



**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.**  
**Задонченко 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)  
Лецинский Л.А. (Ижевск)  
Медведев О.С. (Москва)  
Минаков Э.В. (Воронеж)  
Ревшвили 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 Kosinskas (Вильнюс, Литва)  
Gabinsky V. (Атланта, США)  
Hans K. Breddin (Франкфурт, Германия)  
Roman Šerbak (Брно, Чехия)  
Ruthishaur V. (Женева, Швейцария)  
Ljime Mihator (Загреб, Хорватия)  
Тихомир Даскалов (София, Болгария)  
Vaclav Serelak (Пльзень, Чехия)

Перевод англ. Нечипоренко С.Е.

ISSN 1560-4071

Научно-практический  
медицинский журнал

**РОССИЙСКИЙ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ**

Russian Journal of Cardiology

№ 1 (33)  
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

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

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

### ОТГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

### FROM THE EDITOR

- 5** К 5-летию выхода в свет Российского Кардиологического Журнала

Hailing the 5<sup>th</sup> anniversary of the Journal

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### ORIGINAL STUDIES

- 6** *Чернов С.А.*  
Нестабильная стенокардия: особенности патогенеза и лечения

*Chernov S.A.*  
Unstable angina: specific features of pathogenesis and treatment

- 11** *Киричук В.Ф., Довгалецкий П.Я., Малинова Л.И., Майбородин А.В., Курчатова Ю.А., Креницкий А.П., Тушикин В.Д.*  
Влияние ЭМИ КВЧ-диапазона на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения атмосферного кислорода на реологические свойства крови больных стабильной стенокардией

*Kirichuk V.F., Dovgalevsky P.Y., Malinova L.I., Mayborodin A.V., Kurchatov Y.A., Krenitsky A.P., Tupikin V.D.*  
The influence of VHF electromagnetic radiation on the frequencies of molecular spectrum and oxygen absorption on blood reological properties in stable angina

- 16** *Шилов А.М., Святлов И.С., Кравченко В.В., Мельник М.В., Санодзе И.Д.*  
Применение препаратов магния для профилактики нарушений ритма сердца у больных острым инфарктом миокарда

*Shilov A.M., Svyatov I.S., Kravchenko V.V., Melnik M.V., Sanodze I.D.*  
Magnesium preparations in preventing arrhythmias in patients with acute myocardial infarction

- 20** *Селиванова Г.Б., Борисенко А.П.*  
Выявление закономерностей суточного профиля артериального давления у больных артериальной гипертензией с инсулиннезависимым сахарным диабетом по данным суточного мониторинга АД

*Selivanova G.B., Borisenko A.P.*  
Features of blood pressure daily profile in patients with arterial hypertension and IDDM as assessed by daily blood pressure monitoring

- 26** *Шардина Л.А., Габинский Я.Л., Шалаев В.А., Шубникова Е.А., Шардин С.А.*  
Вклад нарушений липидного спектра, перекисного окисления липидов и уровня эстрадиола в механизмы прогрессирования неспецифического аортоартериита у женщин

*Shardina L.A., Gabinsky Y.L., Shalayev V.A., Shubnikova E.A., Sharidin S.A.*  
Lipid spectrum disorders, lipid peroxidation and estradiol levels in the mechanisms of nonspecific aortoarteritis progression in women.

### КЛИНИКА И ФАРМАЦИЯ

### CLINIC AND PHARMACOLOGY

- 32** *Абдуллаев Т.А., Киякбаева Е.В., Курбанов Н.А., Прохорова И.Р., Бекбулатова Р.Ш.*  
Спироприл в лечении больных с недостаточностью кровообращения, обусловленной дилатационной кардиомиопатией

*Abdullaev T.A., Kiyakbaeva E.V., Kurbanov N.A., Prohorova I.R., Bekbulatova R.S.*  
Spirapril in treatment of heart failure due to dilated cardiomyopathy

- 35** *Небиеридзе Д.В.*  
Систолическая артериальная гипертония: место блокаторов рецепторов ангиотензина II

*Nebieridze D.V.*  
Systolic arterial hypertension: the place of angiotensin II receptor blockers



## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

- 38** Шлык С.В., Терентьев В.П., Багмет А.Д., Волкова Н.И., Чесникова А.И., Румбешт В.В.

Влияние индапамида на суточный профиль артериального давления, гемодинамику и состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных артериальной гипертензией старше 55 лет

*Shlyk S.V., Terentyev V.P., Bagmet A.D., Volkova N.I., Chesnikova A.I., Rumbesht V.V.*

The influence of indapamide on blood pressure daily profile, hemodynamics and renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients older than 55 years

- 41** Мамедов М.Н., Косматова О.В., Хадипаш Л.А., Киселева Н.В., Оганов Р.Г.

Изменение суммарного коронарного риска на фоне монотерапии эналаприлом: динамика корректируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с метаболическим синдромом

*Mamedov M.N., Kosmatova O.V., Hadipash L.A., Kiseleva N.V., Oganov R.G.*

The influence of monotherapy with enalapril on the overall coronary risk: dynamics of correctable cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### EXPERIMENTAL STUDIES

- 45** Циркин В.И., Сизова Е.Н., Подтетенев А.Д., Братчикова Т.В., Анисимова О.В., Трухин А.Н., Дворянский С.А.

Триметазидин и милдронат как  $\beta_2$ -адреносенсибилизаторы прямого действия (экспериментальные доказательства)

*Tsirkin V.I., Sizova E.N., Podtenev A.D., Bratchikova T.V., Anisimova O.V., Truhin A.N., Dvoryansky S.A.*

Trimetazidine and mildronate as direct action  $\beta_2$ -adrenosensibilizers (experimental evidence)

- 53** Котляров А.А.
- Изменение электрофизиологических параметров в условиях операции на открытом сердце в эксперименте

*Kotlarov A.A.*

Alteration of electrophysiological parameters during an experimental open heart surgery

- 56** Смирнова О.В., Федоров В.Н., Хохлов А.Л.
- Сравнительное влияние бета-блокаторов различных групп (анаприлин, атенолол, небилет) на содержание катехоламинов и 11-оксикортикостероидов у крыс с экспериментальной хронической сердечной недостаточностью

*Smirnova O.V., Fedorov V.N., Hohlov A.L.,*

The influence of different beta-blockers (anaprilin, atenolol, nebilet) on the level of 11-oxycorticosteroids in rats with experimental chronic heart failure

### СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

### LITERATURE REVIEWS

- 59** Колпаков Е.В., Слободяник В.В., Мочкин И.А., Лукава М.Г.

Первый опыт применения имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора у больного с жизнеугрожаемыми нарушениями ритма сердца по типу «пирует»

*Kolpakov E.V., Slobodiannik V.V., Mochkin I.A., Lukava M.G.*

The first experience of implanted cardioverter/defibrillator in a patient with life-threatening torsades de pointes

### ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

### LITERATURE REVIEWS

- 61** Никитин Ю.П., Рагино Ю.И.
- Повышенная чувствительность липопротеинов низкой плотности к окислению как фактор риска атеросклероза

*Nikitin Y.P., Ragino Y.I.*

Increased LDLP sensitivity to oxidation as a risk factor for atherosclerosis

- 71** Сырцова М.В., Фомина И.Г.
- Современные подходы к диагностике и лечению безболевой ишемии миокарда

*Syrtsova M.V., Fomina I.G.*

Contemporary approach to the diagnosis and treatment of silent myocardial ischemia



## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### ЛЕКЦИИ

### LECTURES

- 81** *Гуревич М.А.*  
Некоторые особенности клиники и лечения хронической сердечной недостаточности у пожилых
- Gurevich M.A.*  
Certain peculiarities in treatment of heart failure in the elderly.

### В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

### MEMORY DATES

- 85** *Либберман И.С.*  
Метаболический синдром в свете эволюционно-генетических закономерностей
- Lieberman I.S.*  
Metabolic syndrome in the light of new evolutionary and genetic understanding

### ЮБИЛЕЙ

### MEMORY DATES

- 90** К 70-летию со дня рождения Валерий Ивановича Шумакова
- To the 70<sup>th</sup> birthday of Shumakov V.I.

### ИНФОРМАЦИЯ

### INFORMATION

- 92** *Полосьяныч О.Б., Мальсагова М.А., Ковалев Н.Н., Ковалев А.З., Сулейменова Б.А., Дмитриенко И.А., Турлубеков К.К., Прохорович Е.А., Верткин А.Л.*  
Применение различных форм нитратов при остром коронарном синдроме на догоспитальном этапе
- Polosyanc O.B., Malsagova M.A., Kovalev N.N., Kovalev A.Z., Suleimenova B.A., Dmitriyenko I.A., Turlubekov K.K., Prohorovich E.A., Vertkin A.L.*  
Different nitrate forms in acute coronary syndrome at preclinical using
- 95** *Щербак А.И.*  
Сравнительная эффективность аэрозольных форм нитроглицерина «нитроминт» и «нитроспрей» при купировании приступов стенокардии
- Scherbak A.I.*  
The comparative efficacy of aerosol nitroglycerin forms in rapid relief of angina pectoris

---

## ДОРОГИЕ КОЛЛЕГИ, АВТОРЫ И ЧИТАТЕЛИ!

Поздравляю вас с наступившим Новым Годом!

