с имплантированным стентом в магистральную часть стеноза. Среди использованных методик катетеризации и ангиопластики устья боковой ветви после имплантации стента в магистральную часть стеноза наименее эффективным оказался способ, предложенный Aroney. Неполная реконструкция бифуркационного стеноза значительно снижает клиническую эффективность БКА у данной категории пациентов.

Ключевые слова: коронарная ангиопластика, коронарное стентирование, бифуркационные поражения.

В последние годы в мире смертность от сердечно-сосудистых заболеваний снизилась на 30% за счет массового внедрения в клиническую практику таких высокотехнологичных путей ранней диагностики и лечения ишемической болезни сердца (ИБС), как коронарная ангиография, коронарная ангиопластика (БКА), стентирование коронарных артерий [1]. В то же время, БКА и стентирование коронарных артерий сопряжены с рядом осложняющих факторов, которые ограничивают ее применение. К таковым относятся: поражение ствола левой коронарной артерии, многососудистые поражения, стенозирующий коронаросклероз артерий малого диаметра, протяженные поражения [2]. Одной из сложных проблем БКА является реконструкция бифуркационного стеноза [3]. Это связано с тем, что в сравнительно высоком проценте случаев при выполнении БКА магистральной части бифуркационного стеноза устьевой стеноз боковой артерии значительно увеличивается вплоть до полного окклюзирования [3]. В случаях, когда боковая артерия кровоснабжает значительный объем миокарда, ее остаточный устьевой стеноз снижает клиническую эффективность операции, а ее окклюзия неизбежно приводит к ишемическому повреждению миокарда в данном бассейне [4].

Стандартный способ устранения бифуркационно-

го стеноза [5] предполагает проведение второго проводника через имплантированный стент. В случае успеха этой манипуляции по последнему проводнику заводится второй баллонный катетер и дилатируется устье боковой артерии.

Известен также способ устранения бифуркационных стенозов [6], заключающийся в поэтапном использовании двух интракоронарных проводников (jailed guidewire), которые устанавливаются, соответственно, в магистральную и боковую коронарные артерии до имплантации стента. При этом по проводнику, стоящему в магистральной артерии, заводят стент на доставляющем устройстве и имплантируют его в магистральную часть стеноза. Таким образом, проводник, стоящий в боковой артерии, оказывается прижатым проксимальной частью стента к intimе магистральной артерии выше отхождения боковой ветви. В последующем этот проводник служит «маркером» для проведения проводника, ранее стоящего в магистральной части стеноза, в боковую артерию. Если проведение проводника в боковую артерию закончилось успехом, далее операцию заканчивают стандартным образом, как в вышеописанном способе, предварительно убрав проводник из под стента.

Способ, описанный в работе Aroney K.N.[7] решает проблему проведения проводника в боковую арте-

рию следующим образом: стент доставляют к месту бифуркационного стеноза по двум интракоронарным проводникам. Автор предлагает фиксировать стент на двух баллонных катетерах. Баллонные катетеры, с фиксированным на них стентом, надевают на интракоронарные проводники, предварительно заведенные в вовлеченные в бифуркационный стеноз коронарные артерии. Проводник, стоящий в магистральной артерии, проводят через баллонную шахту катетера, заведенного через всю длину стента, а интракоронарный проводник, стоящий в боковой артерии, проводят через баллонную шахту катетера, выведенного через ячею, посередине стента. Таким образом, стент, одновременно фиксированный на двух баллонных катетерах, по двум проводникам доставляется к месту стеноза и имплантируется одновременным или последовательным раздутием баллонных катетеров.

Целью настоящего исследования явился анализ непосредственных клинико-ангиографических результатов БКА бифуркационного стеноза коронарных артерий у больных ИБС, в зависимости от тактики проведения оперативного вмешательства, а также от наличия или отсутствия имплантированного стента.

Материалы и методы

В исследование было включено 56 больных ИБС с бифуркационными поражениями коронарных артерий. Средний возраст пациентов составлял $54 \pm 0,5$ лет. У большинства пациентов была стенокардия III-IV Ф.К, у 2-х - прогрессирующая стенокардия. Пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в исследование не включали. Признаков недостаточности кровообращения у больных не было. Фракция изгнания левого желудочка по данным доплер-ЭхоКГ составила $62,9 \pm 3,1\%$ без достоверных нарушений локальной сократимости. Большинство пациентов при выполнении нагрузочной пробы достигли лишь первой ступени нагрузки, после чего проба прекращалась, в связи с динамикой по ST-T или возникновением стенокардии.

Процедуры выполнялись на ангиографическом комплексе PHILIPS POLYDIAGNOST C (Голландия). Степень стенозирования коронарных артерий, выраженная в процентах сужения диаметра сосуда, определялась визуальным методом в двух ортогональных проекциях. Все процедуры выполнялись бедренным доступом с использованием гайдкатетеров 8F (Medtronic), коронарных проводников .014" и .012" (CORDIS, Medtronic), монорельсовых баллонных катетеров (Medtronic, ACS). Элективно имплантировано 32 стента. В качестве антиагрегантной терапии все пациенты получали тиклид в дозе 125-250 мг в сутки за 3-5 суток до операции. После установки интродьюсера всем больным вводилось 7000 ЕД гепарина болюсно, а в послеоперационном периоде проводилась гипокоагуляция гепарином в дозе 15000 ЕД в сутки. Всем больным до и после ангиопластики проводилась нагрузочная проба на аппарате Hellige EC 1200 (Шве-

ция), эхокардиография на аппарате Hewlett Packard Image Point HX (США), ЭКГ на аппарате Siemens Megakart (Германия), а также холтеровское мониторирование на системе Premier IV (США). *Ангиографическая характеристика:* Средняя длина стеноза магистральной артерии составила $13,3 \pm 5,3$ (мм); референтный диаметр магистральной артерии составил $3,0 \pm 0,9$ (мм); выраженность стеноза магистральной артерии составила $81,8 \pm 10,7(\%)$.

Неизмененное устье боковой артерии, находящейся в зоне стеноза магистрального сосуда, было выявлено у 26 больных. У оставшихся 30 пациентов констатирован истинный бифуркационный стеноз. Длина устьевого стеноза боковой артерии составила $3,1 \pm 2,1$ (мм); референтный диаметр – $2,4 \pm 0,6$ (мм); выраженность стеноза – $64,8 \pm 9,7(\%)$.

Локализация бифуркационного поражения: у 4 пациентов - стеноз терминальной части ствола левой коронарной артерии с переходом на переднюю межжелудочковую артерию (ПМЖА) и вовлечением в стеноз устья огибающей артерии (ОА); у 15 больных - стеноз ПМЖА с вовлечением устьев I или II диагональной артерии; бифуркационный стеноз ОА - ветви тупого края у 7 пациентов; бифуркационный стеноз правой коронарной артерии с вовлечением устьев задне-боковой артерии и задне-межжелудочковой артерии - у 4 больных.

Непосредственный ангиографический успех определялся как наличие резидуального стеноза не более 30% при отсутствии диссекции типа E и F (ACC/ANA, 1992). Непосредственный клинический эффект определялся как полное исчезновение стенокардии или объективных признаков ишемии миокарда, а также снижение функционального класса стенокардии не менее, чем на 2 ФК во внутригоспитальном периоде.

Результаты и обсуждение

Все больные, включенные в исследование, были разделены на 2 группы. Группу I составили 26 пациентов с неизмененным устьем боковой артерии, расположенной в месте стеноза магистральной артерии, группу II - 30 больных с истинным бифуркационным стенозом. Пациенты каждой из выделенных групп были разделены на подгруппы А и Б. У пациентов, включенных в подгруппы I,А (15) и II,А (17) в стенозированный участок магистральной артерии был имплантирован стент, соответственно у больных, включенных в подгруппы I,Б (11) и II,Б (13) была выполнена ангиопластика без имплантации стента.

У всех пациентов, включенных в исследование, была успешно проведена реконструкция стенозированного сегмента магистральной артерии с резидуальным стенозом, не превышающим 30%.

Пациентам с неизмененным устьем боковой артерии, расположенной в месте стеноза магистрального сосуда, проводилась БКА или стентирование стеноза магистральной артерии. В тех случаях, когда рекон-

Таблица 1

Непосредственные ангиографические результаты
БКА у больных ИБС I группы

Таблица 2

Непосредственные ангиографические результаты
БКА у больных I группы (со стенозом устья боковой
ветви, возникшим после дилатации магистральной
артерии) и пациентов II группы

струкция магистральной части стеноза не приводила к более чем 60% сужению устья боковой ветви, оперативное лечение завершалось. А в тех случаях, когда стеноз ранее неизмененного устья боковой артерии возрастал более, чем на 60% - проводилась попытка проведения в боковую ветвь интракоронарного проводника с последующей дилатацией устья боковой артерии. У всех пациентов с истинно бифуркационным стенозом предполагалось проведение БКА устья боковой артерии после завершения реконструкции магистральной части бифуркационного стеноза.

У 7 пациентов группы I А и у 4 пациентов группы I Б исходно неизмененное устье боковой артерии, находящейся в зоне стеноза магистральной артерии, после БКА оказалось стенозированным более, чем на 60%. У остальных пациентов групп I А и I Б после завершения оперативного вмешательства на стенозе магистральной артерии устье боковой артерии осталось либо неизмененным, либо стеноз не превысил 60%.

Непосредственные ангиографические результаты стеноза магистральной артерии с находящимся в зоне стеноза неизмененным устьем боковой артерии представлены в табл. 1.

Таким образом, у 15 из 26 пациентов I группы оперативное вмешательство было завершено после реконструкции стеноза магистральной артерии, а у 11 больных I группы возникла необходимость дилатации устья боковой артерии.

В табл. 2 представлены результаты БКА устьевого стеноза боковой артерии у пациентов II группы, а также тех больных группы I А и I Б, у которых ангиопластика и стентирование стеноза магистральной артерии привело к формированию устьевого стеноза боковой артерии; более 60% БКА боковой артерии оказалась unsuccessful. Основными причинами неудавшихся попыток проведения БКА устья боковой ветви явились: безуспешная попытка проведения интракоронарного проводника в боковую артерию, невозможность проведения по ранее установленному в боковую артерию проводнику баллонного катетера, а также наличие резидуального стеноза после дилатации устья боковой артерии, превышающего 60%.

Известно, что основной причиной неудач БКА бифуркационного стеноза являются технические сложности при проведении проводника в боковую артерию после реконструкции магистрального сегмента, что, в свою очередь, ещё более усложняется после имплантации стента в магистральную часть стеноза.

В табл. 3 приведены сравнительные данные причин неудачных попыток БКА устья боковой артерии в группах I и II, в зависимости от наличия или отсутствия имплантированного стента в магистральной артерии.

Таблица 3

Сравнительные данные причин неудачных попыток БКА устья боковой артерии в группах I и II, в зависимости от наличия или отсутствия стента в магистральной артерии

Таблица 4

Результаты БКА у больных ИБС с бифуркационным стенозом, в зависимости от способа проведения оперативного вмешательства

Как видно из таблицы, не только установка проводника в боковую артерию явилась технически сложным этапом операции, но и проведение по уже установленному проводнику баллонного катетера через имплантированный стент также вызывало трудности.

Тактически при проведении проводника в устье боковой артерии после имплантации стента в магистральную часть стеноза были использованы 3 способа: 1 - стандартный способ, заключающийся в проведении проводника в боковую артерию после завершения БКА и стентирования магистральной части стеноза, 2 - «jailed guidewire», а также способ 3, предложенный Agoney K.N. В табл. 4 приведены данные по результативности использования вышеописанных методов.

Как видно из таблицы, ни один из используемых методов не гарантирует успех при проведении ангиопластики бифуркационного стеноза со стентированием магистральной его части. В то же время, наименьший успех наблюдался при использовании способа Agoney - из 3 попыток 2 оказались неудачными. Причиной неудач в обоих случаях явилось «заклинивание» стента, подводимого к месту отхождения боковой артерии одновременно по двум проводникам, что было вызвано переплетением проводников внутри гайдкатетера во время их проведения в магистральную и боковую артерии. В обоих случаях баллон-стент-проводники убирались из коронарной артерии одновременно, далее БКА проводилась стандартным способом.

Таблица 5

Состояние устьевого стеноза у пациентов I и II групп с неудавшейся попыткой БКА боковой ветви

Таблица 6

Непосредственные клинические результаты БКА у пациентов с достигнутой полной анатомической реваскуляризации стенозированного сегмента коронарной артерии

Примечание: * включены пациенты с удачной попыткой ангиопластики устья боковой ветви, а также больные, у которых не возникло в этом необходимости в связи с не изменившимся или сузившимся до 60 % устьем боковой артерии после ангиопластики магистральной артерии; им - ишемия миокарда.

В табл. 5 приведены данные о состоянии устьевого стеноза боковой артерии у пациентов с неудавшейся попыткой катетеризации и БКА ее устья.

Как видно из таблицы, почти в половине случаев (6 из 13) в результате неудавшейся БКА устья боковой артерии степень ее стенозирования достигла и превысила 90%.

В табл. 6 приведены непосредственные клинические результаты БКА у пациентов, которым оперативное вмешательство проведено в полном объеме. Данные, представленные в таблице, демонстрируют полное исчезновение симптомов стенокардии у всех пациентов с достигнутой в ходе БКА бифуркационного стеноза полной анатомической реваскуляризации.

В табл. 7 представлены непосредственные клинические результаты БКА у больных с бифуркационным стенозом после неудавшейся попытки катетеризации боковой ветви.

Как видно из таблицы, полное исчезновение симптомов стенокардии у пациентов с неудавшейся попыткой дилатации устья боковой артерии наблюдалось лишь в 30,3% случаев (4 пациента из 13),

Таблица 7

Непосредственные клинические результаты БКА у пациентов с неудавшейся попыткой дилатации боковой артерии

Примечание: им - ишемия миокарда.

а у 23,3% больных БКА не имела клинического эффекта. У большинства пациентов с неудавшейся попыткой дилатации устья боковой ветви (46,2%) было отмечено наличие объективных признаков ишемии миокарда, несмотря на снижение функционального класса стенокардии на 2.

Выводы

Неизмененное устье боковой артерии, находящееся в зоне стеноза магистральной артерии, в значительном проценте случаев стенозируется. В 30% случаев не удается дилатировать устье боковой ар-

терии, находящееся в месте бифуркационного стеноза, причем большинство неудач приходится на пациентов с имплантированным стентом в магистральную часть стеноза. Среди использованных методик катетеризации и ангиопластики устья боковой артерии после имплантации стента в магистральную часть стеноза меньшей эффективностью обладал способ, предложенный Aroney. Неполная реконструкция бифуркационного стеноза значительно снижает клиническую эффективность ангиопластики у данной категории пациентов.

Литература

1. Козлов К.Л. Интервенционная пластика венечных артерий. - Санкт-Петербург: ЭЛБИ, 2000. - 230с.
2. Бабунашвили А.М., Рабкин И.Х., Иванов В.А. Коронарная ангиопластика. - Москва: АСВ, 1996.-352с.
3. Ryan T., Armstrong W.F., O'Donnel J.A., Feigenbaum H. Risk stratification after acute myocardial infarction by means of exercise two-dimensional echocardiography // Am. Heart J. - 1987. - Vol.114.-P. 1305.
4. The Paris Course on Revascularisation // Paris, May 23 - 26, 2000. (CD Edition)
5. Pan M., Suarez-de-Lezo J., Medina A. et al. Simple and Complex Stent Strategies for Bifurcated Coronary Arterial Stenosis Involving the Side Branch Origin // Am. J. Cardiol. - 1999. - Vol.83. - P 1320-1325
6. The Paris Course on Revascularisation // Paris, May 22 - 25, 2001. (CD Edition) Aroney K.N. A New Technique to Guarantee Access to the Sidebranch During Bifurcational Coronary Stenting // J. Invas. Cardiol. - 2000. - Vol.12, N1. - P.25-28.

Abstract

The aim of the study was to analyse the clinical and angiographic results of bifurcational coronary balloon angioplasty and/or stenting depending on procedural variables and treatment method. The study included 56 patients with stable angina presenting bifurcational coronary lesions. The stent was implanted in main vessel in 32 patients. 24 patients were treated without stenting. Side branch angioplasty was performed in 16 stented and in 12 nonstented segments. All stenting procedures were performed using three ways: 1) so called «standard» manner without side branch protection during stenting, 2) elsewhere well described «jailed guidewire» technique and 3) hand-mounted two-balloons system proposed by K. Aroney. In 28 cases of successful bifurcational angioplasty an immediate clinical benefit was achieved. Among patients in whom side branch dilatation attempts have failed, 4 were finally free of symptoms, 6 have still demonstrated objective ischemic signs despite of considerable improvement in terms of angina functional class and 3 patients showed no clinical benefit. Conclusion: intact side branch ostium arising from main branch stenosis becomes compromised in large number of cases. 30% of side branch angioplasty attempts fail, of which the majority fall on stented main branch cases. Among types of bifurcation treatment, Aroney's method showed the least effectiveness. Incomplete bifurcation reconstruction substantially decrease the clinical benefit in these patients. Key words: bifurcation lesion, coronary angioplasty, coronary stenting.

Поступила 26/08-2002

* * *

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ КРОВОТОКА ПРИ ГИПЕРТОНической БОЛЕЗНИ

Лукьянов В. Ф., Лукьянова С. В.

Саратовский медицинский университет, факультет повышения квалификации и постдипломной подготовки специалистов, кафедра терапии

Резюме

Цель работы — оценка распределения кровотока у больных с различными вариантами течения гипертонической болезни (ГБ) в модели, учитывающей сердечный выброс и состояние кровотока в плечевой артерии. Было обследовано 128 больных ГБ и 20 лиц контрольной группы. Показатели гемодинамики регистрировались методом ультразвукового доплеровского сканирования на аппарате “Арогее СХ” (Англия). Оценивали объемный кровоток на уровне сердца, аорты, плечевой артерии с расчетом традиционных и вновь предложенных показателей гемодинамики. По результатам обследования было выделено три группы больных. Первую группу составили 98 (76,5%) больных с нормальным или малым сердечным ударным объемом (УО), малой кинетической энергией сердечного выброса (Wкин), с низким сопротивлением в плечевой артерии (РПС) и объемным переполнением плечевой артерии (“объемная гипертензия”). Во вторую группу были отнесены 13 (10,2%) больных с малым или нормальным УО и малой Wкин, объемный кровоток в плечевой артерии у них был снижен (“вазоконстрикторная гипертензия”). Третью группу составили 17 (13,3%) больных в начальной стадии заболевания с большим УО и высокой Wкин, кровенаполнение плечевой артерии у них было снижено и сопровождалось высоким РПС (“гиперкинетическая гипертензия”). Полученные результаты свидетельствуют о важной роли распределения кровотока в формировании различных клинико-патогенетических вариантов ГБ. В распределительных реакциях, вероятно, принимают активное участие как центральные, так и периферические механизмы регуляции потоков крови.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, объемный периферический кровоток, перераспределение потоков крови.

Неравномерность кровотока в различных сосудистых областях и органах является одним из основных свойств гомеостаза. Направление потоков крови формируется при непосредственном изменении сердечного выброса и тонуса сосудов, что является характерной чертой любой артериальной гипертензии (АГ), в том числе гипертонической болезни (ГБ). При ГБ хорошо изучены изменения сердечного выброса, а характер перераспределения кровотока в артериальной системе организма больных недостаточно освещен в литературе и, в основном, рассматривается в связи с медикаментозным воздействием [1,2]. Целью настоящей работы явилась оценка распределения кровотока у больных с различными вариантами течения ГБ в модели, учитывающей сердечный выброс и состояние кровотока в плечевой артерии.

Материал и методы

Обследовано 128 больных ГБ, не получавших в период исследования медикаментозного лечения, в том числе 66 мужчин и 62 женщины (средний возраст — $45,4 \pm 10,9$ года, длительность заболевания — $14,5 \pm 10,1$ года). У 12 больных диагностирована ГБ I стадии, у 109 — ГБ II стадии и у 7 пациентов — ГБ III стадии по классификации ВОЗ, 1964. В контрольную группу включены 20 здоровых лиц, среди которых было 13 мужчин и 7 женщин, средний возраст — $40,3 \pm 9,4$ года.

Показатели гемодинамики регистрировали методом ультразвукового доплеровского сканирования на аппарате “Арогее СХ” (Англия) в утренние

часы, после 20-минутного пребывания пациента в горизонтальном положении. Выполняли исследование сердца и аорты (датчик 3,5 МГц), доплерографию плечевой артерии (датчик 7,5 МГц) по стандартным методикам в постоянно-волновом и импульсном режимах. Определяли размеры полостей сердца во время систолы и диастолы, максимальный и минимальный диаметр сосудов при пульсаторных колебаниях и скоростные показатели движения крови на аорте (V_1) и на плечевой артерии (V_2) с последующим расчетом общепринятых и вновь предложенных гемодинамических показателей. Рассчитывали ударный ($УО_1$) и минутный ($МО_1$) объемы левого желудочка, общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПС), ударный ($УО_2$) и минутный ($МО_2$) объемы плечевой артерии. Определяли кинетическую энергию выброса крови из левого желудочка на уровне аорты ($W_{кин}$) по формуле [3]:

$$W_{кин} = \frac{\rho \times V \times v^2}{2},$$

где ρ — плотность крови, V — ударный объем, v^2 — квадрат скорости движения крови.

Регионарное сопротивление оценивали с использованием уравнения Бернулли [4]:

$$Z_{rg} + P + \frac{gV^2}{2} = \text{const}$$

с последующим расчетом РПС на плечевой артерии по формуле:

$$\text{РПС} = \Delta P / Q_2,$$

где РПС - регионарное сосудистое сопротивление на плечевой артерии ($\text{Мн} \cdot \text{с}/\text{м}^5$), ΔP - разность давления на отрезке "аорта - плечевая артерия" (Па), Q_2 - ударный объем на плечевой артерии (м^3).

Для оценки распределения кровотока был предложен новый показатель - коэффициент распределения кровотока (КРК), который дает возможность определить сосудистую фракцию сердечного выброса в относительных величинах и рассчитывается как отношение ударного сердечного и ударного сосудистого объема по следующей формуле:

$$\text{КРК} = \text{УОсер} / \text{УОсос},$$

где КРК - коэффициент распределения кровотока, УОсер - ударный объем сердечный, УОсос - ударный объем сосудистый (на плечевой артерии).

Полученные результаты обрабатывались с помощью стандартных методов биостатистики с использованием программ STATISTICA для Windows-95. Достоверность межгрупповых отличий средних величин оценивали с помощью критерия t Стьюдента и непараметрического критерия Вилкоксона. Достоверность различий распределений признаков оценивали с помощью критерия согласия, различия считались достоверными при $p < 0,05$. Графическая обработка результатов осуществлялась с использованием программы Excel 7.0.

Результаты и обсуждение

Все обследованные больные были разделены на три группы по уровню сосудистого сопротивления и объемного кровотока на плечевой артерии: 1-я группа - 98 (76,5%) больных с малым регионарным периферическим сосудистым сопротивлением (РПС) и большим диаметром плечевой артерии (группа "объемной гипертензии", ОГ); 2-я группа - 13 (10,2%) больных с нормальным РПС и малым диаметром плечевой артерии (группа "вазоконстрикторной гипертензии", ВГ); 3-я группа - 17 (13,3%) больных с высоким РПС и малым диаметром плечевой артерии при высокой скорости кровотока и кинетической энергии выброса крови (группа "гиперкинетической гипертензии", ГГ).

Самой многочисленной была 1-я группа. По уровню АД больные были распределены следующим образом: группа А - мягкая гипертензия (АД диастолическое от 90 до 99 мм рт.ст., АД систолическое от 140 до 159 мм рт.ст.); группа Б - умеренная гипертензия (АД диастолическое - 100-109 мм рт.ст., АД систолическое - 160-179 мм рт.ст.); группа В - выраженная гипертензия (АД диастолическое - 110-119 мм рт.ст., АД систолическое - 180-209 мм рт.ст.); группа Г - резко выраженная артериальная гипертензия (АД диастолическое более 120 мм рт.ст., АД систолическое более 210 мм рт.ст.) (табл. 1).

При сравнении с контрольной группой у всех больных ГБ установлено достоверное отличие по всем показателям, кроме сердечного ударного и минутного объемов. Внутри групп больных достоверно отличались только средние значения АД. По мере повышения АД происходило снижение кинетической энергии выброса крови из левого желудочка, увеличивался диаметр плечевой артерии и объемный кровоток, и, соответственно, уменьшалось РПС при одновременном росте ОПС. Таким образом, у больных выделенной группы («объемная гипертензия») рост АД сопровождался однотипными и недостоверными изменениями состояния гемодинамики в плечевой артерии.

Дальнейший анализ проводился в группах, отличавшихся по состоянию объемного кровотока на плечевой артерии и РПС. Учитывая сходство гемодинамических показателей у больных 1-й группы (ОГ) и отсутствие их связи с уровнем АД, для сравнительного анализа были отобраны больные с выраженной гипертензией (группа В, табл. 1), которые по полу, возрасту, длительности заболевания и по уровню АД были сопоставимы с больными 2-й группы (ВГ) (табл. 2).

В 1-й группе (ОГ) можно выделить следующие характерные особенности (рис. 1): на фоне низкой кинетической энергии выброса крови из сердца ($W_{\text{кин}}$) ОПС повышено, но при этом РПС в плечевой артерии низкое, артерия расширена и поток крови по ней увеличен. В плечевую артерию таких больных поступает 1/89 часть сердечного выброса ($\text{КРК} = 89 \pm 51$), тогда как у здоровых людей эта фракция составляет 1/243 часть сердечного выброса ($\text{КРК} = 243 \pm 40$). Дан-

Таблица 1

Показатели гемодинамики у больных с большим объемным кровотоком в плечевой артерии («объемная гипертензия»)

Примечание: * - достоверность различий между показателями исследуемой и контрольной групп (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$). Группа А - мягкая; группа Б - умеренная; группа В - выраженная; группа Г - резко выраженная артериальная гипертензия.

Таблица 2

Показатели гемодинамики в обследованных группах

Примечание: * - различия между показателями исследуемой и контрольной групп (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$); ^ - различия между 1 и 2 группами; # - различия между 2 и 3 группами; & - различия между 1 и 3 группами; (нд - недостоверно)

ная группа больных была самой многочисленной (76,5%), течение заболевания у них отличалось стабильностью гемодинамических и клинических проявлений. В соответствии с существующей терминологией, характеризующей патогенетические варианты гипертензии, этот вариант может быть отнесен к «объемной гипертензии» (ОГ) [5,6].

Для больных с ГГ были характерны следующие признаки: на фоне большой $W_{кин}$ низкое ОПС, просвет плечевой артерии уменьшен и резко снижен объемный кровоток, что сопровождалось высоким РПС. Отмечалось резкое ограничение поступления крови в плечевую артерию, сосудистая фракция составляла $1/653$ часть сердечного выброса ($KPK = 653 \pm 175$). В группу вошли больные с начальными стадиями заболевания (средний возраст — $24,2 \pm 5,7$ года, длительность болезни — $4,5 \pm 2,7$ года), которые по гемодинамическим и клиническим проявлениям были отнесены к пациентам с «гиперкинетической гипертензией» (ГГ).

Для больных, включенных во 2-ю группу (ВГ), была характерна малая $W_{кин}$ при значительном увеличении ОПС, просвет плечевой артерии и скорость движения крови были уменьшены, что сопровождалось ограничением объемного кровотока, без увеличения РПС. Сосудистая фракция составила 1/384 часть сердечного выб-

роса (КРК=384±81). По гемодинамическим показателям были установлены признаки, характерные для 1-й группы больных (ОГ) - снижение $W_{кин}$, и для больных 3-й группы (ГГ) - малый радиус плечевой артерии, малая сосудистая фракция сердечного выброса. В группу вошли больные среднего возраста — 48,7±9,4 года и длительностью заболевания 13,8±6,1 года, с высоким уровнем АД, течение заболевания у которых характеризовалось частыми кризами. По гемодинамическим и клиническим проявлениям данная группа может быть отнесена к «вазоконстрикторной гипертензии» (ВГ).

Оценивая полученные результаты с позиций перераспределения потоков крови, можно отметить следующее. У больных с ОГ в плечевой артерии абсолютные показатели объемного кровотока резко увеличены - VO_2 составил, в среднем, $0,95 \pm 0,39$ мл и практически в 3 раза превышал значения контрольной группы ($\text{VO}_2 = 0,33 \pm 0,05$ мл), в 4,5 раза - показатели больных с ГГ и ВГ (VO_2 , соответственно, $0,19 \pm 0,05$ мл и $0,20 \pm 0,05$ мл). Сопоставление величины сердечного выброса с объемом крови, поступающим в плечевую артерию (КРК), подтвердило выявленную закономерность. Она становится еще более наглядной у больных с ГГ, в плечевую артерию у которых поступает $1/653$ часть сердечного выброса ($\text{КРК} = 653 \pm 175$), при $1/243$ в контроле ($\text{КРК} = 243 \pm 40$) и $1/89$ у больных ОГ ($\text{КРК} = 89 \pm 51$).

Полученные данные позволяют утверждать, что при развитии ГБ происходит перераспределение потоков крови в магистральных сосудах, характер ко-

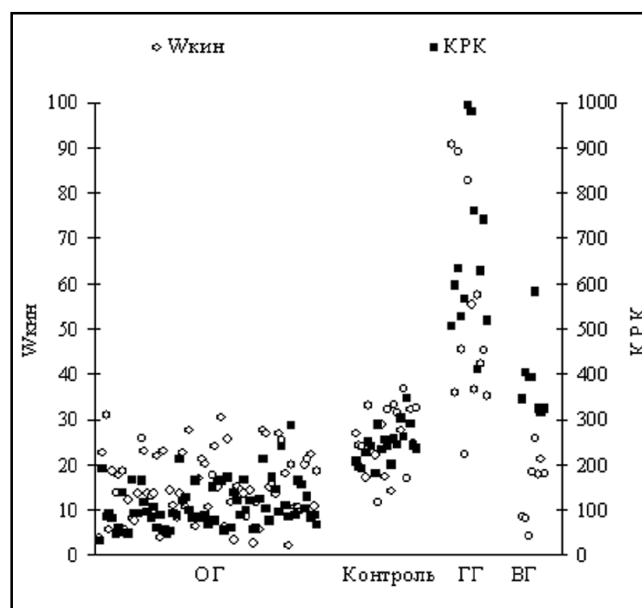


Рис. 1 Соотношение энергии выброса крови из левого желудочка ($W_{\text{кин}}$) и коэффициента распределения кровотока (КРК) у обследованных больных.

Примечание: ОГ - «объемная гипертензия», ВГ - «вазokonстрикторная гипертензия», ГГ - «гиперкинетическая гипертензия».

того отличается при различных вариантах течения заболевания. У больных с ГГ («гиперкинетической гипертензией») объемный кровоток в плечевой артерии снижен. Данное состояние можно охарактеризовать как эффект «центрального шунтирования», когда ограничено поступление крови в плечевую артерию и, соответственно, поток крови перераспределяется в другие сосудистые области, в частности может возрастать мозговой кровоток, как установлено в ряде работ [7,8]. У больных со стабильным течением заболевания, с так называемой «объемной гипертензией», увеличен объемный кровоток в плечевой артерии. Соответственно, в этом случае основная нагрузка по регуляции кровотока ложится на сосуды микроциркуляторного русла и может происходить «периферическое шунтирование». Подтверждением этому, видимо, могут служить многочисленные данные о функциональных и морфологических изменениях в микроциркуляторном русле при ГБ [9,10]. Известен эффект разреживания периферических сосудов (рарификация) при АГ с уменьшением количества мелких артериол в мышцах, коже, брыжейке [11,12,13]. При этом уменьшение плотности сосудов обычно не ведет к снижению объемного кровотока и он может быть даже увеличен, что связывают с активным функционированием артериоло-венулярных анастомозов [14,15]. Сосуды микроциркуляторного русла, включая артериоло-венулярные анастомозы, рассматриваются как ведущее звено регуляции кровотока через перераспределение потоков крови [16,17].

Своеобразные изменения отмечены нами у больных в группе с «вазоконстрикторной гипертензией», для которых были характерны высокие цифры АД и неустойчивое кризовое течение заболевания. В этой группе выявлены признаки, свойственные «центральному шунтированию» (ограничение поступления крови в плечевую артерию и уменьшение ее радиуса), как при ГГ, и снижение $W_{кин}$, как у больных ОГ. Следует отметить, что в процессе лечения периферическими вазодилататорами (антагонисты кальция) у этих больных изменение периферического кровотока напоминает их динамику как в группе больных с «объемной гипертензией» (при сохранении низкой $W_{кин}$ увеличивается объем крови поступающей в плечевую артерию).

Показатели затраты энергии считаются фундаментальными при рассмотрении общих закономерностей биологических явлений, в том числе и при АГ [18,19]. Гипертоническую болезнь можно рассматривать в рамках модели учитывающей энергию, которая затрачивается сердцем при сокращении и вызывает движение крови. Создаваемый поток крови транспортируется в крупных сосудах в разные сосудистые области и органы, при этом механизмы регуляции потоков крови могут различаться. Изменения соотношений энергии сердечного выброса

($W_{кин}$) и перераспределения кровотока (КРК) в процессе развития ГБ можно представить в виде схемы (рис. 2.).

Энергетически затратное и наиболее неустойчивое состояние возникает при гиперкинетическом варианте гипертензии (ГГ), когда увеличен сердечный выброс и происходит активное перераспределение потоков крови с ограничением ее поступления в плечевую артерию, просвет которой уменьшен, сосудистое сопротивление увеличено (эффект «центрального шунтирования»). Данное состояние не может быть продолжительным [20,21] и в последующем происходит снижение затрат на энергию выброса крови с переходом к эу- и гипокинетическому вариантам циркуляции крови, соответственно чему меняется характер периферического кровотока: увеличивается диаметр плечевой артерии, снижается ее сопротивление кровотоку, увеличивается объем крови, транспортируемой через плечевую артерию. В этой ситуации основная нагрузка по регуляции потока крови, видимо, происходит не на уровне транспортирующего сосуда, а дистальной - на уровне сосудов микроциркуляторного русла («периферическое шунтирование»). Заболевание в таком гемодинамическом состоянии должно отличаться стабильностью [6] и в литературе характеризуется как «объемная гипертензия». Нарушение стабильности течения заболевания, возможно, не сопровождается увеличением энергии выброса крови, а проявляется изменением характера распределения кровотока. В рамках рассматриваемой модели происходит увеличение КРК, с уменьшением просвета плечевой ар-

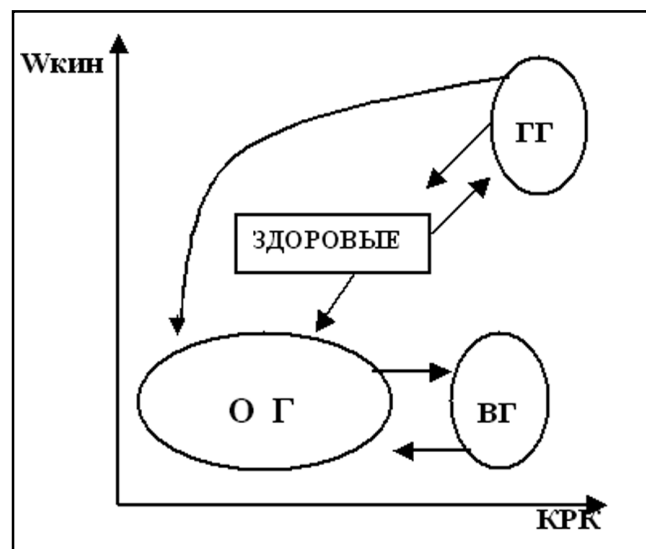


Рис. 2 Схема соотношения кинетической энергии – выброс крови из левого желудочка ($W_{кин}$) и коэффициента распределения кровотока (КРК) при гипертензивной болезни.

Примечание: ОГ – «объемная гипертензия», ГГ – «гиперкинетическая гипертензия», ВГ – «вазоконстрикторная гипертензия».

терии и со снижением в ней объемного кровотока («вазоконстрикторная гипертензия»). Формирование таких гемодинамических сдвигов, очевидно, обусловлено вовлечением в патологический процесс центральных механизмов регуляции кровообращения, которые придают неустойчивый, кризовый характер течению ГБ (к «периферическому шунтированию» добавляются элементы «центрального шунтирования»).

Литература

1. Ткаченко Б.И., Каценович Р.А., Костко С.З. Кровообращение и антиангинальные препараты. Ташкент, 1993: 144 с.
2. Токаренко И.И. Перераспределительные реакции крови между периферическими областями у больных гипертонической болезнью II стадии в процессе лечения анаприлином. // Тер арх. 1990; 2 : 47-51.
3. Меркулова Р.А., Хрущев С.В., Хельбин В.Н. Возрастная кардиогемодинамика у спортсменов. М., 1989: 112.
4. Гуревич М.И., Бернштейн С.А. Основы гемодинамики. М., 1979: 232.
5. Шхвацабая И.К. Гипертоническая болезнь. // Превентивная кардиология. (Под ред. Г.И.Косицкого). М., 1987: 203-227.
6. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертензия). Причины, механизмы, клиника, лечение. СПб., 1995: 311.
7. Мельников Э.В., Козлов Г.С. Состояние системной и церебральной гемодинамики и патогенетические механизмы гипертонической болезни у юношей. Материалы Всероссийской научной конференции 19-21 декабря 1995 года. Современные аспекты артериальных гипертензий. М., 1995: 87-88.
8. Thulin T., Fagher B., Grabowski M. et al. Cerebral blood flow in patients with severe hypertension, and acute and chronic effects of felodipine. J. Hypertension 1993; 11: 83-88
9. Казаначеев В.П., Дзизинский А.А. Клиническая патология транскapиллярного обмена. М.: Медицина, 1975: 240.
10. Bohlen H.G. The microcirculation in hypertension. J. Hypertension. 1989. Vol. 7. Suppl. 4: S117 – S124.
11. Prewitt R L, Chen I. H., Rowell L B. Development of microvascular rarefaction in the spontaneously hypertensive rat. Amer. J. Physiol. 1982. Vol. 243; 2: H243 – H251.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют об активной роли распределения кровотока при ГБ. В распределительных реакциях, вероятно, принимают активное участие как центральные, так и периферические механизмы регуляции потоков крови, а их преобладание определяет клинико-патогенетические варианты течения заболевания.

12. Henrich H., Hertel R., Assmann R. Structural differences in the mesentery microcirculations between normotensive and spontaneously hypertensive rats. Pflug. Arch. 1978, 975; 2: 153-9.
13. Naack D.W., Schaffer J.I., Simpson I.S. Comparisons of cutaneous microvessels from spontaneously hypertensive, normotensive Wistar – Kyoto and normal Wistar rats. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1980, 164; 4: 453 – 458.
14. Orlandi C., Rossi M., Finardi G. Evaluation of the dilator capacity of skin blood vessels of hypertensive patients by laser Doppler flowmetry. Microwasc. Res. 1988. Vol. 35. N 1. P. 21 – 26.
15. Петрищев Н. Н., Власов Т. Д., Станкевич А. Н. Реактивность сосудов кожи при артериальной гипертензии. // Физиол. журн. 1993; 8: 90-95.
16. Popel A.S., Johnson P.C. (eds). Microvascular Networks: Experimental and Theoretical Studies. Basel, 1986. 223 p.
17. Егоров В.А., Москаль В.М., Регирер С.А., Шадрин Н.Х. Механогенные реакции сосудов при пульсирующем потоке: теоретические предсказания. // Физиол. журн. СССР, 1991, 9: 115-122.
18. Пирогова Г.В. Сердце как ведущее звено функциональной системы энергообеспечения артериального кровотока. // Вестник АМН СССР 1985; 2: 70-79.
19. Сучков В.В., Шдаин В.А., Сизов А.Д. Особенности изменения системного и регионарного кровообращения в начальных стадиях артериальной гипертензии с точки зрения гемодинамического и энергетического сопряжения. // Артериальные гипертензии. М.: 1980: 110 - 123.
20. Алмазов В.А., Шляхто Е.В., Соколова Л.А. Пограничная артериальная гипертензия. СПб.: Гиппократ, 1992: 192 с.
21. Исаков И.И. Артериальные гипертензии: (клинико-экспериментальный анализ). Л.: Медицина, 1983: 200.

Abstract

128 patients of essential hypertension were examined with the help of ultrasound Doppler to measure speed of blood flow and vessels diameter on the heart, aorta, cubital arterial level. Traditional and new hemodynamic criterias have been determined. According to the test results three groups of patients were defines. The first one consisted of 98 (76,5%) patients who had normal or low cardiac output, cubital arteries over blood, low vessel resistance in cubital arteries and high general vessel resistance. The second group included 13 (10,2%) patients with normal or low cardiac output, a low amount of blood flow in cubital arteries, normal resistance in cubital arteries and high general vessel resistance. The third group included 17 (13,3%) patients on the initial stage of the disease, high cardiac output, low blood flow and high vessel resistance in cubital arteries and low general vessel resistance. According to the results blood distribution is important for the process of essential hypertension pathogenesis variants forming. Both central and peripheral blood regulation flow mechanisms take an active role in blood flow distribution.

Key words: essential hypertension, peripheral blood flow, non-proportional blood flow.

Поступила 27/04-2002

* * *

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕРДЦА У ЛИЦ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Туев А.В., Ховаева Я.Б.

Пермская государственная медицинская академия МЗ России, Пермь

Резюме

В исследование включено 113 практически здоровых лиц и 26 пациентов с артериальной гипертензией I степени по классификации ВОЗ (1999). Испытуемые разделены на пять групп по величине артериального давления (АД). Проводилось ультразвуковое исследование сердца по стандартной методике. Показано, что при одинаковой во всех группах величине объемов левого желудочка (ЛЖ) в систолу и диастолу, в группах высокого нормального АД и артериальной гипертензии больше толщина задней стенки, межжелудочковой перегородки и масса миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ). Корреляционный анализ выявил, что увеличение ММ ЛЖ прямо связано с повышением систолического и диастолического давления, а также с увеличением полостей правых отделов сердца и левого предсердия (возрастанием венозного ворот к сердцу). При артериальном давлении выше 130/85 мм рт.ст. выявляются косвенные признаки снижения диастолической функции левого желудочка в пределах нормы, меньшее утолщение стенок ЛЖ в систолу.

Ключевые слова: артериальное давление, ультразвуковое исследование сердца, масса миокарда, функция левого желудочка.

Ремоделирование сердца при артериальной гипертензии, с одной стороны, является компенсаторной реакцией, дающей сердцу возможность работать в условиях повышенного давления, а с другой — это один из этапов прогрессирования изменений сердца к формированию дисфункции левого желудочка и развитию сердечной недостаточности [1]. Ремоделирование сердца у больных артериальной гипертензией отождествляют, прежде всего, с гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ). ГЛЖ обнаруживается не только у лиц, уже имеющих повышенное артериальное давление, но может и предшествовать развитию артериальной гипертензии. Так, например, описана ГЛЖ у лиц с нормальным артериальным давлением (АД), но с отягощенной наследственностью по развитию артериальной гипертензии [2]. Кроме того, было показано, что развитию ГЛЖ может способствовать избыточная масса тела, чрезмерное потребление поваренной соли с пищей [3].

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей структурно-функциональных показателей сердца у практически здоровых лиц с разным уровнем артериального давления в границах ниже 140/90 мм рт. ст., а также у лиц с артериальной гипертензией I степени.

Материал и методы

Обследовано 139 человек (41 мужчина, 98 женщин) в возрасте от 17 до 59 лет. Средний возраст составил $36,1 \pm 0,9$ года. В исследование включены практически здоровые лица и пациенты с артериальной гипертензией I степени по классификации ВОЗ (1999). Критериями исключения явилось наличие хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы (кроме артериальной гипертензии I ст.), почек, эндокринной и нервной систем, других хронических заболеваний в стадии обострения или острых заболеваний, а также прием лекарственных препаратов.

Испытуемых отбирали методом случайной выборки, затем они были разделены на пять групп по величине артериального давления. Регистрацию АД проводили в положении сидя по стандартной методике. Выделено 5 групп: 1 группа — лица с низким АД ($<110/70$ мм рт.ст., 31 чел.); 2 гр. — лица с оптимальным АД ($119/79-110/70$ мм рт.ст., 37 чел.); 3 гр. — лица с нормальным АД ($120/80-129/84$ мм рт.ст., 21 чел.); 4 гр. — лица с высоким нормальным АД ($130/85-138/89$ мм рт.ст., 24 чел.); и 5 гр. — пациенты с артериальной гипертензией I степени (26 чел.).

Всем испытуемым проводилось ультразвуковое исследование сердца по стандартной методике на аппарате “Hitachi 525” (Япония).

Рассчитывались следующие структурно-геометрические и функциональные показатели: конечно-диастолический объем ЛЖ по Teicholtz (КДО ЛЖ, мл); конечно-систолический объем ЛЖ по Teicholtz (КСО ЛЖ, мл); индекс КДД ЛЖ (ИКДД ЛЖ, см/м²); индекс КСД ЛЖ (ИКСД ЛЖ, см/м²); индекс КДО ЛЖ (ИКДО ЛЖ, мл/м²); индекс КСО ЛЖ (ИКСО ЛЖ, мл/м²); масса миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ, г); индекс ММ ЛЖ (ИММ ЛЖ, г/м²); соотношение КДО/ММЛЖ; индекс относительной толщины задней стенки ЛЖ и МЖП (ОТСЗ, ОМЖП); ударный объем ЛЖ (УО, мл); индекс УО (мл/м²); фракция выброса ЛЖ (ФВ, %); фракция укорочения ЛЖ (ФУ, %), средняя скорость циркулярного укорочения ЛЖ ($CrVcf$, с⁻¹); скорость движения задней стенки ЛЖ ($V_{зслж}$, см/с); величина утолщения стенок ЛЖ в систолу (%) [4].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 99, версия 5.5. Результаты представлены в виде $\bar{X} \pm m$.

Результаты и обсуждение

Результаты измерений диаметров и объемов полости левого желудочка в систолу и диастолу, а также их

Таблица 1

Показатели, характеризующие размеры и объемы полости левого желудочка в систолу и диастолу в группах

индексы, представлены в табл. 1, из которой видно, что группы не отличаются по этим показателям.

При сравнении толщины стенок левого желудочка выявлено, что толщина задней стенки и межжелудочковой перегородки в систолу и диастолу достоверно больше у лиц с высоким нормальным АД и артериальной гипертензией, по сравнению с другими группами (табл. 2). Та же закономерность обнаруживается при оценке относительной диастолической толщины стенок ЛЖ, которая также больше в группах 4 и 5. Таким образом, у лиц с артериальным давлением выше 130/85 мм рт.ст. наблюдается увеличение как абсолютной, так и относительной толщины стенок ЛЖ.

Корреляционный анализ подтверждает прямую связь между толщиной стенок левого желудочка и величиной артериального давления. Коэффициент корреляции между АД_{ср} и ТЗСд составил 0,56; ТЗСс – 0,38; МЖПд – 0,50; МЖПс – 0,45; ОТЗСд – 0,49; ОМЖПд – 0,43.

Масса миокарда левого желудочка составила в группах 1-5, соответственно, $141,94 \pm 6,51$, $153,79 \pm 4,33$, $165,57 \pm 9,36$, $182,94 \pm 7,57$ и $205,23 \pm 9,13$ г и была достоверно выше в группах высокого нормального АД и артериальной гипертензии ($p=0,0000$). Для того, чтобы стандартизировать значения массы миокарда, провели сравнение массы миокарда, отнесенной к площади поверхности тела. Индекс массы миокарда (ИММ) был равен в гр.1 – $23,87 \pm 0,91$, в гр.2 – $24,75 \pm 0,65$, в гр.3 – $26,06 \pm 1,30$, в гр.4 – $27,71 \pm 0,94$ и в гр.5 – $30,65 \pm 1,29$ г/м². То есть, имеет место тенденция к росту ИММ при увеличении артериального

давления, а в группах 4 и 5 он становится достоверно выше, чем в других группах ($p=0,0003$).

Взаимосвязь ММ и САД отражает коэффициент корреляции, равный 0,54, ММ и ДАД – $r=0,36$, ИММ и САД – $r=0,45$, ИММ и ДАД – $r=0,29$.

Рассчитано отношение КДО к ММ ЛЖ (КДО/ММ), которое в гр.1 составило $0,70 \pm 0,02$, в гр.2 – $0,64 \pm 0,02$, в гр.3 – $0,69 \pm 0,04$, в гр.4 – $0,56 \pm 0,02$, в гр.5 – $0,54 \pm 0,03$ мл/г. У лиц с высоким нормальным артериальным давлением и артериальной гипертензией КДО/ММ было достоверно ниже, чем в других группах, т.е. наблюдалось увеличение массы левого желудочка при сохранении исходного объема полости в диастолу. Выявлена обратная связь между КДО/ММ и систолическим и диастолическим АД ($r=-0,40$, $-0,37$, соответственно).

Таким образом, при одинаковой во всех группах величине объемов левого желудочка в систолу и диастолу, как абсолютных, так и относительных, выявлено утолщение задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки в группах высокого нормального АД и артериальной гипертензии. В этих группах увеличена также масса миокарда ЛЖ. Корреляционный анализ показал, что одной из причин этого является повышение систолического и диастолического давления, т.е. нагрузка давлением.

Размер левого предсердия был достоверно выше у лиц с АГ, чем в группах 1-3, а у лиц с высоким нормальным АД – выше, чем в группе 1. Диаметр правого предсердия у лиц 5 и 4 групп – больше, чем у лиц 1 гр. И размер правого желудочка у лиц с гипертонией был больше, чем в остальных группах. Увеличение по-

Таблица 2

Параметры абсолютной и относительной толщины задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки в группах

Параметры отражающие систолическую функцию левого желудочка в группах

лостей правых отделов и левого предсердия может свидетельствовать об увеличении венозного возврата к сердцу и, соответственно, возрастании преднагрузки на левый желудочек у лиц с артериальной гипертензией и высоким нормальным давлением.

Проведен корреляционный анализ связей между диаметром ЛП и структурными показателями, толщиной стенок и массой ЛЖ, который показал, что размер левого предсердия прямо связан с ТЗСд ($r=0,64$), ТЗСс ($r=0,61$), МЖПд ($r=0,59$), МЖПс ($r=0,57$), ММ ЛЖ ($r=0,52$). Не выявлено связи между величиной левого предсердия и КДД ЛЖ, КДО ЛЖ. Таким образом, увеличение преднагрузки является другой причиной роста массы ЛЖ у лиц с высоким нормальным АД и артериальной гипертензией I ст.

Показатели, которые характеризуют систолическую функцию левого желудочка, представлены в табл. 3. Из таблицы видно, что значения фракции выброса и фракции укорочения находились в пределах нормы у всех обследованных. Группы не отличались по показателям, отражающим систолическую функцию ЛЖ, за исключением величины утолщения стенок ЛЖ в систолу. Утолщение задней стенки ЛЖ было достоверно выше в группе 1, по сравнению с группой артериальной гипертензии ($p=0,008$), а МЖП — в группе 1, по сравнению с группами 4 и 5 ($p=0,026$).

Не выявлено связи между величиной АД и такими показателями сократимости, как ФВ, ФУ, $srVcf$, амплитуда движения ЗС и МЖП, $V_{зслж}$, $V_{зслж}/КДД$. Имеется обратная взаимосвязь между величиной утолщения стенок ЛЖ и уровнем АД. Коэффициенты корреляции для САД, ДАД и утолщения ЗС ЛЖ составили $-0,26$ ($p=0,006$); $-0,29$ ($p=0,002$); для САД, ДАД и утолщения МЖП — $(-0,27)$ ($p=0,005$); $-0,22$ ($p=0,021$). Кроме того, утолщение ЗС ЛЖ и МЖП обратно зависят от ММ ЛЖ ($r=-0,32$; $r=-0,44$). Отрицательные связи с АД свидетельствуют о том, что степень изотонического сокращения ЛЖ тем больше, чем ниже АД. Поэтому в группе низкого АД при наименьшем систолическом напряжении ЛЖ толщина стенки в систолу увеличивается в большей степени.

Диастолическая функция ЛЖ косвенно оценивалась по соотношению пиков Е и А трансмитрального диастолического потока. Отношение пиков Е к А у всех обследованных было больше единицы и составило в гр. 1 — $1,56 \pm 0,07$, в гр. 2 — $1,48 \pm 0,04$, в гр. 3 — $1,40 \pm 0,07$, в гр. 4 — $1,29 \pm 0,05$ и в гр. 5 — $1,12 \pm 0,04$. Таким образом, Е/А было достоверно ниже у лиц с артериальной гипертензией, чем у лиц 1-3 групп ($p=0,0000$), а у лиц с высоким нормальным АД — достоверно ниже, чем в группе гипотензии ($p=0,0000$). Корреляционный анализ показал наличие обратной зависимости величины Е/А от уровня АДср ($r=-0,47$), значения массы миокарда ЛЖ ($r=-0,38$) и размера левого предсердия ($r=-0,53$).

Значения ударного объема сердца в группах не различались ($66,0 \pm 2,73$, $65,2 \pm 1,86$, $75,8 \pm 5,57$, $67,6 \pm 3,56$, $74,6 \pm 4,05$ мл). Однако показатели минутного объема кровообращения имели недостоверную тенденцию к увеличению с ростом АД и составили в группах 1-5: $4677,2 \pm 228,8$, $4779,7 \pm 177,2$, $5084,5 \pm 341,9$, $4916,4 \pm 350,3$, $5348,3 \pm 463,8$ мл/мин. Индексы УО и МОК в группах не различались.

Выводы

1. У лиц с высоким нормальным АД и артериальной гипертензией I ст. отмечается увеличение абсолютной и относительной толщины стенок, массы миокарда левого желудочка при сохранении диаметра и объема его полости, что может свидетельствовать о начальных проявлениях ремоделирования миокарда у данных лиц.
2. Увеличение массы миокарда у лиц с артериальным давлением выше 130/85 мм рт.ст. связано как с нагрузкой давлением, так и с ростом венозного возврата к сердцу.
3. При артериальном давлении выше 130/85 мм рт.ст. выявляются косвенные признаки снижения диастолической функции левого желудочка в пределах нормальных значений, меньшее утолщение стенок ЛЖ в систолу, что может быть ранним маркером снижения сократительной функции миокарда.

Литература

1. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D., Kannel W.B. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study N. Engl. J. Med.- 1990; 322(22): 1561-6.
2. Post W.S., Larson M.G., Levy D. Cardiac structural precursors of hypertension, the Framingham Heart Study Circulation. 1994; 90:79-185.
3. Langenfeld M.R., Schmieder R.E. Salt and left ventricular hypertrophy: what are the links? J. Hum. Hypertens. 1995; 9:909-916.
4. Фейгенбаум Х. Эхокардиография. Пер. с англ. под ред. Митькова В.В.- М.: Видар, 1999.- 512 с.

Abstract

113 healthy subjects with normal blood pressure and 26 patients with essential hypertension (BP 140-159/90-99 mm Hg) were inspected by echocardiography. All subjects were divided into 5 groups according to the blood pressure (BP) level. Diastolic and systolic left ventricular volumes were comparable at subjects with different BP-level. Diastolic and systolic left ventricular walls thickness and left ventricular mass (LVM) were larger in subjects with BP >130/85 mm Hg. Correlation analysis showed that the LVM increase correlated with the increase of systolic and diastolic BP, and with right cardiac cavities and left atrial diameter increase. It was found indirect signs of left ventricular diastolic function decrease (in normal limits), and smaller systolic left ventricular walls thickening in subjects with BP-level >130/85 mm Hg.

Key words: blood pressure, echocardiography, left ventricular mass, left ventricular function.

Поступила 20/09-2002

* * *

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С АВ-УЗЛОВЫМИ РЕЦИПРОКНЫМИ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫМИ ТАХИКАРДИЯМИ С ПОМОЩЬЮ ЧРЕСПИЩЕВОДНОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ СЕРДЦА

Петрий В.В., Кузьменков Д.В., Сулимов В.А., Маколкин В.И.

Московская Медицинская Академия им. И.М. Сеченова, кафедра внутренних болезней № 1

Резюме

Целью исследования явилось изучение эффективности чреспищеводного ЭФИ в диагностике АВ-узловых реципрокных ПТ в сравнении с внутрисердечным ЭФИ и подборе индивидуальной антиаритмической терапии у больных с наджелудочковыми ПТ.

Обследовано 100 пациентов с АВ-узловыми реципрокными ПТ; всем им выполнен диагностический тест ЧПЭС, 85 больным проведено внутрисердечное ЭФИ для уточнения характера и механизма ПТ. У всех пациентов осуществлен подбор эффективной медикаментозной антиаритмической терапии в условиях чреспищеводного ЭФИ. Серийное тестирование предполагало использование препаратов из всех 4 классов антиаритмиков.

Сравнительный анализ полученных результатов показал, что большинство антеградных функциональных и эффективных рефрактерных периодов различных отделов проводящей системы сердца у больных с АВ-узловыми реципрокными ПТ, определенных с помощью ЧП и ВС ЭФИ, достоверно между собой не различались. Предложены основные электрофизиологические критерии диагностики узловых реципрокных ПТ по данным ЧП ЭФИ.

Индивидуальную эффективную антиаритмическую терапию удалось подобрать в 96% случаев. Наиболее эффективными оказались антиаритмические препараты 1 класса (у 70% больных), а наилучший индивидуальный результат оказался у пропранолола в суточной дозе 40-240 мг (у 50% больных).

Ключевые слова: атриовентрикулярная узловая реципрокная пароксизмальная тахикардия, чреспищеводная электрическая стимуляция сердца

Суправентрикулярные пароксизмальные тахикардии (ПТ) — одна из наиболее часто встречающихся и представляющих опасность для жизни пациентов разновидность аритмий сердца. За последние 2-3 десятилетия достигнут большой прогресс в изучении ПТ [1-4].

Для точной диагностики и выбора адекватной медикаментозной антиаритмической терапии определяющее значение имеет установление механизма и электрофизиологических характеристик суправентрикулярной ПТ [1, 3-7].

Известно, что “золотым стандартом” в диагностике электрофизиологических механизмов ПТ было и остается внутрисердечное электрофизиологическое исследование (ВС ЭФИ). Однако внутрисердечное ЭФИ — инвазивный, трудоемкий и дорогостоящий метод, нашедший применение лишь в крупных специализированных кардиологических центрах.

В настоящее время в клинической практике широко используется метод чреспищеводной электрической стимуляции сердца (ЧПЭС), а чреспищеводное ЭФИ (ЧП ЭФИ) считается одним из наиболее информативных и достоверных в диагностике механизмов суправентрикулярных ПТ [1-3, 6-8].

Целью настоящей работы было изучение диагностических возможностей чреспищеводного ЭФИ в сравнении с внутрисердечным ЭФИ и оценка эффективности методики серийного тестирования антиаритмических препаратов при подборе терапии у больных с АВ-узловыми реципрокными ПТ.

Материал и методы

В настоящем исследовании проанализированы результаты обследования и лечения 100 пациентов с АВ узловыми реципрокными ПТ, находившимися в Факультетской терапевтической клинике ММА им. И.М. Сеченова с 1984 по 2001 гг. для уточнения характера ПТ и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения (подбор медикаментозной терапии или рекомендация проведения оперативного лечения тахикардии).

Из 100 пациентов, включенных в исследование, 53 — женщины и 43 — мужчины. Возраст больных колебался от 16 до 69 лет, составляя, в среднем, $43,5 \pm 1,9$ лет. Давность существования ПТ колебалась от полугода до 37 лет, составляя, в среднем, $14,1 \pm 1,7$ лет. Частота возникновения приступов ПТ колебалась от 1 раза в месяц до 15 раз в день, составляя, в среднем, $10,3 \pm 2,1$ приступов в месяц. Во время пароксизма тахикардии частота сердечных сокращений (ЧСС) у обследованных больных колебалась от 120 до 240 в 1 минуту, составляя, в среднем, $169,4 \pm 6,5$ уд./мин. У всех 100 больных каких-либо ЭКГ признаков синдрома преждевременного возбуждения желудочков не отмечалось.

В процессе клинического обследования у 38 больных была выявлена ишемическая болезнь сердца (ИБС): стенокардия напряжения I-III ФК, у 9 — крупноочаговый постинфарктный кардиосклероз. Из сопутствующих заболеваний у 15 больных были

выявлены ревматические пороки сердца, у 21 – нейрорегуляторная дистония, у 23 – гипертоническая болезнь I-II стадии, у 7 – хронический бронхит вне обострения, у 5 – язвенная болезнь 12 п.к. вне обострения, у 3 – сахарный диабет II типа в фазе компенсации углеводного обмена.

Всем больным, помимо обычного клинического и лабораторно-инструментального обследования, проводился диагностический тест ЧПЭС (ЧП ЭФИ) по известной методике [8]. С целью уточнения механизма ПТ, а, в ряде случаев, для решения вопроса о возможности хирургического лечения тахикардии, 85 больным выполнено внутрисердечное ЭФИ [10,11].

Электрическую учащающую стимуляцию предсердий начинали с частоты, превышающей спонтанный синусовый ритм на 10 имп/мин. Далее прерывистым методом, при котором частота стимуляции возрастала на 20 имп/мин достигали периодики Самойлова-Венкебаха или возникновения приступа наджелудочковой ПТ. Длительность стимуляции предсердий на каждом этапе стимуляции составляла 30 с. В случае удачной провокации пароксизма тахикардии, тщательно анализировали момент непосредственного возникновения аритмии, обращая внимание на наличие атипичной периодики Самойлова-Венкебаха. В тех случаях, когда ЧПЭС с возрастающей частотой не провоцировала приступа ПТ, переходили к программированной стимуляции предсердий одиночным экстрасимулом, а при ее неэффективности – парным экстрасимулом.

Во время приступа наджелудочковой ПТ по чреспищеводной электрограмме (ЧП ЭГ), помимо частоты тахикардии и длительности комплекса QRS, измеряли интервалы A-V и V-A, которые отражают скорость проведения возбуждения, соответственно, в антеградном и ретроградном звене цепи тахикардии, что имеет чрезвычайно важное значение для правильного определения электрофизиологического механизма наджелудочковой ПТ. Оценка характера антеградного атриовентрикулярного проведения осуществляли, анализируя интервал A-V ЧП ЭГ во время синусового ритма и его изменения при проведении нагрузочных электростимуляционных тестов.

Функциональное состояние различных отделов проводящей системы сердца в антеградном направлении оценивали по величинам их функционального (ФРП) и эффективного (ЭРП) рефрактерных периодов, определяемых при программированной стимуляции предсердий одиночным экстрасимулом на фоне их базовой стимуляции с частотой 100 имп/мин.

После диагностического чреспищеводного ЭФИ, выполненного на “чистом” фоне, оценки возможности провоцирования и купирования наджелудочковой ПТ, больные включались в протокол серийного тестирования антиаритмических препаратов. Повторные ЧП ЭФИ на фоне приема антиаритми-

ческого препарата в средних терапевтических дозах осуществлялись в установленном ранее режиме ЧПЭС на 3-5 день от начала лечения (для амиодарона – на 10-15 день). Выбор последовательности назначения антиаритмических препаратов определялся анамнестическими данными об эффективности ранее проводимой антиаритмической терапии, а также от выявленного электрофизиологического механизма ПТ. Тестируемый препарат у пациента считали индивидуально эффективным, обеспечивающим профилактическое антиаритмическое действие, если отсутствовала возможность провоцирования устойчивого (длительностью более 30с) приступа наджелудочковой ПТ, не возникало побочных, в том числе, проаритмических, эффектов. Серийное тестирование предполагало использование препаратов из всех 4 классов антиаритмиков.

Чреспищеводную стимуляцию осуществляли с помощью экспериментальных силиконовых биполярных электродов и кардиостимуляторов серии СТИКАР, разработанных и изготовленных на кафедре электроники Московского инженерно-физического института под руководством профессора И.А. Дубровского.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием критерия t Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Основные электрофизиологические характеристики проводящей системы сердца во время синусового ритма и во время АВ узловой реципрокной ПТ, полученные в ходе ЧП и ВС ЭФИ, представлены в табл. 1.

При регистрации ЧП ЭГ во время синусового ритма, частота которого во время ЧП и ВС ЭФИ достоверно не различалась, интервал A-V был равен, в среднем, $158,9 \pm 3,7$ мс и достоверно превышал интервал A-H, равный, в среднем, $86,3 \pm 4,4$ мс ($p < 0,001$). В то же время, сумма интервалов (P-A)+(A-H)+(H-V) ВС ЭГ проводящей системы сердца (в среднем, $151,3 \pm 5,3$ мс) достоверно не отличалась от значения интервала A-V ЧП ЭГ ($p > 0,1$).

Приступы АВ-узловой реципрокной ПТ, спровоцированные у больных во время ЧП ЭФИ и ВС ЭФИ, по ЧСС достоверно ($p > 0,1$) между собой не различались.

При регистрации ЧП ЭГ во время АВ-узловой реципрокной ПТ интервал A-V ($259,8 \pm 11,7$ мс) достоверно ($p > 0,05$) не отличался от интервала A-H ВС ЭГ проводящей системы сердца ($294,2 \pm 13,8$ мс). Интервал V-A ЧП ЭГ во время АВ-узловой реципрокной ПТ колебался в пределах 55-90 мс (в среднем, $71,1 \pm 2,1$ мс). Он не отличался достоверно ($p > 0,05$) от значения интервала H-A ВС ЭГ проводящей системы сердца (в среднем, $54,2 \pm 6,0$ мс).

Основные антеградные рефрактерные периоды различных отделов проводящей системы сердца у больных с АВ-узловыми реципрокными ПТ, полученные в ходе ЧП и ВС ЭФИ, представлены в табл. 2.

Сравнительный анализ полученных результатов

Таблица 1

Основные интервалы проводящей системы сердца во время синусового ритма и пароксизма АВ-узловой реципрокной тахикардии по результатам чреспищеводного и внутрисердечного ЭФИ

Таблица 2

Основные антеградные рефрактерные периоды различных отделов проводящей системы сердца у больных с АВ узловыми реципрокными ПТ по данным чреспищеводного и внутрисердечного ЭФИ

Примечание: * $p > 0,1$, ** $p > 0,05$

показывает, что большинство антеградных функциональных и эффективных рефрактерных периодов различных отделов проводящей системы сердца у больных с АВ узловыми реципрокными ПТ, определенных с помощью ЧП и ВС ЭФИ, достоверно между собой не различаются. Исключениями являются ЭРП предсердий, АВ проводящей системы и АВ соединения, что связано с техническими и методическими ограничениями чреспищеводного ЭФИ.

На основании данных литературы и собственных исследований, нами предложены основные электрофизиологические критерии диагностики по данным чреспищеводного ЭФИ АВ узловой реципрокной ПТ:

- ✓ отсутствие электрофизиологических признаков существования и функционирования дополнительных АВ соединений (пучков Кента) в антеградном направлении при проведении нагрузочных электростимуляционных тестов из предсердий.
- ✓ возможность провоцирования приступа наджелудочковой ПТ с помощью стимуляции предсердий с возрастающей частотой.
- ✓ возможность провоцирования приступа наджелудочковой ПТ с помощью программированной стимуляции предсердий одиночным, либо парным экстрасимулом.
- ✓ возникновение приступа наджелудочковой ПТ требует обязательного критического удлинения времени проведения возбуждения по АВ соединению, что проявляется атипичной периодикой Самойлова-Венкебаха при выполнении стимуляции предсердий с возрастающей частотой, либо “разрывом” кривой АВ проведения при выполнении программированной стимуляции предсердий.
- ✓ во время приступа наджелудочковой ПТ ретроградное возбуждение предсердий не идентифицируется, сливаясь с желудочковым комплексом, что позволяет считать, что интервал V-A во время наджелудочковой тахикардии не превышает 100 мс. Предлагаемые нами критерии, используемые во

время ЧП ЭФИ, очень близки к критериям, применяемым во время внутрисердечного ЭФИ [12]. Имеющиеся некоторые отличия обусловлены методическими, и, в первую очередь, техническими возможностями обоих методов.

Многочисленные клинические исследования [3-5, 7, 9, 13, 14] показали, что эффективность профилактики приступов АВ узловой реципрокной ПТ различными классами антиаритмических препаратов при их эмпирическом назначении мало различается между собой и колеблется в пределах от 50 до 70 % случаев. Блокаторы Са-каналов при этой разновидности ПТ позволяют добиться хорошего профилактического эффекта в 60-70% случаев, антиаритмические препараты II класса (пропранолол, атенолол) — в 50-60% случаев, антиаритмические препараты I класса (дигопирамид, пропафенон) — у 57-63% больных, препараты III класса (амиодарон, d/l соталол) — в 60-65% случаев.

Результаты подбора индивидуальной эффективной профилактической антиаритмической терапии, выполненного у всех 100 пациентов в нашей работе с помощью метода серийного тестирования эффективности антиаритмических препаратов в условиях ЧП ЭФИ, представлен на рисунке 1.

Индивидуальную эффективную антиаритмическую терапию у больных с АВ узловыми реципрокными ПТ удалось подобрать в 96% случаев. Наиболее эффективными оказались антиаритмические препараты I класса (70% больных). Второе место принадлежало антиаритмическим препаратам II класса (β -адреноблокаторам). Применение пропранолола в дозе 80-240 мг в сутки не позволяло индуцировать приступ реципрокной АВ узловой ПТ у 50% больных.

Существенно ниже оказалась профилактическая эффективность антиаритмических препаратов III класса: применение амиодарона в дозе 600-800 мг в сутки позволило добиться профилактики рецидивов ПТ лишь у 25% больных.

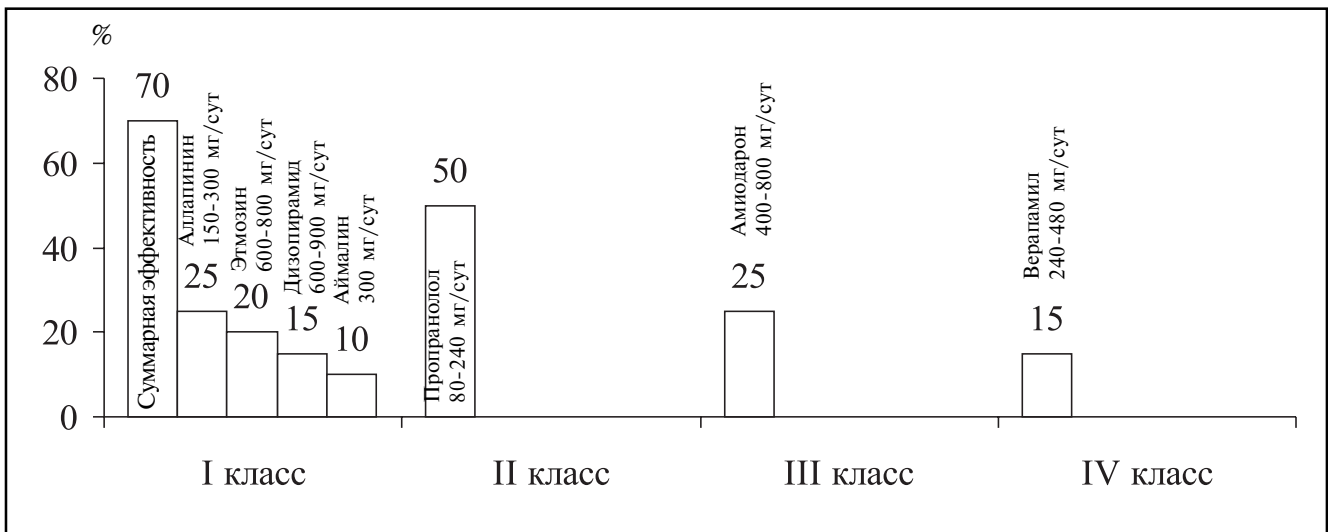


Рис. 1 Профилактическая эффективность антиаритмических препаратов по данным серийного тестирования в условиях ЧП ЭФИ у больных с АВ-узловыми реципрокными пароксизмальными тахикардиями

Неожиданным оказался результат профилактического применения у больных антиаритмических препаратов IV класса. Лишь у 15% больных верапамил в дозе 120-480 мг в сутки позволял предупреждать индукцию реципрокной АВ узловой реципрокной ПТ во время контрольного ЧП ЭФИ.

Что касается индивидуальной эффективности профилактического приема антиаритмических препаратов у больных с АВ узловыми реципрокными ПТ в нашем исследовании, наилучший результат принадлежит β-адреноблокаторам: эффективность пропранолола в суточной дозе 40-240 мг выявлена у 50% пациентов.

Индивидуальная профилактическая активность таких антиаритмических препаратов I класса, как аймалин, ритмилен, этмозин, аллапинин, была существенно ниже: при назначении аллапинина (наиболее выраженный результат) в дозе 150-300 мг в сутки индуцировать приступ ПТ не удалось у 25% больных, при применении этмозина в дозе 600-800 мг в сутки — у 20% больных. Профилактическая активность других препаратов I класса (аймалин, ритмилен) была более низкой.

Таким образом, оценка индивидуальной профилактической эффективности каждого из исследованных нами антиаритмических препаратов различных классов у больных с АВ узловой реципрокной ПТ показала, что при использовании метода

серийного тестирования в условиях ЧП ЭФИ профилактическая эффективность различных антиаритмических препаратов существенно ниже, чем при их эмпирическом подборе. Во многом, это, вероятно, связано с тем, что метод серийного тестирования эффективности антиаритмических препаратов в условиях чреспищеводного ЭФИ позволяет исключить ложноположительные результаты их профилактического применения, неизбежные при эмпирическом назначении.

Заключение

Чреспищеводное электрофизиологическое исследование — неинвазивный, простой и доступный, высокоинформативный метод диагностики АВ узловых реципрокных пароксизмальных тахикардий, близкий по информативности и достоверности к внутрисердечному ЭФИ, может быть методом выбора для диагностики этого вида аритмий.

Метод серийного тестирования антиаритмических препаратов в условиях чреспищеводного электрофизиологического исследования является высокоэффективным способом подбора индивидуальной профилактической терапии у больных с АВ узловыми реципрокными пароксизмальными тахикардиями. Он позволяет подобрать индивидуальную эффективную профилактическую антиаритмическую терапию более, чем у 95% этой категории больных.

Литература

1. Мазур Н.А. Пароксизмальные тахикардии. — М.: Медицина, 1984. — 208 С.
2. Gallagher J.J., Smith W.M., Kassel J. et al. Use of the esophageal lead in the diagnosis of mechanisms of reciprocating supraventricular tachycardia// PACE. — 1979. — v. 2. — P. 32
3. Соколов С.Ф., Голицын С.П. Наджелудочковые тахикардии: механизмы, диагностика и лечение// Кардиология. — 1982. — Т. 22, № 11. — С. 112-116
4. Keefe D.L., Somberg J.S. Supraventricular tachyarrhythmias: their evaluation and therapy// Amer. Heart J. — 1986. — v. 111

5. Дощицин В.Л. Лечение аритмий сердца. — М.: Медицина, 1993. — 320 С.
6. Голицын С.П., Малахов В.И., Соколов С.Ф. и др. Чреспищеводная электростимуляция в диагностике и лечении нарушений ритма сердца (часть II)// Кардиология. — 1990. - № 12. — С.105
7. Голицын С.П., Малахов В.И., Соколов С.Ф. и др. Чреспищеводная электростимуляция в диагностике и лечении нарушений ритма сердца (часть I)// Кардиология. — 1990. - № 11. — С. 31
8. Сметнев В.А., Гросу А.А., Соколов С.Ф. и др. Чреспищеводная электрическая стимуляция сердца в диагностике пароксизмальных наджелудочковых тахикардий// Кардиология. — 1983. - № 11. — С. 13-18
9. Gallagher J.J., Smith W.M., Kerr C.R. et al. Esophageal pacing: A diagnostic and therapeutic tool// Circulation. — 1982. — v. 65. - № 2. — P. 336-341
10. Бредикис Ю.Ю., Римша Э.Д., Киркутис А.А. Значение и методика электростимуляции при внутрисердечных исследованиях больных с синдромом преждевременного возбуждения желудочков // Кардиология. — 1982. - № 12. — С. 39-45
11. Narula O.S. Electrophysiologic evaluation of accessory conduction path ways// His bundle electrocardiography and clinical electrophysiology // Ed. Narula O.S. — Davis Company, Philadelphia, 1975. — P. 313-342
12. Сулимов В.А., Маколкин В.И. Чреспищеводная электрическая стимуляция сердца. — М.: Медицина, 2001. — 208 С.
13. The Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology: The Sicilian Gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their action on arrhythmogenic mechanisms // Circulation. — 1991. — v. 84. — P.
14. Сметнев А.С., Гросу А.А., Соколов С.Ф. и др. Способ оценки антиаритмической терапии у больных с пароксизмами наджелудочковой тахикардии// Кардиология. — 1984. - № 5. — С. 25-30

Abstract

The aim of the study was to estimate the effectiveness of transesophageal electrophysiologic assay in diagnostics of paroxysmal nodal reciprocating tachycardias compared to intracardiac electrophysiologic assays and working out treatment strategies in patients with supraventricular paroxysmal tachycardias.