Минувший год завершает очень важный для нас этап в жизни нашего журнала - 5 лет со дня выхода его в свет.

За пятилетний период своей деятельности редколлегия и редакция подготовили и выпустили 33 номера РКЖ. И, подводя итоги и анализируя свою деятельность, мы полны энтузиазма продолжать и улучшать её, что возможно только при самом активном вашем участии и сотрудничестве как авторов, подписчиков и спонсоров.

За последние годы в качестве авторов журнала у нас побывали как маститые отечественные учёные – кардиологи и исследователи из ближнего зарубежья, так и молодые аспиранты и докторанты. Мы с удовольствием предоставляем им страницы нашего журнала, ориентируясь исключительно на актуальность и качество работы, практически полностью исключив какую бы то ни было некорректную «цензуру» и предоставив право «последнего слова» читателям. Разумеется, в этом есть доля риска, но наши авторы ни в одной публикации не подвели нас, с честью продолжая утверждать и подтверждать высокий профессионализм российских кардиологов.

Высокую оценку в этом плане дают журналу и наши коллеги из ближнего и дальнего зарубежья. К сожалению, обмен информацией с ними крайне затруднен из-за ряда сложностей в информационных технологиях. Не всегда удаётся нам своевременная публикация присылаемых работ, что нередко вызывает претензии их авторов. Одной из причин задержки публикаций является недостаточная периодичность журнала на фоне большого потока поступлений в портфель редактора. Поэтому ранее поставленная задача – выпуск 12 номеров в год – остаётся и ныне в наших планах, как первостепенная. И всё же, основная причина запаздывания публикаций – несоблюдение многими авторами правил оформления и подачи работ: отсутствие дискет и перенасыщение лимита литературы. В список литературы очень часто вносятся работы, на которые нет ссылок в тексте и, наоборот, обсуждаются работы, которых нет в приводимом списке. Поэтому, начиная с этого года, мы будем вынуждены возвращать подобные статьи авторам «на доработку».

В новом году мы планируем введение в журнал новых рубрик – странички «Практикующего врача» и «Тест-контроля и обучения с помощью ситуационных задач и клинических наблюдений».

Естественно, что, являясь печатным органом ВНОК, мы стремимся в первую очередь представлять интересы его членов как в публикации статей, так и в информировании кардиологов о всей той многогранной деятельности, которую выполняет эта организация – это и съезды, и конгрессы, и симпозиумы, в том числе, и зарубежные.

Ещё раз сердечно поздравляю всех коллег и читателей Российского кардиологического журнала с Новым Годом, желаю здоровья, счастья и успехов в нашем общем деле!!

Главный редактор РКЖ, академик РАЕН



В.А. Люсов

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## НЕСТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ: ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ

Чернов С.А.

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н.Бурденко, Москва

## Резюме

Проанализированы результаты лечения 1325 больных НСК, все больные - мужчины в возрасте от 35 до 75 лет. Всем пациентам проводился стандарт интенсивной терапии, включающий аспирин, инфузию нитроглицерина, гепарина или низкомолекулярных гепаринов, а также применение  $\beta$ -адреноблокаторов. При нарушениях сердечного ритма - антиаритмическое лечение, в том числе и электроимпульсная терапия. При НСК с подъемом сегмента ST или острой блокадой левой ножки пучка Гиса (острый коронарный синдром) применялись тромболитические препараты. В результате медикаментозного лечения хорошие результаты получены у 862 больных (65%), удовлетворительные - у 195 (14,5%), неудовлетворительные - у 132 (10%). Неэффективное консервативное лечение оказалось у 66 (5%) больных, ИМ развился у 70 (5,5%) пациентов, из них умерло 3 (2%).

34 больным с критическими одно-двух сосудистыми поражениями проведена ЧТКА и стентирование КА с хорошим непосредственным результатом, лишь у одного пациента развился нефатальный интраоперационный ИМ. 125 больным проведено аутовенозное аортокоронарное шунтирование (АКШ). Непосредственные результаты АКШ были следующими: нефатальный периоперационный ИМ развился у 6 больных (4,8%); послеоперационная летальность наступила у 3 (2,4%). Приступы стенокардии после операции полностью прекратились у 103 из 116 (89%) больных. Лучшие непосредственные результаты операции получены у больных, оперированных после стабилизации состояния к моменту проведения оперативного вмешательства.

**Ключевые слова:** нестабильная стенокардия, медикаментозное и хирургическое лечение, гемодинамика.

Нестабильная стенокардия (НСК) - наиболее тяжелый период обострения ИБС, характеризующийся повреждением атеросклеротической бляшки, изменением течения приступов стенокардии, угрожающий развитием инфаркта миокарда или внезапной смерти.

К настоящему времени очевидно, что причины прогрессирующего течения ИБС обусловлены изменениями со стороны атеросклеротической бляшки, эндотелия и тромбоцитов. При этом размер бляшек имеет относительное значение. Для развития критических состояний важно наличие "ранимой" бляшки, особенностями которой являются большое липидное ядро и тонкая покрывка [9, 13, 14]. Факторы, способствующие повреждению атеросклеротической бляшки, можно условно разделить на внешние и внутренние. К первым могут быть отнесены: высокий уровень ЛПНП, триглицеридов, молекул типа фибриногена, фибронектина, фактор Фон Виллебранда [10], артериальная гипертензия, повышение активности симпато-адреналовой системы, спазм коронарных артерий, наличие градиента давления до и после стеноза, что, наряду с периодами "разгибания - сжатия" в местах ветвления и изгибов сосудов, приводит к ослаблению структуры бляшки. Внутренние факторы, способствующие повреждению покрывки бляшки - преобладание липидного ядра, снижение количества гладкомышечных клеток и синтеза коллагена, повышение активности макрофагов внутри бляшки и их апоптоз, воспаление внутри бляшки, сопровождающееся инфльтрацией её покрывки макрофагами [11, 12, 13].

Патологоанатомические исследования, ангиографичес-

кие данные [8], результаты прижизненной ангиоскопии показали, что при НСК, в большинстве случаев, имеют место дефекты и разрывы покрывки атеросклеротических бляшек с выходом крайне тромбогенного содержимого, активацией тромбоцитов, выделением vasoактивных субстанций и образованием интракоронарных, преимущественно тромбоцитарных, тромбов. Наличие неокклюзирующих тромбов при коронарографии выявляется у 85% больных НСК [3, 7]. Тромб формируется над разрывом (трещиной, дефектом) покрывки бляшки или проникает внутрь атеросклеротической бляшки, приводя к быстрому увеличению её размеров, резкому снижению коронарного кровотока и появлению ишемии миокарда. Тромбы, как пристеночные, так и окклюзионные - непрочны, поэтому кровоток в соответствующем сосуде может повторно возобновляться и прекращаться в течение короткого времени. Развивается интермиттирующая окклюзия.

Непрочные тромбоцитарные тромбы могут быть источником микроэмболий дистальных отделов коронарных сосудов, тогда в соответствующих участках сердечной мышцы формируются мелкие очаги некрозов. При таком развитии событий клинические проявления могут соответствовать НСК или инфаркту миокарда без зубца Q (мелкоочаговому инфаркту миокарда). В других случаях тромб полностью закрывает просвет артерии на длительное время, приводя к развитию крупноочагового инфаркта миокарда.

Нереканализованная или частично реканализованная окклюзия артерии, неполностью лизированный тромб за-

мещаются фиброзной тканью, продуцируемой гладкомышечными клетками. Место повреждения эндотелизируется. Последнее, по-видимому, определяет переход НСК в стабильное состояние, нередко с возрастанием функционального класса.

В патогенезе НСК важную роль играют спазм коронарных сосудов, нейрогуморальные и метаболические факторы. Придаётся большое значение генетической предрасположенности, которая может проявляться как в особенностях строения коронарных сосудов, так и в характере рецепции. Однако, ключевое значение в происхождении НСК имеет нарушение целостности атеросклеротической бляшки и развитие тромба. Эти положения определяют тактику лечения НСК и открывают пути для предупреждения обострения коронарной недостаточности.

### Материалы и методы

Нами проанализированы результаты лечения 1325 больных НСК в течение 5 лет (1996-1999 гг.). Пациенты поступали в отделение интенсивной терапии и реанимации экстренно. Все больные - мужчины в возрасте от 35 до 75 лет. В процессе лечения им проводилось общеклиническое обследование, электрокардиография, эхокардиография. При стабилизации состояния выполнялась велоэргометрическая проба. Части больным выполнено холтеровское мониторирование ЭКГ, сцинтиграфия миокарда с технецием  $^{99m}$  пиродифосфатом (Тс- $^{99m}$ ), коронарография.