We have studied 100 patients with nodal reciprocating tachycardias. Diagnostic transesophageal stimulation was performed in all, and intracardiac electrophysiologic assays to elaborate the nature and mechanism of tachycardias in 85. Effective antiarrhythmic treatment was adjusted by using transesophageal electrophysiologic assays. Series of tests supposed the usage of all 4 classes of antiarrhythmic drugs.

Comparative analysis of the data obtained showed the in most cases there was no reliable difference between anterograde functional and effective refractory periods of various parts of the conductive system, as measured by transesophageal and intracardiac electrophysiologic assays. We have worked out principal electrophysiologic criteria of diagnosing paroxysmal nodal reciprocating tachycardias based on transesophageal assays.

Individually effective antiarrhythmic treatment was managed in 96% cases. Class I drugs proved most effective (in 70% patients), and propranolol had the best individual result in the daily dose of 20-40 mg (in 50% patients).

Keywords: paroxysmal nodal reciprocating tachycardias, transesophageal electric stimulation.

Поступила 26/08-2002

* * *

ПОРОГОВЫЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ИНДЕКСЫ ДЛИТЕЛЬНОСТИ И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ИНТЕРВАЛОВ QT И RR В НЕОРГАНИЗОВАННОЙ МУЖСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Никитин Ю.П., Кузнецов А.А., Малютина С.К., Симонова Г.И.

НИИ терапии Сибирского отделения РАМН, Новосибирск, Россия

Резюме

Показатели продолжительности и дисперсии интервала QT, а также RR-вариабельности расценивают как доступные неинвазивные инструменты идентификации лиц, предрасположенных к опасным желудочковым аритмиям и внезапной смерти. В рамках проекта ВОЗ "MONICA" в Новосибирске стандартными эпидемиологическими методами была обследована репрезентативная выборка из неорганизованной популяции мужчин 25-64 лет. Летальные события устанавливали путем выборки случаев из базы данных «Регистра общей смертности». Анализ ЭКГ покоя проводили «слепо» по отношению к остальным данным исследования на основании критериев Миннесотского кода. Дополнительно мануально определяли значения длительности и дисперсии интервала QT и QTc, а также временные параметры RR-вариабельности. Пороговые прогностические индексы рассчитывали путем комбинации ROC-анализа (поиск «точек разделения» на характеристической кривой) и методов оценки «выживаемости» (модель Cox, тест Gehan's Wilcoxon и кривые Kaplan-Meier). Полученные индексы (QTc и $QTc_{max} \geq 420-440$ ms^{1/2}, DQT и $DQTc \geq 60$ ms^(1/2), $SDNN \leq 20$ ms) идентифицируют лиц с 2-3-кратно увеличенным независимым риском смерти от всех причин и 4-5-кратно увеличенным риском кардиоваскулярной смерти.

Ключевые слова: неорганизованная популяция, пороговые прогностические индексы, интервал QT, дисперсия интервала QT, RR-вариабельность.

Увеличение продолжительности и дисперсии интервала QT, а также снижение RR-вариабельности расценивают как доступные неинвазивные маркеры предрасположенности к опасным желудочковым аритмиям и внезапной смерти.

Однако в проспективных популяционных исследованиях, единичных до настоящего времени, задача расчета пограничных предикторных показателей длительности и вариабельности интервалов QT и RR стандартными для этих целей средствами не решалась [1, 9, 10, 24].

Целью нашей работы являлось определение пороговых прогностических индексов (точек разделения) длительности и вариабельности интервалов QT и RR в отношении риска фатальных событий в неорганизованной популяции мужчин 25-64-летнего возраста.

Материалы и методы

Характеристика обследованных лиц

Данными для настоящей работы послужили материалы эпидемиологического исследования в неорганизованной мужской популяции Новосибирска, выполненного по проекту ВОЗ "MONICA". В 1985-86 гг. были обследованы репрезентативные выборки из неорганизованной популяции мужчин 25-64 лет в трех административно-территориальных районах Новосибирска (Октябрьском, Кировском и Ленинском). Выборки формировали по таблице случайных чисел. Планируемое число обследованных - 800 человек в каждом районе, 200 человек — в каждой возрастной декаде. В исследование прогностической значимости длительности и вариабельности интервалов QT и

RR включили данные 777 человек - жителей Октябрьского района. Мониторинг фатальных событий осуществляли в течение 9,5 лет. К моменту окончания исследования умерло 84 человека, 40 из них - от кардиоваскулярных причин.

Аппаратура, методы исследования, диагностические критерии

Обследование репрезентативных выборок проводили стандартными эпидемиологическими методами [2, 3], включающими опрос по анкете Rose на выявление стенокардии напряжения, опрос о курении, употреблении медикаментов и алкоголя, сбор информации о наличии у родственников первой степени родства сердечно-сосудистых заболеваний, измерение артериального давления, антропометрию, исследование липидного профиля крови, запись ЭКГ покоя с последующей расшифровкой по Миннесотскому коду.

АД измеряли ртутным сфигмоманометром Riva-Rossi минимум дважды с интервалом 5 минут и рассчитывали среднее значение.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: вес(кг)/рост (м)².

Биохимический анализ проводили на автоматизированном аппарате фирмы Technicon в соответствии с инструкциями и под контролем лаборатории стандартизации липидных исследований при ВОЗ и лаборатории стандартизации популяционных исследований Института профилактики неинфекционных заболеваний.

Запись ЭКГ осуществляли в 12 общепринятых отведениях в положении лежа на спине на 6-канальном

электрокардиографе 6-NEK со скоростью 25 мм/сек.

Дополнительно производили мануальное измерение интервалов QT и RR, в соответствии с рекомендованным стандартом [4]. Из анализа исключали ЭКГ в следующих случаях: невозможность корректного анализа показателей интервалов QT и RR из-за недостаточного числа отведений (менее 9), пригодных для измерения, наличия фибрилляции предсердий, искусственного водителя ритма и блокады ножек пучка Гиса. Оценку интервала QT проводили не менее, чем в трех последовательных циклах в каждом из 12 отведений, исключая отведения с нечеткой дифференциацией зубца Т. Началом интервала QT считали самую раннюю точку комплекса QRS (место перехода изоэлектрической линии сегмента PQ(R) в зубец Q(R)), окончанием - максимально позднюю точку зубца Т (место его перехода в изоэлектрическую линию TP). В результате для всех обследованных получили значения максимального, минимального и среднего интервалов QT (QT max, QT min, QT), выраженные в мсек.

Для каждого отведения рассчитывали скорректированный интервал QTc, используя измеренные, не менее, чем в трех последовательных циклах, интервалы QT и предшествующие им интервалы RR. Применяли преобразованную L. Taran и N. Szilagyi формулу H. Bazett (1920): $QTc = QT / \sqrt{RR}$ [23]. Значения максимального, минимального и среднего интервалов QTc (QTc max, QTc min, QTc) выражали в мсек^{1/2}.

Дисперсию интервала QT определяли как разницу между максимальным и минимальным значением интервала в 12 общепринятых отведениях [13]: $DQT = QT \text{ max} - QT \text{ min}$. Выражали DQT в мсек.

Дисперсию интервала QTc рассчитывали как разницу между максимальным и минимальным значением интервала QTc [14]: $DQTc = QTc \text{ max} - QTc \text{ min}$. Выражали DQTc в мсек^{1/2}.

Другим способом пространственную вариабельность интервалов QT и QTc оценивали показателями их стандартного отклонения - QTSD и QTcSD и выражали в мсек [18].

Для анализа длительности и вариабельности интервала RR его измерение проводили в 5 последовательных циклах отведения V₆. Показатели длительности и вариабельности интервала RR (SDNN, SDSD, RMCEKSD), использованные в исследовании, принципы их расчета и единицы выражения выбраны в соответствии с Рекомендациями Рабочей Группы Европейского Общества Кардиологии и Общества Электрофизиологии Северной Америки [12].

Анализ ЭКГ проводили "слепо" по отношению к остальным данным исследования.

Летальные события устанавливали путем выборки случаев из базы данных «Регистр общей смертности» Института терапии СО РАМН. В данном регистре зафиксированы все случаи смерти (на основании копий врачебного свидетельства о смерти и акта о смерти из книги записей актов гражданского состояния) населе-

ния, прописанного на территории района. Перед внесением в базу данных регистра все случаи смерти верифицировали два независимых эксперта. При необходимости использовали дополнительную информацию из историй болезни, журналов вскрытия судебно-медицинской экспертизы, сообщений врачей и родственников. Причины смерти кодировали в соответствии с Международной Классификацией Болезней ВОЗ 9 пересмотра (1977). Конечными точками исследования являлись: все случаи смерти (коды 001-E999) и кардиоваскулярная смерть (коды 390-459).

Анализ данных

Для изучения прогностической значимости длительности и вариабельности интервалов QT и RR в отношении фатальных событий применяли методы анализа «выживаемости». Ассоциацию риска смерти с величиной параметров интервалов QT и RR, в качестве непрерывных переменных, тестировали в регрессионной модели пропорционального риска Cox. Для оценки значимости регрессии использовали критерий Wald.

При определении «пороговых значений» показателей ЭКГ, продемонстрировавших прогностическую значимость в отношении фатальных событий, использовали комбинацию ROC-анализа и анализа «выживаемости» (расчет нормализованных отношений рисков - adjusted hazard ratios - в мультивариативной модели Cox, а также тест Gehan's Wilcoxon для оценки различий риска смерти между двумя группами, определяемыми «точкой разделения» с графической визуализацией путем построения кривых «выживания» Kaplan-Meier).

Анализ данных проводили на персональном компьютере, оснащенном пакетами программ SPSS версия 7.0 и STATISTICA, версия 5.0.

Результаты

Пороговые индексы QT-параметров и RR-параметров, показавших свою прогностическую значимость в отношении фатальных событий в унивариативной модели Cox, рассчитывали путем комбинации ROC-анализа и оценки «выживаемости» (табл. 1). Путем перемещения по характеристической кривой выбирали оптимально-сбалансированные «точки разделения» (т.е. точки, максимально приближенные к верхне-левому углу графика зависимости чувствительности от вероятности ложноположительных результатов, а, следовательно, обладающие наивысшей чувствительностью и специфичностью одновременно). Из нескольких «точек разделения» исследуемого показателя ЭКГ, обладающих близкими операционными характеристиками (чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная предсказательная точность), предпочтение отдавали той, которая обеспечивала больший уровень значимости Wald и Gehan's Wilcoxon тестов.

Важным результатом ROC-анализа следует считать разную тенденцию в операционных характеристиках

Таблица 1

Характеристика пороговых прогностических индексов длительности и вариабельности интервалов QT и RR в неорганизованной мужской популяции

Примечание: HR (hazard ratio) - отношение рисков; CI - доверительный интервал HR; p - уровень значимости теста Wald для оценки Cox-регрессии и теста Gehan's Wilcoxon для сравнения «выживаемости» в двух группах, определяемых «точкой разделения»; Ч - чувствительность; С - специфичность; ПТ(+) - положительная предсказательная точность; ПТ(-) - отрицательная предсказательная точность.

прогностических QT-индексов и RR-индексов: умеренная чувствительность и высокая специфичность QT-индексов, и, напротив, высокая чувствительность и умеренная специфичность RR-индексов.

Различия в риске фатальных событий между группами, определяемыми «точкой разделения», средствами «анализа выживаемости» можно наглядно продемонстрировать на кривых Kaplan-Meier (рис. 1-3) и по соотношениям рисков.

Путем одновременного включения в мультивариантную модель Cox вместе с исследуемыми пороговыми индексами традиционных клинических факторов риска нормализовали их влияние на прогноз. Статистически значимые результаты определения нормализованных отношений рисков (adjusted hazard ratios) приведены в табл. 2.

Комментируя предикторную способность полученных индексов в целом, можно отметить, что они,

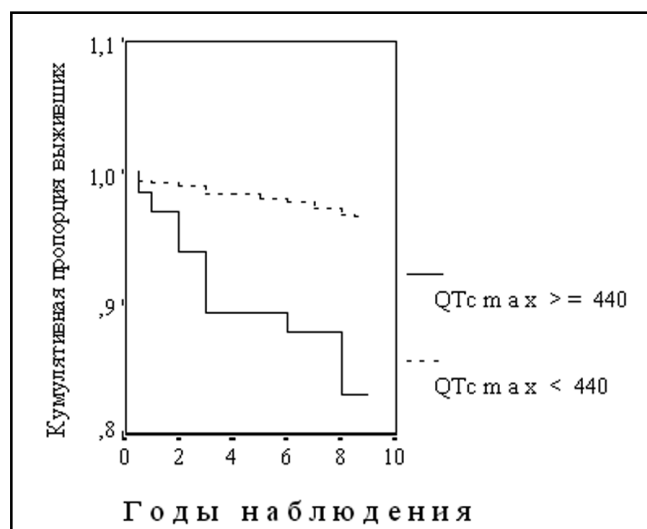


Рис. 1 Кривые «выживания» Kaplan-Meier в отношении кардиоваскулярной смерти для двух групп, определяемых «точкой разделения» интервала QTc max ($p < 0,00001$).

независимо от других факторов, идентифицировали лиц с 2-3-кратно увеличенным риском смерти от всех причин. В отношении кардиоваскулярной смерти прогностические индексы определяли увеличение независимого риска в 4-5 раз.

Обсуждение

Используемые сегодня критические значения (точки разделения) интересующих нас параметров длительности и вариабельности интервалов QT и RR, прогностически значимые в отношении риска аритмических и фатальных событий, определены в наблюдениях клинического уровня.

Так, широко используемое пограничное значение

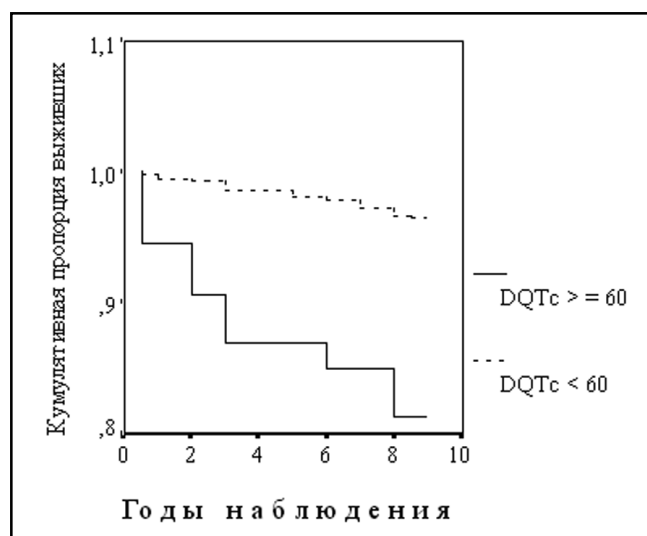


Рис. 2 Кривые «выживания» Kaplan-Meier в отношении кардиоваскулярной смерти для двух групп, определяемых «точкой разделения» показателя DQTc ($p < 0,00001$).

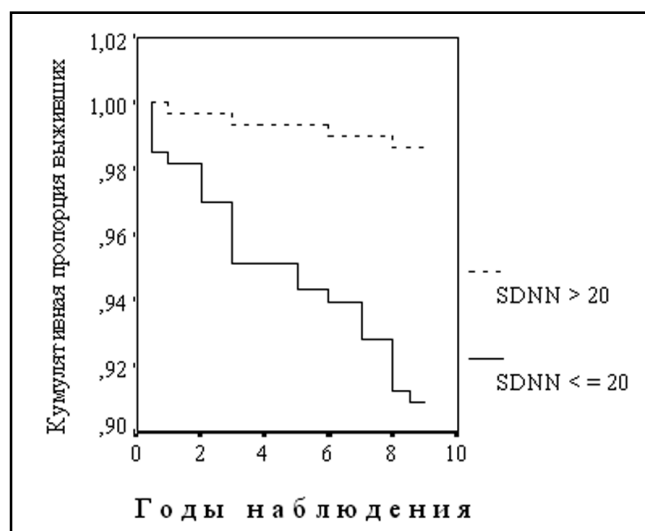


Рис. 3 Кривые «выживания» Kaplan-Meier в отношении кардиоваскулярной смерти для двух групп, определяемых «точкой разделения» показателя SDNN ($p < 0,00002$).

интервала QTc – 440 мсек^{1/2}, долгое время являлось основным, наряду с синкопе, диагностическим критерием врожденного синдрома удлиненного интервала QT [21]. Современные клинко-генетические корреляционные исследования показали, что, несмотря на значительный пересмотр в сторону увеличения (450–480 мсек^{1/2}), пороговый QTc-индекс не может считаться решающим для установления диагноза данного наследственного заболевания и прогнозирования его грозных осложнений, так как удлинение интервала QT иногда отсутствует даже у симптоматичных носителей мутантного гена [20].

В других клинических группах популярный индекс QTc_{max} = 440 мсек^{1/2} продемонстрировал оптимальные операционные характеристики. В многоцентровом исследовании S. Ahnve et al. пациентов, перенесших инфаркт миокарда, указанный показатель определял кардиальную смерть с чувствительностью 77% и специфичностью 84% [5]. В ряде публикаций приводятся иные дискриминантные точки интервала QTc. Н. Lollgen с коллегами при проведении велоэргометрии у здоровых лиц и больных с ССЗ зарегистрировали, что увеличение интервала QTc более 450 мсек^{1/2} предсказывало развитие желудочковых аритмий с чувствительностью 57%, специфичностью 87% и положительной прогностической значимостью 49% [15]. В работе D. Puljevic et al. индикатором подобных аритмических событий во время амбулаторного мониторингирования ЭКГ у лиц с сердечной недостаточностью, вследствие перенесенного инфаркта миокарда являлось удлинение интервала QTc более 480 мсек^{1/2} (чувствительность – 27% и специфичность – 96%) [19].

Степень QT дисперсии, являющаяся критической в отношении аритмогенеза, по данным разных авторов, варьирует в пределах 80–120 мсек [7, 16]. В ис-

Таблица 2

Нормализованные отношения рисков для пороговых прогностических индексов длительности и вариабельности интервалов QT и RR в неорганизованной мужской популяции

Примечание: Нормализованное HR (adjusted hazard ratio) - нормализованное отношение рисков; CI - доверительный интервал HR; p - уровень значимости теста Wald для оценки Coх-регрессии; нормализацию проводили на влияние возраста, среднего артериального давления, ИБС, общего холестерина, индекса массы тела и курения

следовании J. Potratz et al. QT-дисперсия более 85 мсек у пациентов в острой стадии инфаркта миокарда являлась предиктором развития желудочковых аритмий и внезапной смерти в течение 6 месяцев наблюдения с чувствительностью 62%, специфичностью 90% и прогностической значимостью 42% [17]. В 5-летнем проспективном наблюдении N. Davidson et al. увеличение QTс-дисперсии у больных ИБС более 90 мсек^{1/2} лучше, чем данные коронароангиограммы предсказывало сердечную смерть (чувствительность – 92%, специфичность – 95%) [8]. По данным L. Stoletnei и R. Pai индуцированная стандартной нагрузочной пробой DQTс более 60 мсек^{1/2} определяла диагноз выраженной ИБС с чувствительностью 92%, специфичностью и прогностической значимостью 80% [22]. Отмечено, что дальнейший подъем «точки разделения» QT-параметров, с целью увеличения показателя относительного риска (relative risk), приводил к увеличению специфичности, но падению чувствительности. Идентичный эф-

фект, так же, как и отчетливое преобладание специфичности над чувствительностью при ориентации на оптимальный показатель отношения рисков (hazard ratio), подтвержден и в нашем исследовании.

Пороговые значения вариабельности интервала RR на ЭКГ покоя, как и нормативы для этого анализа, не определены. В качестве предварительного ориентира для выявления группы лиц с повышенным риском смерти среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда, Рабочая Группа Европейского Общества Кардиологии и Общества Электрофизиологии Северной Америки рекомендует использовать индекс SDNN<50 мсек 24-часовой ЭКГ, основываясь на результатах Программы по изучению постинфарктного выживания [12]. Эксперты отмечают скромную самостоятельную положительную предсказательную точность (при удовлетворительном ранге чувствительности 25-75%) RR-параметров, которая возрастает при комбинации с другими предикторами аритмических и фатальных событий – такими, как ЧСС, фракция

выброса левого желудочка, желудочковая эктопия и наличие поздних потенциалов. Низкая положительная предсказательная точность при высоких показателях чувствительности пороговых RR-индексов зарегистрирована и в нашей работе. Однако, сравнение данных суточной и краткосрочной ЭКГ может быть лишь условным, учитывая, что предсказательное значение RR-вариабельности зависит от продолжительности анализируемой записи - при равной чувствительности, кратковременная оценка уступает в специфичности [6]. Возможно, что недостаточная специфичность определенных нами RR-индексов связана именно с этим феноменом.

В исследовании L. Fei et al. сопоставимый с полученным нами показатель стандартной ЭКГ - SDNN < 15 мсек дихотомизировал больных с идиопатической дилатационной кардиомиопатией в отношении риска смерти с чувствительностью 78%, специфичностью 74% и положительной предсказательной точностью 71% [11]. Очевидно, что рассматриваемые клинические наблюдения пациентов с определенной кардиальной патологией не могут претендовать на корректность, сравнимую с эпидемиологическим популяционным исследованием. Единственным, проведенным до нас, 4-летним популяционным наблюдением случайной выборки пожилых людей (из когорты Фреймингемского исследования), продемонстрировавшем, что оценка RR-вариабельности при помощи амбулаторного мониторингирования обеспечивает независимую от традиционных факторов риска прогностическую информацию в отношении общей смертности, пороговые показатели не оценивались [24]. Таким образом, ориентируясь на собственные результаты, следует подчеркнуть, что диагностическая

ценность определенных нами пороговых индексов RR-вариабельности стандартной ЭКГ, должна уточняться и дальше.

Авторы проведенных на сегодняшний день проспективных популяционных исследований, не используя ROC-анализ, лишь подтвердили в модели Сох прогностическую значимость часто используемых критических значений интервала QTc - 420-440 мсек^{1/2} в отношении смерти от всех причин, кардиоваскулярной, кардиальной смерти и смерти, связанной с ИБС (adjusted hazard ratios - 2-4) [9, 10]. Наши результаты, основанные на принятом для оценки диагностических тестов поиске «точек разделения», также свидетельствуют о ценности и адекватности этих пороговых индексов.

H. Elming et al., используя рекомендованные для дисперсии интервалов QT и QTc пограничные величины (80 мсек и 90 мсек^{1/2}, соответственно) подтвердили их предикторную способность (adjusted hazard ratios - 2-4) [10]. В нашем исследовании увеличение DQT и DQTc выше указанных значений также приводило к дальнейшему «приросту риска». Однако группа, определяемая данными «точками разделения» была недостаточной для корректного анализа (менее 30 человек).

Выводы

В неорганизованной мужской популяции пороговые прогностические индексы длительности и вариабельности интервалов QT и RR (QTc и QTc max $\geq$ 420-440 мсек^{1/2}, DQT и DQTc $\geq$ 60 мсек^(1/2), SDNN $\leq$ 20 мсек) идентифицируют лиц с 2-3-кратно увеличенным независимым риском смерти от всех причин и 4-5-кратно увеличенным риском кардиоваскулярной смерти.

Литература

1. Никитин Ю.П., Лютова Ф.Ф., Кузнецов А.А и др. Клинико-инструментальная характеристика состояния миокарда лиц с синдромом удлиненного интервала QT, выявленных при популяционном исследовании // Кардиология; 1990; 27; 4: 81-83.
2. Профилактика ИБС: Методическое указание // ВКНЦ АМН СССР, Институт профилактической кардиологии.-М.-1983.
3. Роуз Д., Блэкберн Г., Гиллум Р., Принеас Р. Эпидемиологические методы исследования сердечно-сосудистых заболеваний // ВОЗ. Серия монографий.-Женева.-1984.
4. Ahnve S. Correction of the QT interval for heart rate: review of different formulas and the use of Bazett's formula in myocardial infarction // Am Heart J.- 1985.-Vol.109.-P.568-574.
5. Ahnve S., Gilpin E., Madsen E.B. et al. Prognostic importance of QTc interval at discharge after acute myocardial infarction: A multicenter study of 865 patients // Amer. Heart J.-1984.-Vol.108.-P.395-400.
6. Bigger J., Fleiss J., Rolnitzky L., Steinman R. The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction // Circulation.-1993.-Vol.88.-P.927-34.
7. Bogun F. QT dispersion in nonsustained ventricular tachycardia and coronary artery disease. Am J Cardiol 1996;77:256-259.
8. Davidson N.C., Darbar D., Luck J. et al. QT interval dispersion predicts cardiac death in patients with peripheral vascular disease // Br Heart J.- 1995.-Vol.73.-Suppl. 3.-P.20.
9. De Bruyne M., Hoes A., Kors J. et al. Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly // Eur. Heart J.-1999.-Vol.20.-N4.-P.278-284.
10. Elming H., Holm E., Torp-Pedersen C. et al. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens // Eur. Heart J.-1998.-Vol.19.-P.1391-1400.
11. Fei L., Goldman J.H., Prasad K. et al. QT dispersion and RR variations on 12-lead ECGs in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy // Eur Heart J.- 1996.-Vol.17.-P.258-263.
12. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology // Eur. Heart J.-1996.-Vol.17.-P.354-381.

13. Higham P.D., Campbell R.W.F. QT dispersion // Br Heart J.-1994.-Vol.71.-P.508-510.
14. Higham P.D., Furniss S.S., Campbell R.W.F. QT dispersion and components of the QT interval in ischaemia and infarction // Br Heart J.- 1995.-Vol.73.-P.32-36.
15. Lollgen H., Wollschlager H., Schonrich G. et al. Ventricular arrhythmias and QTc interval during stress-ECG // Hertz.- 1986.-Vol.11.-N5.-P.303-308.
16. Perkiomaki J., Koistinen M., Yli-Mayry S. et al. Dispersion of QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol.-1995.-Vol.26.-P.174-79.
17. Potratz J., Djonlagic H., Mentzel H. et al. Prognostic significance of the QT-dispersion in patients with acute myocardial infarction // Eur Heart J.- 1993.-Vol.14.-Suppl.-P.254.
18. Priori S.G., Napolitano C., Diehl L., Schwartz P.J. Dispersion of the QT interval - a marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome // Circulation.- 1994.-Vol.89.-P.1681-1689.
19. Puljevic D., Smalcelj A., Duracovic Z., Goldner V. QT dispersion, daily variations, QT interval adaptation and late potentials as risk markers for ventricular tachicardia // Eur. Heart J.-1997.-Vol.18.-N6.-P.1343-1349.
20. Schwartz P.J. Gene-specific lethality of arrhythmic events in the long QT syndrome? A message from the International Registry // Eur. Heart J.-1999.-Vol.20.-N16.-P.1137-39.
21. Schwartz P.J. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions // Amer. Heart J.-1985.-Vol.109.-P.399-411.
22. Stoletniy L.N., Pai R.G. Usfulness of QTc dispersion in interpreting exercise electrocardiogramcek // Am Heart J.- 1995.-Vol.130.-P.918-921.
23. Taran L.M., Szilagyi N. The duration of the electrical systole (QT) in acute rheumatic carditis in children // Am Heart J.- 1947.-Vol.33.-P.14-26.
24. Tsuji H., Venditti F., Manders E. et al. Reduced heart variability and mortality risk in elderly cohort. The Framingham heart study // Circulation.-1994.-Vol.90.-N2.-P.878-883.

Abstract

QT duration and variability, as well as RR dispersion are considered noninvasive tools for identifying persons prone to life-threatening ventricular arrhythmias and sudden death. Under the auspices of the WHO "Monica" project in Novosibirsk a representative sample of unorganized male population aged 25 to 64 was evaluated by standard epidemiological methods. Fatal endpoints were established by retrieving sample cases from the overall morality register. Resting ECG was analyzed in a blinded mode (in respect to the other studied data) with the Minnesota criteria. QT and QTc duration and dispersion were measured manually in addition, as well as the temporal parameters of RR variability. Threshold prognostic indices were calculated through a combination of ROC analysis (search for "separation points" on the characteristic curve) and "survival" estimation methods (Cox model, Gehan's Wilcoxon test, Kaplan-Meier curves) The indices developed (QTc and $QTc_{max} \geq 420-440$ mses, DQT and $DQTc \geq 60$ msec, $SDNN \leq 20$ msec) outline persons with 2 to 3-fold increased risk of all causes death and 4 to 5-fold increased risk of cardiovascular death.

Keywords: unorganized population, threshold prognostic indices, QT interval, QT dispersion, RR variability.

Поступила 19/10-2001

* * *

КЛИНИКА И ФАРМАЦИЯ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭНАЛАПРИЛА МАЛЕАТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Кательническая Л.И., Тренёва Г.О.

Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, БСМП №1, г. Шахты

Резюме

Результаты исследования основываются на данных обследования 25 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и 25 пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД) в сочетании с АГ. Всем пациентам до начала лечения и через 4 недели терапии эналаприла малеатом (Энам, «Д-р Редди-с Лабораторис» Лтд., Индия) проводили общеклиническое обследование, изучение уровня глюкозы, холестерина, липопротеидов и триглицеридов крови, Эхо-КГ по общепринятой методике и изучение сосудодвигательной функции эндотелия по методике D.S. Celermajer. Показано, что при одинаковой степени снижения артериального давления на фоне проводимой терапии более эффективное улучшение эндотелий-зависимого расслабления произошло в группе больных СД, в то время как динамика показателей диастолической функции левого желудочка сердца в сравниваемых группах существенно не различалась, и эти показатели имели достоверную корреляцию с уровнем липопротеидов и ТГ крови. Результаты исследования позволяют рекомендовать эналаприла малеат не только для обеспечения нефропротективного эффекта у пациентов с СД и АГ, но и как эффективное кардиопротективное средство у данной категории больных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, ингибиторы АПФ

Признаки поражения сосудов выявляются у всех больных сахарным диабетом 2 типа (СД), что позволяет рассматривать его как сердечно-сосудистое заболевание [15]. Значительную угрозу для больных СД представляют макрососудистые осложнения, доля которых в структуре смертности достигает 65% [10].

По мнению L.S. Geiss et al. [10], у 40% больных СД причиной смерти является ишемическая болезнь сердца (ИБС), у 10% - инсульт.

В значительной степени это обусловлено высокой распространенностью артериальной гипертензии (АГ) у больных СД. АГ встречается у 40% больных СД 2 типа, причем 70-80% случаев АГ приходится на эссенциальную гипертензию и только у 30% больных СД гипертензия является следствием поражения почек [7].

Согласно стратификации пациентов артериальной гипертензией по степени риска, наличие СД делает десятилетний риск инсульта или инфаркта миокарда высоким (20-30%) или очень высоким (30% и выше) [6]. Наличие СД увеличивает риск смертности больных от коронарной болезни сердца в 4 раза, инсультов в 3-4 раза, присоединение к СД гипертензии увеличивает этот риск в 5-7 раз [7].

Увеличивает риск развития инсульта и инфаркта миокарда у больных АГ и наличие гипертрофии левого желудочка сердца (ЛЖ) [6]. Помимо чисто гемодинамических факторов, уровня артериального давления (АД) и максимального потребления кислорода миокардом, развитие гипертрофии ЛЖ связано с генетическими и нейрогуморальными факторами. В частности, сильное воздействие на появление гипертрофии ЛЖ оказывают ожирение, инсулинорезистентность, уровень ангиотензина II. Согласно классификации гипертонического сердца, первой степенью тяже-

сти является диастолическая дисфункция ЛЖ. Однако, по мнению F. Ozerkan и соавт. [16], диастолическая дисфункция ЛЖ не всегда является результатом его гипертрофии. В любом случае, появление диастолической дисфункции снижает функциональные возможности больных с АГ [14].

В настоящее время способность иАПФ улучшать диастолическую функцию ЛЖ за счет торможения пролиферации фибробластов, уменьшения содержания коллагена в миокарде и обратного развития гипертрофии миокарда [13, 2, 4, 5] не вызывает сомнений. Однако, имеются сообщения о том, что даже краткосрочная терапия (4-5 недель) приводит к достоверному улучшению расслабления ЛЖ [3].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния 4-х недельной терапии эналаприла малеатом (Энам, «Д-р Редди-с Лабораторис» Лтд., Индия) на показатели диастолической и эндотелиальной функций у пациентов с мягкой и умеренной АГ и сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы

Нами обследовано 25 пациентов с СД и АГ. Контрольную группу составили 25 пациентов с АГ. В исследование включено 43 мужчины и 7 женщин в возрасте от 44 до 70 лет (средний возраст $50,2 \pm 4,2$ лет). Все обследованные были сопоставимы по полу, возрасту, исходному уровню АД и индексу массы тела (ИМТ) (табл. 1).

Исследование эндотелий-зависимой (ответ на увеличивающийся поток крови) и эндотелий-независимой (ответ на действие нитроглицерина) реакций проводили на аппарате Sigma 210 «Контрон», оснащенный линейным датчиком 7,5 мГц. Плечевую артерию визуализировали в продольном сечении на

2-5 см дистальнее локтевого сгиба. Диаметр артерии измеряли в покое в фазу диастолы по общепринятой методике. Стимулом, вызывающим дилатацию артерий, была реактивная гиперемия, создаваемая манжеткой, наложенной на верхнюю треть плеча. В манжете создавали давление, на 50 мм рт. ст. превышающее систолическое АД. Компрессию сохраняли в течение 5 мин, затем вызывали быструю декомпрессию. Диаметр артерии и скорость кровотока оценивали через 15 сек и 60 сек после выпуска воздуха из манжеты, через 15 мин отдыха и через 5 мин после сублингвального приема пациентом 0,5 мг нитроглицерина. Измерения проводили линейным методом, предложенным D.S. Celermajer и соавт. [8]. Во всех случаях рассчитывали поток-зависимую дилатацию как характеристику эндотелий-зависимого ответа, равную отношению диаметра плечевой артерии во время реактивной гиперемии к ее диаметру в покое, представленном в процентном соотношении. Аналогично вычисляли эндотелий-независимую реакцию. При определении нормальной реактивности плечевой артерии мы исходили из того, что средняя опосредованная потоком дилатация составляет около 10%, а дилатация, вызванная нитроглицерином, – около 19% [8].

Всем больным проводили комплексное ультразвуковое исследование на эходоплеркардиографе SIM-5000 PLUS (фирма «ESAOTE BIOMEDICA», Италия) с использованием механического ротационного трехэлементного датчика с углом сканирования в секторе 75°, с частотой 3,5 МГц. Определяли следующие показатели: конечно-систолический и конечно-диастолический размеры ЛЖ (КСР ЛЖ и КДР ЛЖ), толщину миокарда задней стенки ЛЖ в диастолу (ТМ ЗСЛЖ), толщину миокарда межжелудочковой перегородки (ТМЖП), передне-задний размер левого предсердия в диастолу (КДР ЛП), конечно-систолический и конечно-диастолический размеры ПЖ (КСР ПЖ и КДР ПЖ), толщину миокарда передней стенки ПЖ в диастолу (ТПСПЖ). Конечно-систолический (КСО ЛЖ) и конечно-диастолический (КДО ЛЖ) объемы ЛЖ, ударный объем ЛЖ (УО ЛЖ), фракцию выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) определяли по одномерным ЭхоКГ с помощью стандартного метода Teicholz.

Оценка трансмитрального кровотока проводилась в режиме постоянно-волнового доплера по стандартной методике. По полученным спектрограммам потока рассчитывали следующие показатели: максимальную скорость кровотока в фазу раннего (быстрого) диастолического наполнения ЛЖ (Е), максимальную скорость кровотока во время систолы предсердий в фазу позднего диастолического наполнения ЛЖ (А), отношение максимальных скоростей Е/А, среднее ускорение кровотока в раннюю диастолу (V_{DE}), среднее замедление кровотока в раннюю диастолу (V_{EF}), время ускорения (T_1) и время замедления (T_2) кровотока в раннюю диастолу. Рассчитывали фракцию предсерд-

Таблица 1

Клиническая характеристика групп
обследованных ($M \pm m$)

Примечание: * - различия показателей в сравниваемых группах ($p < 0,05$).

ного наполнения (ФПН), представляющую собой отношение площади под огибающей позднего диастолического потока к площади под огибающими раннего и позднего потоков, помноженное на 100%.

Исследование глюкозы крови проводили в венозной крови, забираемой натощак в утренние часы. Кровь для исследования липидов брали из локтевой вены натощак. В образцах крови определение содержания общего холестерина (ХЛ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) проводили ферментативным способом. Рассчитывали индекс атерогенности (ИА). Помимо указанных исследований всем пациентам проводили общеклиническое обследование.

Всем пациентам назначали эналаприла малеат (Энам, «Д-р Редди-с Лабораторис» Лтд., Индия), начальная доза 5 мг/сут. Под контролем АД дозу увеличивали до 20 мг/сутки. Средняя доза эналаприла составила 18,4 мг/сут. Курс терапии эналаприлом составил 4 недели. Отмена препарата не потребовалась ни в одном случае, переносимость препарата хорошая. Все исследования проводили до начала лечения и через 4 недели.

Статистическую обработку проводили с помощью программы «Excel 8,0». Значимость различий между изучаемыми величинами определяли по критерию t Стьюдента. Достоверность различий долей признака рассчитывали по z критерию. Расчет коэффициента корреляции проводили при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

1. Уровень АД

Через 4 недели лечения Энамом получены ожидаемые результаты по снижению уровня АД. Систолическое АД в группе больных АГ снизилось на 12,54%, в группе больных СД с АГ – на 13,89%. Эти изменения были статистически значимыми в обеих группах

наблюдения ($p<0,01$), но уровень систолического АД достоверно не различался в сравниваемых группах ни до гипотензивной терапии, ни после. Изменение диастолического АД составило в группе АГ 11,28% ($p>0,05$), в группе больных диабетом с АГ – 13,26% ($p<0,05$). Различий в показателях диастолического АД в сравниваемых группах до и после лечения не получено. Обращает на себя внимание отсутствие достоверного снижения диастолического АД в группе АГ, хотя его исходный уровень в данной группе был несколько ниже, чем в группе СД и АГ.

2. Показатели углеводного и липидного обмена.

Уровень глюкозы, измеренной натощак, достоверно ($p<0,01$) различался в сравниваемых группах как до, так и после лечения Энамом. В группе АГ средние показатели глюкозы крови составили $4,33\pm 0,03$ ммоль/л, а в группе СД с АГ – $11,56\pm 0,37$ ммоль/л. В то же время, за 4 недели наблюдения существенного снижения уровня глюкозы не произошло ни в одной из групп наблюдения. После лечения уровень глюкозы у больных АГ – $10,87\pm 0,31$ ммоль/л, в группе СД и АГ – $4,29\pm 0,03$ ммоль/л. Таким образом, уровень глюкозы крови в группе АГ снизился на 0,93%, а в группе СД – на 5,97%. Более значимое снижение уровня глюкозы крови у пациентов с СД можно объяснить большей приверженностью к диете под более тщательным наблюдением врача.