Основными задачами лечения были: устранение болевого синдрома, ишемии миокарда, предупреждение развития ИМ. С учетом патогенеза НСК лечение начинали с противотромботических препаратов. Большинство больных получали аспирин. Ацетилсалициловая кислота ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов, вследствие чего они теряют способность синтезировать тромбоксан  $A_2$ , который индуцирует агрегацию тромбоцитов и обладает сосудосуживающим действием. Первая доза аспирина составляла 300-320 мг, таблетка разжевывалась или принималась растворенной в воде. В последующие дни аспирин назначался по 125 мг/сут. При наличии коронарных болей в момент поступления больной принимал нитроглицерин 0,5 мг под язык, через 10-15 мин прием повторялся. При недостаточном купирующем эффекте нитроглицерина проводилось обезболивание как при инфаркте миокарда (ИМ). Одновременно начиналось внутривенное введение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина (фраксипарин, эноксапарин). В начале лечения внутривенно болюсом вводилась нагрузочная доза гепарина 5000 ЕД. Затем осуществлялась постоянная инфузия гепарина 1000-2000 ЕД/ч под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Продолжительность введения составляла 72 часа и более. В случаях использования эноксапарина в начале он вводился внутривенно - 30 мг, затем - 1 мг/кг подкожно 2 раза в сутки, лечение продолжалось от 3 до 8 суток [5]. Параллельно проводилась инфузия нитроглицерина или изосорбита динитрата.

Использование  $\beta$ -адреноблокаторов в лечении НСК способствует устранению ишемии миокарда, предупреждает резкие гемодинамические изменения, уменьшает по-

вреждение сосудистой стенки, углубление, расширение или рецидивирование имеющегося повреждения атеросклеротической бляшки. Они также предупреждают разрывы других бляшек, обладают антиаритмическим эффектом. Бета-адреноблокаторы особенно показаны, когда имеется гиперреактивность симпатoadренальной системы, проявляющаяся тахикардией, гипертонией, нарушениями ритма сердца. Они используются как для приема внутрь, так и для внутривенного введения. Начальная доза препаратов короткого действия (пропранолол), может быть 10-20 мг 3-4 раза в день, в зависимости от частоты сердечных сокращений и уровня АД; пролонгированных, например, атенолола - 25 мг 2 раза в день с последующим подбором индивидуальной дозы. Для купирования острой ишемии миокарда пропранолол вводили внутривенно капельно по 1 мг/мин, с интервалом 2 мин до общей дозы 5-10 мг или атенолол внутривенно 5 мг за 5 мин, затем через 10 мин еще 5 мг, через 10-15 мин дают внутрь 25-50 мг препарата [5].

В тех случаях, когда применение  $\beta$ -адреноблокаторов противопоказано, у больных без признаков нарушения функции левого желудочка использовали дилтиазем или веропамил [5].

При спонтанной стенокардии, стенокардии типа Принцметала назначали нифедипин, показанный только при этом варианте НСК.

Таким образом, при вариантах НСК с прогрессирующим течением (впервые возникшая стенокардия; прогрессирующая стенокардия напряжения) стандарт интенсивной терапии включал в себя аспирин, инфузии нитроглицерина и гепарина или низкомолекулярных гепаринов, применение  $\beta$ -адреноблокаторов, либо сочетание аспирина, гепарина и  $\beta$ -адреноблокаторов. При стабилизации коронарного кровообращения проводилось плановое лечение аспирином в комбинации с  $\beta$ -адреноблокаторами, нитратами и гиполипидемическими препаратами. В случаях, когда к моменту госпитализации не было данных за дальнейшее прогрессирование, особенно, когда последний приступ стенокардии был спустя 48 часов, отсутствовали изменения на ЭКГ, активность кардиоспецифических ферментов оставалась нормальной, лечение ограничивалось назначением аспирина в сочетании с  $\beta$ -адреноблокаторами и/или нитратами внутрь.

При нарушениях сердечного ритма применяли антиаритмические средства, в том числе и электроимпульсную терапию. При болевом синдроме сочетающемся с подъемом сегмента ST или острой блокадой левой ножки пучка Гиса использовали тромболитические препараты.

### Результаты и обсуждение

Определение исходов при НСК довольно сложно. Однако клиницист имеет достаточную информацию для оценки степени "коронарного" риска. Учитываются как клинические проявления нестабильности, время с момента возникновения или обострения коронарной недостаточности, так и объективные критерии тяжести ишемического повреждения миокарда.

В наших наблюдениях переход из острого периода в стабильное течение наступил в указанные сроки у 862 (65%) больных. Из них полное исчезновение клиники сте-

нокардии наблюдалось у 199 (15%). В эту группу вошли лица с впервые возникшей стенокардией, как правило, с односторонним поражением не более 70% стеноза, без факторов риска, а также с нормальной фракцией выброса (ФВ) и хорошей толерантностью к физической нагрузке. У остальных 662 (50%) наблюдаемых стабильное течение соответствовало I-II ФК, у них было не более 2-х факторов риска, чаще всего было сочетание курения с артериальной гипертензией, сахарный диабет II типа с ожирением. У большинства больных определялась гиперхолестеринемия легкой степени ( $5,2 \leq \text{ХС} < 6,5$  ммоль/л), у части больных - умеренная гиперхолестеринемия ( $6,5 \leq \text{ХС} < 8$  ммоль/л). За норму принимался общий холестерин  $\text{ХС} < 5,2$  ммоль/л [2]. У всех пациентов в стабильном состоянии определялась нормальная ФВ (65%), а средняя величина пороговой мощности нагрузки составила  $129 \pm 24$  Вт.

Следующую группу составили пациенты с переходом в хроническое течение стенокардии III-IV ФК - 327 (24,5%) человек, из них у 195 (14,5%) диагностирован III ФК и у 132 (10%) больных - IV ФК стенокардии.

Неэффективным лечение оказалось у 66 (5%) больных, у которых приступы стенокардии продолжались в дневное и ночное время. Острый крупноочаговый ИМ развился у 70 (5,5%) больных, летальный исход наступил у 3 (2%) пациентов. Все они, включая и группу больных III - IV ФК, имели сочетание более двух факторов риска, причем, в отличие от предыдущей группы, у большинства наблюдалась умеренная гиперхолестеринемия ( $6,5 \leq \text{ХС} < 8$ ), а у части больных - выраженная гиперхолестеринемия ( $\text{ХС} \geq 7,8$  ммоль/л), 32 пациента страдали сердечной недостаточностью IIa стадии по классификации Стражеско и Василенко, 49 человек ранее перенесли ИМ.

В качестве лабораторного маркера использовали МВ-КФК, её повышение на 50% и более, в сочетании с другими факторами, свидетельствовало о высоком риске. Полученные данные в полной мере соответствовали изложенным степеням "коронарного" риска. Так, больные с хорошим результатом медикаментозного лечения (862 человека) относились к низкой степени риска; с удовлетворительным (195 больных) - к промежуточному риску, а все остальные - к высокому риску.

Таким образом, хорошие результаты медикаментозного лечения получены у 862 (65%) больных НСК, удовлетворительные - у 195 (14,5%), неудовлетворительные - у 132 (10%). Неэффективным консервативное лечение оказалось у 66 (5%) больных, ИМ развился у 70 (5,5%) больных, из них умерло 3 (2%).

Анализ результатов лечения больных дал основания выделить три периода в течении НСК. Первый - острый период, продолжительность которого различна от момента дестабилизации течения ИБС, чаще она составляет, по нашим данным, 48-72 часа. Второй - период стабилизации коронарного кровообращения и стихания или исчезновения клинических проявлений нестабильности и третий - исходов и хронизации течения заболевания. Чаще всего, неблагоприятные исходы наблюдаются в остром периоде и в периоде стабилизации.

К группе с низким риском развития "коронарных событий" следует относить больных с отсутствием приступов стенокардии покоя, не имеющих изменений положения ST-T на ЭКГ при госпитализации. В группу промежуточного риска - больных более старшего возраста, перенесших ранее ИМ (либо подвергнутые хирургическому вмешательству), имеющих инверсию зубца Т на ЭКГ. Группа высокого риска развития коронарных осложнений (30-дневный риск смерти и  $\text{ИМ} > 5\%$ ) представлена больными, перенесшими ранее ИМ (либо процедуру реваскуляризации), с сохраняющимися приступами стенокардии на фоне активного лечения в первые 48 часов госпитализации. Как правило, это больные с тахикардией, низким уровнем систолического АД, имеющие депрессию сегмента ST на ЭКГ [6]. Это определяет активность консервативного лечения с последующим обсуждением оперативного вмешательства (АКШ) или чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА).

По клиническим данным отобрано 198 пациентов, у которых не было эффекта от медикаментозного лечения или он был неудовлетворительным. Все они подверглись повторному обследованию: холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография, левая вентрикулография, коронарная ангиография.

В результате 34 больным с критическими 1-2 сосудистыми поражениями проведена ЧТКА и стентирование КА с хорошим непосредственным результатом, лишь у одного пациента развился нефатальный интраоперационный ИМ. У остальных 164 больных при ангиографии КА гемодинамически значимые стенозы (более 70%) были выявлены в трех и более сосудах, у 21 больного - критический стеноз ствола левой коронарной артерии.

Из 164 больных 125 пациентам в различные сроки с момента госпитализации проведено аутовенозное аортокоронарное шунтирование (АКШ), остальные 39 больных по тем или иным причинам отказались от операции. Перед операцией проводилась тщательная медикаментозная подготовка больных, направленная на стабилизацию их состояния: уменьшение тяжести стенокардии, одышки, нормализации уровня АД, глюкозы крови. Наряду с медикаментозной терапией проводилась психологическая подготовка к операции. Непосредственные результаты АКШ были следующими: нефатальный периоперационный ИМ развился у 6 (4,8%) больных, послеоперационная летальность составила 3 (2,4%) больных. Причиной смерти во всех случаях была острая сердечная недостаточность, которая развилась у 32 (25,5%) больных без острого ИМ, у остальных достигнута компенсация с помощью инотропной поддержки добутамином (добутрексом) или допамином (дофамин). Также использовались ингибиторы АПФ, инфузии вазодилататоров, петлевые диуретики, в показанных случаях - малые дозы дигоксина. После операции приступы стенокардии полностью прекратились у 103 (89%) из 116 больных. Сохранились приступы стенокардии после операции у 13 (11%) больных. Однако лечение антиагрегантами,  $\beta$ -адреналоблокаторами, нитратами и ингибиторами АПФ позволило добиться стабилизации состояния больных. К

концу стационарного лечения у всех оперированных пациентов течение заболевания было стабильным. Обращало на себя внимание повышение сократительной функции левого желудочка: так, ФВ составила, в среднем,  $53,3 \pm 2,7\%$  против  $43,2 \pm 3,3\%$  до операции ( $p < 0,05$ ).

Результаты операции зависели от степени стабилизации коронарного кровообращения пациентов к моменту проведения оперативного вмешательства. Исходы операций у больных с сохранными признаками нестабильности до момента оперативного вмешательства были заметно хуже, чем у пациентов с клинической стабилизацией состояния. Так, в первой группе больных наблюдалось большее количество осложнений и все летальные исходы. В то же время, в группе больных с относительно стойким эффектом медикаментозной терапии в течение трех и более суток до операции общее количество осложнений было достоверно меньше.

В заключение следует отметить, что коронарное шунтирование является эффективным методом лечения больных НСК с многососудистым критическим поражением коронарного русла. На результат хирургического лечения наибольшее влияние оказывает клиническое состояние больных перед операцией: сохранение признаков нестабильности даёт худшие непосредственные результаты, и этой группе больных необходимо проведение максимально активной терапии, направленной на стабилизацию стенокардии и компенсацию недостаточности кровообращения. В случае невозможности добиться стабильного состояния пациентов к моменту АКШ, необходимо более тщательное наблюдение за оперированными как в раннем, так и в отдаленном после-

операционных периодах, считая их группой высокого риска возобновления стенокардии и осложнений.

### Выводы

1. В практической работе следует выделять две группы факторов риска, влияющих на лечебную тактику при НСК и определяющих непосредственные и отдаленные результаты лечения. В первую группу входят “коронарные” факторы риска, связанные с повреждением атеросклеротической бляшки, величиной образовавшегося тромба и степенью окклюзии коронарной артерии. Вторая группа включает такие факторы риска, как гиперхолестеринемия, артериальная гипертония, сахарный диабет, ожирение, курение и другие. Эти факторы в меньшей степени влияют на ближайший прогноз при НСК.
2. “Коронарные” факторы риска удается уточнить в момент поступления больного в блок интенсивной терапии по выраженности клинических проявлений, изменениям ЭКГ, реакции кардиоспецифических ферментов и данным коронарографии. Исходя из этого, определяется тактика лечения. У больных, при отсутствии подъема сегмента ST, проводится общепринятая стандартная медикаментозная терапия, а при её неэффективности и критических стенозах коронарных артерий обсуждается вопрос об АКШ или баллонной ангиопластике.
3. Вторая группа факторов риска имеет определяющее значение как в развитии ИБС, так и в ее прогрессировании, поэтому предупреждение и лечение последних во многом влияет на отдаленные результаты лечения.

### Литература

1. Агапов А.А., Тарасова Л.В., Ширяев А.А., Акчурин Р.С. Факторы риска коронарного шунтирования при нестабильной стенокардии. Кардиология. 1996; 11: 49-53.
2. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. Издательство “Триада-Х”. Москва, 2000.
3. Грицианский Н.А. Нестабильная стенокардия - острый коронарный синдром. Некоторые новые факты о патогенезе и их значение для лечения. Кардиология. 1996; 11: 4-16.
4. Мазур Н.А. Острый коронарный синдром. Терапевтический архив. 1999; 12: 5-8.
5. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (Формулярная система). Выпуск I. Москва, 2000; 109-123.
6. Braunwald E. Unstable Angina: A Classification. Circulation 1989; 80:410-415.
7. Conti C., Mehta J.L. Acute myocardial ischemia: role of atherosclerosis, thrombosis, platelet activation, coronary vasospasm, and altered arachidonic acid metabolism. Circulation 1987; 75 (suppl. 1) : 1-84-1-95.
8. Davies M.J. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. Circulation 1990; 82 (suppl. 11) : 11-38-11-47.
9. Falk E., Shan P.K., Fuster V. Coronary plaque disruption. Ibid 1995; 92: 657-671.
10. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. Ibid 1995; 25: 2844-2850.
11. Mann J.M., Kaski J.C., Arie S. Plaque constituents in patients with stable and unstable angina: an atherectomy study. Ibid 1995; 25: 901-905.
12. Moreno P.R., Falk E., Palacios I.F. et al. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. Ibid 1995; 90: 775-778.
13. Sharma S.K., Fyte B., Bongu R. et al. Lipid rich plaque with thrombus are common in unstable rest angina: observation from atherectomy tissue analysis. J.Am.Coll.Cardiol. 1995; 25: 768-776.
14. Vander Wal A.C., Becker A.E., Van der Loos C.M., Das P.K. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. Ibid 1995; 89: 36-44.

**Abstract**

*We have analyzed the results of treatment of 1325 patients with unstable angina, all men aged 35 to 75. All patients received a standard of intensive treatment with aspirin, infusion of nitroglycerin and heparin or LMWH and the usage of  $\beta$ -blockers. Arrhythmias required antiarrhythmic treatment including electrical procedures. ST segment elevation or newly emerged LBBB (acute coronary syndrome) required thrombolysis. Treatment yielded good results in 862 patients (65%), satisfactory in 195 (14.5%) and unsatisfactory in 132 (10%). 66 patients (5%) had ineffective conservative treatment, myocardial infarction developed in 70 (5.5%), of which 3 died (2%).*

*34 patients with critical one- or two-vessel disease underwent PTCA and stenting with good short-term result, just one of them developed a non-fatal MI during the procedure. 125 patients underwent autovenous coronary bypass of which the short-term results were as follows: non-fatal MI in 6 (4.5%), post-surgery death in 3 (2.4%). Angina seized in 103 of 116 patients (89%). The best short-term results were observed in patients stabilized by the time of intervention.*

**Keywords:** unstable angina, surgical and drug treatment, hemodynamics.

*Поступила 02/04-2001*

\* \* \*

## ВЛИЯНИЕ ЭМИ КВЧ-ДИАПАЗОНА НА ЧАСТОТАХ МОЛЕКУЛЯРНОГО СПЕКТРА ИЗЛУЧЕНИЯ И ПОГЛОЩЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО КИСЛОРОДА НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Киричук В.Ф. \*, Довгалецкий П.Я. \*\*, Малинова Л.И. \*, Майбородин А.В. \*\*\*, Курчатова Ю.А. \*\*\*, Креницкий А.П. \*\*\*, Тупикин В.Д. \*\*\*

\* Саратовский государственный медицинский университет, кафедра нормальной физиологии человека, \*\* Саратовский НИИ кардиологии, \*\*\* ОАО Центральный научно-исследовательский институт измерительной аппаратуры, г. Саратов

### Резюме

Представлены результаты исследования влияния электромагнитного излучения КВЧ-диапазона на частоте молекулярного спектра излучения и поглощения атмосферного кислорода (129 GHz) на реологические показатели крови больных стабильной стенокардией. Показано, что характер реакции реологических свойств крови больных стабильной стенокардией на указанное воздействие определяется временем облучения, величиной показателя гематокрита, уровнем фибриногена в крови, наличием или отсутствием артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** стенокардия, реология крови, КВЧ-терапия

Кровь представляет собой вязкую неомогенную жидкость с суспензированными в ней форменными элементами, обладающими способностями к агрегации и деформации. Вязкость – это характеристика внутреннего трения, материальное свойство жидкости, мера сопротивления элементов жидкости ламинарному течению [12, 13].