Как следует из табл. 2, показатели, характеризующие обмен липидов, имели некоторые различия в сравниваемых группах.

Уровень ХЛ и ЛПНП был достоверно ($p<0,001$) выше в группе АГ. В то же время, у больных АГ уровень ЛПВП оказался выше, а уровень ТГ и ЛПОНП ниже, чем у больных диабетом ($p<0,001$). Средние по группе значения индекса атерогенности оказались выше у больных СД ($p<0,05$). После лечения Энамом ситуация практически не изменилась. Достоверных изменений показателей липидного обмена после лечения не произошло. У пациентов с АГ обнаружена достоверная корреляция показателей липидного обмена с показателями диастоличес-

кой функции ЛЖ: амплитуды пика Е ЛЖ с величиной ЛПВП ($r_s=0,547$, $p=0,007$); амплитуды пика А ЛЖ с ЛПНП ($r_s=0,443$, $p=0,05$), ИА ($r_s=0,651$, $p=0,002$) и ЛПВП ($r_s=-0,546$, $p=0,011$). У больных диабетом и АГ обнаружена достоверная корреляция V_{DE} ЛЖ с уровнем ТГ ($r_s=0,658$, $p=0,05$), ЛПОНП ($r_s=0,627$, $p=0,05$) и ИА ($r_s=0,647$, $p=0,05$).

3. Состояние миокарда ЛЖ.

Основные показатели, характеризующие систолическую функцию ЛЖ (ФВ ЛЖ, УО ЛЖ, КСО ЛЖ) в сравниваемых группах достоверно не различались и их средние значения были в пределах нормы (табл. 3). Средние значения диаметра аорты, КСР ЛП, ТПСЖ, ТМЖП были достоверно ($p<0,05$) выше в группе больных с АГ, но не выходили за пределы нормы. А такие показатели, как КДР ЛЖ и КДО ЛЖ, в среднем, в группе АГ несколько превышали нормальные значения и были достоверно выше ($p<0,05$), чем у больных СД.

3. Диастолическая функция ЛЖ.

В отличие от показателей, характеризующих сократительную способность ЛЖ, показатели диастолического расслабления ЛЖ были в большей степени подвержены изменениям в результате проводимой терапии (табл. 4).

До начала лечения сравниваемые группы достоверно различались только по такому показателю как T_1 , который был незначительно, но достоверно выше в группе больных СД ($p<0,05$). При этом количество пациентов, имеющих нарушение расслабления ЛЖ (соотношение $E/A<1$) у больных АГ составило 24% (6 человек), у больных СД – 36% (9 человек), различия не-

Таблица 3

Показатели центральной гемодинамики у пациентов с АГ и СД до и после лечения Энамом ($M\pm m$)

Таблица 2

Показатели липидного обмена у пациентов с АГ и СД до и после лечения Энамом ($M\pm m$)

Примечание: * - различия показателей в сравниваемых группах ($p<0,05$).

Примечание: * - различия показателей в сравниваемых группах ($p<0,05$).

Таблица 4

Показатели диастолической функции у пациентов с АГ и СД до и после лечения Энамом ($M \pm m$)

Примечание: * - различия показателей в сравниваемых группах ($p < 0,05$); ** - различия в сравниваемых группах до и после лечения ($p < 0,05$).

достоверны ($p > 0,05$). В обеих группах средние показатели амплитуды пика Е, соотношение Е/А, ФПН имели отклонения от нормальных значений. Средние по группе значения амплитуды пика А, IVRT отклонялись от нормы только в группе больных СД.

После лечения Энамом IVRT, амплитуда пика Е, отношение Е/А и ФПН достоверно ($p < 0,05$) изменялись в обеих группах. Амплитуда пика Е в группе АГ увеличилась на 31,17%, в группе больных СД – на 34,21%; отношение Е/А в группе АГ увеличилось на 55,56%, в группе СД – на 63,64%; IVRT уменьшилось на 21,71% в группе АГ, и на 21,65% – в группе больных СД. Достоверное уменьшение амплитуды пика А на 8,11% произошло только в группе АГ ($p < 0,05$). Снижение пика А на 7,69% у больных СД было недостоверным ($p > 0,05$). После лечения эналаприлом соотношение Е/А < 1 выявлено только у 3 (12%) пациентов с АГ и у 6 (24%) пациентов с диабетом в сочетании с АГ ($p > 0,05$).

4. Функция эндотелия.

Достоверных различий среднего диаметра артерии и толщины комплекса «интима-медиа» (ТИМ) в сравниваемых группах во все периоды измерения этих показателей не получено (табл. 5). До начала лечения в группе больных АГ недостаточное увеличение диаметра на реактивную гиперемия выявлено у 8 (32%) пациентов, поток-зависимой вазоконстрикции в данной группе обнаружено не было. У 6 (24%) больных АГ степень увеличения диаметра отличалась от таковой на нитроглицерин на 10% и более, показатель достоверно не отличался от больных с СД. В группе СД при первичном обследовании эндотелиальная дисфункция выявлена у 21 (84%) человек, то есть достоверно чаще, чем в группе АГ ($p < 0,01$). У 19 (76%) из них диаметр артерии во время реактивной гиперемии увеличивался недостаточно, то есть менее, чем на 10% от исходного, у 2 (8%)

- отмечена опосредованная потоком вазоконстрикция. До начала лечения в группе СД больных, у которых поток-зависимое увеличение диаметра не отличалось бы на 10% и более от таковой на нитроглицерин, не выявлено.

Через 4 недели лечения Энамом и в группе АГ, и в группе больных СД с гипертензией вазоконстрикция не была отмечена ни у одного из пациентов, значимое (более 10%) различие между приростом диаметра на нитроглицерин и на реактивную гиперемия отсутствовало в группе АГ и выявлено всего у 9 (36%) больных СД. Расширение диаметра артерии во время реактивной гиперемии менее, чем на 10% от исходного, отмечено у 3 (12%) пациентов с АГ и у 7 (28%) пациентов СД, различия по данному показателю в сравниваемых группах оказались недостоверными ($p < 0,05$).

Как следует из табл. 5, в ответ на повышение пиковой скорости кровотока в группе АГ на $25,83 \pm 4,3\%$, диаметр плечевой артерии увеличился на $11,88 \pm 0,87\%$. У больных СД и гипертензией увеличение кровотока произошло на $32,84 \pm 1,4\%$, что достоверно не отличалось от прироста аналогичного показателя в группе АГ ($p > 0,05$) и привело к возрастанию дилатации сосуда всего на $6,08 \pm 0,73\%$. Средние значения дилатации сосуда в ответ на реактивную гиперемия в группе АГ были весьма близки к среднестатистическим у практически здоровых молодых людей, в то время как у больных СД этот показатель был значительно ниже «нормы». Средние значения дилатации, вызванной потоком, в сравниваемых группах достоверно различались и до, и после лечения ($p < 0,01$). После терапии Энамом достоверное увеличение поток-зависимой вазодилатации произошло только у больных СД ($p < 0,05$). Учитывая, что в результате лечения улучшение эндотелий-зависимого расслабления произошло при практически неизменном приросте скорости кровотока, мож-

Таблица 5

Показатели сосудодвигательной функции у пациентов с АГ и СД до и после лечения Энамом ($M \pm m$)

Примечание: * - различия показателей в сравниваемых группах ($p < 0,05$); ** - различия в сравниваемых группах до и после лечения ($p < 0,05$).

но говорить о статистически значимом улучшении эндотелиальной функции у больных СД под влиянием терапии Энамом.

Обсуждение

Таким образом, нами обнаружены нарушения липидного обмена, как у пациентов с АГ, так и у пациентов с СД и артериальной гипертонией. Изменения липидограммы у пациентов с АГ характеризовались гиперхолестеринемией и относительно высоким содержанием ЛПВП. У пациентов с СД преобладало повышение ЛПОНП, ТГ и в данной группе средний показатель ЛПВП был достоверно ниже, чем в группе АГ. В результате средний ИА у больных СД достигает верхней границы нормы. Подобные изменения можно объяснить тем, что при инсулинорезистентности увеличивается синтез ТГ и продукция ЛПОНП печенью. Нарушается клиренс ЛПОНП, что приводит к снижению уровня липопротеидов высокой плотности ЛПВП [11].

Показатели систолической функции ЛЖ и толщины стенок ЛЖ в обеих группах не превышали нормы, и лишь КДР и КДО ЛЖ у пациентов с АГ были выше среднестатистических значений. Несмотря на то, что основные показатели диастолической функции сердца в сравниваемых группах достоверно не различались, средние значения таких показателей, как IVRT и амплитуда пика Е превысили верхний предел нормы среднестатистических показателей в группе больных СД. Кроме того, количество больных, имеющих отношение $E/A < 1$ в данной группе было достоверно больше. Подобное явление вполне закономерно, поскольку не только АГ приводит к нарушению диастолического расслабления ЛЖ, что показано в целом ряде исследований, но, как уже упоминалось, и такие факторы, как инсулинорезистентность, ожирение, а также сахарный диабет.

Изучая различные звенья формирования атеросклероза при СД, некоторые авторы придают большое значение изменению функциональной активности эндотелиальных клеток сосудов, выбросу простаглицлина, сниженной продукции эндотелийзависимого NO и инактивации NO свободными кислородными радикалами, экспрессии цитокинов и вазоактивных пептидов (эндотелин-1, ангиотензин II, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), трансформирующий фактор роста (TGF- β)) [9, 18]. В нашем исследовании, такие показатели сосудодвигательной функции, как количество больных с нарушенной функцией эндотелия в группе и средний прирост диаметра артерии на реактивную гиперемию, указывали на достоверно более выраженные нарушения сосудодвигательной функции в группе больных СД.

Причем, назначение Энама в дозе 20 мг/сут всего в течение 4 недель приводило к существенному улуч-

шению, как показателей диастолической функции ЛЖ, так и сосудодвигательной функции. Объяснение этому можно найти, анализируя исследования, выполненные в Принстоне и Монреале, в которых показано, что инсулин прямо воздействует на активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС), подавляя в тканях печени, почек и в жировой ткани экспрессию гена ангиотензиногена, что ведет к снижению активности РАС. Однако при инсулинорезистентности подобное подавление отсутствует, в связи с чем реализуется влияние ангиотензиногена. Повышенная чувствительность тканей к ангиотензину II лежит в основе атерогенных сдвигов. В настоящее время не вызывает сомнений способность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) снижать гломерулярное капиллярное давление и протеинурию, что способствует профилактике прогрессирующего почечного поражения [12]. Однако, вопрос о преимуществе иАПФ по влиянию на риск развития инфаркта, инсульта и смерти у больных СД перед другими гипотензивными препаратами остается открытым. Например, в исследовании UKPDS отдаленные исходы антигипертензивной терапии каптоприлом и ателололом у больных СД оказались сопоставимыми [19]. А при мета-анализе трех исследований (ABCD, FACET и CAPPP) при лечении иАПФ выявлено снижение риска острого инфаркта миокарда на 63%, сердечно-сосудистых событий - на 51%, общей смертности - на 62% [17]. В настоящее время многие исследователи допускают возможность регуляции диастолической функции за счет высвобождения NO, эндотелина-1 и других агентов из коронарного эндотелия [3, 20]. Назначение иАПФ, благодаря опосредованному брадикинином действию, приводит к увеличению общей и тканевой концентрации NO и его предшественника L-аргинина [1]. Поскольку наиболее важную роль в развитии дефицита эндотелиального NO при СД играют свободнорадикальные процессы, то наиболее эффективными должны оказаться препараты, способные уменьшить образование свободных радикалов. А, как хорошо известно, ангиотензин II является стимулятором образования супероксидных анионов, инактивирующих NO и промотирующих образование пероксинитрита.

Выводы

Итак, эналаприла малеат (Энам) в дозе 20 мг/сут эффективно устраняет дисфункцию эндотелия и нарушения диастолического расслабления левого желудочка сердца, обнаруженные у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертонией, практически не влияя на показатели углеводного и липидного обмена.

Литература

1. Аронов Д.М. «Система «ангиотензинпревращающий фермент – ангиотензин II», атеросклероз и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. // Тер. архив. – 2000. - №12. – С. 5-7.
2. Дядык А.И., Бягрий А.Э., Яровая Н.Ф. и соавт. Влияние ингибитора АПФ на гипертрофию левого желудочка у больных гипертониями. // Тер. архив. – 1995. - №8. – С. 65-67.
3. Закроева А.Г., Барац С.С. Спорные вопросы эффективности медикаментозной коррекции диастолической дисфункции сердца. // Тер. архив. – 2000. - №1. – С.74-76.
4. Зиц С.В., Скворцова И.М. Влияние эналаприла на гемодинамику и ремоделирование миокарда у пожилых больных постинфарктным кардиосклерозом и артериальной гипертензией. // Кардиология. – 2001. - №1. – С. 39-42.
5. Минушкина Л.О., Затеищикова А.А., Хотченкова Н.В. и соавт. Активность ренин-альдостероновой системы и особенности структуры и функции миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией. // Кардиология. – 2000. - №9. – С. 23-26.
6. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Рекомендации разработаны экспертами ВНОК в 2001 году. // Артериальная гипертензия. - №7/1. – Приложение. – 2001.
7. Шестакова М.В. Проблема артериальной гипертензии при сахарном диабете // Кардиология–1999.-№6.–С. 59-65.
8. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Spiegelhalter D.J. et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. // J. Am. Coll. Cardiol., - 1994. - 81: 1762-1767.
9. Feener E.P., King G.L. // Lancet. - 1997. - 350 (suppl 1). - S9-S13.
10. Geiss L., Herman W., Smith E. et al. National Diabetes Data Group. Diabetes in America. Bethesda. National Institute of Health. - 1995. – P. 233-257.
11. Howard B. Insulin resistance and lipid metabolism. // Am. J. Cardiol. – 1999. – 84 (Pt A). – 28J-32J.
12. Kasiske B.L., Kalil R.S., Ma J.Z. et al. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis // Ann. Intern. Med. – 1993. - 118: 129-138.
13. Kloner R.A. Cardioprotection with angiotensin-converting enzyme inhibitors. // Clin. Cardiol. –1992.–№15.–P95-193.
14. Kosmala W., Zysko D., Halava B. et al. Is dietary salt intake determinant of ventricular diastolic function in young women with mild essential hypertension? // Eur. Heart J. – 1997. – 18: Abstract: Suppl – P. 84.
15. Laakson M. Hyperglycaemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. //Diabetes. – 1999. - №48. – P. 937-942.
16. Ozerkan F., Kayikcioglu M., Zoghi M. et al. Left ventricular diastolic function in hypertensive patients who had normal coronary angiogram with or without left ventricular hypertrophy. // Eur. Heart J. – 1998. – 19: Abstract: Suppl – P. 421.
17. Pahor M., Psaty B., Alderman M. et al. Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. Diabete Care. – 2000. - №23. – P. 888-892.
18. Schwartz C.J., Sprague E.A. Vascular endothelium and hemodynamic stress. (Editorial). // Natr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 1992. - №2. – P. 99-100.
19. UK Prospective Diabets Study Group. Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). // Lancet. – 1998. – 353. – P. 837-853.
20. Ma L.N., Zhao S.P., Gao M. et al. Endothelial dysfunction associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with coronary heart disease. // Int. J. Cardiol. – 2000. - №72 (3) – P. 275-279.

Abstract

The study includes 25 patients with arterial hypertension (AH) and 25 patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) combined with AH. All patients, at baseline and 2 weeks following treatment with enalapril maleate (Enam, Dr.Reddy's Laboratories Ltd., India), general clinical examination as well as measurement of blood glucose, cholesterol, lipoproteins, triglycerides; conventional echo and evaluation of vasomotoric function of endothelium by D.S. Celermajer's method. We have shown that even with blood pressure decreasing to the same levels, endothelium-dependent relaxation improved best in the group with NIDDM whereas LV diastolic function dynamics did not differ significantly; those changes having strong correlation to the levels of serum lipoproteins and triglycerides. The results suggest enalapril maleate not just a nephroprotective measure in patients with AH and NIDDM, but also as a medication for heart protection in such patients.

Keywords: arterial hypertension, diabetes mellitus, angiotensin converting enzyme inhibitors.

Поступила 19/08-2002

* * *

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, СТРАДАЮЩИХ НЕФРОГЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГЕМОДИАЛИЗНУЮ ТЕРАПИЮ

Кильдебекова Р.Н., Ишметов Ю.Ш., Дмитриев А.В., Ишметов В.Ш.

Башкирский центр гемодиализа при Республиканском кардиологическом диспансере, Уфа

Резюме

Цель. Оптимизировать подход к лечению артериальной гипертензии у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на программном гемодиализе, и выявить динамику показателей качества жизни на фоне применения современных гипотензивных препаратов. Материалы и методы. Изучали кардиогемодинамику у 40 пациентов (20 женщин и 20 мужчин, средний возраст — $29,5 \pm 4,7$ лет) с терминальной стадией ХПН на фоне стандартной гипотензивной терапии (I группа) и после перевода тех же больных (II группа) на комбинированную гипотензивную терапию с включением препаратов центрального механизма действия. Клинико-лабораторные данные сопоставляли с данными индивидуального планового тестирования качества жизни (КЖ) по методу SF-36 (Short-Form Health Survey). Измерения повторяли через 1, 3, 6 месяцев с целью выявления связи между КЖ, уровнем артериального давления и качеством гипотензивной терапии. Статистически достоверные изменения выявлены на шестом месяце лечения. Исходно кардиогемодинамика (по данным Эхо-КГ) характеризовалась наличием гиперкинетического синдрома на фоне достоверно повышенной систолической и нарушенной диастолической функции левого желудочка, при достоверно сниженном общем периферическом сопротивлении. После шестимесячного курса комбинированной терапии во второй группе больных удалось достичь целевых уровней артериального давления, избежать резких гемодинамических сдвигов во время процедуры гемодиализа. При тестировании КЖ во II группе отмечается достоверное улучшение показателей уже на третьем месяце лечения, за счёт, преимущественно, психического суммарного компонента (ПСК). Выводы. Применение агонистов имидазолиновых рецепторов в комбинации с другими группами гипотензивных препаратов у больных с терминальной стадией ХПН позволяет индивидуализировать подход к фармакотерапии гипертензионного синдрома, достичь целевых уровней артериального давления, соответственно улучшая качество жизни пациентов отделения гемодиализа.

Ключевые слова: качество жизни, артериальная гипертензия, терминальная хроническая почечная недостаточность, хронический гемодиализ.

Совершенствование методов заместительной терапии (ЗТ) хронической почечной недостаточности (ХПН), в частности, применение современных диализных технологий, введение в клиническую практику новых методов, обеспечивающих адекватное и более физиологичное лечение, как и внедрение в практику современных гипотензивных препаратов, обеспечило значительное снижение интеркуррентной заболеваемости и смертности больных ХПН. Но, в то же время, это выдвинуло на первый план проблему качества жизни (КЖ) у пациентов, находящихся на программном гемодиализе. КЖ - один из новых критериев эффективности лечения, получивших в последнее время широкое распространение в странах с высоким уровнем развития медицины. КЖ - это интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии [8]. В связи с этим, КЖ, связанное со здоровьем, является неотъемлемым элементом современной медицины. Традиционное медицинское заключение, сделанное врачом, и оценка КЖ, данная самим больным, составляют полную и объективную характеристику состояния здоровья больного [8, 14, 15].

В исследованиях, посвященных поиску оптимальной стратегии лечения, особенно хронических заболеваний, КЖ широко применяется как надёжный индикатор при оценке результатов терапии. При почечно-заместительной терапии важным итогом адекватности проводимого лечения является собственная оценка больным комфортности своего состояния, которая может изменяться в широком диапазоне, в зависимости от степени уремической интоксикации и артериальной гипертензии. В связи с этим, КЖ приобретает значение одного из основных критериев успешного лечения. В ряде случаев показано прогностическое значение КЖ, а сведения, полученные до лечения, могут дать врачу ценную информацию о возможном исходе заболевания при использовании данного метода терапии и, таким образом, помочь в выборе правильной стратегии лечения. Для оценки качества жизни больных на диализе различными авторами использовались разные методики. Лишь в единичных публикациях предпринималась попытка всесторонне оценить КЖ, анализируя не только её субъективные, но и объективные показатели [1]. По нашему мнению, вопрос КЖ может быть рассмотрен с точки зрения самого больного, его родственников, врача, лечебно-

го учреждения, фармацевтической фирмы и органов здравоохранения. Индивидуальный мониторинг КЖ проводится до начала терапии, в ходе лечения, на этапе ранней и поздней реабилитации больных. Задачей современной нефрологии становится приближение параметров КЖ больных ХПН, получающих ЗТ, к таковой в популяции здоровых лиц.

В настоящее время существует более 10 тысяч публикаций и более 60 методик, позволяющих оценить различные аспекты КЖ пациентов с поражением почек. Общепринятыми инструментами оценки КЖ являются опросники, заполняемые больными до лечения, во время лечения и после его завершения. Длительность и качество жизни больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН) на гемодиализной терапии зависит от множества факторов, среди которых осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы занимают центральное место[5]. По регистру Европейской Ассоциации Диализа и Трансплантации, на первое место в летальности диализных больных вышли сердечно-сосудистые осложнения, и гипертензия стала одним из наиболее значимых факторов ухудшения качества жизни[6]. На сердечно-сосудистую систему больных с ХПН негативное влияние оказывает перманентная уремическая интоксикация, артериальная гипертензия, нефрогенная анемия, нарушения водно-электролитного баланса, фосфорно-кальциевого обмена, метаболический ацидоз и ряд других факторов. Интересными представляются данные многоцентрового исследования[10], согласно которым структура нарушений сердечно-сосудистой системы у больных с терминальной ХПН, получающих лечение гемодиализом (ГД), выглядит следующим образом: ИБС-15%, артериальная гипертензия - 19%, СН - 31%, аритмия - 7%, болезни периферических сосудов - 8%. По другим данным, АГ выявляется у 37% недиабетических диализных больных с ХПН[11]. Концепция артериальной гипертензии (АГ) диализных больных складывается из сочетания различных базовых факторов и определяется как мультифакторная или мозаичная теория заболевания. Однако мультифакторная гипертензия в своей основе эволюционирует и поддается лечению. Это не статическое состояние, и лечение ее может быть удачно на любом этапе заболевания[2]. При решении вопроса об улучшении качества жизни и терапевтическом подходе к однотипным клиническим проявлениям АГ у диализных больных следует иметь в виду, что патофизиологическая природа их может быть различной, поэтому коррекция артериальной гипертензии нереальна без учёта кардиогемодинамических сдвигов[5,6]. Целью нашего исследования явилось изучение влияния гипотензивной терапии на качество жизни пациентов отделения гемодиализа, а также изучение особенностей течения и путей фармакокоррекции нефрогенной артериальной гипертензии в зависимости от индивидуальных кардиогемодинамических характеристик каждого больного с терми-

нальной стадией ХПН, получающего гемодиализную терапию. Оценка КЖ позволяет врачу осуществлять постоянный мониторинг течения болезни и при необходимости проводить коррекцию. Проведение оценки КЖ в клинических исследованиях может помочь врачам и фармацевтическим фирмам выявить преимущество изучаемого лекарственного препарата или метода лечения[13,14]. В настоящее время используется более 400 общих и специальных опросников. Среди наиболее распространённых общих опросников следует отметить: разработанные в 70-е годы – «Quality of Well-Being (QWB) Index», «Sickness Impact Profile (SIP)», в 80-е годы – «Nottingham Health Profile (NHP)», «Quality of Life (QLI) Index» и в 90-е «Short – Form Health Survey (SF-36)». В данной работе мы освещаем динамику показателей КЖ пациентов Башкирского центра гемодиализа на фоне включения в комплексную терапию артериальной гипертензии почечных больных агониста имидазолиновых рецепторов – препарата Физиотенз (Solvay-Pharma, Германия). Внедренный в повседневную клиническую практику метод оценки качества жизни диализных больных – SF-36 метод (Short – Form Health Survey) – успешно применяется рядом авторов у больных с ХПН, находящихся на программном гемодиализе [2]. В нашей клинике мы провели опрос 40 пациентов по этой методике, состоящей из 100 вопросов по 8 тематикам (табл. 1).

Материалы и методы

Для оценки качества жизни пациентов Башкирского центра гемодиализа использовали рекомендуемый рядом авторов метод SF- 36.

Шкала “физическое функционирование” (ФФ) характеризует диапазон посильной физической активности. “Ролевая физическая шкала” (РФ) – влияние физического состояния на выполняемую работу или другую повседневную деятельность, шкала “физическая боль” (ФБ) отражает выраженность болевого синдрома и его влияние на обычную деятельность больного, шкала “здоровье в целом” (ЗЦ) позволяет судить об общем состоянии пациента. “Жизненная энергия” (ЖЭ) характеризует последнюю в

Таблица 1

Структура опросника SF-36 (Short – Form Health Survey)

противовес усталости. Шкала “социальное функционирование” (СФ) отражает степень ограничений в социальной жизни. “Ролевая эмоциональная шкала” (РЭ) позволяет судить о влиянии эмоционального состояния на повседневную деятельность. И, наконец, шкала “психического здоровья” (ПЗ) оценивает тревогу, депрессию, снижение эмоционального и поведенческого контроля. Пять шкал (ФФ, РФ, ФБ, СФ, РЭ) выявляют “ограничения” или “невыполнимость”. Они предполагают оценку респондентами своего состояния в баллах (от 1 до 100). Учитывая характер патологии наших пациентов и для облегчения статистической обработки материала, мы сократили балльную шкалу в 10 раз (от 1 до 10 баллов). Соответственно, чем меньше ограничений, относящихся к каждой из указанных шкал, тем выше показатель, оценивающий ту или иную сторону жизни пациента. Три шкалы (ЗЦ, ЖЭ, ПЗ) являются биполярными по своей природе и отражают “уровень благополучия” с более широкой амплитудой негативного и позитивного состояний. Отсутствие ограничений соответствует 50% результатов по данным шкалам, а максимальные значения (до 100 баллов, а в нашем исследовании — до 10 баллов) говорят о преобладании позитивных утверждений и благоприятной оценки своего здоровья. На основании перечисленных выше результатов методом факторного анализа выделяют суммарные параметры — физический суммарный компонент (ФСК) и психический суммарный компонент (ПСК) [1,6]. Нами проанализированы опросные листы и клинико-лабораторные характеристики, а также показатели кардиогемодинамики 40 больных хроническим гломерулонефритом, находящихся на программном гемодиализе. Все пациенты страдали артериальной гипертензией ещё на додиализном периоде и имели IV — терминальную стадию ХПН (по классификации Б. Б. Бондаренко и С.И. Рябова, 1976). Возраст больных составил от 20 до 48 лет (в среднем — $29,5 \pm 4,7$ лет). Срок диализной терапии — от 2 до 5 лет (в среднем — $3,23 \pm 0,8$ года). До включения в исследование всем пациентам была проведена коррекция нефрогенной анемии (гемоглобин $91 \pm 3,2$). Среди обследованных не было больных с клиническими, ЭКГ или ЭхоКГ признаками ИБС. Все пациенты получали хронический диализ (3 раза в неделю по 4 часа) на аппаратах “искусственная почка” фирмы Fresenius (F4008S) с использованием диализирующего раствора (AF12 — кислотная часть, bibag — бикарбонатная часть). Процедура проводилась на полисульфоновых диализаторах F6 и F7 HPS (Fresenius), клиренс которых по мочеvine *in vivo* составил, соответственно, от $196 \pm 9,0$ до $214 \pm 11,0$ мл/мин. Скорость кровотока составляла 300 ± 22 мл/мин, поток диализирующего раствора — 500 мл/мин. Используемые нами диализные машины F4008S (Fresenius) оснащены системой точного волюметрического контроля. Все пациенты

находились на комбинированной гипотензивной терапии, включающей в себя блокатор кальциевых каналов (кордафлекс) в суточной дозировке 40 мг и ингибитор АПФ (энап) 10 мг в сутки. Обследуемые больные — 20 женщин и 20 мужчин — были рандомизированы на две группы. Пациентам первой группы гипотензивная терапия оставлена без изменений, а второй группы в схему комбинированной терапии был добавлен агонист имидазолиновых рецепторов физиотенз (Solvay Pharma, Германия). Физиотенз (моксонидин), назначался в дозе 0,2 мг однократно утром. Курс лечения составил 24 недели. Опрос пациентов и клинико-лабораторные измерения повторяли через 1, 3, 6 месяцев. С целью выявления связи между КЖ, уровнем артериального давления и качеством гипотензивной терапии, в программу амбулаторного центра гемодиализа нами введена модифицированная методика САДМАД (самостоятельное амбулаторное дневное мониторирование АД) [7]. С каждым пациентом проведена беседа по общему режиму, диете, физической активности. Пациенты двух групп были сопоставимы по возрасту, полу, стадии и продолжительности заболевания. Эхокардиографическое исследование проводили на ультразвуковом сканере Sonos 2500, выполняя требования протокола ЭхоКГ Ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики [13]. Полученные результаты оценивали в соответствии с нормативами, представленными в названном протоколе. Определяли размеры всех камер сердца и основных гемодинамических показателей до процедуры гемодиализа и через 1 час после процедуры. Объём ультрафильтрации составил 3–5% от массы тела пациента (в среднем, 3000 мл) за 4 часа диализной терапии [9,10,11,12]. Параметры кардиогемодинамики и клинико-лабораторных показателей определяли в начале процедуры гемодиализа и через час после её окончания.

Результаты и обсуждение

Все наблюдаемые 40 пациентов с терминальной ХПН, согласно стратификации по АД, на момент первоначального обследования (по диастолическому артериальному давлению — АД от 100 до 109 мм рт. ст.) относились ко 2-й степени повышения АД или умеренной артериальной гипертензии. Однако по систолическому давлению — 180 мм рт. ст. — они относились уже к 3-й степени повышения АД. В рекомендациях ВОЗ указывается, что если уровни систолического и диастолического АД попадают в разные категории, то больного следует стратифицировать в более высокую степень. Таким образом, обследуемые больные попадают в 3-ю степень повышения АД и относятся к больным с тяжелой артериальной гипертензией. До включения в исследование у пациентов двух групп каждая процедура гемодиализа сопровождалась гемодинамическими сдвигами, в зависимости от заданного объёма ультрафильтрации, и поэтому переносимость че-

Таблица 2

Динамика данных опроса пациентов первой группы (энап+кордафлекс) по SF-36-методике за 6 мес. лечения

Примечание: р дано в сравнении показателей КЖ по месяцам I группы обследуемых больных. * и ** – достоверность различий по сравнению с данными I, III, VI месяца: * – различия достоверны ($p < 0,05$), ** – различия недостоверны ($p > 0,05$).

тырёхчасовой процедуры гемодиализа характеризовалась как неудовлетворительная. Данные опроса пациентов первой группы по SF-36-методике (тест на КЖ) представлены в табл. 2, а второй группы – в табл. 3.

Данные клинического обследования двух групп пациентов по методике САСМАД, проведённые на первом и третьем месяце терапии артериальной гипертензии, представленные в табл. 4, достоверно не различались. Статистически достоверное отличие данных гипотензивной терапии без включения моксонидина и на фоне комбинированной терапии с применением моксонидина отмечено на шестом месяце лечения во второй группе наблюдения (табл. 4).

Изменения центральной и внутрисердечной гемодинамики у $73,3 \pm 1,9\%$ пациентов II группы, после включения в схему комбинированной терапии артериальной гипертензии моксонидина (физиотенза), обладающего центральным седативным эффектом, характеризуются статистически достоверным

Таблица 3

Динамика данных опроса пациентов второй группы (физиотенз+энап+кордафлекс) по SF-36-методике

Примечание: р дано в сравнении показателей КЖ по месяцам I группы обследуемых больных. * и ** – достоверность различий по сравнению с данными I, III, VI месяца: * – различия достоверны ($p < 0,05$), ** – различия недостоверны ($p > 0,05$).

Таблица 4

Динамика показателей самостоятельного амбулаторного дневного мониторинга АД больных терминальной стадией ХПН, находящихся на программном гемодиализе

Примечание: р дано в сравнении двух обследуемых групп больных. * и ** – достоверность различий по сравнению с данными I, III, VI месяца: * – различия достоверны ($p < 0,05$), ** – различия недостоверны ($p > 0,05$).

снижением САД (систолического артериального давления $p < 0,05$, табл. 4), при недостоверно снизившимся ДАД и ПД (диастолическом и пульсовом артериальном давлении $p > 0,05$). Интересными представляются данные третьего месяца наблюдения. 12 пациентов II группы ($36,6 \pm 1,9\%$ больных) остались рефрактерны проводимой гипотензивной терапии на протяжении всего периода лечения, хотя при тестировании КЖ (табл. 3) отмечается достоверное улучшение показателей уже на третьем месяце лечения, за счёт преимущественно психического суммарного компонента (ПСК). Несмотря на то, что статистически достоверного эффекта гипотензивной терапии по результатам ЭхоКГ (табл. 5) и САСМАД (табл. 4) не достигнуто, результаты планового тестирования показывают обратное (табл. 3). На фоне включения в схему лечения моксонидина, уже на третьем месяце достоверно улучшается и ПСК и ФСК. Объяснение этому факту мы не нашли в литературе – по-видимому, данная категория больных подлежит дальнейшему изучению. В I группе наблюдения достоверных изменений исследуемых показателей не отмечено на протяжении всего периода лечения. Данные САСМАД и ЭхоКГ II группы наблюдения коррелируют с данными SF-36 теста по качеству жизни вышеперечисленных пациентов. На 12-й и 24-й неделе гипотензивной терапии у второй группы пациентов отмечено статистически достоверное улучшение в пяти шкалах (ФФ, РФ, ФБ, СФ, РЭ), отображающих те или иные “ограничения” или “невыполнимость”. Соответственно, чем меньше ограничений, относящихся к каждой из указанных шкал, тем выше показатель, оценивающий ту или иную сторону жизни пациента. Прослеживаемая связь данных эффективности гипотензивной терапии по САСМАД-методу и данных теста по КЖ, проведённых на 12-й и 24-й неделе наблюдения, свидетельствует о высокой корреляционной связи между лечебным процессом и психосоматическим состоянием больного. В трёх шкалах (ЗЦ, ЖЭ, ПЗ), являющихся биполярными

Динамика показателей доплер-ЭхоКГ у пациентов с терминальной стадией ХПН

Примечание: р дано в сравнении двух обследуемых групп больных. * и ** — достоверность различий по сравнению с данными I, III, VI месяца: * — различия достоверны ($p < 0,05$), ** — различия недостоверны ($p > 0,05$).

по своей природе и отражающими “уровень благополучия” с более широкой амплитудой негативного и позитивного состояний, статистически достоверные показатели также коррелируют со II группой наблюдения. А объективное улучшение качества жизни пациентов, достигнутое уже на третьем месяце лечения, свидетельствует о первоначальной стабилизации психоэмоциональной сферы, после чего — только соматического суммарного компонента. Тестирование вышеперечисленных показателей первой группы наблюдения (табл. 2) не выявило достоверных изменений ни на первом, ни на третьем, ни на шестом месяце обследования. Статистически достоверные данные, полученные при проведении динамического эхокардиографического скрининга двух наблюдаемых групп пациентов, подтверждают связь между КЖ, центральной гемодинамикой и адекватностью проводимой диализной терапии. Учитывая многочисленные данные литературы о рефрактерности нефрогенной гипертензии к консервативному лечению, мы пересмотрели подходы к стандартной патогенетической терапии диализных больных, склонившись к применению

моксонидина в составе комбинированной терапии артериальной гипертензии терминальных почечных больных. При ЭхоКГ (табл. 5) в исследуемых группах не изменились следующие гемодинамические показатели: частота сердечных сокращений (ЧСС), размеры камер сердца, выходной тракт левого желудочка (LVOT), толщина задней стенки (ТЗС). В первой группе пациентов, при статистически достоверном ($p < 0,05$) снижении систолической функции левого желудочка (СИ — на 2,5%, ФВ — на 26%, ФУ — на 4,5%), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) увеличилось на 11,4% и достигало максимума к концу процедуры гемодиализа. В междиализный период, во второй группе наблюдения, статистически достоверно выявлено увеличение систолической функции левого желудочка: фракция выброса (ФВ) увеличилась на 13,3%, в отличие от исходного уровня, и на 36% — в отличие от первой группы. Ударный объем (УО) увеличился на 23%, по сравнению с исходным значением, и на 25% — по сравнению с данными первой группы. Отмечено достижение целевых уровней артериального давления не только в междиализный период, но

и во время процедуры гемодиализа. На основании перечисленных выше результатов, выделенные методом факторного анализа суммарные параметры – физический суммарный компонент (ФСК) и психический суммарный компонент (ПСК) – являются не статическими, а динамическими величинами, напрямую зависящими от качества и адекватности проводимой гипотензивной терапии [2,3,4,5]. В нашем исследовании мы отмечаем преобладание ПСК над ФСК, что, видимо, связано с дополнительным психомодулирующим свойством моксонидина и, соответственно, стабилизацией психоэмоциональной сферы пациентов на фоне адекватной гипотензивной терапии.

Литература

1. Горин А.А., Денисов А.Ю., Шило В.Ю. Комплексный подход к оценке качества жизни больных, находящихся на программном гемодиализе. Нефрология и диализ.- 2001.-Т.3.-№2.-С.128-131.
2. Земченков А. Ю., Кондуров С. В., Гаврик С. Л. Качество жизни пациентов с хронической почечной недостаточностью, корригируемой заместительной терапией. Нефрология и диализ.-1999.-Т.1.-№2-3.-С.118-126.
3. Рябов С.И., Петрова Н.Н., Васильева И.А. Качество жизни больных, находящихся на лечении гемодиализом. Клиническая медицина.- 1996.-Т. 8,№ 29.-С. 31
4. Moreno F, Gomez Lopez J., Sanz Guajardo D. Quality of life in dialysis patients. A spanish multicentre study Spanish Cooperative Renal Patients Quality of Life Study Grope. Nephrol. Dial. Transplant.-1996.-№11.-P.125-129.
5. Енькина Т.Н., Рябов С.И., Лукичев Б.Г. Особенности течения сердечной недостаточности у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. Тер. архив.-2001.-6.- С. 15-20.
6. Чупрасов В.Б. Программный гемодиализ. СПб., 2001.- С.256.
7. Бакшеев В.И. Клинические и методические аспекты мониторингирования артериального давления. Военно-медицинский журнал.- 2001.- Т.322, №2.-С. 36–39.