Как показали многочисленные исследования, вязкость плазмы определяется ее электролитным и липидным составом, концентрацией высокомолекулярных белков [5]. Вязкость же цельной крови зависит, в первую очередь, от клеточного состава и структурно-функциональных параметров ее форменных элементов, прежде всего - эритроцитов, ввиду их подавляющего преобладания среди всей клеточной популяции крови.

Повышение вязкости крови при различных клинических формах ИБС убедительно показано в ряде исследований [3, 8]. По некоторым данным, характеристики кровотока (реологические параметры) ассоциированы с риском тромботических осложнений, и модификация их может значительно снижать этот риск [17]. Таким образом, коррекция реологических свойств крови является патогенетическим направлением терапии ишемической болезни сердца и стабильных форм стенокардии, в частности.

В последнее время накоплен большой материал об использовании КВЧ-терапии в клинической практике, в том числе в рамках комплексного лечения стенокардии. Отмечается ее хорошая терапевтическая эффективность у больных с рефрактерностью к медикаментозной терапии нитратами, выражающаяся в прекращении или урежении приступов стенокардии, повышении толерантности к физической нагрузке, улучшении общего самочувствия больных [6].

Значительное количество исследователей отводит кислороду одно из центральных мест в реализации биологического эффекта электромагнитного излучения КВЧ-диапазона (ЭМИ КВЧ-диапазона) [1, 10]. Эта роль опосредо-

вана, в частности, за счет активации процессов перекисного окисления липидов вследствие образования и накопления под воздействием ЭМИ КВЧ-диапазона свободнорадикальных соединений, которое сопровождается увеличением проницаемости биологических мембран [1, 2], провоцированием гидродинамической неустойчивости среды вблизи межфазной поверхности и ускорением диффузии, а также иных механизмов трансмембранного транспорта [11].

Однако, исследований, освещающих влияние ЭМИ КВЧ-диапазона на частоте молекулярного спектра излучения и поглощения атмосферного кислорода (МСИП O<sub>2</sub>) на реологические свойства крови больных стабильной стенокардией, мы в доступной литературе не нашли.

В связи с этим, целью настоящего исследования явилось изучение влияния ЭМИ КВЧ-диапазона на частоте МСИП O<sub>2</sub> (129 GHz) на вязкость цельной крови больных стабильной стенокардией II и III функциональных классов, агрегационную способность эритроцитов и их деформируемость.

### Материал и методы

Проведено обследование 51 больного стабильной стенокардией II и III функциональных классов. Их них 37 – мужчины, средний возраст – 55±6 лет, и 14 – женщины, средний возраст – 63±6 года. Диагноз верифицирован клинически и инструментально (ЭКГ и ЭхоКГ, доплеровское исследование периферических сосудов, селективная коронарография).

Образцы крови больных забирались в стандартных условиях: утром, натощак, из кубитальной вены, экранированным металлической фольгой шприцем, стабилизировались 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 1:9. Подобный метод стабилизации крови был выбран в связи с тем, что, в отличие от гепарина, цитрат натрия существенно не влияет на структурно-функциональные свойства мембран форменных элементов крови [7]. Полученные образцы крови делились на опытные, подвергавшиеся облуче-

нию, и контрольные. В контрольных образцах проводилось определение количества форменных элементов крови, гематокрита, содержания гемоглобина на гемоанализаторе АВХ Micros, а также определялась концентрация фибриногена в плазме гравиметрическим способом [14]. Облучение опытных образцов крови осуществлялось при помощи КВЧ-генератора, впервые разработанного в ОАО ЦНИИИА (г. Саратов) – панорамно-спектрометрического комплекса с квазиоптическим рефлектометром, работающим в частотном диапазоне 118 – 600 GHz [9]. Частота излучения при проведении экспериментов соответствовала частоте молекулярного спектра излучения и поглощения атмосферного кислорода – 129 GHz, плотность потока мощности составила 2 мВт/см<sup>2</sup>. Облучение проводилось в непрерывном режиме в течение 15, 30 и 60 минут.

В опытных и контрольных образцах крови осуществлялось определение кажущейся вязкости цельной крови на ротационном вискозиметре АКР-2. Рассчитывались показатели агрегационной способности эритроцитов и их деформируемость. В связи с тем, что исследуемые образцы крови имели разный гематокрит, а вязкость крови экспоненциально зависит от этой величины [7], полученные результаты были нормализованы по отношению к «стандартному» гематокритному числу (45%). Статистическая обработка осуществлялась при помощи стандартных программ Microsoft Excel 97 и STATISTICA '99 Edition.

### Результаты и обсуждение

С целью выявления закономерностей влияния ЭМИ КВЧ-диапазона на реологические свойства крови больных стабильной стенокардией была изучена зависимость эффекта облучения цельной крови больных стабильной стенокардией II и III функциональных классов от времени облучения (частота 129 GHz, плотность потока мощности 2 мВт/см<sup>2</sup>, в непрерывном режиме).

При облучении образцов крови на частоте МСИП O<sub>2</sub> на протяжении 15 минут была выявлена тенденция к снижению вязкости цельной крови при практически неизменных показателях агрегации и деформируемости эритроцитов (рис. 1). Выраженность этой тенденции при облучении на

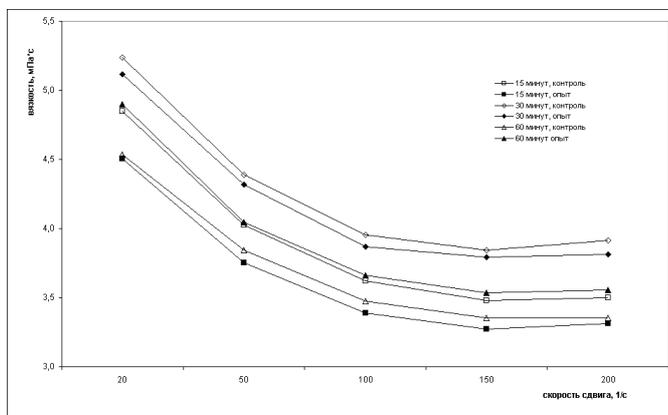


Рис. 1 Изменение вязкости цельной крови больных стабильной стенокардией II и III функционального класса под влиянием ЭМИ КВЧ-диапазона на частоте МСИП O<sub>2</sub> в зависимости от времени облучения.

протяжении 30 минут была менее значительной, изменения функциональных свойств мембран эритроцитов (агрегации и деформируемости) практически не происходило. В то же время, 60-ти минутное облучение сопровождалось повышением вязкости цельной крови, достигающим статистически достоверного уровня как на высоких (200, 150, 100 с<sup>-1</sup> –  $p = 0,008; 0,04; 0,03$ , соответственно), так и на низких (20 с<sup>-1</sup> –  $p = 0,01$ ) скоростях сдвига. При облучении крови в течение 60 минут отмечалась тенденция к повышению агрегационных свойств эритроцитов, сопровождающаяся некоторым снижением их деформируемости.

Таким образом, можно сделать вывод о стадийности процесса взаимодействия ЭМИ КВЧ-диапазона на частоте МСИП O<sub>2</sub> (129 GHz) и цельной крови больных стабильной стенокардией. При облучении на протяжении 15 минут преимущественные изменения отмечались по показателям вязкости цельной крови и практически не изменялись функциональные свойства мембран эритроцитов (агрегация и деформируемость). Целесообразно предположить, что в начале взаимодействия ЭМИ и цельной крови эффект этого взаимодействия реализуется, в основном, на внеклеточной составляющей вязкости цельной крови. Возможно, что они обусловлены конформационными изменениями крупных биомолекул плазмы, в частности фибриногена.

Для установления влияния гематокритного числа на эффект облучения ЭМИ КВЧ-диапазона на частоте МСИП O<sub>2</sub> все исследуемые образцы крови, в зависимости от величины показателя гематокрита в контроле, были разделены на следующие группы: а) с гематокритным числом менее 0,9; б) с гематокритным числом более 0,9, но меньше 1,0; и в) с гематокритным числом больше 1,0.

Установлено, что при облучении на протяжении 15 минут наиболее значимое снижение вязкости цельной крови происходило при исходном гематокрите от 0,9 до 1,0 при всех исследуемых скоростях сдвига (рис. 2), при этом отмечалось статистически достоверное увеличение индекса агрегации ( $p = 0,029$ ) и снижение деформируемости мем-

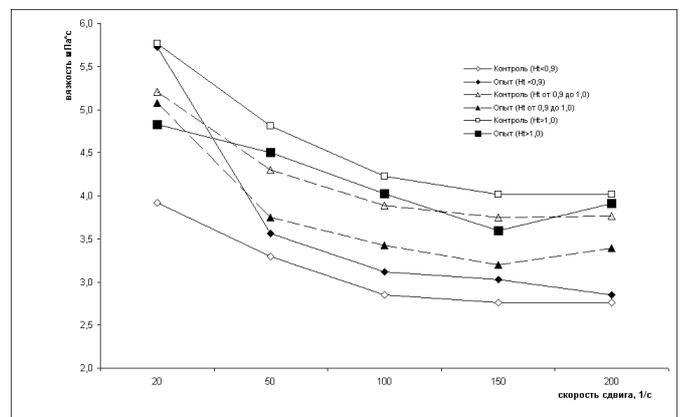


Рис. 2 Изменение вязкости цельной крови больных стабильной стенокардией II и III функциональных классов под воздействием ЭМИ КВЧ-диапазона на частоте МСИП O<sub>2</sub> в зависимости от величины гематокритного числа.

бран эритроцитов ( $p = 0,022$ ). В образцах крови с исходным уровнем гематокрита менее 0,9 при облучении в течение 15 минут отмечалось незначительное увеличение вязкости, не достигающее уровня статистической достоверности, и тенденция к повышению деформируемости и агрегации эритроцитов. Направленность к снижению вязкости отмечается у образцов крови с исходным уровнем гематокрита более 1,0 при всех исследуемых скоростях сдвига, достигающая статистически достоверной значимости на высоких скоростях сдвига ( $200 \text{ с}^{-1}$ ;  $p = 0,022$ ) (рис. 2), сопровождающаяся увеличением жесткости эритроцитов и снижением их способности к агрегации.

В образцах, облучаемых в течение 30 минут, максимальное снижение вязкости цельной крови также происходило в группе с исходными значениями гематокрита 0,9–1,0. Однако, отмечалась тенденция к снижению агрегации и увеличение деформируемости мембран эритроцитов. При исходном уровне гематокрита менее 0,9 изменения вязкости практически не происходило, на фоне незначительного увеличения агрегационной способности и деформируемости эритроцитов. Изменений вязкости крови при исходном уровне гематокрита более 1,0 практически не происходило, отмечалось повышение агрегационной способности эритроцитов и снижение их деформируемости.

При облучении цельной крови на протяжении 60 минут отмечалось повышение вязкости ее, максимально выраженное у образцов с исходным гематокритом от 0,9 до 1,0, достигающее статистически значимого уровня на высоких скоростях сдвига ( $200 \text{ с}^{-1}$ ,  $150 \text{ с}^{-1}$ ;  $p = 0,016$ ;  $0,046$ , соответственно). Подобная тенденция сохранялась и при исходном уровне гематокрита до 0,9. Изменения вязкости у облучаемых образцов крови с исходным уровнем гематокрита больше 1,0 практически не наблюдалось. Во всех группах отмечалась тенденция к снижению деформируемости эритроцитов с повышением их способности к агрегации.

Таким образом, для проявления максимального биологического эффекта облучения ЭМИ КВЧ-диапазона на частоте МСИП  $O_2$  на реологические свойства цельной крови необходимо определенное соотношение форменных элементов крови и плазмы.

Для установления зависимости эффекта облучения ЭМИ КВЧ-диапазона на частоте МСИП  $O_2$  на реологические свойства крови от исходного уровня фибриногемии все исследуемые образцы крови были разделены на образцы с нормальной (1,5–3,5 г/л) и повышенной – от 3,5 до 4,5 г/л и выше 4,5 г/л концентрациями фибриногена в плазме крови.

Установлена максимальная выраженность изменений у группы с исходным уровнем фибриногена от 3,5 до 4,5 г/л – снижение вязкости цельной крови при облучении на протяжении 15 и 30 минут и повышение вязкости цельной крови при облучении в течение 60 минут (рис. 3). При этой концентрации фибриногена функциональные свойства эритроцитов практически не изменялись. При концентрациях фибриногена более 4,5 г/л и нормальных значениях изменения вязкости практически не происходили во всех временных группах (15, 30, 60 минут облучения). Значитель-

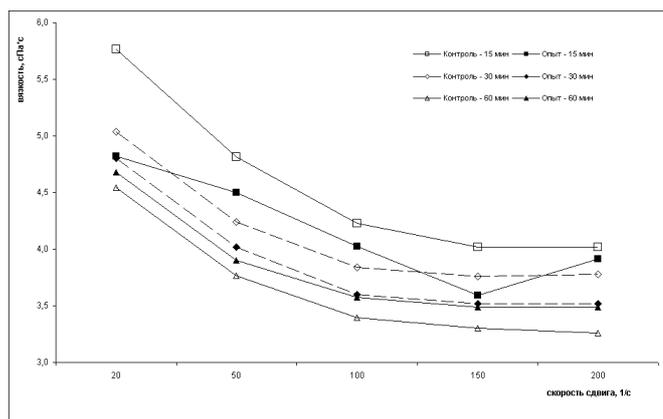


Рис. 3 Изменение вязкости цельной крови больных стабильной стенокардией II и III функциональных классов под воздействием ЭМИ КВЧ-диапазона на частоте МСИП  $O_2$ , при исходной фибриногемии 3,5–4,5 г/л.

ных изменений агрегационной способности эритроцитов и их деформируемости не выявлено.

Наши результаты, возможно, свидетельствуют о влиянии крупномолекулярных соединений крови, в том числе фибриногена, при воздействии ЭМИ КВЧ-диапазона на реологические показатели цельной крови. Можно предположить, что первоначальное изменение вязкости цельной крови происходит именно за счет взаимодействия с крупномолекулярными соединениями, при интактности мембран форменных элементов.

По оценке различий влияния облучения ЭМИ КВЧ-диапазона на частоте МСИП  $O_2$  на показатели гемореологии, в зависимости от особенностей клинической картины у больных стабильной стенокардией, были выделены группы пациентов с нормальным и повышенным артериальным давлением.

При этом обращали на себя внимание исходно более высокие показатели вязкости крови в группе больных ста-

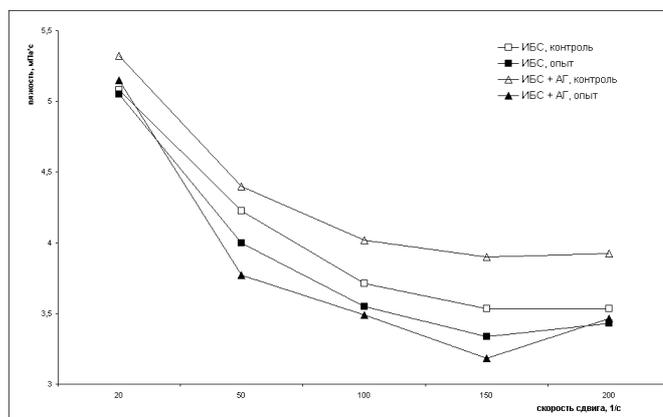


Рис. 4 Изменение вязкости цельной крови под влиянием 15 минутного облучения ЭМИ КВЧ-диапазона на частоте МСИП  $O_2$  у больных стабильной стенокардией с/ без артериальной гипертензии (ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия).

бильной стенокардией с артериальной гипертензией. После облучения крови на протяжении 15 минут как в группе с нормальным, так и в группе с повышенным артериальным давлением, происходило снижение вязкости цельной крови, однако, более значимое уменьшение происходило в группе больных стабильной стенокардией с артериальной гипертензией (рис. 4). Изменения функциональных свойств эритроцитов были сходны в этих группах – увеличение агрегации со снижением деформируемости, более выраженные в группе образцов крови больных с артериальной гипертензией (рис. 3).

При облучении в течение 30 минут у больных стабильной стенокардией с повышенным артериальным давлением также отмечалось снижение вязкости цельной крови, но сопровождающееся статистически достоверным увеличением жесткости мембран эритроцитов ( $p = 0,037$ ), тогда как в группе больных стенокардией с нормальным артериальным давлением изменения вязкости цельной крови и функциональных параметров эритроцитов практически не происходило.

После облучения крови больных в течение 60 минут отмечается повышение ее вязкости, более выраженное в группе больных стабильной стенокардией с нормальным артериальным давлением, достигающее уровня статистической достоверности на высоких скоростях сдвига ( $200 \text{ с}^{-1}$ ,  $p = 0,041$ ). В обеих группах отмечалось повышение агрегационных свойств эритроцитов и снижение их деформируемости.

Полагаем, что изменения показателей реологических свойств крови больных стабильной стенокардией при облучении ЭМИ КВЧ-диапазона на частоте МСИП  $O_2$  могут быть обусловлены несколькими причинами. Так, в ряде работ подчеркивается влияние процессов перекисного окисления липидов на инициацию и течение атеросклеротического процесса [4, 15]. Образующиеся в процессе перекисного окисления липидов гидроперекиси, ненасыщенные альдегиды и малоновый диальдегид обладают выраженной цитотоксичностью, подавляют активность гликолиза, ингибируют глюкозо-6-фосфатазу [4]. Допускается, что окисленные липиды и продукты окислительной деструкции липоперекисей вступают в реакцию с аминокруппами протеинов, образуют прочные межмолекулярные «сшивки», что сопровождается образованием сложных пространственных структур в системе эритроциты – макромолекулы плазмы, особенно у больных с наличием артериальной гипертензии [16]. Последнее может быть фактором, обуславливающим изменение вязкостных свойств и способности эритроцитов к агрегации как результат реакции крови на воздействие ЭМИ КВЧ-диапазона на частотах МСИП  $O_2$ .