Выводы

1. Применение агониста имидазолиновых рецепторов – физиотенза – в комбинации с другими группами гипотензивных препаратов у больных с терминальной стадией ХПН, находящихся на гемодиализе, позволяет улучшить качество жизни пациентов отделения гемодиализа, и, тем самым, индивидуализировать подход к фармакотерапии артериальной гипертензии.
2. Оценка КЖ позволяет врачу осуществлять постоянный мониторинг течения болезни и при необходимости проводить своевременную коррекцию.
3. Проведение оценки КЖ в клинических исследованиях позволяет врачам выявить преимущество изучаемого лекарственного препарата или метода лечения.

8. Митьков В.В., Сандриков В.А. (ред.). Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. М: Видар, 1998.- Т. 5.- С.235.
9. Spiker B. Quality of Life Pharmacoeconomics in Clinical Trials 2 Ed. –Philadelphia. -1996.
10. Дядык А.И., Багрий А.Э., Лебедь И.А. Гипертрофия левого желудочка сердца у больных с хронической почечной недостаточностью. Кардиология.- 1997.- Т. 37, № 2.- С. 76–81.
11. Трусов В.В., Аксенов К.В., Филимонов М.А. Клиническая оценка пролонгированной терапии агонистом имидазолиновых рецепторов моксонидином больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом. Кардиология.-2001.- Т.42, № 2.-С. 50-53.
12. Новик А.А., Матвеев С.А., Ионова Т.И. Оценка качества жизни больного в медицине. Клиническая медицина.-2.-С.10-13
13. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Ефимова Е.В. Влияние длительной антигипертензивной терапии каптоприлом на доплерографические показатели внутривисцерального кровотока и функцию почек у больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета. Кардиология.- 2001.- Т.42, № 2.-С. 39–45.
14. Подзолков В.И., Самойленко В.В., Маколкин В.И. Применение нифедипина у больных с гипертоническим поражением сердца. Кардиология.-2000.-Т. 42, № 10.- С.78 – 82.

МЕСТО НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО $\alpha\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРА ПРОКСОДОЛОЛА В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТЕНИЧЕСКИХ КРИЗОВ

Леонова М.В.

Российский государственный медицинский университет, кафедра клинической фармакологии, Москва

Резюме

Для лечения гипертонических кризов I типа рекомендуется ограниченное число гипотензивных препаратов, обладающих быстрой действия, высокой эффективностью и имеющих необходимые лекарственные формы (для сублингвального или парентерального применения). Среди β -адреноблокаторов необходимыми фармакодинамическими характеристиками обладают препараты III поколения, имеющие дополнительный вазодилатирующий эффект. К ним относится отечественный $\alpha\beta$ -адреноблокатор — проксодолол.

Изучение эффективности проксодолола проводилось у 20 больных с гипертоническими кризами I типа в условиях стационара. В дозах 1-3 мл (10-30 мг) при внутривенном введении проксодолол оказывал быстрый гипотензивный эффект; начало действия — через 5 мин и максимальное — через 42,1 мин. Максимальное снижение САД составило 25,1%, ДАД — 20,9%. Продолжительность гипотензивного эффекта достигала, в среднем, 3,9 ч. Полный гипотензивный эффект отмечен у 17 больных. Переносимость проксодолола была хорошей; наиболее частыми побочными эффектами были головокружение и сонливость.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, криз, адреноблокаторы.

Гипертонический криз - это внезапное повышение АД у больных, страдающих артериальной гипертензией (АГ), сопровождающееся определенными симптомами нарушений со стороны вегетативной нервной системы, мозгового, коронарного и почечного кровообращения. Перепады АД приводят к нарушениям жизнедеятельности наиболее важных органов, являющихся мишенями АГ - мозга, сердца, почек и периферических сосудов. Поэтому, частые эпизоды повышения АД и гипертонические кризы более опасны развитием тяжелых осложнений, чем стабильно высокое АД у больных с тяжелой АГ.

Существует несколько классификаций гипертонических кризов, основанных на разных клинических подходах (синдромный, гемодинамический и др.). Наибольшее практическое значение имеет классификация А.Л.Мясникова, выделяющая два типа гипертонических кризов. Гипертонические кризы I типа имеют более легкое и кратковременное течение и характеризуются следующими клиническими симптомами: головной болью, головокружением, тошнотой, сердцебиением, состоянием возбуждения, тремором, ознобом. Повышение САД достигает 180-200 мм рт.ст., ДАД - 100-115 мм рт.ст. Гипертонические кризы II типа сопровождаются более тяжелой симптоматикой и длительностью. Больных беспокоят выраженные головные боли, головокружения, тошнота и рвота, преходящие расстройства зрения, ангинозные боли, парестезии, парезы, состояние оглушенности, спутанность сознания.

К осложнениям гипертонических кризов относятся: со стороны мозга - гипертоническая энцефалопатия, транзиторная ишемия, эмболия, тромбоз, инфаркт, инсульт; со стороны сердца - острая левожелудочковая недостаточность (отек легких), инфаркт

миокарда; со стороны сосудов - расслаивающая аневризма аорты; со стороны почек - острая почечная недостаточность, со стороны глаз - нейроретинопатия, кровоизлияния.

Патогенетической основой развития гипертонических кризов является дисфункция нейрогуморальных механизмов регуляции АД, приводящая к повышению сосудистой реактивности с возникновением спазма и резким повышением АД. Ведущим в патогенезе повышения сосудистого тонуса является дисфункция α - и β -адренорецепторов, увеличение содержания в крови норадренолина и ангиотензина II, недостаток кининов, простагландинов и других вазодилатирующих факторов. Именно эти механизмы развития кризов имеют важное значение для обоснования выбора лекарственной терапии.

В настоящее время для длительного лечения больных с АГ используется огромное количество гипотензивных препаратов из разных фармакологических групп. Однако, далеко не все из них, в силу особенностей механизма действия, фармакокинетических свойств и характеристик лекарственных форм, могут применяться для купирования гипертонических кризов.

Основными лекарственными средствами, рекомендуемыми для купирования гипертонических кризов I типа, являются: 1) для сублингвального приема - клофелин, нифедипин, каптоприл, 2) для парентерального применения - клофелин, фуросемид, миотропные вазодилататоры (гидралазин), а также миотропные спазмолитики (дибазол, магния сульфат) [1,2].

Применение β -адреноблокаторов для лечения гипертонических кризов имеет ограниченные возможности в связи с неоднозначным их влиянием на периферическое сосудистое сопротивление. Известно,

что стабильное снижение периферического сосудистого сопротивления наблюдается лишь через несколько недель длительного применения β -блокаторов. Вместе с тем, в патогенезе гипертонических кризов ведущим является повышение периферического сосудистого сопротивления, что может быть результатом дисфункции адренорецепторов сосудов. Поэтому, применение β -блокаторов является патогенетически обоснованным. Однако из всего класса β -блокаторов для лечения гипертонических кризов в рекомендациях находит место лишь пропранолол, имеющий парентеральную лекарственную форму.

За последние 10 лет класс β -блокаторов дополнился новой группой препаратов, обладающих дополнительным вазодилатирующим действием - III поколение, к которому относится новый отечественный препарат — проксодолол.

К дополнительным механизмам, обеспечивающим быстрый вазодилатирующий эффект β -блокаторов, относят одновременное блокирование сосудистых α -адренорецепторов, частичный агонизм к сосудистым β_2 -адренорецепторам, прямое миотропное действие и др. (табл. 1, 2) [3].

Использование β -блокаторов с дополнительным вазодилатирующим действием для длительной терапии у больных с АГ не выявило клинических преимуществ в гипотензивной эффективности по сравнению с чистыми β -блокаторами. Однако, благодаря фармакодинамическим особенностям, они могут применяться для купирования гипертонических кризов. Вместе с тем, лишь лабетолол – неселективный $\alpha\beta$ -адреноблокатор, имеющий парентеральную лекарственную форму, нашел применение в этих неотложных состояниях. В настоящее время дополнить эту группу может новый $\alpha\beta$ -адреноблокатор — проксодолол.

Проксодолол является конкурентным антагонистом α - и β -адренорецепторов, который, наряду с известными фармакодинамическими эффектами (отрицательным хронотропным, дромотропным и инотропным), обладает быстрым вазодилатирующим эффектом. Как β -блокатор он лишен внутренней симпатомиметической активности и оказывает умеренное мембраностабилизирующее действие [4].

Гипотензивное действие проксодолола обеспечи-

вается не только за счет снижения сердечного выброса, ударного объема, что свойственно и другим β -блокаторам, но и уменьшения периферического сосудистого сопротивления. В сравнении с ранее применяемыми парентеральными лекарственными средствами для купирования гипертонических кризов (клофелин, ганглиоблокаторы), проксодолол не вызывает резко выраженную гипотонию, в том числе в ортостазе.

Проксодолол представлен в двух лекарственных формах: в ампулах по 5 мл (50 мг) для парентерального введения и в таблетках по 5 мг для приема внутрь. Внутривенное введение обеспечивает быстрое купирование гипертонических кризов. Гипотензивный эффект может сохраняться в течение 6 часов. Препарат слабо распределяется в тканях и имеет достаточно высокую скорость элиминации.

Целью настоящего исследования было изучение гипотензивной эффективности и переносимости проксодолола у больных с гипертоническими кризами I типа и повышением АД без клиники криза в условиях стационара.

Материалы и методы

В исследование было включено 20 больных с АГ, из них 18 – с умеренной тяжестью и 2 – с тяжелой формой АГ, у которых клинически выявлялся гипертонический криз I типа или резкий эпизод повышения АД. Мужчин было 3, женщин – 17. Средний возраст больных составил 56 ± 7 лет (от 40 до 65 лет). Из сопутствующих заболеваний у 8 больных имела место стенокардия на-

Таблица 2

Фармакологические свойства β -адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами

Таблица 1

Классификация β -адреноблокаторов

Динамика АД и ЧСС у больных после введения проксодолола ($M \pm m$)

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

пряжения, у 6 - ожирение, у 7 - хроническая сосудистая мозговая недостаточность, у 1 - мочекаменная болезнь. Из исследования исключались больные с тяжелыми нарушениями ритма сердца и проводимости, хронической сердечной недостаточностью, хроническими обструктивными заболеваниями легких, тяжелой почечной и печеночной недостаточностью.

Проксодолол назначался по 1-3 мл 1% раствора (10-30 мг) внутривенным струйным медленным введением; доза выбиралась индивидуально, в зависимости от исходного уровня АД. Контроль за эффективностью и переносимостью лечения осуществлялся путем измерения уровня АД (по методу Короткова) и ЧСС, а также оценкой симптомов заболевания и побочных реакций в следующие сроки: через 5, 15, 30 мин и 1,2,3,4 и 6 часов после введения препарата.

Для оценки гипотензивного действия проксодолола использовались следующие критерии: снижение уровня ДАД до 90 мм рт.ст. (нормализация ДАД) или снижение ДАД на 10% от исходного значения.

Результаты

Средний уровень исходного АД у больных, при котором назначался проксодолол, составил 203/115,8 мм рт.ст. Проксодолол назначался в дозе 1 мл (10 мг) - у 9 пациентов, 2 мл (20 мг) - у 9 пациентов, 3 мл (30 мг) - у 2 пациентов.

Динамика АД у больных после применения проксодолола представлена в таблице 3. Уже через 5 мин после внутривенного введения проксодолол вызывал достоверное снижение САД на 12,8%, а через 15 мин - достоверно снизилось ДАД на 11,9%. Максимальное снижение САД составило 25,1% и ДАД - 20,9%. Максимальное гипотензивное действие наблюдалось, в среднем по группе больных, через $42,1 \pm 7$ мин (индивидуальные различия - от 5 мин до 2 ч). Продолжительность гипотензивного действия составила, в среднем, $3,9 \pm 0,4$ ч и у

большинства больных достигала 4-6 ч.

Нормализация АД имела место у 16 больных; у одного больного снижение ДАД составило 17%, но нормализации уровня ДАД достигнуто не было. Таким образом, в целом эффективность была достигнута у 17 больных (85%).

Динамика ЧСС после введения проксодолола не показала достоверного снижения; ЧСС, в среднем, снизилась на 9 уд/мин и не ниже 68-70 уд/мин. Однако, при анализе индивидуальных значений ЧСС было выявлено урежение до 62-66 уд/мин у 5 пациентов. Снижение ЧСС наблюдалось уже через 30-60 мин после введения препарата и удерживалось более 6 ч.

Переносимость проксодолола у больных с АГ была хорошей. Побочные эффекты наблюдались лишь у 4 больных, в том числе, головокружение, сонливость, потливость, озноб и похолодание конечностей на фоне снижения АД. Важно отметить, что ни одного случая ортостатической гипотонии и резкой брадикардии не было.

Таким образом, проксодолол показал хорошую эффективность в лечении гипертонических кризов, одновременно снижая САД и ДАД без развития ортостатической гипотензии, не вызывая серьезных побочных эффектов.

Выводы

1. Отечественный $\alpha\beta$ -адреноблокатор проксодолол является эффективным средством для купирования гипертонических кризов I типа.
2. Эффективными дозами проксодолола для купирования гипертонических кризов I типа являются 10-30 мг.
3. Проксодолол не вызывает тяжелых побочных эффектов при внутривенном применении.
4. Проксодолол может успешно применяться в неотложных случаях у больных с АГ.

Литература

1. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. Артериальная гипертония (Справочное руководство для врачей)/ Москва, «Ремедиум», 1999, с.84-90.
2. Тюренков И.Н., Тихонов В.П. Средства современной фармакотерапии гипертонической болезни./ Москва, «Фармединфо», 1993, с.132-138.
3. Южаков С.Д., Машковский М.Д. Бета-адреноблокаторы, обладающие альфа-адреноблокирующей и сосудорасширяющей активностью. / Химико-фармацевт. ж. - 1986. -№8.- с 918-928.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. / Москва, «Издательство Новая Волна», 2000, с.262.

Abstract

A limited variety of hypotensive drugs is recommended for the treatment of I class hypertensive crises, requiring rapid action, high efficacy and having appropriate formulations available (sublingual or parenteral forms. Among β -blockers III generation drugs with additional vasodilative properties have such pharmacodynamic properties. A national-made $\alpha\beta$ -blocker Proxodolol is among them.

Proxodolol's efficacy was studied in 20 in-patients with I class hypertensive crises. The drug had rapid hypotensive effect when introduced intravenously as 1-3 ml (20-30 mg), with the onset of action in 5 minutes and peak in 42,1 minutes. Maximal SBP decrease was 25,1%, DBP – 20,9%. The duration of hypotensive effect reached 3,9 hours in average. Complete hypotensive effect was noted in 17 patients. Proxodolol's tolerability was good, with vertigo and drowsiness as the most common adverse effects.

Keywords: arterial hypertension, crisis, adrenoblockers.

Поступила 23/04-2002

* * *

АНТИАНГИНАЛЬНАЯ И АНТИИШЕМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ОКСИКАРДИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИБС СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ I-III ФК: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В РОССИИ

Ольбинская Л.И., Морозова Т.Е., Кулес В.Г., Задионченко В.С.

По поручению группы исследователей, Москва, Россия *

Проблема ишемической болезни сердца (ИБС) является одной из наиболее важных проблем современной кардиологии, т.к. с ней связан высокий риск смертности и инвалидизации среди лиц трудоспособного возраста. В настоящее время лидерами в лечении ИБС, стенокардии напряжения, являются нитраты [3, 5-7]. Однако, их применение зачастую сопряжено с определенными сложностями — такими, как развитие толерантности, выраженной головной боли [10-13].

Появление новых антиангинальных и антиишемических средств требует определения их места в лечении и профилактике стенокардии. Одним из них является оксикардин — препарат растительного происхождения на основе Danshen (Radix Salviae Multirrhizal и Radix Notoginseng), выпускаемый фирмой "Tianshili Group", КНР. Одна пеллета содержит 25 мг вещества, состоящего из 70% даньшэня (шалфея многокорневищного), женьшеня нотогинсенга — 13,7%, борнеола — 0,8%, макрогола 6000 — 15,5%.

Согласно экспериментальным данным, оксикардин расширяет коронарные сосуды сердца, увеличивает коронарный кровоток и снижает потребность миокарда в кислороде, не оказывая при этом токсического и мутагенного действия [2, 4, 8]. При ишемии и гипоксии сердечной мышцы препарат защищает клетки миокарда, снижая его сократительную активность и метаболические затраты, блокирует поступление кальция в клетки и повышает содержание калия в клетках миокарда. Важной особенностью является способность оксикардина тормозить агрегацию тромбоцитов и препятствовать образованию тромбов [1].

Широкомасштабные клинические исследования оксикардина (в КНР — кардиотонические пилюли «Ангел») проводились в клиниках и медицинских центрах разных городов Китая. Результаты этих исследований свидетельствуют о высокой (до 95%) антиангинальной эффективности препарата у больных с ИБС, стабильной стенокардией напряжения [8, 9].

В настоящей работе представлены результаты российского многоцентрового клинического исследования по изучению эффективности и безопасности оксикардина у больных стабильной стенокардией напряжения.

Цель проведенного исследования — изучение антиангинальной и антиишемической эффективности и переносимости оксикардина у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения I-III ФК.

Материалы и методы

Критерии включения и исключения из исследования

В исследование включались больные ИБС со стабильной стенокардией напряжения I-III ФК обоего пола в возрасте от 30 до 75 лет, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании и выполнение его требований.

К противопоказаниям к включению в исследование относили все состояния, которые являются противопоказаниями для проведения велоэргометрического теста; нестабильную стенокардию; наличие в анамнезе острого инфаркта миокарда или кардиохирургического вмешательства менее, чем за 3 месяца до включения больного в исследование; нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; артериальную гипертензию выше 180/100 мм рт.ст.; лактацию, беременность и неиспользование адекватных мер контрацепции женщинами детородного возраста; лечение новыми исследуемыми препаратами в течение последних 30 дней; психические расстройства, способные повлиять на согласие больного участвовать в исследовании.

Дизайн исследования

Проведено открытое, контролируемое исследование оксикардина в 3-х центрах. Общее количество больных — 75 (по 25 больных в каждом центре). Продолжительность лечения — 4 недели.

Оксикардин назначался пациентам, отвечающим критериям включения и исключения, в виде монотерапии или на фоне заранее подобранной, но недостаточно эффективной терапии другими антиангинальными средствами.

Доза оксикардина составляла 250 мг (10 пеллет) 3 раза в день сублингвально.

Антиангинальная эффективность оксикардина оценивалась по динамике стенокардического синдрома с учетом частоты приступов стенокардии, потребности в нитроглицерине, переносимости повседневных нагрузок и условий возникновения приступов стенокардии.

Толерантность к физической нагрузке оценивалась по результатам велоэргометрического теста (ВЭМ). Критериями положительной пробы являлись типичный приступ стенокардии и/или стойкая горизонтальная депрессия сегмента ST на 1 мм и более. При анализе результатов ВЭМ оценивались следующие показатели:

- ✓ пороговая мощность нагрузки
- ✓ общий объем выполненной работы

* — Список медицинских учреждений и исследователей, принимавших участие в работе, приведен в конце статьи.

- ✓ продолжительность нагрузки
- ✓ степень депрессии сегмента ST
- ✓ период восстановления ЭКГ

Помимо этого, проводилось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, при анализе данных которого учитывали число эпизодов депрессии сегмента ST, их общую и максимальную продолжительность.

Контроль за гемодинамикой включал регистрацию артериального давления по методу Короткова и частоты сердечных сокращений лежа, стоя и сидя с 2-х минутными интервалами.

С целью оценки состояния внутрисердечной гемодинамики, пациентам проводилось эхокардиографическое исследование.

Регистрация всех вышеуказанных параметров осуществлялась до начала лечения исследуемым препаратом, через 1 и 4 недели лечения.

Оценка эффективности

Общая антиангинальная и антиишемическая эффективность оксикардина оценивалась по следующим критериям:

хорошая - уменьшение числа приступов стенокардии и снижение потребности в нитроглицерине более 80% в сочетании с увеличением толерантности к физической нагрузке, по данным ВЭМ, на 20% и более;

удовлетворительная — уменьшение числа приступов стенокардии и снижение потребности в нитроглицерине от 30 до 79 % в сочетании с увеличением толерантности к физической нагрузке, по данным ВЭМ, на 10-19%;

неудовлетворительная - уменьшение числа приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине менее 30% в сочетании с увеличением толерантности к физической нагрузке менее 10%.

Оценка безопасности и переносимости

В ходе исследования фиксировались все побочные и нежелательные явления с регистрацией времени их возникновения, продолжительности, интенсивности, связи с лечением, исхода.

Переносимость оценивалась по следующим критериям:

хорошая — отсутствие побочных эффектов;

удовлетворительная — появление побочных эффектов, проходящих после коррекции дозы и не требующих отмены препарата;

плохая — появление побочных эффектов, требующих отмены препарата.

Результаты исследования

Под наблюдением находилось 75 больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения I-III ФК в возрасте от 42 до 72 лет (средний возраст — 57,4±7,3 года); мужчин — 43, женщин — 32. Стенокардия напряжения I ФК диагностирована у 15 больных, II ФК — у 48, III ФК — у 12. Инфаркт миокарда в анамнезе отмечен у 16 больных, артериальная гипертензия была у 32 больных.

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование препарата оксикардин

Подробная характеристика больных представлена в табл. 1.

Доза оксикардина составляла 250 мг (10 таблеток) 3 раза в день сублингвально. При недостаточной эффективности к концу 1-й недели лечения разовую дозу увеличивали до 375 мг (15 таблеток).

Изучение антиангинальной эффективности оксикардина показало, что уже через 1 неделю терапии большинство пациентов отмечали значительное улучшение общего состояния, многие перестали “чувствовать сердце”, “забыли о сердце”. Большинство больных выразило желание продолжить лечение.

У них отмечалось существенное улучшение качества жизни:

- ✓ уменьшение частоты жалоб (приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине);
- ✓ повышение переносимости повседневных нагрузок;
- ✓ изменение условий возникновения ангинозных приступов (для возникновения последних требовалась большая физическая нагрузка);
- ✓ повышение работоспособности, физической и психологической активности;

Таблица 2

Динамика числа больных с различными функциональными классами стенокардии на фоне лечения оксикардином

- ✓ уменьшение отрицательных моментов в психологическом самочувствии;
- ✓ повышение социальной адаптации.

Через 1 неделю непрерывной терапии оксикардином потребность в нитроглицерине снизилась на 52,2% ($p < 0,05$), а через 4 недели — на 63,7% ($p < 0,05$).

Непрерывная 4-недельная терапия оксикардином привела к улучшению функционального класса стенокардии у 39 % больных (табл. 2). Количество больных со стенокардией I ФК увеличилось более, чем в 2 раза, за счет того, что 17 больных перешли из II ФК в I ФК. Все больные III ФК перешли во II ФК.

При приеме оксикардина сублингвально для купирования приступа стенокардии отмечена возможность купирования приступа при приеме одномоментно 10 таблеток, но скорость купирования ниже, чем при приеме нитроглицерина. В то же время, действие оксикардина было более мягким, не сопровождалось головной болью.

Результаты ВЭМ дают объективное подтверждение высокой антиангинальной и антиишемической эффективности оксикардина.

До лечения пороговая мощность нагрузки составляла $55,2 \pm 23,5$ Вт, объем работы — $198,4 \pm 165,3$ Вт при средней продолжительности работы $4,4 \pm 2,2$ минуты. Период восстановления ЭКГ — $4,2 \pm 1,4$ минуты, степень депрессии сегмента ST — $1,7 \pm 0,8$ мм.

К концу 1-й недели лечения отмечена тенденция к увеличению пороговой мощности нагрузки и общего объема выполненной работы. Продолжительность нагрузки возросла на 23,4%, степень депрессии сегмента ST уменьшилась на 41,5%.

К концу 4-й недели непрерывного лечения оксикардином

- ✓ пороговая мощность нагрузки достоверно возросла на 26,3% ($p < 0,01$);
- ✓ общий объем выполненной работы увеличился на 49,6% ($p < 0,01$);
- ✓ продолжительность нагрузки возросла на 32,5% ($p < 0,05$);
- ✓ степень депрессии сегмента ST уменьшилась на 34% ($p < 0,05$);
- ✓ период восстановления ЭКГ сократился на 13,5% ($p > 0,05$).

По данным суточного мониторирования ЭКГ через 4 недели лечения количество эпизодов депрес-

сии сегмента ST достоверно уменьшилось на 75,4% ($p < 0,05$), общая продолжительность депрессии сегмента ST сократилась на 78,1% ($p < 0,05$).

В целом, **хорошая антиангинальная и антиишемическая эффективность** оксикардина у больных ИБС, стенокардией напряжения I-III ФК, составила 67,8 %.

Анализ влияния оксикардина на параметры гемодинамики показал, что в процессе непрерывного 4-недельного лечения оксикардином не было обнаружено достоверных изменений средних значений систолического и диастолического артериального давления при измерении сидя, стоя и лежа. Это делает возможным применение оксикардина у пациентов как с высоким, так и с низким артериальным давлением.

Частота пульса в целом имела тенденцию к незначительному учащению. Индивидуальный анализ показал, что у 6 больных в конце 1-й недели приема оксикардина ЧСС увеличивалась на 15-20 ударов в минуту, однако к концу 4-й недели степень прироста ЧСС уменьшилась и составила 4-6 ударов в минуту.

До начала лечения оксикардином, по данным ЭхоКГ, больные ИБС со стенокардией напряжения I-III ФК имели нормальные размеры полостей сердца и показатели сократительной функции миокарда левого желудочка.

Контроль за морфо-функциональными показателями сердца в процессе 4-недельного лечения оксикардином не выявил достоверных изменений показателей сократительной функции миокарда левого желудочка, но имела тенденция к уменьшению его объемов в систолу и диастолу.

Сравнительный анализ эффективности и переносимости оксикардина с «классическим» антиангинальным препаратом изосорбида-5-мононитратом (ИСМН) проведен на репрезентативных группах больных.

Клиническая эффективность этих препаратов оказалась сравнимо одинаковой: 67,5% у оксикардина и 75% у ИСМН.

Антиангинальная и антиишемическая активность нитратов нередко нивелируется плохой переносимостью [6,7], что может ограничивать их применение у больных ИБС, поэтому важным моментом в нашем

Таблица 3

Побочные явления на фоне лечения оксикардином

исследовании явилось изучение переносимости оксикардина (табл.3).

В ходе исследования у 9 больных (12%) были отмечены следующие побочные эффекты: трое больных отмечали небольшое возбуждение, приводящее к затруднению засыпания; единичные случаи сухости во рту и заложенности носа; тошноты; учащения перебоев в работе сердца; головной боли и головокружения; небольшого повышения АД; явлений стоматита на второй день приема, прошедших после уменьшения дозы препарата.

Возникшие побочные явления проходили при переходе на пероральный прием оксикардина или после уменьшения дозы до 5 таблеток на прием и ни в одном случае не потребовали досрочного прекращения лечения.

Таким образом, хорошая переносимость оксикардина отмечена у 66 больных (88%), удовлетворительная – у 9 (12%).

При лечении ИСМН побочные эффекты были выявлены у 5 больных (21 %): у 4 (16,8%) возникла головная боль, у 1 (4,2%) – сердцебиение.

Анализ переносимости оксикардина и ИСМН показал, что она была сравнимо одинаковой с некоторым преимуществом у оксикардина. Следует подчеркнуть, что на фоне приема оксикардина реже встречаются побочные эффекты, свойственные нитратам.

Заключение

Таким образом, оксикардин является новым эффективным антиангинальным и антиишемическим препаратом растительного происхождения, обладающий хорошим профилем безопасности, который может конкурировать с нитратами, в частности – с изосорбида-5-мононитратом.

Терапевтическая эффективность оксикардина составляет 67,5%.

Лечение следует начинать с дозы 250 мг (10 таблеток) 3 раза в сутки. При недостаточной антиангинальной эффективности через 1 неделю лечения следует увеличить разовую дозу до 375 мг (15 таблеток).

Побочные эффекты отмечены в 12% случаев при сублингвальном приеме и не возникали при пероральном приеме оксикардина.

Литература

1. Бао Мигн. Влияние сложного даньшэна на реологию крови больных коронарной болезнью сердца. Практическое соединение китайской и европейской медицины. 1992; 5(1); 14-15.
2. Ли И Куй. Экспериментальная методика фармакологии китайских лекарств. Шанхайское научно-техническое издание. 1991, с. 83-112.
3. Метелица В.И., Давыдов А.Б. Нитраты в кардиологии. М., 1989
4. Мэнь Чжэнь-син, У Шу-минь, Сунь Жэнь-цзюнь. Механизм действия даньшэна для предотвращения и лечения атеросклероза. Ж. Сердечно-легочно-сосудистые болезни. 1993; 12; 121-123.
5. Ольбинская Л.И., Лазебник Л.Б. Донаторы оксида азота в кардиологии. М., 1998
6. Ольбинская Л.И., Ушакова А.В., Сизова Ж.М. Сравнительная клинико-инструментальная оценка эффективности и безопасности длительного применения препаратов изосорбид-5-мононитрата у больных ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью. Кардиология, 1999, 8, с.31-36
7. Нитраты в лечении больных ишемической болезнью сердца (Пособие для врачей). Под. Ред. В.А.Алмазова, Н.Б.Перепеч, А.О.Недошвина. Санкт-Петербург, 1998, 2-4, 10-18.
8. Цзян Вэнь-дэ и др. Исследование действия даньшэньсу и других двух водорастворимых веществ на коронарные артерии и ишемию миокарда. Вестник Шанхайского первого медицинского института, 1982, 9(1), 13.
9. Ши Янь-хай. Сопоставительное исследование сердечно-тонических пилюль «Ангел» и изосорбида динитрата для лечения стабильной стенокардии. Соединение китайской и европейской медицины. 1997; 17(1): 23-25
10. Chrysant S.G., Glasser S.P., Bittan N. et. Al. Efficacy and safety of extended-release isosorbide mononitrate for stable effort angina pectoris. Am. J. Cardiol. 1993, 72, 1249-1256
11. Elkayam U. Nitrates in the treatment of congestive heart failure. Am. J. Cardiol. 1996, 77, 41-51
12. Thadani U., Hamilton S.F., Olson E.G. et. Al. Duration of effects and tolerance of slow-release isosorbide-5-mononitrate for angina pectoris. Am. J. Cardiol. 1987, 59, 756-762
13. Parker J.O. IS-5-MN Study Group: Eccentric dosing with isosorbide-5-mononitrate in angina pectoris. Am. J. Cardiol. 1993, 72, 871-876

Исследователи и медицинские учреждения, принимавшие участие в работе:

Доцент Л.И.Павлова, врач Д.М.Сычев (Проблемная лаборатория по разработке, изучению, внедрению, производству и маркетингу лекарственных средств РАМН); врач И.В.Погонченкова, врач З.О.Гринева (Московский государственный медико-стоматологический университет).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

РОЛЬ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЗМА ОКСИДА АЗОТА В ОРГАНИЗМЕ ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Бувальцев В.И., Машина С.Ю., Покидышев Д.А., Смирин Б.В., Байда Л.А., Малышев И.Ю., Манухина Е.Б.

Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии РАМН, лаборатория регуляторных механизмов адаптации, лаборатория стресса и адаптации

Резюме

Проведено сравнительное изучение влияния профилактического введения двух бета-блокаторов с различным механизмом действия на морфо-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы у крыс линии SHRSP и их генетического контроля — крыс линии WKY. Изучались АД, концентрация нитратов и нитритов в плазме крови, эндотелий-зависимая релаксация сосудов, структурный компонент сосудистого сопротивления и индекс массы сердца в процессе хронического введения кардиоселективного бета-блокатора небиволола, обладающего способностью модулировать синтез NO в эндотелии сосудов, и кардиоселективного бета-блокатора метопролола, не обладающего таким действием. Выявлено более эффективное снижение АД, массы миокарда, нормализация нитратов и нитритов в крови, выраженное влияние на эндотелий-зависимую релаксацию сосудов и эффективное торможение ремоделирования сосудов при применении небиволола, по сравнению с метопрололом.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, небиволол, оксид азота, сердечно-сосудистое ремоделирование.

Требования к современной антигипертензивной терапии предусматривают эффективное воздействие не только на функциональные параметры гемодинамики — уровень АД, ЧСС, периферическое сопротивление сосудов, но и тормозящее влияние на процессы структурной перестройки (ремоделирование) сердца и сосудов. Раскрытие роли локальных регуляторных факторов эндотелия — эндотелина, оксида азота (NO) — позволяют по-новому оценить возможности антигипертензивной терапии. Так, депрессия синтеза эндотелиального NO, мощного вазодилатирующего и вазопротекторного агента, как правило, наблюдающаяся у больных с развившейся артериальной гипертензией (АГ), может вносить вклад в прогрессирование АГ и ускорение ремоделирования сердечно-сосудистой системы [1]. Поэтому теоретически обоснованным представляется применение воздействий и лекарственных препаратов, стимулирующих синтез NO в эндотелии сосудов.

В этой связи особый интерес представляет изучение антиремоделирующих эффектов нового липофильного высококардиоселективного бета-блокатора небиволола, обладающего способностью модулировать синтез NO в эндотелии сосудов [2]. В литературе имеются клинические данные, показывающие, что небиволол стимулирует эндотелий-зависимое расслабление сосудов (ЭЗР) как при остром [3], так и при хроническом [4] применении. Однако, экспериментальных исследований для оценки NO-зависимых механизмов антигипертензивного действия небиволола у животных проводилось мало. Между

тем, небиволол, по-видимому, приобретает способность стимулировать синтез NO только после метаболизирования в организме [5].

В связи с этим, цель настоящего исследования состояла в сравнительном изучении влияния на NO-зависимые параметры сердечно-сосудистой системы у крыс со спонтанной гипертензией хронического введения двух липофильных кардиоселективных бета-блокаторов — небиволола, модулирующего синтез NO в эндотелии сосудов, и метопролола, не влияющего на синтез NO.

Материал и методы

Эксперименты были проведены на самцах спонтанно-гипертензивных крыс, предрасположенных к инсульту (SHRSP) и самцах нормотензивных крыс линии Вистар-Киото (WKY), которые являются генетически родственным контролем к линии SHRSP.

Крысам вводили кардиоселективный липофильный β -адреноблокатор с NO-модулирующей активностью — небиволол (1,25 мг/кг, в/б) и препарат сравнения — кардиоселективный липофильный β -адреноблокатор метопролол (30 мг/кг, в/б) ежедневно в течение 10 недель. Введение препаратов начинали с возраста 5 недель, который соответствовал у SHRSP ранней гипертензивной стадии и заканчивали в возрасте 15 недель, который соответствовал у SHRSP стадии развившейся АГ. Курс введения препаратов составлял 5 и 10 недель. Каждая экспериментальная группа включала не менее 9 животных. Измерение АД проводилось у бодрствующих крыс непрямым бескровным

методом на хвостовой артерии с помощью установки Physiograph DMP-4F (Narco Bio-Systems, USA).

Крыс забивали декапитацией через 24 часа после последнего введения препарата. Сразу после декапитации у крыс извлекали грудную аорту и очищали ее от окружающих тканей. Затем из аорты вырезали кольцевой препарат длиной 3,5 мм. Препарат помещали в термостатируемую (37°C) камеру, содержащую 30 мл раствора Кребса (130 мМ NaCl, 11 мМ глюкозы, 14,9 мМ NaHCO₃, 4,7 мМ KCl, 2,5 мМ CaCl₂, 1,2 мМ MgSO₄, 1,18 мМ KH₂PO₄, pH 7,4), который постоянно аэрировался смесью 95% O₂ и 5% CO₂. Период стабилизации составлял 60 мин при остаточном напряжении препарата 1,2г. Регистрацию напряжения проводили на двухканальном самописце (Ugo Basile, Italy). Сокращения аорты вызывали кумулятивным добавлением в камеру норадреналина (10⁻⁸ - 5x10⁻⁷ М). Эндотелий-зависимое расслабление вызывали ацетилхолином (10⁻⁸ - 10⁻⁵ М) на фоне сокращения, вызванного норадреналином (5x10⁻⁷ М).

Продукция NO в организме оценивалась по суммарному содержанию в плазме метаболитов NO – нитритов и нитратов [6]. Во время декапитации производился забор крови с использованием гепарина в качестве антикоагулянта. Плазму получали центрифугированием цельной крови при 3000g в течение 15 мин и депротеинизировали путем добавления 1/20 объема ZnSO₄ в концентрации 300 г/л. После центрифугирования при комнатной температуре (15 мин при 3000 g) в супернатанте проводили восстановление нитратов до нитритов с помощью реакторов Nitralyzer™ (World Precision Instruments, Inc. США) в присутствии 0,5M NH₄OH, pH 9,0 в качестве буфера (отношение объема плазмы к объему буфера 9:1). После восстановления аликвоту плазмы смешивали с равным объемом реактива Грисса, инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре для развития окраски и измеряли интенсивность поглощения спектрофотометрически на 540 нм. Концентрацию нитритов определяли по калибровочной кривой (5-50 мкМ NaNO₂).

Показателем степени гипертрофии миокарда служил индекс массы сердца, который определяли как отношение массы сердца к массе тела в процентах.

Структурный компонент сосудистого сопротивления изучали на модели перфузии изолированного сосудистого бассейна задних конечностей в режиме постоянной объемной скорости потока перфузата через исследуемый орган с одновременной регистрацией перфузионного давления. Для этого после наркотизации нембуталом в брюшную аорту после предварительного наложения лигатуры на проксимальный отдел вводили канюлю, заполненную гепарином. Нижнюю полую вену перерезали для свободного оттока крови и раствора. Эксперименты проводили с использованием перистальтического насоса (LKB6 Швеция). Для измерения перфузионного давления к системе на

входе в канюлю параллельно подключали мембранный датчик давления. Перфузию проводили раствором Кребса-Хензелейта следующего состава (мМ): NaCl – 118, KCl – 4,7, CaCl₂ – 2,52, MgSO₄ – 1,64, KH₂PO₄ – 1,18, NaHCO₃ – 24,88, глюкоза – 10, pH 7,4. После отмывки сосудистого русла задних конечностей насос переводили на низкую скорость подачи раствора и дожидались полного расслабления сосудов и стабилизации регистрируемого перфузионного давления. После выхода давления на плато начинали ступенчатое повышение скорости подачи раствора, одновременно регистрируя значения перфузионного давления для каждого режима работы насоса. Отсутствие отека ткани документировали путем сравнения массы животного до и после эксперимента. Для последующих расчетов заднюю часть туловища (до уровня введения канюли) взвешивали отдельно. Для характеристики структурного компонента периферического сосудистого сопротивления кривые, отражающие зависимость перфузионного давления от объема раствора, прокачиваемого в единицу времени через 100 г ткани, строили отдельно для каждого животного, рассчитывали их уравнения и пересчитывали на стандартные координаты, а затем выводили усредненную кривую для каждой группы животных.

Результаты представлены как среднее ± S.E.M. не менее, чем по 9 экспериментам в каждой серии. Статистическая обработка проводилась методами непараметрической статистики и с помощью парного t-критерия Стьюдента. Результаты считались достоверными при двустороннем уровне значимости p<0,05.