### Литература

1. Андреев В.Е., Бецкий О.В., Ильина С.А. и др. Ускорение перекисного окисления липидов в липосомах под действием миллиметрового излучения // Сб. «Эффекты нетеплового воздействия миллиметрового излучения на биологические объекты», М.: ИРЭ АН СССР, 1981
2. Бецкий О.В., Казаринов К.Д., Путвинский А.В. и др. Конвективный перенос растворенных в воде веществ как возмож-

Таким образом, вероятные изменения в структурно-функциональных отношениях форменных элементов и плазмы крови у больных стабильной стенокардией с артериальной гипертензией существенно влияют на изменение реологических свойств крови под воздействием облучения ЭМИ КВЧ-диапазона на частоте МСИП  $O_2$ .

### Выводы

1. При облучении образцов цельной крови больных стабильной стенокардией II и III функциональных классов в условиях *in vitro* ЭМИ КВЧ-диапазона на частоте МСИП  $O_2$  (129 GHz), выявлена зависимость изменений вязкости цельной крови от времени облучения, отражающая стадийность процесса взаимодействия ЭМИ КВЧ-диапазона и цельной крови.
2. При исследовании зависимости изменения вязкости цельной крови под влиянием ЭМИ КВЧ-диапазона на частоте МСИП  $O_2$  (129 GHz) от величины показателя гематокрита, выявлена максимальная выраженность изменений вязкости цельной крови при исходном уровне гематокрита облучаемого образца от 0,9 до 1,0.
3. При исследовании зависимости изменения вязкости цельной крови под влиянием ЭМИ КВЧ-диапазона на частоте МСИП  $O_2$  (129 GHz) от концентрации фибриногена в плазме, выявлена максимальная выраженность изменений вязкости цельной крови при исходном уровне фибриногемии облучаемого образца от 3,5 до 4,5 г/л.
4. При исследовании зависимости изменения вязкости цельной крови под влиянием ЭМИ КВЧ-диапазона на частоте МСИП  $O_2$  (129 GHz) от особенности клинической картины заболевания выявлена максимальная выраженность изменений вязкости у образцов крови больных стабильной стенокардией II и III функционального класса с артериальной гипертензией.
5. Наибольшее нормализующее влияние на повышенную вязкость крови у больных стабильной стенокардией с наличием артериальной гипертензии при гематокритном числе от 0,9 до 1,0 и концентрации фибриногена в крови в пределах 3,5 – 4,5 г/л оказывало 15-ти минутное облучение ЭМИ КВЧ-диапазона на частоте МСИП  $O_2$ .
6. ЭМИ КВЧ-диапазона на частоте МСИП  $O_2$  в течение 60 минут оказывало неблагоприятное влияние на реологические свойства крови у больных стабильной стенокардией с нормальным артериальным давлением при исходном показателе гематокрита 0,9 – 1,0 и уровне фибриногена в крови от 3,5 до 4,5 г/л: повышалась вязкость крови, возрастала агрегационная способность эритроцитов.

ный механизм ускорения мембранных процессов под действием миллиметрового излучения // Сб. «Эффекты нетеплового воздействия миллиметрового излучения на биологические объекты», М.: ИРЭ АН СССР, 1983

3. Борисюк М.В., Зинчук В.В. Методы исследования и клиническое значение деформируемости эритроцитов // Здравоохранение Белоруссии, 1989, № 7, С. 18 – 21.

4. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Медицина, 1972, 212с.
5. Галенок В.А. Гостинская Е.В., Диккер В.Е. Гемореология при нарушениях углеводного обмена. Новосибирск: Наука, 1987, 262с.
6. Киричук В.Ф., Паршина С.С., Головачева Т.В. ЭМИ ММД в лечении стенокардии: отдаленные результаты // Мат. XI Рос. симп. с межд. уч. «Миллиметровые волны в медицине и биологии», М., 1997, С. 20 – 22.
7. Кручинский Н.Г., Тепляков А.И., Гапанович В.Н. и др. Экспресс-оценка реологических свойств крови и методы коррекции их нарушений у пациентов с атеросклерозом // Метод. реком, Могилев, 2000, 11с.
8. Люсов В.А., Савенков М.П. Современные проблемы нарушений реологических свойств крови у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология, 1988, № 5, С. 5–9.
9. Майбородин А.В., Креницкий А.П., Тупикин В.Д., Киричук В.Ф., и др. Комплекс для исследования тонких структур молекулярных спектров физических и биологических сред // Матер. VII Междунар. конф. «Радиолокация - навигация - связь» Воронеж, 2001, С. 21 – 38.
10. Маринов Б.С., Чайлахян Л.М. Регуляция активности супероксиддисмутазы сверхвысокочастотным излучением. Механизм действия СВЧ // ДАН РФ, 1997, Т. 356, №6, С.268–271.
11. Полников И.Г., Казаринов К.Д., Шаров В.С. и др. Гидродинамическая неустойчивость на межфазной границе при поглощении ММ-излучения низкой интенсивности // Сб. «Эффекты негеплового воздействия миллиметрового излучения на биологические объекты», М.: ИРЭ АН СССР, 1985
12. Ройтман Е.В., Фирсов Н.Н., Дементьева М.Г. и др. Термины, понятия и подходы к исследованиям реологии крови в клинике // Тромбоз, гемостаз и реология, 2000, №3, С.5–12.
13. Сивухин Д.В. Общий курс физики. М.: Наука, 1979. – Т. «Механика». – 520с.
14. Рутберг Р.А. Простой и быстрый метод одновременного определения скорости рекальцификации и фибрина крови // Лаб. дело, 1961, № 5, С. 6 – 7.
15. Jilal I., Devaraj S. The role of the oxidized low density lipoprotein in atherogenesis // J. Nutr., 1996, Vol. 142, P. 1053–1057.
16. London M. The role of blood rheology in regulation blood pressure // Clin. Hemorheol. Microcirc., 1997. – N. 17. – P. 93 – 105.
17. Lowe G.D. Rheological influence on thrombosis // Baillieres Best Pract. Res. Clin. Haematol., 1999. – Vol. 12. – P. 384-435.

#### **Abstract**

*The results of studying main features of influence of electromagnetic radiation of atmosphere oxygen molecular spectra of irradiation and absorption frequencies on whole blood rheology of patients with stable angina pectoris were present.*

*The changes of rheological properties of whole blood samples of the patients with stable angina pectoris irradiated with electromagnetic radiation of atmosphere oxygen molecular spectra of irradiation and absorption frequencies depend on the time of treating, initial haematocrit level, fibrinogen concentration and arterial blood pressure.*

**Keywords:** angina pectoris, blood rheology, KWC-radiation.

*Поступила 03/06-2001*

\* \* \*

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ МАГНИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Шилов А.М., Святлов И.С., Кравченко В.В., Мельник М.В., Санодзе И.Д.

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Московский институт тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова

### Резюме

В данной работе изучалась возможность применения сернокислой магнезии для профилактики нарушений ритма сердца у больных острым инфарктом миокарда, возникающих при развитии синдромов реперфузии и удлинения QT- интервала в остром периоде инфаркта миокарда. Было обследовано 110 больных в первые 6 часов развития ОИМ; из них 50 пациентов с удлиненным QT- интервалом и 60 - с различными режимами тромболитической терапии. У 40 больных тромболитическая терапия проводилась одновременно с введением сернокислой магнезии по описанной ниже методике. Больным ОИМ с удлиненным QT- интервалом производилось внутривенное капельное введение 20 мл 25% раствора сернокислой магнезии в 10 мл 5% раствора глюкозы в течение 30 минут с последующим суточным внутривенным введением сернокислой магнезии из расчета 0,5-0,6 г в час. Всем больным проводилось определение концентраций магния и кальция в плазме и эритроцитах методом атомно-абсорбционного анализа, суточное мониторирование ЭКГ, запись ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях с оценкой длительности и дисперсии QT интервала. Было установлено, что у больных ОИМ в первые 6 часов его развития имеет место потеря как сывороточного, так и внутриклеточного магния, что приводит к удлинению QT интервала и развитию дисперсии QT интервала. Введение сернокислой магнезии способствовало нормализации длительности QT интервала к концу вторых суток лечения больных ОИМ и значительному уменьшению дисперсии QT интервала. Также было установлено, что проведение тромболитической терапии одновременно с введением сернокислой магнезии способствует снижению частоты развития синдрома реперфузии у больных ОИМ.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, удлинение QT интервала, дисперсия QT интервала, синдром реперфузии, тромболитическая терапия, гипомагниемия.

Современный мировой клинический опыт лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ) свидетельствует о том, что среди больных, умерших в первый час от начала его развития, в 60% случаев причиной летального исхода являются аритмии. При изучении генеза аритмий, как основного фактора летальности при остром инфаркте миокарда, актуальными являются две основные проблемы: синдром удлинения QT интервала и синдром реперфузии (или синдром восстановленного кровотока).