Результаты

Изучение динамики АД (рис. 1) показало, что в группе SHRSP, не получавших лечения, АД с возрастом увеличилось со 135±3,6 до 219±4,6 мм рт.ст. (p<0,05). Начатое на ранней гипертензивной стадии лечение замедлило развитие гипертензии. При этом гипотензивное действие метопролола было более выраженным после 5 недель, тогда как гипотензивное действие небиволола нарастало медленнее, но после 10 недель лечения оно оказалось достоверно более сильным, чем у метопролола. У нормотензивных крыс небиволол не оказывал достоверного влияния на нормальные показатели АД, тогда как метопролол после 10 недель введения несколько снизил его.

У 5-недельных SHRSP концентрация нитритов и нитратов в плазме не отличалась от WKY (рис. 2). К возрасту 10 и 15 недель у SHRSP она увеличивалась с 28,4±11,8 мкМ до 64,7±7,5 мкМ (p<0,05) и 68,8±7,5 мкМ (p<0,05), соответственно, тогда как у WKY, напротив, несколько снижалась по сравнению с 5-недельными животными. У SHRSP, которым в течение 5 и 10 недель вводили небиволол, уровень нитритов и нитратов в плазме не увеличился и сохранился на уровне 20,1±4,8 мкМ и 25,9±7,6 мкМ, соответственно. Эти показатели не отличались от таковых у WKY



Рис. 1 Динамика АД в группах крыс SHRSP и WKY без лечения и на фоне небиволола и метопролола.

того же возраста, получавших небиволол. В то же время, у SHRSP, получавших метопролол, уровень нитритов и нитратов в плазме после 5 недель введения оставался повышенным по сравнению с WKY и снизился только после 10 недель лечения.

На рис. 3 видно, что с возрастом у спонтанно-гипертензивных крыс развивается выраженная дисфункция эндотелия, которая проявляется в угнетении эндотелий-зависимого расслабления сосудов. Эндотелий-зависимое расслабление у нелеченных крыс линии WKY не претерпевало динамики до возраста 10 недель, однако к 15-недельному возрасту отмечено ее снижение ($51,4 \pm 3,9\%$ vs. $34,0 \pm 3,2\%$, $p < 0,05$). Небиволол в значительной степени предупредил снижение этого показателя в обеих группах и даже достоверно улучшил его у SHRSP после 10 и 15 недель введения. У крыс, получавших метопролол, эндотелий-зависимое

расслабление составило, соответственно, $30,3 \pm 0,6\%$ и $23,5 \pm 0,7\%$. Таким образом, по показателю эндотелий-зависимого расслабления, эффект небиволола был более стойким, чем эффект метопролола.

Изучение индекса массы сердца (рис. 4) показывает, что гипертрофия миокарда развивалась у SHRSP к возрасту 15 недель. Показатель гипертрофии (процентное отношение массы сердца к массе тела животного) у SHRSP увеличился с $0,39 \pm 0,0075$ до $0,59 \pm 0,018$ ($p < 0,05$), тогда как у WKY любого возраста он не превышал 0,38. Как небиволол, так и метопролол, замедлили развитие гипертрофии, однако если у SHRSP, получавших небиволол в течение 15 недель, этот показатель не отличался от контроля ($0,31$ vs. $0,38$), то у получавших метопролол он оставался повышенным ($0,43 \pm 0,024$). В группах нормотензивных крыс существенной динамики индек-



Рис. 2 Динамика уровня нитратов/нитритов в плазме крови у крыс SHRSP и WKY без лечения и на фоне небиволола и метопролола.



Рис. 3 Динамика эндотелий-зависимого расслабления аорты крыс без лечения и на фоне небиволола и метопролола.

са массы сердца не выявлено ни в группе контроля, ни на фоне введения бета-блокаторов.

На рис. 5 видно, что структурный компонент сопротивления сосудистого бассейна, отражающий ремоделирование сосуда, у SHRSP с возрастом значительно увеличивался, о чем свидетельствует сдвиг кривой «расход-давление» в область более высоких значений давления. Лечение метопрололом и небивололом достоверно ограничивало увеличение структурного компонента. Этот эффект был больше выражен для небиволола. Эта закономерность сохранялась как после 5, так и после 10 недель введения препаратов. У WKY возрастные изменения структурного компонента сосудистого сопротивления практически отсутствовали. Метопролол и небиволол не оказывали достоверного влияния на этот показатель.

Таким образом, небиволол оказывает более эффективное антигипертензивное действие, чем препарат

сравнения — β -блокатор метопролол и более эффективно предупреждает NO-зависимые нарушения, сопровождающие гипертензию, развитие гипертрофии миокарда и ремоделирование сосудистого русла.

Обсуждение результатов

За последние годы накопилось достаточно оснований полагать, что дисфункция эндотелия (ДЭ) и дефицит эндотелиального синтеза NO, являются не только ранним маркером сосудистого поражения при АГ и атеросклерозе, но также вносят существенный вклад в формирование и прогрессирование АГ [1,7]. Надо отметить, что даже успешная антигипертензивная терапия далеко не всегда приводит к нормализации эндотелий-зависимого расслабления сосудов [8]. Поэтому предпочтительными являются лекарственные препараты, способные не только снизить АД, но и корректировать ДЭ, как ключевое и раннее звено в патогенезе АГ.



Рис. 4 Динамика индекса массы сердца у крыс SHRSP и WKY без лечения и на фоне небиволола и метопролола.

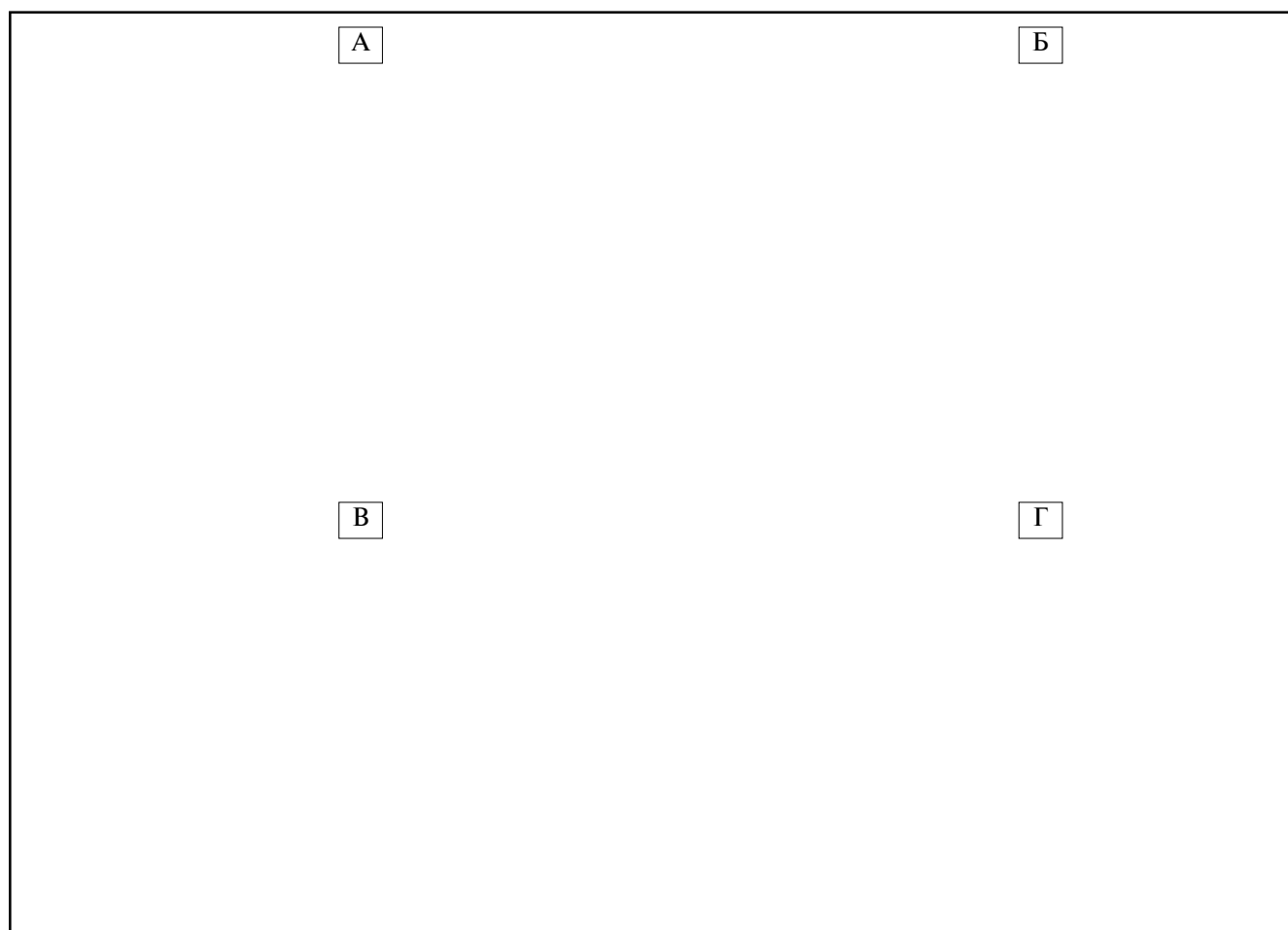


Рис. 5 Влияние метопролола и небиволола на структурный компонент сопротивления сосудистого русла. А – курс лечения SHRSP 5 недель, Б – курс лечения SHRSP 10 недель, В – курс лечения WKY 5 недель, Г – курс лечения WKY 10 недель.

Примечание: по оси абсцисс – расход перфузионного раствора (Q), по оси ординат – перфузионное давление (P);
* - достоверные отличия от контрольных крыс соответствующего возраста, не получавших лечения.

Бета-адреноблокаторы широко используются в клинике для лечения АГ, сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца. Как результат эволюции класса β -блокаторов, за последние годы в клиническую практику внедрены новые β -блокаторы третьего поколения, различающиеся не только своими фармакологическими особенностями, но и обладающие дополнительными вазодилаторными свойствами [9]. При этом механизмы вазодилатации у этих препаратов различны – от альфа-адреноблокады у карведилола и внутренней симпатомиметической активности у бусиндолола и целипролола, до модуляции синтеза NO в эндотелии сосудов у небиволола [3].

Именно свойство напрямую модулировать синтез NO в эндотелии принципиально отличает небиволол от большинства антигипертензивных препаратов и значительно расширяет спектр защитных эффектов небиволола, поскольку функция NO в организме не сводится только к его прямому вазодилаторному и гипотензивному действию. Так,

исследования показали, что, благодаря коррекции синтеза NO в организме, небиволол тормозит агрегацию тромбоцитов [10], повышает чувствительность клеток к инсулину [11] и предупреждает пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток [12]. Все эти свойства небиволола не связаны с β -блокирующим действием и составляют его преимущества перед другими β -адреноблокаторами.

В настоящем исследовании антигипертензивное действие небиволола в дозе, не оказывающей влияния на АД у нормотензивных крыс, после 5 недель лечения было менее выраженным, чем у препарата сравнения метопролола. Однако, при дальнейшем введении оно усиливалось и к концу эксперимента АД у SHRSP, получавших небиволол, было достоверно ниже, чем у крыс, получавших метопролол, хотя метопролол, в отличие от небиволола, достоверно снизил АД не только у спонтанно-гипертензивных, но и у нормотензивных крыс. Таким образом, длительное применение небиволола снижает высокое АД и не влияет на нормальные показатели АД.

Для SHRSP характерно быстрое развитие дисфункции эндотелия, которая, по некоторым данным, возникает даже раньше, чем повышение АД [13]. В наших экспериментах эндотелий-зависимое расслабление (ЭЗР) аорты SHRSP уже на ранней гипертензивной стадии достоверно отличалось от показателя у WKY. Небиволол предупредил угнетение ЭЗР, причем после 10 недель введения небиволола показатель у SHRSP практически не отличался от такового у интактных WKY того же возраста. У WKY небиволол также ограничил возрастное ослабление функции эндотелия, которое наблюдалось у 15-недельных животных.

Метопролол после 10 и 15 недель введения также оказал достоверное благоприятное действие на ЭЗР аорты, хотя его эффект был выражен значительно слабее, чем у небиволола. По-видимому, эффект метопролола можно объяснить тем, что любое долговременное снижение АД, независимо от вызвавшей его причины, частично улучшает эндотелий-зависимое расслабление сосудов [14].

Дисфункция эндотелия у SHRSP сопровождалась достоверным усилением суммарной продукции NO в организме, которое проявлялось в повышенной концентрации в плазме стабильных метаболитов NO — нитритов и нитратов. Аналогичные данные были получены и другими авторами [14]. Такое, на первый взгляд, парадоксальное сочетание снижения NO-зависимой функции эндотелия и усиления общего синтеза NO в организме объясняется тем, что для крыс со спонтанной гипертензией характерно одновременное ослабление активности и экспрессии белка eNOS в эндотелии и высокая активность iNOS, которая является у этих крыс в сосудистой гладкой мышце и макрофагах на ранней гипертензивной стадии [14, 15].

Избыток NO в гладкой мышце подавляет активность eNOS и прямо повреждает эндотелиальные клетки за счет угнетения дыхания митохондрий и синтеза ДНК [14]. В результате продукция эндотелиального NO прогрессивно падает, что вносит большой вклад в развитие дисфункции эндотелия и рост АД. Поскольку iNOS продуцирует NO в количествах, на несколько порядков превышающих продукцию NO eNOS, то в условиях индукции iNOS изменения уровня NO в плазме отражают интенсивность синтеза NO именно индуцибельной изоформой NOS, которая в норме в сосудистой стенке отсутствует [16].

В настоящих экспериментах небиволол уже после 5 недель введения полностью предупредил гиперпродукцию NO у SHRSP, причем этот эффект сохранялся на протяжении всего курса лечения небивололом. Нормализующее действие метопролола проявлялось значительно позже и было менее выраженным. По-видимому, это преимущество небиволола было связано с его стимулирующим действием на eNOS. Хорошо известно, что умеренное повышение в организме уровня NO, независимо от источника этого фактора, эффективно предупреждает гиперпродукцию

NO и связанные с ней повреждения. В основе этого эффекта может лежать как механизм отрицательной обратной связи, т.е. ограничение активности iNOS самим NO, так и NO-зависимая индукция вторичных протекторных факторов — антиоксидантов, стресс-белков и т.д. [17, 18, 19]. Такой механизм, по-видимому, опосредует также антигипертензивное действие нефармакологических физических факторов, стимулирующих экспрессию гена и активность фермента eNOS — например, адаптации к гипоксии [20], адаптации к физической нагрузке [21] и т.д.

В наших экспериментах у SHRSP, по мере роста АД, наблюдалось нарастание структурного компонента периферического сосудистого сопротивления. Эндотелиальный NO считается одним из ведущих факторов сохранения нормальной структуры сосудистой стенки не только благодаря его мощному вазодилаторному действию, но и благодаря антипролиферативному действию, ингибированию агрегации тромбоцитов и адгезии лейкоцитов к эндотелию. Небиволол быстрее и эффективнее, чем метопролол, предупреждал сдвиг вверх кривой «расход-перфузионное давление» который отражает структурный компонент сопротивления, т.е. толщину стенки периферических резистивных сосудов. Действительно, именно процесс утолщения сосудистой стенки инициируется при хроническом ингибировании NOS даже в условиях компенсации повышения АД и, следовательно, является NO-независимым [22]. Поэтому стимулирование eNOS небивололом может предупредить патологическое ремоделирование сосудов.

В клинических исследованиях было показано, что гипертрофия сердца обратима под действием β_1 -блокаторов, в частности, метопролола, однако этот процесс протекает очень медленно, и эффект быстро исчезает после отмены препарата [23, 24]. Исследований по профилактическому действию β_1 -адреноблокаторов, а также по влиянию стимулирования эндогенной продукции NO на гипертрофию миокарда при гипертензии ранее не проводилось. Гипертрофия миокарда, которая закономерно обнаруживается при развившейся стойкой гипертензии, представляет собой результат взаимодействия между хронической гемодинамической перегрузкой и негемодинамическими факторами, важнейшим из которых является NO [25]. NO предупреждает гипертрофию сердца за счет гемодинамической разгрузки сердца, снижая тонус артерий и постнагрузку, а также за счет венодилатации, уменьшая преднагрузку. Дополнительный вклад в защитное действие NO против развития гипертрофии вносит его антипролиферативный эффект [26].

Нам удалось предупредить увеличение массы сердца у SHRSP с помощью небиволола и метопролола, хотя эффективность этих препаратов различалась. Гипертрофия миокарда обнаруживалась у SHRSP только в возрасте 15 недель. Оба β -адреноблокатора не

влияли на нормальную массу сердца крыс. При этом, профилактическое действие небиволола оказалось более выраженным, чем действие метопролола, что, возможно, связано с NO-стимулирующим действием небиволола

В целом полученные в настоящей работе данные показывают, что небиволол более эффективно, чем метопролол, снижает АД и сосудистое сопротивление у крыс с экспериментальной гипертензией. В отличие от метопролола, небиволол препятствует развитию дисфункции эндотелия. Наконец, небиволол эффективнее, чем метопролол, предупреждает ремоделирование сосудистой стенки и сердца.

При гипертензии прогноз определяется степенью поражения органов-мишеней, важнейшими из которых являются сердце и сосуды. По-видимому, спо-

собность небиволола стимулировать синтез NO в эндотелии позволяет улучшить результаты лечения за счет дополнительного вазопротекторного и кардиопротекторного действия этого препарата и, тем самым, обеспечивает его значительные преимущества перед уже ставшим классическим метопрололом. Кроме того, согласно данным клинических испытаний, по своему профилю эффективности и безопасности небиволол также обладает значительными преимуществами перед другими β -блокаторами [27].

Можно предположить, что в дальнейших исследованиях будут выявлены и другие свойства небиволола, связанные с его положительным влиянием на синтез эндотелиального NO. Но уже сейчас очевидно, что это направление антигипертензивной терапии расширяет ее возможности и является перспективным.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты 00-04-4808, 00-04-488086 01-04-48699) и Московского комитета по науке и технологии (грант 1-1-133).

Литература

1. Frohlich ED, Tarazi RC. Is arterial pressure the sole factor responsible for hypertensive cardiac hypertrophy? *Amer. J. Cardiol.* 1979; V.44, P.959-963.
2. Parenti A; Filippi S; Amerini S et al. Inositol phosphate metabolism and nitric-oxide synthase activity in endothelial cells are involved in the vasorelaxant activity of nebivolol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000, 292(2):698-703
3. Ritter JM Nebivolol: endothelium-mediated vasodilating effect. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2001, Suppl. 3:S13-16.
4. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation*, 2001 104(5):511-514.
5. Broeders MA, Doevendans PA, Bekkers BC, et al.. Nebivolol: a third-generation beta-blocker that augments vascular nitric oxide release: endothelial beta(2)-adrenergic receptor-mediated nitric oxide production. *Circulation* 2000, 102(6):677-684.
6. Moshage H., Kok B., Huzenga R., Jansen P. Nitrite and nitrate determination in plasma: A critical evaluation. // *Clin. Chem.* 1995. V. 41. P. 892-896.
7. Puddu P., Puddu G.M., Zaca F., Muscari A. Endothelial dysfunction in hypertension. *Acta Cardiol.*, 2000, 55: 221-232.
8. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L et al. Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction: clinical implications. *Drugs* 2002; 62(2):265-284
9. Goldstein S. Beta-blocking drugs and coronary heart disease. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 1997, 11(suppl 1):219-225.
10. Falciani M, Rinaldi B, D'Agostino B et al. Effects of nebivolol on human platelet aggregation. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2001 38(6):922-929.
11. Poirier L, Cleroux J, Nadeau A, Lacourciere Y. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001, 19(8):1429-1435
12. Brehm BR, Wolf SC, Bertsch D et al. Effects of nebivolol on proliferation and apoptosis of human coronary artery smooth muscle and endothelial cells. *Cardiovasc. Res.* 2001 Feb 1;49(2):430-439.
13. Radaelli A, Mircoli L, Mori I et al. Nitric oxide-dependent vasodilation in young spontaneously hypertensive rats. // *Hypertension*. 1998. V. 32. P. 735-739.
14. Wu CC, Yen MH. Nitric oxide synthase in spontaneously hypertensive rats. *Biomed. Sci.* 1997. V. 4. P. 249-255.
15. Chou TC, Yen MH, Ding YA. Alterations of nitric oxide synthesis with aging and hypertension in rats. // *Hypertension*. 1998. V. 31. P. 643-648.
16. Li H, Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *J. Pathol.*, 2000, 90: 244-254.
17. Colasanti M., Hisanori S. The dual personality of NO. *TIPS*, 2000, 21: 249-252.
18. Muller B., Kleschyov A.L., Gyorgy J.C., Stoclet J.C. Inducible NO synthase activity in blood vessels and heart: new insight into cell origin and consequences. *Physiol. Res.*, 2000, 49: 19-26.
19. Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. Стресс, адаптация и оксид азота. *Биохимия*, 1998, т.63, вып. 7, с. 992-1006.
20. Машина С.Ю., Смирин Б.В., Покидышев Д.А. и др. Роль предупреждения дефицита оксида азота в антигипертензивном эффекте адаптации к гипоксии. *Известия АН. Серия биол.*, 2001, № 5, 579-587.
21. Tanaka H., Bassett D.R., Howley E.T. et al. Swimming training lowers the resting blood pressure in individuals with hypertension. // *J. Hypertens.* —1997.—V.15 P.651-657.
22. Nimaguchi K., Egashira K., Takemoto M. et al. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis causes coronary microvascular remodeling in rats. *Hypertension*, 1995, 26: 957-962.
23. Franz IW, Ketelhut R, Behr U, Tonnesmann U.J. Time course of reduction in left ventricular mass during long-term antihypertensive therapy. *Hum. Hypertens.* 1994, 8:191-198

24. Schobel HP, Langenfeld M, Gatzka C, Schmieder RE. Treatment and post-treatment effects of alpha- versus beta-receptor blockers on left ventricular structure and function in essential hypertension. Am. Heart J., 1996, 132:1004-1009
25. L.Raij, H.Hayakawa. Blood pressure, endothelial dysfunction and target organ injury. Eur. Heart J. Vol.1 (Suppl. L), 1999, L44-L49.
26. Simko F., Simko J. The potential role of nitric oxide in the hypertrophic growth of the left ventricle. Physiol. Res., 2000, 49: 37-46.
27. Pessina A.C. Metabolic effects and safety profile of nebivolol. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2001 38 Suppl. 3:S33-35.

Abstract

Comparative study of preventive effects of two beta-blocking drugs with different mode of action was performed on SHRSP and WKY rats. Morphological and functional parameters – blood pressure, endothelium-dependent vascular relaxation, plasma level of nitric oxide stable metabolites (nitrite/nitrate), cardiac hypertrophy and vascular remodeling were monitored during chronic nebivolol and metoprolol injection in parallel groups of rats. Nebivolol, a cardioselective beta-blocker with ancillary nitric oxide modulating and vasodilating properties exhibited more significant and stable influence on the monitored parameters than metoprolol lacking the nitric oxide modulating activity and more effectively prevented cardiovascular remodeling in experimental hypertension.

Key words: arterial hypertension, nebivolol, nitric oxide, cardiovascular remodeling.

Поступила 17/09-2002

* * *

ИССЛЕДОВАНИЕ МИОКАРДИТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ В УСЛОВИЯХ СИНЕРГИЧНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИХ И ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН

Лычкова А.Э., Смирнов В.М.

Российский государственный медицинский университет, кафедра нормальной физиологии, Москва

Резюме

Синергичное взаимодействие между серотонинергическими и холинергическими нервными волокнами моделировали при усилении вагусного торможения деятельности сердца за счет подключения стимуляции звездчатого ганглия к раздражению блуждающего нерва. При этом обнаружили у подопытных животных миокардит с увеличением содержания в ткани миокарда серотонина и уменьшением содержания ацетилхолина и катехоламинов. Блокада S3-серотониновых рецепторов вегетативных ганглиев и S1,2-рецепторов миокарда уменьшала тяжесть течения миокардита.

Ключевые слова: сердце, звездчатый ганглий, блуждающий нерв, миокардит, серотонин.

Вегетативная нервная система с помощью одних и тех же медиаторов может оказывать как пусковое, так и модулирующее влияние на деятельность внутренних органов. Модулирующее влияние заключается в усилении или ослаблении интенсивности функционирования работающего органа, например, сердца, которое может сокращаться и в автономном режиме (полностью денервированное) под действием нервных импульсов, возникающих в нем самом. Пусковое влияние выражается в запуске деятельности внутреннего органа, находящегося в покое, например, возобновление деятельности желудка или кишки в период их покоя. И то, и другое влияние осуществляется, во-первых, с помощью электрофизиологических процессов (деполяризации, гиперполяризации), во-вторых, с помощью запуска биохимических реакций посредством вторых посредников (аденилатциклаза — цАМФ, инозитол-3-фосфат и другие — для симпатического нерва, а также гуанилатциклаза-циклический гуанозинмонофосфат, инозитол-3-фосфат и другие — для парасимпатической нервной системы).

Известно, что изменение соотношения активности симпатической и парасимпатической нервной системы способствует, в ряде случаев, развитию миокардита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [1-4]. Для изучения механизмов развития миокардита и возможности его профилактики необходимо иметь надежные способы формирования этого патологического процесса.

Однако существующие способы моделирования миокардита под влиянием, например, гипоксии и аноксемии, с помощью сенсibilизации организма чужеродными белками, действием различных химических веществ органического или неорганического происхождения, достаточно травматичны. При изучении механизма развития феномена усиления вагусного торможения работы сердца методом подключения раздражения симпатического нерва к раздражению блуждающего мы неожиданно обнаружили признаки развития миокардита в остром эксперименте на кроликах.

В связи с этим, цель настоящего исследования — разработка модели миокардита по приведенной выше схеме.

Материалы и методы

Моделирование миокардита осуществлено на 42 кроликах в условиях предварительной, за 1,5-3 недели до основной части эксперимента, правосторонней ваготомии. В ходе завершающей острой части эксперимента, проводимой под гексеналовым или нембуталовым наркозом, осуществляли препаровку нервов и сосудов, регистрировали артериальное давление в правой сонной артерии, измеряли импеданс миокарда, проводили раздельное и совместное раздражение левого блуждающего нерва и правого звездчатого ганглия, причем при совместном раздражении нервов воздействие на симпатический ганглий начиналось через 5-10 сек после начала раздражения блуждающего нерва, когда устанавливалось стабильное урежение частоты сердечных сокращений. Длительность раздражения блуждающего нерва составляла 40-60 сек, звездчатого ганглия — 10-20 сек. Раздражение нервов производили прямоугольными импульсами электрического тока частотой 10-20 Гц, длительностью импульса 1,5-3 мс, амплитудой импульса для звездчатого ганглия — 5-15 В, для блуждающего нерва 1-7 В. Выключение β -адренорецепторов производили с помощью обидана (1-3 мг/кг), выключение S1,2-серотонинорецепторов производили с помощью аминазина (0,1-1,0 мг/кг), пипольфена (1-2 мг/кг), LSD (0,01-0,03 мг/кг), S3-серотонинорецепторы блокировали с помощью морфина (0,1-0,2 мг/кг) и промедола (1-2 мг/кг). Экспериментальных животных разделили на две группы, согласно массе тела: 1-я группа — кролики массой до 3 кг включительно (30 животных); 2-я группа — кролики массой тела более 3 кг (12 животных); в стандартных условиях ухода большей массе тела экспериментального животного соответствует и большая продолжительность жизни (кролики 2-й группы были старше животных 1-й группы в среднем на полгода).

Результаты и обсуждение

В первой серии экспериментов установили, что подключение раздражения звездчатого ганглия к стимуляции блуждающего нерва в условиях выключения β -адренорецепторов приводит у 70% кроликов к усилению вагусного торможения деятельности сердца (кролики первой группы, масса которых составила 3 кг и менее), степень дополнительного урежения частоты сердечных сокращений при раздражении симпатического нерва составляла, в среднем, 10-15%. У кроликов второй группы (их масса была более 3 кг) указанный феномен был более выражен и составлял, в среднем, 20-22%; выявлялся он в таких же условиях эксперимента чаще – в 89% случаев.

Через 15 мин после воспроизведения исследуемого эффекта у 5 кроликов (42%) второй группы и у 5 кроликов (16%) первой группы визуальную поверхность миокарда теряла структурированность и становилась как бы «лакированной». Систолическое артериальное давление снижалось, в среднем, со $135 \pm 5,2$ до $78,4 \pm 3,0$ мм рт.ст., а диастолическое – с $74,0 \pm 6,0$ до $47,0 \pm 4,7$ мм рт.ст. Электрокардиографически отмечается снижение вольтажа зубца R на $12 \pm 0,1\%$, уплощение зубца T на $5,0 \pm 0,22\%$, удлинение интервала QT на $9,0 \pm 0,1\%$.

Первые же минуты развития миокардита сопровождалось резким снижением содержания ацетилхолина и норадреналина и повышением концентрации серотонина (табл.).

Увеличение степени выраженности и частоты выявляемости эффекта усиления симпатическим нервом вагусного торможения деятельности сердца у кроликов обеих групп достигалось введением серотонина в дозах 0,1-0,3 мл при разведении 10 10 г/л, которое не сопровождалось самостоятельными хроно- и инотропными эффектами. Полученные данные позволили предположить, что в процессе синергичного взаимодействия отделов вегетативной нервной системы участвуют серотонинергические элементы. Наличие вы-

Таблица

Содержание медиаторных веществ в ткани миокарда при моделировании миокардита

раженного тормозного феномена или усиление его выраженности введением экзогенного серотонина приводило к развитию миокардита.

В этих же экспериментах исследовали влияние различных фармакологических агентов на течение миокардита.

Так, блокада S3-серотонинорецепторов вегетативных ганглиев морфином и промедолом улучшала состояние сократительной функции миокарда; блокада S1,2-рецепторов миокарда также улучшала функциональное состояние миокарда и предотвращала развитие миокардита. При функционирующих серотонинореактивных структурах гибель животного в первый час развития миокардита наблюдалась в 42% случаев (при блокаде серотонинореактивных структур этот процент снижался до 16%).

Возможным механизмом развития экспериментального миокардита при одновременном воздействии на симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы является преобладание активности серотонина по отношению к катехоламинам и ацетилхолину.

Таким образом, совместное раздражение блуждающего и симпатического нервов позволяет смоделировать миокардит, близкий по патофизиологическим механизмам к клиническим формам миокардита, за счет включения серотонинергического звена в регуляцию деятельности сердца.

Литература

1. Андреев С.В. Токсический миокардит. – В кн.: Моделирование заболеваний. Под ред. С.В. Андреева. М., Медицина, 1972, с. 198-202.
2. Бирг Н.А. Клинико-гистохимические обоснования дифференциального применения антагонистов кальция при гастроуденальных язвах. Тер.архив, 1994, т.66, №2, с.48-51.
3. Елецкий Ю.К. Цибулевский А.Ю., Сиротин А.И. Сравнительное морфо-физиологическое исследование тонкой кишки крыс в условиях нарушения симпатической

и парасимпатической иннервации. // Морфология, 1994, 7-12, с.100-110.

4. Цибулевский А.Ю., Смирнов К.В., Эттингер А.П. и др. Биоэлектрическая активность гладких мышц желудочно-кишечного тракта крыс в условиях перераспределения тонуса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. // Тез. докл. Всесоюз. конф. по физиол. и патол. кортико-висцер. взаимоотношений. Л., 1982, с. 71.

Abstract

Synergistic action of serotonergic and cholinergic fibers resulted in augmented vagus heart deceleration when stellate ganglion stimulation was added to vagus nerve stimulation. In such cases experimental animals developed myocarditis with increased tissue contents of acetylcholine and catecholamines. Blocking S3-serotonin receptors of vegetative ganglia and S1,2 – receptors of the myocardium decreased severity of myocarditis.

Keywords: heart, stellate ganglion, vagus nerve, serotonin.

Поступила 15/12-2001

ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ В РЕГИОНАХ, ПОЛЯРНЫХ ПО РАСПРОСТРАНЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Гаджиев Г.Э.

Дагестанская государственная медицинская академия, кафедра пропедевтики внутренних болезней, Махачкала

Резюме

Изучалось питание населения в регионах республики Дагестан, полярных по распространенности артериальной гипертензии (АГ), методом опроса о суточном питании с использованием пищевых муляжей и определением суточной экскреции натрия и калия. Обследовано 98 человек в регионе с высокой и 83 – в регионе с малой распространенностью АГ.

В регионе с малой распространенностью АГ население потребляло больше белка ($p < 0,001$), нерафинированных углеводов ($p < 0,001$) и клетчатки ($p < 0,001$), Суточная экскреция натрия была эквивалентна 10,97 г хлорида натрия, питьевые воды маломинерализованы (120–180 мг/л), соотношение катионов $Ca > Mg > Na$.

В регионе с высокой распространенностью АГ население потребляло больше рафинированных углеводов ($p < 0,001$) и холестерина ($p < 0,001$). Суточная экскреция натрия была эквивалентна 24,81 г хлорида натрия, минерализация питьевой воды 543,01 мг/л, соотношение катионов $Na > Ca > K > Mg$.

Ключевые слова: артериальное давление, артериальная гипертензия, белок, углеводы, питьевая вода, натрий.

Многие заболевания связаны с качественными и количественными показателями питания. Имеются данные о влиянии целого ряда алиментарных факторов на эпидемиологию артериальной гипертензии (АГ). Избыточное потребление поваренной соли является важнейшим фактором риска (ФР) развития АГ [1,2]. Продолжаются исследования по изучению роли и других алиментарных факторов в развитии АГ, поэтому спектр выявляемых алиментарных ФР пополняется. Комитет экспертов ВОЗ считает достаточно убедительными данные о роли в этиологии АГ таких факторов, как избыточная калорийность пищи, приводящая к развитию ожирения, употребление алкоголя, дефицит ионов калия [3]. Признается необходимость дальнейших исследований для уточнения роли кальция и магния, а также для выявления и оценки значимости других алиментарных факторов: жиров, белков, углеводов и волокон.

Целью нашего исследования было выявление возможных отличий в питании населения в регионах, полярных по распространенности АГ на территории республики Дагестан [4].

Материал и методы

Изучение питания проводили по методу опроса о питании за предыдущий день с использованием пищевых муляжей. Этот метод, по мнению экспертов ВОЗ, достаточно точен, прост, недорог и может быть применен при обследовании лиц с различными социально-демографическими показателями [5].

Определение химического состава пищи проводилось по справочнику “Химический состав пищевых

продуктов” под редакцией И.М.Скурихина и М.Н.Волгарева[6].

Обследование проводили в Ногайском районе в регионе Низменного Дагестана с наибольшей распространенностью АГ (АД $>140/90$ мм рт.ст. у $26,90 \pm 0,78\%$ взрослого населения) и в регионе с наименьшей распространенностью АГ – в Кулинском районе Высокогорного Дагестана (АД $>140/90$ мм рт.ст. у $5,68 \pm 0,44\%$ жителей). Оба района являются типичными для своих регионов по климато-географическим параметрам и близки по социально-экономическим параметрам. В обоих районах примерно одинаковая численность населения и направленность хозяйственной деятельности – овецоводство. Одинаковы и структуры учреждений просвещения, культуры и здравоохранения. В Ногайском районе обследование проводилось в сс. Терекли-Мектеб и Червленые Буруны, в Кулинском районе – в с. Вихли. Обследовались лица 30–49 лет, отобранные из списков избирателей методом случайных чисел и изъявившие согласие на сотрудничество. Необходимая численность выборки для исследования определялась по формуле: $n = t^2 \sigma_1^2 + t^2 \sigma_2^2 / \Delta^2$, рекомендуемой ВОЗ для этих целей, что составило 50 человек. Мы обследовали в Ногайском районе (сс. Терекли-Мектеб и Червленые Буруны) 98 человек, в Кулинском районе (с. Вихли) – 83 человека.

Для уточнения роли потребления поваренной соли изучали суточную экскрецию натрия методом пламенной фотометрии у 130 человек в Ногайском районе и у 48 человек в Кулинском районе.

Результаты и обсуждение

Обследование показало ограниченность числа используемых населением пищевых продуктов. Наиболее распространенный вид завтрака в обоих районах – чай с молоком с добавлением масла и соли. С чаем едят хлеб и сыр-брынзу. Обед чаще всего из одного блюда, часто с мясом. Наиболее частое блюдо на обед – суп. Используются различные варианты супов с местными особенностями. Преобладающий вид мяса – баранина. Рыбу в обоих районах используют редко. В горной зоне ее практически не употребляют. На ужин готовят каши. Часто едят остатки обеда. В обоих районах нередко ужин состоит из сладкого черного чая, хлеба с маслом или сыром. Овощи, помимо картофеля, используются мало. Картофеля больше употребляют в Кулинском районе. Это местный продукт. В Ногайском районе картофеля едят меньше, т.к. это – привозной продукт. В Кулинском районе также отмечено более частое потребление гороха и фасоли. Яйцо в Кулинском районе используют редко. В Ногайском районе яйцо используют гораздо чаще, но не ежедневно.

Средние количественные параметры суточного рациона в обоих регионах представлены в таблице. Калораж пищи в среднем был достоверно выше в Кулинском районе ($p < 0,001$). В целом, калораж пищи не выходил за рамки физиологических потребностей. В обоих районах ожирение встречалось редко. Среди сельскохозяйственных рабочих его практически не выявляют. Индекс Кетле среди обследованных в Кулинском районе был равен, в среднем, $27,20 \pm 1,25$, в Ногайском районе – $23,48 \pm 1,05$.

Потребление белка в Кулинском районе было выше, чем в Ногайском. Соответственно, более высоким оказалось в суточном рационе населения Кулинского района содержание аминокислот, как незаменимых, так и заменимых.

Потребление углеводов также оказалось более высоким в Высокогорном Дагестане – в основном, за счет высокого содержания крахмала в рационе жителей Кулинского района – $292,1 \pm 9,5$ г, против $215,1 \pm 6,3$ г в Ногайском районе ($p < 0,001$). Потребление клетчатки также было выше в Кулинском районе ($p < 0,001$). Однако суточное потребление моно- и дисахаридов в Кулинском районе оказалось ниже, чем в Ногайском районе: $48,2 \pm 3,4$ г и $79,6 \pm 4,1$ г, соответственно ($p < 0,001$).

Меньше всего различий было выявлено при анализе потребления липидов, как в целом, так и триглицеридов, насыщенных, мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот в отдельности ($p > 0,1$). Отличия были обнаружены только в отношении потребления фосфолипидов и холестерина. Содержание фосфолипидов было выше в рационе населения Кулинского района, а содержание холестерина – у населения Ногайского района ($p < 0,001$). Различие можно связать с неодинаковым потреблением

жителями сравниваемых регионов количества яиц.

Использованная методика изучения питания не позволила получить полную информацию о минеральном составе пищи т.к. она не учитывает химический состав питьевой воды и количество употребляемой поваренной соли. Источниками питьевой воды в горах являются, в основном, родники и мелкие реки. Отличительной особенностью этих вод в обследованном нами регионе является относительно низкая их минерализация, которая колеблется от 120 до 160 мг/л; соотношение катионов в них – $\text{Ca} > \text{Mg} > \text{Na}$, анионов – $\text{HCO}_3 > \text{SO}_4 > \text{Cl}$ [7]. Население Низменного Дагестана пользуется водой из артезианских скважин, которая характеризуется повышенной минерализацией. Средняя минерализация вод артезианских скважин в Ногайском районе равна $543,0 \pm 29,6$ мг/л, соотношение катионов – $\text{Na} > \text{Ca} > \text{K} > \text{Mg}$, анионов – $\text{HCO}_3 > \text{SO}_4 > \text{Cl}$. Принципиальной особенностью вод этого региона является выраженное преобладание натрия над другими катионами. В Ногайском районе на долю натрия приходится 17,7% всех ионов, в водах Высокогорного Дагестана – 5,9%.

Продукты питания и питьевые воды не являются единственными источниками поступления минеральных элементов в организм. Поваренная соль сильно меняет количество и соотношение суточного потребления различных элементов. Для получения более точной информации мы определяли суточную экскрецию натрия и калия с мочой у того же контингента населения, у которого проводилось изу-

Таблица

Состав суточного рациона у населения
Ногайского и Кулинского районов РД

чение питания. В Кулинском районе суточный диурез равнялся 1162 ± 48 мл, экскреция натрия — $4,37 \pm 0,16$ г, экскреция калия — $3,28 \pm 0,16$ г. В Ногайском районе суточный диурез равнялся 1590 ± 83 мл, экскреция натрия — $9,74 \pm 0,51$ ($p < 0,001$), экскреция калия — $3,70 \pm 0,26$ г ($p < 0,001$). Отмеченный у жителей этих районов уровень экскреции натрия эквивалентен потреблению 10,9 г и 24,8 г хлорида натрия.

Прессорный эффект избыточного поступления в организм ионов натрия хорошо известен. Поэтому наблюдаемая почти двукратная разница в экскреции натрия между регионами с полярной распространенностью АГ, подтверждает это.

Какое отношение могут иметь к эпидемиологии АГ в этих регионах обнаруженные нами различия в потреблении населением других ингредиентов пищи? Наличие причинно-следственных связей между распространенностью АГ, ожирением, ассоциируемым с потреблением высококалорийной пищи, доказано многими исследованиями [8]. Данные о роли других алиментарных факторов противоречивы, хотя хорошо известна связь АГ с гиперинсулинемией и нарушением углеводного обмена [9]. В эк-

сперименте рафинированные углеводы могут стимулировать развитие солевой гипертензии [10].

В регионе Дагестана с высокой распространенностью АГ было выявлено не только потребление большего количества рафинированных углеводов, но и избыточное потребление натрия.

В регионе с низкой распространенностью АГ, согласно нашим данным, население потребляет больше белка. Этот факт противоречит укоренившемуся мнению, что более высокая заболеваемость АГ и другими видами патологии сердечно-сосудистой системы на севере Европы и в Северной Америке связана с преобладанием в питании населения продуктов животного происхождения. Между тем, АГ является редкой патологией в популяциях, еще не утративших свой традиционный характер питания продуктами преимущественно животного происхождения [11]. Известно также, что тенденция к снижению смертности от инсульта в индустриальных странах после второй мировой войны началась задолго до появления эффективных гипотензивных средств и совпадала с улучшением питания населения, увеличением потребления белка и, в целом, продуктов животного происхождения [12].

Литература

1. Руководство по профилактике в практическом здравоохранении. Адаптированный вариант рекомендаций ВОЗ "Prevention in primary care" // Под редакцией И.С. Глазунова, Р.Г.Оганова, Н.В.Перовой, Р.А. Потемкиной. - М.: Tacis.-2000.
2. Law M. Epidemiological evidence on salt and blood pressure. // Am. J. Hypertens. - 1997. - Vol. 10 (Suppl). - P. 42S-45S.
3. Борьба с артериальной гипертензией. Доклад комитета экспертов ВОЗ. М. - 1997.
4. Гаджиев Г.Э. Высотный фактор и распространение артериальной гипертензии // Бюлл. ДНЦ РАМН. Медицина. Наука и практика. - Махачкала. - 1995. - № 2. - С.19-21.
5. Rose G.A., Blackburn H., Gillum R.F., Prineas R.J. Эпидемиологические методы изучения сердечно-сосудистых заболеваний. - ВОЗ. Женева. - 1984.
6. Скурихин И.М., Волгарев М.Н. Химический состав пищевых продуктов. - Москва: ВО "Агропромиздат" - 1987.-240с.
7. Гецеу В.В. Речные воды Дагестана. - Махачкала. - 1982. - 152с.
8. Кобалава Ж.Д. Артериальная гипертензия и ожирение: случайная ассоциация или причинно-следственная связь? // Клин. фармакол. тер. -2000. - т. 9.-№ 3. - 35-39.
9. Зимин Ю.В. Инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и артериальная гипертензия // Кардиология. - 1996. - Т.36.- С.80-91.
10. Гаджиев Г.Э. L'`influence d'alimentation glucidique sur l'hypertension par surcharge en sodium. Revue de Publication Medico-chirurgicales // Universite d'Oran/ - Oran, 1976.- P.11-13.
11. Murphy N.J., Schraer C.D., Theile M.C. et al. Hypertension in Alaska Native: association overweight, glucose intolerance, diet and mechanized activity. // Ethn.-Heath.-1997.- Vol.2.- No 4.-P.267-275.
12. Natano S. Гипертензия и инсульт как проблемы общемирового значения // Организация борьбы с гипертензией и инсультом. ВОЗ. - Женева. - 1977. - С.19-27.

Abstract

We have studied population's nutrition in the Republic of Dagestan (Northern Caucasus), taking regions opposite in hypertension prevalence, by method of questionnaires, food samples and measuring sodium and potassium excretion. We have studied 98 patients in high prevalence in region and 83 with low incidence of hypertension.

In the region with low incidence of hypertension protein ($p < 0,001$), unrefined carbohydrates ($p < 0,001$) and fiber ($p < 0,001$) intake was higher, daily sodium excretion was equal to 10,97g NaCl, drinking water was low in mineral contents (120-180 mg/l) and cations ranged as follows: $Ca > Mg > Na$.

In the region with high incidence of hypertension refined carbohydrates ($p < 0,001$) and cholesterol ($p < 0,001$) intake was higher, daily sodium excretion was equal to 24,81g NaCl, drinking water was high in mineral contents (543,01 mg/l) and cations ranged as follows: $Na > Ca > K > Mg$.

Keywords: blood pressure, arterial hypertension, protein, carbohydrates, drinking water, sodium.

Поступила 17/02-2002

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛАЗЕРА НА ПАРАХ МЕДИ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ

Егоров Е.А., Егоров А.Е., Новодережкин В.В., Касимов Э.М.

Российский государственный медицинский университет, кафедра глазных болезней лечебного факультета

В последние десятилетия офтальмологическая наука переживает бум лазерных медицинских технологий. Использование квантовых генераторов в хирургической и терапевтической офтальмологической практике значительно расширило лечебные возможности в глазной практике. Начиная с семидесятых годов, когда М.М.Краснов (1972,1973) внедрил разработанную им методику использования лазера с модуляцией добротности (Q - switch лазера) для лечения глаукомы, офтальмологи получили новый эффективный инструмент, используемый для высокоточных и легко дозируемых воздействий на глаз.

Предложенная М.М.Красновым техника лазергониопунктуры дренажной зоны передней камеры глаза была направлена, по мнению автора, на создание отверстия в трабекуле, которое позволит жидкости глаза проникать в полость склерального синуса и затем оттекать наружу по коллекторным каналам в водяные эписклеральные вены. По данным автора, гипотензивный эффект в течение 1-2 лет достигался у 70% оперированных больных.

Следует отметить, что проведенные гистологические исследования уточнили предполагаемый механизм лазергониопунктуры. Гипотензивный эффект вмешательства был, в основном, связан с формированием в зоне лазерных воздействий рубцовых изменений с последующей тракцией. Тракционное натяжение трабекулы существенно увеличивало эффективность вмешательства.

Учитывая этот момент, можно в определенной мере считать лазергониопунктуру по Краснову предшественником всех последующих тракционных методик. Одна из первых была разработана J.Wiss [8] — лазертрабекулопластика, которая в настоящее время является основной операцией в мире.

Трабекулопластика была обязана своим появлением разработке и внедрению нового тогда аргонного лазера. В настоящее время эта операция в зарубежной литературе так и называется - аргонлазертрабекулопластика (ALT).

В настоящее время для проведения тракционных лазерных вмешательств на трабекуле используются и ИАГ - лазеры, предшественником которых был первый офтальмологический лазер «Ятаган» (М.М.Краснов, 1972). Появились сообщения и об использовании для этих же целей диодных полупроводниковых лазеров [5].

Все тракционные методы лечения открытоугольной глаукомы направлены на устранение функционального блока склерального синуса и расширение

межтрабекулярных щелей [10]. Лазерные прижигания, нанесенные на трабекулу, вызывают сморщивание тканей и последующее растяжение трабекулярного аппарата, сокращение общей длины трабекулярного кольца. В результате склеральный синус расширяется, его просвет становится свободным, восстанавливается проходимость.

Следующим вариантом применения лазеров в лечении глаукомы стали вмешательства на радужной оболочке глаза при закрытоугольной и смешанной формах глаукомы. Использование «Ятагана», ИАГ - лазера, других модификаций «взрывных» лазеров и аргон-лазера способствовало разработке хирургии радужки.

Лазерные вмешательства на радужной оболочке включают в себя: лазерную иридэктомию, гониопластику, фотомидриаз, секторальную иридопластику и некоторые другие вмешательства.

В последние годы появились новые разработки лазерных аппаратов типа TNC-YAG (Holmium) лазера, Эрбиум - ИАГ лазера, эксимерного лазера, используемых для наружной склеростомии [6, 7].

Лазеры инфракрасного диапазона с успехом применяются так же, как диодные и ИАГ - лазеры, для трансклеральной циклокоагуляции.

Большую роль в офтальмологии играет использование лазеров (аргонового и, в меньшей степени, диодного) для коагуляции сетчатой оболочки. Впервые примененная в 1968 г. L. Aiello et al. [1] лазеркоагуляция сетчатки при пролиферирующей диабетической ретинопатии с целью исключения ишемизированных зон и централизации кровообращения в настоящее время приобретает абсолютно новое значение. Это связано с разработкой на нашей кафедре методик создания локальных зон управляемого воспаления, вызывающих выраженный метаболический эффект. Для этой цели используются диодный, аргонный и, в последнее время, лазер на парах меди (ЛПМ).

Лазер на парах меди [11,2] использует разогретую до температуры плавления и испарения металлическую медь и генерирует две волны длиной 511 нм и 578 нм с отношением мощности как 1,5:1. Этот вид лазера относится к лазерам на парах металлов (золота, бария, марганца и других). Их отличительной особенностью является очень высокое усиление света, что позволяет снизить требования к отражательным зеркалам и уменьшить технологические проблемы при изготовлении.

Желтый свет с длиной волны 578 нм имеет более глубокую проникаемость в органические ткани и, в

частности, в сетчатку, чем зеленое излучение (511 - 514 нм). В то же время, желтый свет поглощается слабо ксантофиллом макулярной области сетчатки и интенсивно (в 3-4 раза выше) гемоглобином и оксигемоглобином, то есть на уровне сосудистой оболочки глаза.

Важной особенностью ЛПМ является генерация импульсов с длительностью в 20 нсек. Исследования, проведенные в дерматологии, показали, что мелкие сосуды в гемангиомах имеют размеры в просвете, приблизительно, 50 мкм и длину 10 - 200 мкм. Время тепловой релаксации самых маленьких сосудов приблизительно 30 мксек, что в сотни раз больше времени импульса ЛПМ. Частота повторения импульсов 15 кГц, обеспечивающая паузу между импульсами, около 100 мксек. В течение этого времени сосуд имеет возможность «охладиться», не релаксируясь и не создавая условий для повреждения окружающих тканей.

Проведенные исследования у больных с глаукомой показали, что тракционные вмешательства на трабекуле, проведенные с помощью медного лазера, вызывают менее выраженный реактивный синдром по сравнению с аргон-лазерной трабекулопластикой при сохранении того же уровня гипотензивного действия [9].

Техническая характеристика лазера на парах меди следующая: режим работы импульсный, при этом длительность импульса составляет 20 нсек при частоте повторения импульсов 15000/сек. Затвор срабатывает в интервале от 0,05 до 2,0 сек. Мощность варьирует в зависимости от длины волны: 511 нм (зеленая) — 3 Вт, 578 нм (желтая) — 1,2 Вт. Диаметр коагулята различный: 100, 150, 180, 267, 400, 1000 мкм.

Для использования в офтальмологической практике мы остановились на лазере на парах меди модели «Фемта», разработанную в Физическом институте РАН им. П.Н.Лебедева, на базе отпаянного активного элемента «Кулон» производства НПО «Исток» (Фрязино) со сроком гарантийной службы активной рабочей части 1500 час.

Материалы и методы

Всего под наблюдением находилось 38 больных (42 глаза) с различными формами и стадиями глаукомы.

При работе с ЛПМ мы использовали 3 методики: гониопластику, трабекулопластику и периферическую темпоральную трофическую лазеркоагуляцию сетчатки у больных с далекозашедшей стадией глаукомы.

Гониопластика: проводилась в двух вариантах - полная и секторальная. Полная выполнялась на 360° по всей окружности радужки. Секторальная гониопластика ограничивалась 90°.

Суммарная мощность достигала 0,2-0,5 Вт, диаметр светового пятна равнялся 300-500 мкм, экспозиция составляла 0-0,3 сек. При секторальной гониопластике количество коагулятов составляло 5-6, при полной — около 25-30. Число прижиганий зависело от выраженности пигментации радужной оболочки, при меньшем количестве пигмента требова-

лось большее количество коагуляций. Коагуляты при гониопластике наносились в наружной трети (прикорневой зоне) радужной оболочки.

Гониопластика была проведена у 12 больных (14 глаз) с закрытоугольной и смешанной формой глаукомы с умеренно повышенным офтальмотонусом ($P_o = 22-28$ мм рт.ст.). Гониоскопия, проведенная до вмешательства, выявляла функциональное закрытие угла при закрытоугольной глаукоме (7 больных, 7 глаз). Проба Форбса была в этих случаях положительная. Мужчин было 7, женщин - 5. Возраст больных — от 45 до 77 лет. При смешанной форме глаукомы угол передней камеры был узким (5 глаз) или клювовидным (2 глаза). При корнеокомпрессии отмечалось его умеренное расширение. Полная гониопластика выполнена на 4 глазах, секторальная - на 8 глазах.

Трабекулопластика: выполнялась на 90, 270 или 360° с использованием лазерпрочного гониоскопа. Используемая суммарная мощность двухволнового излучения равнялась 0,3 - 0,5 Вт, диаметр коагулята составлял 150 или 180 мкм при экспозиции от 0,2 до 0,5 сек. В одном секторе наносилось до 50 лазерных аппликаций. При круговой трабекулопластике на 360° производилось до 200 выстрелов.

С применением ЛПМ трабекулопластика проведена у 21 больного (23 глаза) открытоугольной начальной (5 глаз), развитой (14 глаз) и далекозашедшей (4 глаза) глаукомой с умеренно повышенным и высоким внутриглазным давлением (ВГД) ($P_o = 23-29$ мм рт.ст.). Мужчин было 9 человек, женщин - 12, в возрасте от 44 до 76 лет. Гониоскопически угол передней камеры у всех больных был выявлен открытым, были доступны для осмотра все зоны угла. Умеренная пигментация трабекулы отмечена на 8 глазах, выраженная - на 15.

Трофическая лазеркоагуляция была проведена у 5 больных (5 глаз) с далекозашедшей стадией открытоугольной глаукомы с толерантным уровнем офтальмотонуса. Мужчин было 2 человека, женщин - 3, в возрасте от 62 до 75 лет. Для нанесения коагулятов на сетчатку использовалась лазерпрочная трехзеркальная линза по Гольдману. Лазерные ожоги наносились на периферии сетчатки в височной области, в зонах, соответствующих оптически недействительной сетчатке, согласно результатам периметрии. Используемая суммарная мощность излучения равнялась 0,2 - 0,3 Вт, диаметр коагулята составлял 150 или 180 мкм при экспозиции 0,2 сек. Всего наносилось 40-60 лазерных аппликаций.

Результаты

Гониопластика была проведена на 14 глазах. Применение ЛПМ позволило эффективно раскрыть угол передней камеры на 12 глазах, удовлетворительный эффект достигнут на 2 глазах.

Секторальная гониопластика, проведенная на 8 глазах, достигла успеха на 6 глазах, пришлось дополнить полной гониопластикой (на 360°) на 2 глазах.

Полная гониопластика, таким образом, оказалась проведенной на 6 глазах. Хороший эффект отмечен на 4 глазах, удовлетворительный – на 2х. Реактивное повышение офтальмотонуса достигало максимума на второй после вмешательства день, в среднем, до 21,6 мм рт. ст. Умеренное повышение ВГД сохранялось до 3 недель.

Реакция стромы радужной оболочки была умеренной. Отек в наружных отделах в зоне проведения вмешательства не превышал уровень, наблюдаемый при аргонгониопластике. Отложение пигмента в участках коагуляции выявлялось в сроки до 3 – 4 недель после операции.

После гониопластики нормализация офтальмотонуса через 1 месяц отмечена на 9 глазах. На 2 глазах для снижения ВГД потребовалось дополнительно назначать гипотензивное лечение (тимолол малеат), на 3 глазах, в связи с неполным эффектом, произведено хирургическое вмешательство.

Трабекулопластика, проведенная на 23 глазах с помощью ЛПМ, оказалась эффективной на 18 глазах. Секторальная трабекулопластика (90°) оказалась достаточна для получения стойкого гипотензивного эффекта на 12 глазах, в остальных случаях произведено вмешательство на 270 и 360°. Лучшее действие отмечено в начальной и развитой стадии заболевания: хороший эффект был в 16 из 19 случаев. В далекозашедшей стадии глаукомы положительный эффект получен на 2 глазах из 4.

Следует отметить, что реактивный синдром проявлялся достаточно слабо. Максимальное повышение офтальмотонуса на 2-3 день было в пределах 23,5 мм рт. ст. К концу третьей недели у всех больных давление не превышало исходного до операции.

Также необходимо отметить слабую выраженность инъекции глазного яблока. Смешанная инъекция была значительно меньше, чем при аргонтрабекулопластике такой же протяженности. Отек радужки в прикорневой зоне уменьшался и полностью исчезал к концу второй недели. Пигмент в трабекуле в зоне коагуляции начинал проявляться к концу второй – началу третьей недели.

Переносимость трофической лазеркоагуляции, проведенной у 5 больных (5 глаз), была хорошей. В послеоперационном периоде не отмечено никаких побочных эффектов. На фоне применения инстилляций диклофенака натрия не было отмечено развития значимых проявлений реактивного синдрома. При исследовании зрительных функций через три недели после вмешательства при проведении компьютерной статической периметрии по программе «глаукома» было отмечено уменьшение количества относительных и абсолютных скотом, в среднем, на 34%, а в трех случаях – повышение остроты зрения на 0,1–0,3.

Обсуждение

Лазер на парах меди (ЛПМ) оказался эффективным для работы на переднем отделе глаза и на сетчатке у больных глаукомой.

Лазергониопластика, проведенная ЛПМ, оказалась эффективной в случаях закрытоугольной и смешанной глаукомы, позволяла добиваться существенного раскрытия угла, освобождения фильтрационного пространства, открытия доступа к трабекуле и склеральному синусу. При этом реактивный синдром оказался не выше, чем при использовании аргонного лазера, а гипотензивное действие даже несколько превосходило его.

Лазертрабекулопластика, являющаяся одной из основных операций при открытоугольной глаукоме, проводимая с помощью ЛПМ, показала хорошие гипотензивные результаты. Следует отметить, что в ряде случаев получено снижение офтальмотонуса в тех случаях, когда аргонтрабекулопластика была заведомо малоэффективной. Возможно, это связано с особенностью излучения ЛПМ, имеющего более глубокопроникающую в трабекулу желтую составляющую. Более глубокая коагуляция трабекулы позволяет получить больший прижигающий по объему ткани эффект и, в дальнейшем, большее растяжение трабекулы. В этом случае зона деблокады склерального синуса существенно увеличивается, а коэффициент легкости оттока и сам отток увеличиваются.

Нельзя исключить и элемент встряхивания трабекулы следующими друг за другом импульсами. В этом случае может оказать эффект и чисто механический компонент «выбивания» пыли из трабекулы.

Однако, эти предположения о механизме и эффекте воздействия ЛПМ на трабекулу могут быть подтверждены или опровергнуты только при дальнейших детальных и длительных исследованиях, проведенных на большем клиническом и экспериментальном материале.

Весьма интересными представляются результаты использования лазера на парах меди для создания локальных зон управляемого «мягкого» воспаления, вызывающего выброс в витреальное депо биологически активных веществ, способных оптимизировать метаболические процессы в заднем отрезке глаза у больных с далекозашедшей стадией глаукомы.

Выводы

1. Полученные нами данные о результатах применения ЛПМ для лечения глаукомы позволяют считать перспективными дальнейшие исследования в этом направлении.
2. Послеоперационные реактивные изменения не превышают отмечаемые при использовании аргонного лазера.
3. Результаты исследования позволяют рекомендовать ЛПМ для внедрения в хирургическое лечение глаукомы.

Литература

1. Aiello L., Beetham W., Marios C.B. et al. Ruby laser photocoagulation in treatment of proliferative diabetic retinopathy: preliminary report. In: Symposium on treatment of diabetic retinopathy / Eds. M. Goldberg, S. Fine. Washington DC, USDHEW Pub. N. 1890; 1968; 437-63.
2. Gabay S., Kremer I., Ben-Sira I., Erez G., Retinal thermal response to copper-vapor laser exposure. *Laser Surg. Med.*, 1988, N 8, P. 418.
3. Krasnov M.M. Laser cyclotrabeculospasms in the system of laser treatment in glaucoma. *Ann. Ophthalmol.*, 1983, Vol. 15, N 11, P. 1001-1003.
4. Krasnov M.M. Laser puncture of anterior chamber angle in glaucoma, *Am. J. Ophthalmol.*, 1973, Vol. 75, P. 674-678.
5. Moriarty A. P., McHugh J. D. A., Spalton D. J. et al. Comparison of the anterior chamber inflammatory response to diode argon laser trabeculoplasty using a laser flare meter. *Ophthalmology*, 1993, Vol. 100, N 8. P. 1263-1267.
6. Schuman J. S., Stinson W. G., Hutchinson B. T. et al. Holmium laser sclerectomy. Success and complications. *Ophthalmology*, 1993., Vol. 100, N 7, P. 1060-1065.
7. Wetzel W., Scheu M. A new application system for laser sclerostomy ab extemo. *Lasers Light Ophthalmol.*, 1993., Vol. 5, N 4, P. 193-198.
8. Wiss J. B., Witter S. L., Argon laser therapy for open-angle glaucoma. A pilot study. *Arch. Ophthalmol.*, 1979, Vol. 97, N 2, P. 319-3
9. Егоров А. Е. Медикаментозный мониторинг реактивного синдрома после лазерной трабекулопластики. Диссерт. на соиск. ученой степени к. м. н., Москва, 1997 г.
10. Нестеров А. П., Егоров Е. А., Батманов Ю. Е., Сидоренко Е. И. Трабекулоспазис в хирургии глаукомы. *Казанский мед. ж.*, 1980, N 1, С. 40-42.
11. Пономарев И.В. Применение лазерного излучения в косметологии и офтальмологии / Москва, 1994.

ОБЗОРЫ МЕЖДУНАРОДНЫХ ФОРУМОВ

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (по материалам XIX Научного конгресса Международной Ассоциации по артериальной гипертензии и XII Европейского конгресса по артериальной гипертензии)

Майчук Е.Ю., Василевицкая О.А., Печенкина И.В., Мартынов А.И.

Московский государственный медико-стоматологический университет

23-27 июня 2002 г. в Праге состоялись XIX Научный конгресс Международной Ассоциации по артериальной гипертензии и XII Европейский конгресс по артериальной гипертензии (АГ), где обсуждался широкий спектр теоретических и практических проблем, связанных с данным заболеванием. Материалы конгрессов представлены в 1440 тезисах*. Данный обзор посвящен особенностям взаимосвязей АГ с основными факторами риска заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе — метаболическими нарушениями.

Значительное количество работ посвящено современным аспектам диагностики, разработке наиболее информативных показателей, оценке их значимости для прогноза пациентов с АГ. В настоящее время по результатам анализа суточного мониторирования АД (СМАД) появилась возможность выделить разные варианты течения АГ. Устойчивая АГ, для которой характерно стабильное повышение значений АД, независимо от места пребывания пациента — домашние условия или нахождение в клинике. Гипертония «белого халата», при которой повышение АД обычно провоцируется пребыванием пациента в условиях лечебного учреждения, тогда как в домашних условиях показатели АД существенно ниже или имеют нормальные значения. Кроме этого, выделяется еще, так называемая, маскированная гипертония, при которой в клинике АД нормальное, а в амбулаторных условиях — повышенное.

Основным методом диагностики «амбулаторной» АГ и АГ «белого халата» является СМАД. Описание преимуществ этого метода для уточнения варианта АГ изложено в работе А.М. Agrati et al. (Испания) [1].

T.G. Pickering et al. (США) [2] исследовали частоту возникновения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с различными формами АГ. При «маскированной» гипертензии выявлен больший процент случаев сердечно-сосудистых осложнений, чем при устойчивой АГ. Этот феномен объясняется диагностическими трудностями, особенно при использовании рутинных методов, и, как следствие, отсутствие гипотензивного лечения при «маскированной» гипертензии.

H. Celis et al. (Бельгия) [3] провели аналогичное ис-

следование в отношении АГ «белого халата» и пришли к выводу, что, несмотря на менее интенсивную лекарственную терапию, прогноз в отношении сердечно-сосудистых заболеваний при наличии АГ «белого халата» более благоприятный, чем при устойчивой АГ.

Подобные результаты получены в работе S.D. Pierdomenico et al. (Италия) [4] при сравнении уровня циркулирующего гомоцистеина у пациентов с гипертензией, выявляемой в условиях лечебного учреждения, и при наличии устойчивой АГ. Более низкий уровень гомоцистеина в плазме у больных с первым вариантом АГ позволил авторам сделать вывод о наличии в этой группе меньшего сердечно-сосудистого риска по сравнению с пациентами, страдающими устойчивой АГ.

R.C. Hermida et al. (Испания) [5] показали различия циркадного ритма АД у лиц с нормотензией и АГ «белого халата». Проводилось 48-часовое мониторирование артериального давления 184 пациентам, средний возраст которых составил $49,5 \pm 14,7$ лет. АГ «белого халата» характеризовалась существенным повышением систолического АД и, особенно, пульсового АД. В связи с тем, что пульсовое давление рассматривается как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, у пациентов с гипертензией «белого халата» прогноз менее благоприятный, чем при наличии нормальных цифр АД (G.S. Stergiou et al., Греция [6]). Эта проблема, несомненно, заслуживает дальнейшего более глубокого исследования.

A. Basset et al. (Франция) [7] оценивали циркадные ритмы АД и пульса (суточные профили АД - диппер и нон-диппер) в эксперименте на животных. Для характеристики циркадного ритма использовали радиотелеметрию. Авторы показали, что нон-дипперы имеют более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний.

M.L. Muijsan et al. (Италия) [8] показали, что при «офисной» и изолированной систолической АГ (ИСАГ) происходят структурные изменения в сердечно-сосудистой системе. При «офисной» и при «амбулаторной» гипертензии толщина миокарда левого желудочка была выше, чем при нормальном уровне АД. Толщина интима-медиа сонной артерии была больше при «амбулаторной» ИСАГ, чем при нормальном

уровне АД. Количество выявленных атеросклеротических бляшек в сонной артерии определялось достоверно выше при «устойчивой» АГ и «амбулаторной» ИСАГ, чем при нормотензии.

В последние годы большое внимание уделяется выявлению и обследованию пациентов с ИСАГ. Так, T. Denolle et al. (Франция) [9, 10], анализируя данные многоцентрового исследования PREHSE, (обследовано 5 136 пациентов с ИСАГ), показали, что у 78% обследованных лиц был выявлен, по крайней мере, один фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: у 52% пациентов индекс массы тела (ИМТ) превышал 25 кг/м^2 , курящие составили 30% обследованных, в 18% случаев выявлялась гиперлипидемия, в 8% - сахарный диабет и у 11% пациентов имелись признаки поражения органов-мишеней. Кроме того, при анализе результатов вышеприведенного исследования была обнаружена взаимосвязь между уровнем ИМТ и наличием поражения сердечно-сосудистой системы — с повышением ИМТ отмечалось достоверное увеличение частоты и степени тяжести ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярной болезни, заболеваний периферических артерий. Авторы работы обращают внимание на то, что 38% пациентов с ИСАГ (1941 из 5136) до включения в исследование не принимали гипотензивных препаратов, а из пациентов, отнесенных к группе высокого риска, 24% не получали лечение.

Известно, что гиперинсулинемия и инсулинорезистентность у пациентов с артериальной гипертензией может увеличивать риск сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, остаётся невыясненным, связано ли это увеличение риска с непосредственным действием инсулина или оно опосредовано другими факторами. С. Catena et al. (Италия) [11] показали, что гиперсекреция инсулина и уменьшение чувствительности к нему тканевых рецепторов у пациентов с АГ сочетается с повышением уровня фибриногена и протромбина в крови. Таким образом, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний может быть связан с возможным увеличением частоты тромбозов у этих пациентов.

М. Kabat et al. (Польша) [12] установили взаимосвязь между метаболическими изменениями, вариабельностью АД и поражением органов-мишеней у больных с АГ. Ими было показано, что у пациентов с гиперинсулинемией наблюдается более высокая вариабельность АД в ночное время и меньшая степень снижения диастолического АД в ночные часы, а также частое поражение органов-мишеней, по сравнению с больными АГ при нормоинсулинемии. Помимо гиперинсулинемии, высокий уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс ЛПНП) и низкий — холестерина липопротеидов высокой плотности (Хс ЛПВП), по мнению авторов, являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ.

Изучение проблемы атеросклероза на современ-

ном этапе предусматривает определение уровня окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), содержание в крови которых является маркером окислительного стресса. ЛПНП играют важную роль в патогенезе сосудистого повреждения. Значение этого показателя в развитии ИБС исследовалось многими авторами, однако влияние уровня окисленных ЛПНП на развитие атеросклероза у пациентов с АГ ранее не изучалось. Это послужило поводом для проведения подобного исследования М. Такаока et al. (Япония) [13]. Отсутствие значимых корреляционных связей уровня окисленных ЛПНП с общепринятыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (возраст, пол, АГ, курение, ИМТ, общий холестерин, Хс ЛПВП, липопротеин(а) (ЛП(а)) и др.) при наличии, в то же время, достоверных связей между уровнем окисленных ЛПНП и толщиной интимомедиа сонных артерий (этот показатель отражает степень атеросклеротического поражения стенки артерии), позволило авторам сделать вывод о возможности рассмотрения уровня циркулирующих окисленных ЛПНП, как независимого фактора риска развития атеросклероза коронарных артерий у пациентов с эссенциальной АГ.

Дополнением к новым аспектам патогенеза липидных нарушений является работа S. Iguchi et al. (Япония) [14]. В экспериментах на мышах авторы показали, что повышение концентрации ЛП(а) способствует развитию гиперплазии интимы. Наиболее вероятный, по мнению авторов, механизм развития указанных изменений — прямое стимулирующее влияние ЛП(а) на рост гладкомышечных клеток. Полученные данные помогают понять патофизиологию развития облитерации сосудов и, в том числе, постоперационных рестенозов.

В последнее время отмечен большой интерес исследователей к возможности выявления количественных показателей, наиболее точно отражающих риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в дальнейшем. При проведении исследования K. Nanchahal (Великобритания) [15] с целью определения параметров АД, значимых для развития ИБС и острого нарушения коронарного кровообращения, обследованы более 5 тысяч пациентов. Было показано, что наибольшее прогностическое значение в развитии этих заболеваний имеют уровни пульсового и среднего АД. Регулярное измерение этих показателей может играть важную роль в предотвращении развития сердечно-сосудистых осложнений в популяции.

Js. Staessen et al. (Бельгия) [16] считают, что высокое пульсовое давление, определяемое в амбулаторных условиях именно при мониторинговании АД, является наиболее значимым предвестником развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений у пожилых пациентов (старше 60 лет) с ИСАГ. Авторы связывают этот факт с более точным отражением динамического взаимодействия между сердцем и

крупными артериями именно при СМАД. В то же время, при вычислении пульсового давления по шестикратному измерению АД в амбулаторных условиях не было выявлено корреляционных взаимосвязей данного показателя с частотой возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ.

По данным обследования в больших группах пациентов пульсовое давление является более значимым предиктором инсульта, чем систолическое или диастолическое давление (S. Katsahian et al., Франция [17]). Авторы одними из первых провели исследование влияния жесткости стенки артерий на развитие инсульта у пациентов с гипертензией. Большая жесткость стенки артерии рассматривается как основной параметр, влияющий на пульсовое давление. Обследовав 1045 больных, исследователи пришли к выводу, что жесткость аорты – независимый фактор риска инсульта у пациентов с эссенциальной гипертензией.

Группа французских ученых под руководством J. Gariepy [18] придерживается иной точки зрения. Исследователи считают, что наиболее значимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений является наличие в стенке артерий атеросклеротических бляшек, тогда как жесткость стенки сонной артерии имеет меньшее прогностическое значение для развития сердечно-сосудистых заболеваний.

В последние годы много работ посвящено уточнению новых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и возможности выявления пациентов с повышенным риском до развития клинических проявлений. T. Kita et al. (Япония) [19] предлагают использовать аденомедуллин – гипотензивный пептид, являющийся антисклеротическим фактором, для выявления развивающегося атеросклероза. Высокий коэффициент корреляции между его уровнем и скоростью пульсовой волны позволил авторам сделать вывод, что аденомедуллин – перспективный маркер атеросклероза.

По мнению S. Saitoh et al. (Япония) [20] маркером раннего развития атеросклероза также может явиться С-реактивный белок (СРБ). В настоящее время всё чаще упоминается роль воспаления в связи с развитием атеросклеротического процесса. Авторы работы выявили значимые корреляции между такими показателями, как пульсовое давление, ИМТ, уровень глюкозы в крови натощак и концентрацией СРБ в крови. При этом отмечалось значительное повышение уровня СРБ в крови у пациентов с большим количеством факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, полученные результаты позволяют говорить о том, что повышение пульсового давления связано с различными факторами, включая развитие атеросклероза, а высокий уровень СРБ в крови является маркером атеросклероза.

R. Cifkova et al. (Канада) [21] в аналогичном исследовании установили, что СРБ является независи-

мым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, авторы указывают на более высокий уровень СРБ у женщин с АГ по сравнению с мужчинами соответствующего возраста, что может объяснить более высокий риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ИБС, у пациенток с АГ.

K. Kohara et al. (Япония) [22] показал взаимосвязь между развитием атеросклероза и хронической хламидийной инфекцией. Сосудистый эндотелий – одна из мишеней воздействия хламидийной инфекции. Следствием хронического персистирования хламидийной инфекции является более высокая концентрация в плазме растворимых форм адгезивных молекул, которые, фиксируясь на поверхности эндотелия, могут способствовать развитию атеросклеротического процесса.

Работа других японских исследователей [23] посвящена изучению взаимосвязи между синдромом инсулинорезистентности и воспалением, возникающим в организме в результате активации перекисного окисления липидов, так называемым, окислительным стрессом. По мнению авторов, железо, являясь катализатором в токсических для тканей окислительно-восстановительных реакциях, может играть решающую роль в перекисном окислении липидов в организме. Результаты исследования показали, что существует тесная взаимосвязь между синдромом инсулинорезистентности и уровнем депонированного железа в организме, который связан с окислительным стрессом, системным воспалением и атеросклерозом коронарных артерий.

В исследовании R. Sugano et al. (Япония) [24] впервые на значительной выборке пациентов (n = 740) выявлена взаимосвязь между субклиническим атеросклерозом, факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и уровнем в крови ингибитора эндогенной NO-синтазы. Установлено, что снижение биологической активности оксида азота (NO), выделяемого эндотелием, может играть ведущую роль в развитии атеросклероза сосудов. Ранее подобные результаты были получены только на ограниченных группах больных, что, несомненно, снижало достоверность полученных результатов.

M. Mohteshamzadeh et al. (Великобритания) [25] показали наличие дисфункции эндотелия у пациентов с АГ. Уменьшение биодоступности NO, приводящее к возникновению дисфункции эндотелия, оценивалось по уровню нитротирозина в гемолизированных эритроцитах. Более низкая концентрация нитротирозина, определяемая с помощью моноклональных антинитротирозиновых антител, у больных АГ по сравнению с группой контроля, доказывает наличие нарушения выделения NO.

В работе Т.А. Винник et al. (Россия) [26] было показано снижение эндотелий-зависимой вазодилатации у пациентов с эссенциальной АГ. Авторами установлено, что эндотелий-зависимая вазодилатация

связана с возрастом, полом пациента, а также с уровнем АГ, в то время как зависимости эндотелиальной дисфункции от метаболических параметров (уровня инсулина, липидов, глюкозы крови, мочевой кислоты) выявлено не было.

Для выявления дисфункции эндотелия I.S. Mackenzie et al. (Великобритания) [27] предлагают использовать новый простой неинвазивный метод, который заключается в использовании анализа пульсовой волны и фармакологических провокационных проб. Авторы предлагают использовать сальбутамол в качестве эндотелий-зависимого агониста и глицерол тринитрат, как эндотелий-независимый агонист. У пациентов с гиперхолестеринемией была выявлена менее выраженная сосудодвигательная реакция на введение сальбутамола.

Отдельные работы посвящены возрастным и половым различиям развития АГ. R. Cifkova et al. (Чешская Республика) [28] отмечают меньшую распространенность АГ, достоверно большую приверженность к лечению и лучше контролируемый уровень АД у женщин до менопаузы, по сравнению с мужчинами.

M.J. Starmans-Kool (Нидерланды) и J.A. Staessen (Бельгия) [29] исследовали влияние пола на связанное с возрастом изменение пульсового давления в общей сонной, общей бедренной и плечевой артериях. При обследовании 324 пациентов отмечались более низкие цифры пульсового давления в общей бедренной и плечевой артериях у женщин независимо от возраста. Пульсовое давление в общей сонной артерии было ниже у женщин, по сравнению с мужчинами, только в возрасте до 40 лет. Эти различия могут быть обусловлены как антропометрическими параметрами, так и гормональными отличиями. Кроме того, была выявлена неполная сопоставимость уровня пульсового давления в различных сосудах, в связи с чем авторы подвергают критике изучение сосудистого тонуса на плечевой артерии в качестве модели, переносимой на другие области (в том числе, сонные артерии).

Целью многоцентрового исследования, проведённого японскими учёными [30], было определение влияния возраста и пола на взаимосвязь высокого пульсового давления с сахарным диабетом или дислипидемией. T. Miyagi et al. обследовали 939 пациентов с АГ в возрасте от 50 до 80 лет. Авторы обнаружили, что взаимосвязь между повышением пульсового давления и сахарным диабетом выявлялась только в группе женщин в возрасте менее 62 лет, в то время как у мужчин аналогичного возраста высокое пульсовое давление сочеталось с пониженным уровнем Хс ЛПВП. Авторы пришли к выводу, что влияние метаболических факторов риска на пульсовое давление с возрастом уменьшается.

Работа R. Nakamada-Taguchi et al. (Япония) [31] посвящена влиянию гемодинамических параметров на когнитивную (мыслительную) функцию у женщин. Было показано отчётливое воздействие даже небольших колебаний АД на ряд изучаемых показателей.

В последние годы внимание учёных всё чаще привлекает менопауза как специфический «женский» фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Проблеме влияния менопаузы на гемодинамические и метаболические показатели у пациенток с АГ посвящена работа отечественных авторов [32], которые выявили ухудшение гемодинамических показателей и неблагоприятные метаболические изменения (повышение уровня общего холестерина и глюкозы крови) у пациенток в период постменопаузы по сравнению с женщинами в перименопаузе.

P.J. Harvey et al. (Канада) [33] установили, что у женщин с АГ в период постменопаузы отмечается прогрессивное снижение эндотелий-зависимой вазодилатации. Как однократный, так и постоянный приём эстрогенов нормализует эндотелий-зависимую дилатацию только у пациенток с нормальным уровнем АД. Эти данные обосновывают необходимость подключения гипотензивной терапии к проводимому лечению эстрогенами у пациенток, страдающих АГ.

H. Suzuki et al. (Япония) [34] в работе по исследованию медикаментозной терапии АГ у женщин в период постменопаузы, пришли к выводу, что пульсовое давление может являться важным фактором, влияющим на выбор гипотензивной терапии. У пациенток с пульсовым давлением выше 65 мм рт. ст. наиболее эффективным было сочетание антагониста кальция с $\alpha\beta$ -блокатором. При пульсовом давлении менее 45 мм рт. ст. применение антагониста рецепторов ангиотензина II в комбинации с мочегонным препаратом вызывало снижение как систолического, так и диастолического АД. У женщин с уровнем пульсового давления от 45 до 64 мм рт. ст. не было выявлено достоверных отличий между перчисленными схемами лечения.

J.G. Wang et al. (Италия) [35] обнаружили генетические изменения, увеличивающие риск развития АГ у женщин в период постменопаузы и на фоне приема оральных контрацептивов. Также авторами установлены различия, связанные с ингибированием альдостероновой системы у мужчин при отсутствии подобного компенсаторного механизма у женщин. Данные, полученные K. Sugimoto et al. (Япония) [36] показали, что наличие определенных мутаций уменьшает риск АГ у женщин в постменопаузе.

M. Bicho et al. (Португалия) [37] изучали влияние генетических факторов на развитие ожирения и инсулинорезистентности у женщин в период постменопаузы. Были выявлены генотипы, увеличивающие риск развития инсулинорезистентности у женщин с ИМТ > 25 кг/м².

Эссенциальная гипертензия — это комплексное полигенное заболевание. Для выявления генов, ответственных за развитие этого заболевания, ученые из Австралии провели широкое геномное сканирование [38]. Обследовано 303 больных с АГ из 127 семей с 2 или более sibсами. Просмотр их геномов

выявил множество локусов, связанных с развитием АГ, что свидетельствует о полигенной природе данного заболевания.

Таким образом, в работах, представленных на конгрессе, приведены данные об АГ «белого халата» и «маскированной» (амбулаторной) АГ. Показано неблагоприятное прогностическое значение увеличения

пульсового давления и ИСАГ. Приведены исследования, выявившие взаимосвязь АГ с метаболическими расстройствами, дисфункцией эндотелия, маркерами воспаления, развитием атеросклероза, менопаузой и когнитивной функцией. Показаны половые особенности течения АГ, роль менопаузы и циркадных ритмов АД в прогрессировании атеросклероза.

Литература

1. Agrati AM, Ferraro G, Colafrancesco M et al. Ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis of classical and ambulatory white coat hypertension. *J. of Hypertension* Vol. 20 (Suppl. 4), June 2002, P. S232.
2. Pickering T.G., Davidson K.W., Rafey M. et al. Masked hypertension: are those with normal office but elevated ambulatory blood pressure at risk? P. S176 *ibid*.
3. Celis H., Staessen J.A., Thijs L. et al. Cardiovascular risk in white-coat and sustained hypertensive patients. P. S256 *ibid*.
4. Pierdomenico S.D., Bucci A., Lapenna D. et al. Circulating homocysteine levels in sustained and isolated clinic hypertension. P. S237 *ibid*.
5. Hermida R.C., Calvo C., Ayala D.E. et al. Differences in the circadian variation of blood pressure between normotensive and white coat hypertensive subjects. P. S227 *ibid*.
6. Stergiou G.S., Efstathiou S.P., Argyraki C.K. et al. Clinic, home and ambulatory pulse pressure: comparison and reproducibility. P. S231 *ibid*.
7. A. Basset, D. Laude, S. Laurent et al. Circadian rhythms of blood pressure and heart rate in three inbred rat strains: dipper and non-dipper status. P. S258 *ibid*.
8. M.L. Muesan, M. Salvetti, C. Monteduro et al. Cardiovascular structure in patients with isolated office of ambulatory hypertension (the VOBARNO study) P. S314 *ibid*.
9. Denolle T., Gallois H., L'Hostis P. et al. Decision of treatment in relation to cardiovascular risk in isolated systolic hypertension in general practice: PREHSI study. P. S320 *ibid*.
10. Denolle T., Gallois H., L'Hostis P. et al. Characteristics of patients with isolated systolic hypertension in relation to body mass index: PREHSI study. P. S319 *ibid*.
11. Catena C., Giagu P., Novello M. et al. Association of hyperinsulinemia with fibrinogen levels and activated coagulation in hypertension. P. S60 *ibid*.
12. Kabat M., Peczkowska M., Januszewicz A. et al. Blood pressure variability, metabolic profile and target organ damage in hypertensive patients P. S65 *ibid*.
13. Takaoka M., Yamano S., Yamamoto Y. et al. Association between circulating oxidized low density lipoprotein levels and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. P. S142 *ibid*.
14. Iguchi S., Morishita R., Aoki M. et al. Acceleration of neointimal hyperplasia in Lp(a) transgenic mice: contribution of Lp(a) in the pathogenesis of vascular disease. P. S138 *ibid*.
15. Nanchahal K. Association of pulse pressure with predicted risks of coronary heart disease and stroke. P. S320 *ibid*.
16. Staessen J.S., Thijs L.S., O'Brien E.T. et al. Ambulatory pulse pressure - not mean pressure - determines outcome in older patients with systolic hypertension. P. S74 *ibid*.
17. Katsahian S., Laloux B., Boutouyrie P. et al. Arterial stiffness and primary stroke in french hypertensive patients. P. S255 *ibid*.
18. Garipey J., Chironi G., Denarie N. et al. Comparative values of noninvasive ultrasound markers of early atherosclerosis as regards cardiovascular risk. P. S67 *ibid*.
19. Kita T., Kitamura K., Kato J. et al. Adrenomedullin is a useful indicator of arterial sclerosis. P. S136 *ibid*.
20. Saitoh S., Takagi S., Ohata J. et al. An epidemiological cross-sectional study on the relationships between atherosclerosis, pulse pressure and the high-sensitivity C-reactive protein. P. S139 *ibid*.
21. Cifkova R., Frohlich J., Novozamska E. et al. Female but not male hypertensives have elevated C-reactive protein. A population-based study. P. S177 *ibid*.
22. Kohara K., Tabara Y., Yamamoto Y. et al. Chlamydia pneumoniae infection is associated with increased plasma levels of soluble cellular adhesion molecules in community-dwelling subjects. P. S68 *ibid*.
23. Matsuoka H., Sugano R., Fukami K. et al. Body iron store is associated with subclinical atherosclerosis: role of insulin resistance and oxidative stress. P. S62 *ibid*.
24. Sugano R., Matsuoka H., Murase E. et al. Endogenous NO synthase inhibitor as a novel risk factor for atherosclerosis in humans: role of oxidative stress. P. S271 *ibid*.
25. Mohteshamzadeh M., Thomas S.H.L., Wilkinson R. et al. Exposure of red blood cells to nitric oxide in hypertension. P. S101 *ibid*.
26. Vinnik T.A., Tolstova I.A., Vakhrameeva N.V. et al. Endothelium-dependent vasodilatation in patients with essential hypertension. P. S265 *ibid*.
27. Mackenzie I.S., Cockcroft J.R., Hall I.R. et al. Assessment of endothelial function using pulse wave analysis. P. S267 *ibid*.
28. Cifkova R., Skodova Z., Lanska V. et al. Gender differences in the prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the czech population. P. S326 *ibid*.
29. Starmans-Kool M.J., Balkestein E.J., Staessen J.A. et al. Effect of gender on age-related changes in pulse pressure. P. S176 *ibid*.
30. Miyagi T., Muratani H., Sakima A. et al. Contribution of diabetes mellitus and low hdl-cholesterol to the elevation of pulse pressure varies with sex and age class. P. S136 *ibid*.
31. Hakamada-Taguchi R., Uehara Y., Negoro H. et al. Cognitive function in healthy middle-aged women is determined by systolic blood pressure within a normotensive range. P. S145 *ibid*.
32. Bystrova M.M., Britov A.N., Gorbunov V.M. et al. The dual effect of menopause on hemodynamic and metabolic profile in hypertensive women. P. S78 *ibid*.
33. Harvey P.J., Kubo T., Su W. et al. Augmentation of flow mediated vasodilation after acute exercise and chronic estrogen replacement in post-menopausal normotensive women. P. S335 *ibid*.

34. Suzuki H., Kanno Y., Kobayashi K. et al. Pulse pressure is an important factor in determination of the choice of antihypertensive drugs in postmenopausal women. P. S235 *ibid.*
35. Wang J.G., Staessen J.A., Barlassina C. et al. Association between hypertension and polymorphisms in the α - and β -adducin genes in a white population. P. S7, *ibid.*
36. Sugimoto K., Katsuya T., Hozawa A. et al. C3123a polymorphism of angiotensin ii type 2 receptor gene is associated with hypertension in younger female: the OHASAMA study. P. S21 *ibid.*
37. Bicho M., Coelho C., Breitenfeld L. et al. Association study of ace genotype and its biochemical phenotype with obesity and insulin resistance in normotensive postmenopausal women. P. S207 *ibid.*
38. Benjafeld A.V., Wang W.Y.S., Nyholt D.R. et al. Genome scan for essential hypertension. P. S24 *ibid.*

Поступила 03/09-2002

* * *

МЕЖДУНАРОДНАЯ ШКОЛА ПО ИШЕМИИ МИОКАРДА (Москва, 19- 21 сентября)

Европейским Обществом Кардиологов при поддержке Всероссийского Научного Общества Кардиологов и Некоммерческого Благотворительного Фонда «Сердце России» была проведена международная школа, посвящённая современным проблемам ишемии миокарда.

В работе школы приняли участие 142 специалиста из 8 стран: России, которая была представлена кардиологами Москвы, Воронежа, Саранска, Подольска, Жуковского; Украины (Запорожье), Латвии, Литвы, Греции, Ирана, Норвегии, Швеции.

Для участия в школе прислали своих сотрудников такие известные фармацевтические фирмы, как Астра Зенека, Авентис, Пфайзер, Гриндекс и др.

Школа проходила в Большом зале гостиницы «Россия». На открытии школы слушателей приветствовал её руководитель - академик РАЕН, вице-президент фонда «Сердце России» проф. В.А. Люсов.

Первый день работы школы был посвящён вопросам метаболизма миокарда (доклад академика И.Я. Кальвинша, Латвия) и клинических проявлений ишемии миокарда — докладчик проф. М.Г. Глезер.

В последующие дни слушателям были представлены доклады по этиологии ишемической болезни — «Инфекция, воспаление и другие факторы, приводящие к ишемии миокарда» (доктор Сандиб Губха (Великобритания)); по методам диагностики ишемии миокарда — «Неинвазивные методы диагностики ишемии миокарда» (д.м.н., проф. М.Г. Глезер, Москва, Россия); «Радиоизотопные методы диагностики ишемии миокарда» (д.м.н., проф. Е.Н. Остроумов,

Москва, Россия); «Коронаровентрикулография как метод диагностики ишемии миокарда» (докладчик — Еугениус Косинскас, зав. отделением ангиологии, Вильнюс, Литва).

В ряде докладов рассматривались современные подходы к терапии ишемии миокарда — как медикаментозные, так и хирургические. Первым были посвящены доклады д.м.н., проф. Г.П. Арутюнова (Москва, Россия) — «Медикаментозная терапия ишемии миокарда (ОКС)» и д.м.н. проф. И.Г. Фоминой (Москва, Россия) — «Ишемия миокарда и аритмии сердца. Фармакотерапия», а также «Применение антибиотиков при атеросклерозе. Данные клинических исследований» доктора Сандиба Губха (Великобритания); вторым — доклады д.м.н. проф В.А. Чернова (Москва, Россия) — «Хирургические методы лечения ишемии миокарда» и д.м.н. проф. Е.В. Колпакова (Москва, Россия) — «Хирургические методы лечения аритмий сердца».

Кроме того, были представлены доклады по профилактике ИБС — докладчик проф. Г.А. Арутюнов - и о возможностях интервенционной кардиологии в лечении ишемии (доктор Еугениус Косинскас, Литва).

Школа прошла весьма успешно, слушатели высоко оценили её полезность и нужность для прогресса кардиологической науки. Отдавая дань вдохновителям и организаторам этой школы, все участники выразили надежду, что подобные школы станут ещё одним звеном в стремлении учёных-кардиологов разных стран покорять болезни сердца!

Оргкомитет

Поступила 05/11-2002

* * *

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ БОЛЬНЫХ МИОКАРДИТАМИ

Гуревич М.А., Гордиенко Б.В.

МОНИКИ, I терапевтическое отделение, кафедра терапии ФУВ

Резюме

В последние годы увеличился интерес к проблеме некоронарогенных заболеваний миокарда и, прежде всего, миокардитов (МК). На значительном материале кардиологической клиники рассмотрены вопросы диагностики, терапии и дальнейшей диспансеризации больных МК.

Было показано, что в формировании поражения сердца при МК, помимо инфекционного агента (обычно вирусная инвазия), участвуют иммунологические механизмы (изменяются показатели клеточного и гуморального иммунитета), а также другие параметры гомеостаза. С учетом сказанного, при обозначении этой патологии авторы используют термин инфекционно-иммунологический МК.

Выделяются варианты клинического течения МК, причем характер течения заболевания определяет степень нарушения внутрисердечной и центральной гемодинамики и позволяет разграничивать больных МК по прогностическому исходу. Даются рекомендации по диспансерному наблюдению за больными МК. Рассматриваются вопросы медикаментозной терапии больных МК на стационарном и постгоспитальных этапах.

По опыту авторов дается заключение в целом о благоприятном прогнозе у большинства больных МК.

Ключевые слова: инфекционно-иммунологический миокардит, сердечная недостаточность, диспансеризация, реабилитация, прогноз.

В последние годы увеличился интерес к проблеме некоронарогенных заболеваний миокарда (НЗМ). Это обусловлено ростом настоящих заболеваний и, прежде всего, миокардитов (МК), сложностью аспектов этиологии, патогенеза и терапии. Практически не изучались вопросы реабилитации и диспансеризации больных НЗМ.

Располагая собственным значительным клиническим контингентом больных НЗМ, мы попытались выяснить распространенность этих заболеваний среди болезней сердечно-сосудистой системы, остановиться на вопросах диагностики, реабилитации и диспансеризации больных НЗМ, что способствовало бы выработке соответствующих рекомендаций практическим врачам. Рассмотрены также вопросы терапии и дальнейшего диспансерного наблюдения больных МК после стационарного лечения.

По нашим данным, на долю НЗМ приходится около 9% от всех заболеваний сердечно-сосудистой системы, причем отмечается рост этих заболеваний в последние 10 лет.

В своей практической работе мы пользуемся, несмотря на очевидную дискуссионность, термином «инфекционно - аллергический» или, точнее, «инфекционно - иммунологический» МК (ИИМ), признавая участие в патогенезе 2-х ведущих факторов - инфекции (чаще всего вирусной) и иммунологических реакций. В этой связи нам представляются неубедительными и аморфными для практического здравоохранения термины «неспецифический», «неревматический» и даже «вирусный» МК.

Поражение миокарда может быть очаговым или диффузным, что и определяет клиническое течение заболевания, методы лечения и прогностическую оценку МК.

Роль инфекции и воспаления при МК обычно является в острой стадии процесса. Несколько позднее поражение миокарда, по-видимому, соответствует миокардиальной дистрофии, в формировании которой участвуют иммунологические, токсические, метаболические, циркуляторные и другие факторы. Поздняя стадия процесса болезни может быть обозначена как вялотекущий хронический МК или, так называемый, миокардитический кардиосклероз, когда можно предполагать полное клиническое «выздоровление» больного.

Следовательно, возможно выделение трех основных форм развития МК - острой формы на высоте респираторно-вирусной инфекции (ОРВИ), подострой - через 2-3 недели ОРВИ и условно - первично хронической формы МК, когда хронологическую причинно-следственную связь установить не удается.

С другой стороны, разграничение вялотекущего хронического МК и миокардитического кардиосклероза в ряде случаев вызывает значительные, а порой и непреодолимые, трудности. Так, в случаях хронического МК могут отсутствовать морфологические (по данным биопсии миокарда) и лабораторные признаки даже минимальной активности процесса. В то же время, они могут обнаруживаться при, так называемом, миокардитическом кардиосклерозе, что, по-видимому, связано с техническими погрешностями (недостаточное ко-

личество биоптатов), использованием несовершенной методики или субъективным фактором.

Теоретически можно выделить несколько вариантов клинического течения инфекционно - иммунологического МК:

- 1) МК доброкачественного течения (обычно очаговая форма процесса).
- 2) острый МК тяжелого течения (гигантоклеточный МК).
- 3) МК с выраженными признаками активности иммуновоспалительного процесса.
- 4) МК рецидивирующего течения с повторными обострениями.
- 5) МК с прогрессивно нарастающей дилатацией камер сердца и, в меньшей степени, с миокардиальной гипертрофией (эта форма диффузного миокардита мало отличима от дилатационной кардиомиопатии - ДКМП).
- 6) хронический МК (миокардитический кардиосклероз ?).

При активном ИИМ у 1/2 больных отмечено существенное повышение концентрации в сыворотке крови IgA, IgG; у 44% больных ИИМ повышено содержание в сыворотке крови ревматоидного фактора и циркулирующих иммунных комплексов; увеличено абсолютное и относительное количество Т-лимфоцитов, включая и активные формы; число В-лимфоцитов не изменено. У 71,4% больных отмечается изменение реакции торможения миграции лимфоцитов (РТМЛ), когда средний индекс миграции составлял 0,58 (при норме 0,8). Снижение миграции лимфоцитов коррелировало со снижением числа Т-лимфоцитов. РТМЛ - один из достоверных тестов в диагностике ИИМ.

Однако, в нашей клинике было показано, что более достоверным для ИИМ, по сравнению с другими лабораторными тестами, является тест дегрануляции базофилов (ТДБ), который отражает процентное содержание дегранулированных базофилов в периферической крови и у здоровых лиц составляет 10%. Проведение ТДБ позволило уточнить активный миокардиальный процесс в 82,1% случаев. Нормальные показатели РТМЛ и ТДБ восстанавливаются лишь в конце 1 года течения МК.

В нашей клинике показана принципиальная возможность использования методик определения содержания продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантных ферментов в качестве дополнительных тестов активности воспалительного процесса при МК. Так, при МК увеличено содержание продуктов перекисного окисления липидов и снижен уровень антиоксидантных ферментов в периферической крови.

Рецидивирующее течение МК сопровождалось наибольшим увеличением активации интенсивности перекисной окисления липидов. При миокардитическом кардиосклерозе активация перекисного окисления липидов менее выражена.

ИИМ является в основном благополучно протекающим заболеванием при условии развития очаговых форм МК. В дебюте болезни могут отмечаться острофазовые сдвиги ферментов крови - КФК, ЛДГ, их изоферментов на фоне увеличения показателя ТДБ.

При очаговых МК в клинической картине отмечается болевой синдром в виде кардиалгии и изменения конечной части желудочкового комплекса ST-T, по данным ЭКГ, причем, наблюдается определенная их стадийность и быстрая положительная ЭКГ-динамика. Однако она отлична от закономерной положительной динамики, которая характерна для обострения коронарной болезни сердца. При записи ЭКГ нередко определяется выраженная инверсия зубцов Т, которая при дальнейшем наблюдении, через 2-2,5 мес, может переходить в конверсию. Такие патологические изменения процесса реполяризации на ЭКГ иногда сохраняются на протяжении 2-3 мес, а их нормализация свидетельствует об «электрофизиологической реабилитации» на фоне прекращения болевого синдрома в сердце и улучшения общего состояния. Впоследствии, в большинстве случаев, наблюдается положительная динамика ЭхоКГ и рентгенокардиометрических показателей.

В случаях ИИМ очагового, доброкачественного варианта течения заболевания диагноз обычно ставился на основании клинико-анамнестических данных (связь болезни с ОРВИ заболеванием, наличие упорных кардиалгий, тахикардии, возникших после «простуды»), лабораторных (показатели ТДБ, достигшие 20-40%, уменьшение скорости РТМЛ до 0,50-0,60) и инструментальных данных (ЭКГ, ЭхоКГ и рентгенометрии).

В части же случаев (около 18-22%) заболевание сопровождается кардиомегалией, сердечной недостаточностью, тяжелыми аритмиями и расстройствами ритма, что обычно свидетельствуют о диффузном поражении миокарда.

При диффузных МК на ЭКГ могут наблюдаться прямые признаки крупноочагового кардиосклероза - патологические зубцы Q, QS, однако соответствующих динамических изменений сегмента ST-T не отмечается («формальные» признаки очагового поражения миокарда).

ЭхоКГ и кардиорентгенометрические данные свидетельствуют о дилатации всех камер сердца. В клинике констатируются серьезные нарушения внутрисердечной и системной гемодинамики с преобладанием хронической левожелудочковой недостаточности и застоем в малом круге кровообращения. В подобных диагностически сложных случаях приходится прибегать к эндомиокардиальной биопсии, а нередко - к коронаро- и вентрикулографии.

Острофазовые гуморальные сдвиги, за исключением ТДБ, при данной форме МК обычно менее выражены, чем при очаговом МК.

Клиническими проявлениями диффузных форм МК нередко являются выраженные симптомы сердечной недостаточности (СН) III-IV класса NYHA.

На ЭКГ, наряду с признаками легочной гипертензии (увеличение зубцов R I, II и V I в стандартных отведениях ЭКГ), выявление глубоких патологических зубцов Q не исключает, кроме возможности крупноочагового некоронарогенного поражения миокарда, формирование диффузных мышечных аневризм.

Эндомиокардиальная биопсия при диффузных МК часто свидетельствует об активном аутоиммунном миокардиальном процессе.

Следует более подробно остановиться на особенностях формирования СН при диффузных МК.

Нераспознанный диффузный МК является нередкой причиной СН. Так, по данным Herzum M. et al. [1], в 8-13% причиной СН является МК. Поражение миокарда при МК в основном обусловлено токсическим воздействием вируса. Это воздействие опосредует непосредственную гибель кардиомиоцитов [2], ускорение апоптоза [3], активизацию фагоцитарной функции лейкоцитов, макрофагов с выделением цитотоксина TNF [4], обладающего выраженным отрицательным инотропным эффектом и способствующего стимуляции гипертрофии кардиомиоцитов.

Наряду с этим, при МК в биоптатах миокарда обнаруживаются повышенные уровни ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и ангиотензина II, которые приводят к стимуляции синтеза коллагена [5].

Перечисленные патогенетические механизмы, по-видимому, вызывают прогрессирующую дилатацию сердца при диффузных МК, способствуя возникновению систолической, а в дальнейшем, и диастолической дисфункции миокарда. Прогрессирование СН сопровождается изменением геометрии сердца - дилатацией («сферификацией»), что свойственно диффузным формам МК. Процесс дилатации сердца, преобладавая над миокардиальной гипертрофией, в конечном итоге приводит к бивентрикулярному ремоделированию.

Особенностями развития и прогрессирования СН при диффузных МК являются активное участие вышеописанных патогенетических механизмов с участием активизации нейрогуморальных систем, приводящих к системной вазоконстрикции на фоне сохраняющегося хронического активного воспалительного процесса в миокарде.

Следует отметить важность постельного режима в острой стадии МК, особенно при диффузной его форме, что, по-видимому, более оправдано, чем для пациентов с некоторой патологией при коронарной болезни сердца. Это обуславливается тем, что при диффузных МК необходимо создать особенно щадящие условия, которые адаптационно необходимы при наличии низкого сердечного выброса и повышенного или высокого общего периферического сосудистого сопротивления и венозной легочной гипертензии.

Наш опыт свидетельствует, что срок постельного режима, в том числе и строгого, должен составлять около 10-14 дней, который, однако, может быть продлен при тяжелых диффузных МК. В дальнейшем проводится двигательная реабилитация и ЛФК в течение 10-21 дней. Таким образом, примерный средний койко-день пребывания в стационаре составляет 3-5 недель.

Реабилитация больных МК, в том числе на постгоспитальном этапе, осуществляется при наличии частичной или полной нормализации электрофизиологических процессов по данным ЭКГ: повышении вольтажа зубцов ЭКГ, приближении к изолинии сегмента ST, конверсии зубцов T, отсутствии опасных для жизни аритмий, в том числе желудочковых экстрасистол высоких градаций по Лауну, уменьшении выраженной тахикардии и тахисистолии. При ЭхоКГ исследованием значимым положительным прогностическим признаком является улучшение показателя глобальной сократимости миокарда. Тенденция к снижению и даже нормализация ТДБ является тем лабораторным тестом, который свидетельствует о подавлении активности воспалительного процесса в миокарде.

Больные МК после выписки из стационара подлежат клинико - лабораторному и инструментальному наблюдению в составе диспансерных групп, которое осуществляется кардиологами или ревматологами кардиологических диспансеров и городских поликлиник.

На основании длительного динамического клинического, лабораторного и инструментального наблюдения больных различными формами течения ИИМ (Б.В.Гордиенко) были выделены три группы диспансерного учета больных МК:

- ✓ I группа учета - больные МК с благоприятным течением и низким риском летального исхода (пациенты с регрессирующим типом течения МК);
- ✓ II группа учета - больные с определенным риском летального исхода (пациенты с интермиттирующим течением МК);
- ✓ III группа учета - больные критического риска развития летального исхода (пациенты с диффузным МК прогрессирующего течения).

Критериями формирования трех диспансерных групп больных МК служили значения показателей центральной и внутрисердечной гемодинамики, имеющие в своей сумме гипотетический прогностический индекс («вес») пролонгирования жизни или наступления летального исхода в ближайший год от срока проведенного исследования. Прогноз исхода заболевания оценивался по результату «решающего правила», одним из важных прогностических факторов которого являлся уровень легочно-капиллярного давления (ЛКД).

Как абсолютная величина, так и в составе прогностического индекса, ЛКД разграничивал пациентов, у которых был вероятен ближайший летальный исход (III группа диспансерных больных) и больных с благоприятным исходом (I и II группы диспансерного на-

блюдения). Показатель ЛКД позволял также разделить пациентов I и II групп диспансерного наблюдения.

В I группу диспансерного наблюдения включались больные, у которых величина ЛКД была менее 18 мм рт.ст. (в среднем $13,9 \pm 0,6$ мм рт.ст.).

II группу диспансерного наблюдения составили пациенты с ЛКД, равным 20 мм рт.ст. Прогностический индекс, рассчитанный по решающему правилу, был меньше критической величины – 3,7, при котором 1 год пережили около 70% больных.

При обнаружении у пациентов величины прогностического индекса, превышающего критическую величину (до 6,3–7,8), их включали в III – критическую – группу диспансерного наблюдения.

Периодичность диспансерных осмотров больных I и II групп определялась характером течения заболевания. Положительная динамика внутрисердечных параметров и параметров центральной гемодинамики, входящих в состав прогностических индексов, позволяла наблюдать больных I группы диспансерного учета 1–2 раза в год. Преобладание отрицательной направленности параметров, входящих в прогностический индекс, что чаще наблюдалось у больных МК интермиттирующего течения II группы, предопределяло проведение диспансерных осмотров 2–3 раза в год.

Больные III группы диспансерного учета характеризовались частыми и длительными обострениями заболевания, сопровождаемыми выраженной декомпенсацией кровообращения, требующими неоднократных госпитализаций. Прогностический индекс у пациентов этой группы превышал критический уровень или достигал показателей от 6,3 и до 7,8. Эти больные рассматривались как кандидаты на трансплантацию сердца. Пациенты этой группы подлежали ежеквартальному или даже ежемесячному диспансерному наблюдению.

Выделение и наблюдение трех диспансерных групп больных диктует необходимость динамического наблюдения за показателями параметров прогностических индексов, что позволяет, в ряде случаев, переводить больных МК из одной диспансерной группы в другую.

На постгоспитальном этапе медикаментозная терапия традиционно проводится нестероидными про-

тивовоспалительными препаратами (индометацин, вольтарен, ибупрофен, ортофен и др.), антибрадикаининовыми средствами (пармидин, ангинин), препаратами, улучшающими метаболизм миокарда (неотон, рибоксин, инозин-Ф, предуктал, кокарбоксилаза, АТФ, ретаболил).

При применении глюкокортикостероидов мы ограничиваемся дозами в 20–30 мг/сутки и считаем, что показанием для их применения являются часто рецидивирующие и тяжело протекающие диффузные МК, миоперикардиты (на 2-й неделе от начала заболевания), аллергические МК, сопутствующие аллергические осложнения или заболевания.

Следует подчеркнуть принципиальные особенности терапии СН при диффузных МК в стационарных условиях и, особенно, на постгоспитальном этапе.

В лечении СН больных МК практически исключается применение сердечных гликозидов, так как побочные эффекты при их назначении наблюдаются более, чем у 85% пациентов. Исключение составляют случаи с рефрактерной к терапии фибрилляцией предсердий. При фибрилляции предсердий использование сердечных гликозидов показано только в комбинации с ингибиторами АПФ, диуретиками и антагонистами альдостерона (альдактон, верошпирон) в небольших дозах – 12,5–25 мг/сутки. Препаратами выбора являлись ингибиторы АПФ (чаще использовался эналаприл или фозиноприл).

При лечении СН при НЗМ также чаще стали использоваться бета-адреноблокаторы с постепенным увеличением суточной дозы. Преимущество обычно отдается ретардированным формам метопролола (метопролол SR, эгилок, корвитол).

Данные наших клинических и гемодинамических исследований продемонстрировали также определенную эффективность назначения мононитратов (мононинкве, оликард-ретард) в комбинированной терапии СН при диффузных МК.

Следует подчеркнуть, что в целом прогноз для качества жизни большинства пациентов благоприятен. Около 75% больных, подавляющее большинство которых трудоспособного возраста, возвратились к своей обычной трудовой деятельности.

Литература

1. Herzum M., Mohr P., Wietrzyeowski F. et al. Left ventricular haemodynamics in murine viral myocarditis. *Europ. Heart J.* 1985; V.16, Suppl. O, P. 28–31.
2. Anversa P., Kajstura J., Olivetti G. Myocyte death in heart failure. *Current opinion in Cardiology.* 1996; V. 11, P. 245–251.
3. Friman G. et al. The epidemiology of infection myocarditis limphacytic myocarditis and dilated cardiomyopathy. // *Europ. Heart J.* 1995; V.16., Suppl O, P.36–42.
4. Bristov M., Tumor necrosis Faktor a and Cardiomyopathy. *Circulation.* 1998; V.97, P.1340–1341.
5. Sharpe N., Doghty R.N. Left ventricular remodelling and improved long-term outcomes in chronic heart failure. *Europ.Heart J.* 1998; V.19. Suppl. B., B36 – B39.

Поступила 03/06-2002

* * *

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Основная цель

— максимальное снижение уровня артериального давления до переносимых большим значений для уменьшения риска развития мозгового инсульта и ишемической (коронарной) болезни сердца.

Дополнительные условия

- ✓ гипотензивная терапия должна быть пожизненной;
- ✓ медикаментозная терапия не должна повышать риска развития других сердечно-сосудистых осложнений;
- ✓ предпочтение отдается препаратам, которые способны влиять на основные механизмы прогрессирования заболевания с перспективой их обратного развития;
- ✓ лечение не должно приводить к развитию биохимических и метаболических нарушений;
- ✓ гипотензивный препарат должен быть удобен для повседневного приема и способствовать приверженности больного к лечению;
- ✓ достигнутое снижение уровня артериального давления не должно снижать качества жизни больного с артериальной гипертензией;
- ✓ при назначении гипотензивной терапии необходимо учитывать соотношение «эффективности и стоимости».

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что тиазидные (и тиазидоподобные) диуретики в настоящее время являются единственным классом антигипертензивных препаратов, о которых известно, что они способны предупреждать развитие летальных сердечно-сосудистых осложнений у больных гипертонической болезнью и улучшать отдаленный прогноз у больных ГБ. Они эффективны как средства не только первичной, но и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных с артериальной гипертензией.

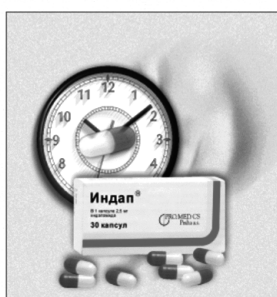
Важнейшее преимущество тиазидных (тиазидоподобных) диуретиков перед другими классами антигипертензивных препаратов - низкая их стоимость, которая делает возможным широкое использование диуретиков для начальной терапии гипертонической болезни у больных с низкими доходами.

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЕ СРЕДСТВО ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ. ДИУРЕТИК.

индап®
индапамида гемигидрат,
капс. 2,5 мг

**Одна
капсула –
один раз
в сутки**

PRO.MED.CS
Pražská a.s.



- Обеспечивает оптимальный 24-часовой контроль АД по данным суточного мониторинга АД
- Защищает органы-мишени (почки, сердце, мозг, сосуды) у больных артериальной гипертензией
- Не ухудшает метаболический профиль больных артериальной гипертензией при длительной терапии
- Эффективен у больных хронической сердечной недостаточностью с синдромом артериальной гипертензии в сочетании с ингибиторами АПФ

ИНДАП®

Состав и форма выпуска

Активное вещество - индапамида гемигидрат, капсулы 2,5 мг.

Показания

- ✓ Артериальная гипертензия;
- ✓ Артериальная гипертензия, осложнённая сердечной недостаточностью.

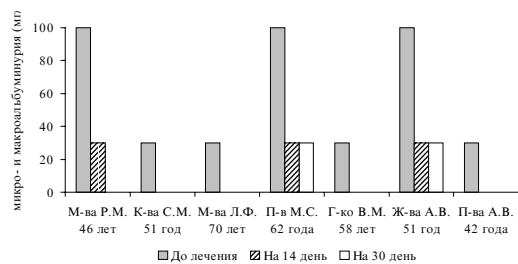
Дозировка

Назначают по 2,5 мг (1 капсула) в сутки. При недостаточной выраженности антигипертензивного эффекта после 2-4 недель лечения комбинировать с ингибиторами АПФ, блокаторами АТ₁-рецепторов, β-адреноблокаторами.

Упаковка

30 капсул.

**ДИНАМИКА УРОВНЯ АЛЬБУМИНА В МОЧЕ ПО ДАННЫМ
СТРИП-ТЕСТА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ МОНОТЕРАПИИ ИНДАПОМ**





Выводы

1. Среди диуретиков препаратом выбора, несомненно, является индапамида гемигидрат (Индап), который превосходит другие диуретики по антигипертензивной эффективности, лучше переносится и не вызывает существенных нарушений пуринового, углеводного и липидного обмена. В отличие от других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, Индап безопасен у больных с сахарным диабетом, остеопорозом и сохраняет свою эффективность при различных степенях почечной недостаточности.
2. Индап - универсальное антигипертензивное средство, которое может использоваться как препарат «первой» линии (в качестве начальной терапии) и «второй» линии (в качестве потенцирующего действие других антигипертензивных средств, в первую очередь, β -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ). Длительная терапия Индапом хорошо переносится пациентами, что делает препарат безопасным для лечения больных артериальной гипертензией всех возрастных групп, в том числе и пожилых.
3. Индап следует использовать для начальной терапии больных неосложненной АГ всех возрастных групп, в том числе и пожилых — старше 65 лет, так как препарат не только эффективно снижает АД, не ухудшает метаболический профиль, но и обладает органопротективными свойствами, и предупреждает развитие осложнений у больных АГ.
4. Индап может применяться для лечения больных АГ в качестве монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными средствами, в первую очередь, с β -адреноблокаторами и ИАПФ. Комбинации низких доз двух препаратов из разных классов, потенцируя действие друг друга, могут обладать более выраженной антигипертензивной активностью при меньшей вероятности возникновения нежелательных метаболических эффектов.
5. Индап в сочетании с ИАПФ — лизиноприлом (Даприл) может применяться в комплексной терапии больных ХСН с синдромом АГ. Эта комбинация, альтернативная другим сочетаниям ИАПФ с диуретиками (гидрохлортиазид), улучшает симптоматику, оказывает благоприятные гемодинамические эффекты и обладает определенным синергизмом, эффективно снижая уровень альбумина в моче и предупреждая прогрессирование нарушения функции почек.
6. Индап — средство для лечения больных артериальной гипертензией с нарушением функции почек (по данным микро- и макроальбуминурии, суточной протеинурии), которое является одним из наиболее распространенных клинических проявлений поражения органов-мишеней.