Для синдрома удлинения QT интервала характерны пароксизмы желудочковой тахикардии с частотой сокращения от 200 до 250 в минуту, имеющие специфическую конфигурацию при регистрации стандартной ЭКГ в виде синусоидального изменения амплитуды и направления основного вектора комплекса QRS относительно базовой изолинии ЭКГ, получившее название «torsade de pointes» («пируэт»). Пароксизмы желудочковой тахикардии нередко заканчиваются фибрилляцией желудочков, являющейся причиной внезапной смерти [2, 4, 8].

Важное место в генезе фатальных аритмий занимает дисперсия QT интервала (DQT), отражающая электрическую гетерогенность желудочковой реполяризации. DQT- это разница между максимальным и минимальным значением QT интервала, измеренного в 12 стандартных отведениях ЭКГ:  $DQT = QT_{max} - QT_{min}$  [5, 6, 10].

На основании показателей дисперсии QT интервала ряд авторов предлагают выделять группу пациентов с высокой степенью риска развития фибрилляции желудочков и вне-

запной смерти в остром периоде инфаркта миокарда [7, 9].

Для синдрома реперфузии характерны сложные, нередко фатальные нарушения ритма, распространение зоны ИМ в виде контрактурного некроза сердечной мышцы и нарастание признаков сердечной недостаточности в результате постишемического неуправляемого входа кальция в кардиомиоцит на фоне внутриклеточного дефицита магния.

Известно также, что нарушения электролитного баланса, в частности, дефицит магния, сочетающийся с дефицитом калия, как в сыворотке крови, так и внутри клетки, лежат в основе развития указанных синдромов.

Различные многоцентровые исследования документируют, что дефицит магния имеет место у 40% больных, находящихся в условиях общетерапевтических отделений, у 70% больных, находящихся на излечении в отделениях реанимации или блоков интенсивной терапии и у 90% больных в острой фазе инфаркта миокарда. Клиническая картина дефицита магния обусловлена сочетанием ее с гипокалиемией и относительной гиперкальциемией и сопровождается мышечным тремором, судорогами, депрессией, психозами, нистагмом, дисфагией, аритмиями и удлинением QT интервала на ЭКГ [1, 11].

Целью данного исследования явилось изучение влияния концентраций магния и кальция в сыворотке и внутри клетки на развитие синдрома удлиненного QT интервала, синдрома реперфузии в остром периоде инфаркта миокарда и возможности их коррекции препаратами магния (раствором сернокислой магнезии).

## Материал и методы

Обследовано 110 больных ОИМ (время поступления в стационар - до 6 часов от начала болевого приступа); из них 50 больных с удлинённым QT интервалом (28 мужчин, 22 женщины, средний возраст -  $56,3 \pm 6,3$  года) и 60 больных (все мужчины, средний возраст -  $53,4 \pm 5,3$  года) с различными режимами тромболизиса с помощью урокиназы (пурацин, Италия); у 40 больных тромболизис урокиназой проводился одновременно с введением сернокислой магнезии по описанной ниже методике. Было изучено также 100 историй болезней больных, умерших в остром периоде инфаркта миокарда, у которых не было признаков сердечной недостаточности или кардиогенного шока (внезапная смерть).

Всем больным проводилось определение концентраций магния и кальция в плазме и эритроцитах методом атомно-абсорбционного анализа, суточное мониторирование ЭКГ, запись ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях с оценкой длительности и дисперсии QT интервала.

QT интервал является производной величиной от частоты сердечных сокращений и пола пациентов. Нормативный показатель Q-T интервала определялся формулой, предложенной Базеттом [3]:

$QT \cdot c = K \cdot \sqrt{R-R}$ , где: R-R - время между соседними зубцами R на ЭКГ в сек,  $K = 0,37$  для мужчин,  $K = 0,40$  для женщин.

Для идентификации длительности QT интервала производилась запись внутрисердечной ЭКГ синхронно с записью ЭКГ в отведениях V1 и V2.

Исследования проводились дважды: до начала лечения и после внутривенного капельного введения 20 мл 25% раствора сернокислой магнезии в 100 мл 5% раствора глюкозы с добавлением 4 ЕД инсулина в течение 30 мин. В дальнейшем проводилось суточное внутривенное введение сернокислой магнезии из расчета 0,5-0,6 г магнезии в час, с динамической оценкой длительности QT интервала.

## Результаты и обсуждение

При изучении 100 историй болезни умерших больных в 92 случаях было выявлено достоверное удлинение QT интервала. Экстрасистолия имела место в 68 случаях, желудочковая тахикардия - в 32 случаях, в 17 случаях зарегистрирована фибрилляция желудочков.

В результате проведенных исследований по содержанию  $Mg^{2+}$  и  $Ca^{2+}$  в эритроцитах и сыворотке крови у больных ОИМ (табл. 1), нами было установлено, что в 100% наблюдений у больных ОИМ, по сравнению с нормативными показателями, имела место гипомagneзиемия: так, в сыворотке уровень  $Mg^{2+}$  составил в среднем  $0,455 \pm 0,023$  ммоль/л, что составило 55,5% от нормы ( $0,82$  ммоль/л) при  $p < 0,001$ . Аналогичное снижение  $Mg^{2+}$  имело место и в эритроцитах в группе исследуемых больных ОИМ:  $1,72 \pm 0,035$  ммоль/л, т.е. составило 74,8% от нормы ( $2,3$  ммоль/л) при  $p < 0,001$ . В то же время, в эритроцитах имеет место увеличение концентрации  $Ca^{2+}$ : в среднем  $1,81 \pm 0,041$  ммоль/л, что превышало норму на 39,2% ( $1,3$  ммоль/л). После введения раствора сернокислой магнезии отмечено достоверное увеличение уровней  $Mg^{2+}$  в сыворотке и эритроцитах. В сыворотке уровень  $Mg^{2+}$  в группе больных ОИМ после лечения

Таблица 1

Динамика концентрации  $Ca^{2+}$  и  $Mg^{2+}$  в сыворотке и эритроцитах у больных ОИМ до и после в/в введения сернокислой магнезии в сравнении с нормативными показателями

Показатели	Норма	ОИМ			
		До лечения	После лечения	p	
Ca, ммоль/л	с	$2,43 \pm 0,091$	$1,01 \pm 0,032$	$1,143 \pm 0,045$	$< 0,05$
	э	$1,3 \pm 0,043$	$1,81 \pm 0,041$	$1,95 \pm 0,052$	$> 0,05$
Mg, ммоль/л	с	$0,82 \pm 0,09$	$0,455 \pm 0,023$	$0,876 \pm 0,02$	$< 0,001$
	э	$2,31 \pm 0,083$	$1,72 \pm 0,035$	$2,25 \pm 0,053$	$< 0,001$

Примечание: с - сыворотка, э - эритроциты

увеличился до  $0,876 \pm 0,027$  ммоль/л (т.е., увеличился практически в 2 раза,  $p < 0,001$ ). Увеличение концентрации  $Mg^{2+}$  в сыворотке после проведенного лечения повлекло за собой увеличение уровня  $Mg^{2+}$  в эритроцитах до  $2,25 \pm 0,053$  ммоль/л (т.е., возрос на 30,8%,  $p < 0,001$ ). С учетом механизма единообразия действия, можно с высокой достоверностью предположить аналогичную динамику изменений концентрации  $Mg^{2+}$  и  $Ca^{2+}$  в сердечной мышце у больных ОИМ. Таким образом, у больных ОИМ в первые часы развития имеет место выраженная сывороточная гипомagneзиемия и снижение вне- и внутриклеточной концентрации  $Mg^{2+}$ , сопровождающаяся сывороточным и внеклеточным снижением концентрации кальция и увеличением внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$ .

При анализе динамики параметров ЭКГ (длительности и дисперсии QT интервала) нами было установлено (табл. 2), что в группе больных ОИМ в момент поступления отмечается значительное увеличение QT интервала по сравнению с расчетной величиной:  $QT = 0,43 \pm 0,06$ , ( $QTc = 0,32 \pm 0,04$  сек) Отмечается тесная отрицательная корреляционная связь между величиной  $Mg^{2+}$  в сыворотке и длительностью QT интервала:  $r Mg\ c - QT = -0,81$  при  $p \leq 0,001$ . Аналогичная отрицательная корреляционная связь имеет место между концентрацией  $Mg^{2+}$  в эритроцитах и величиной QT интервала:  $r Mg\ э - QT = -0,78$  ( $p < 0,001$ ). Т.е., чем меньше экстрацеллюлярного  $Mg^{2+}$ , а, следовательно, и

Таблица 2

Динамика длительности QT интервала и дисперсии QT интервала, концентрации  $Mg^{2+}$  в эритроцитах и сыворотке в контрольной группе и у больных ОИМ до и после лечения сернокислой магнезией

	Контроль	ОИМ		
		До лечения	После лечения	
QT·с сек.	$0,33 \pm 0,035$	$0,32 \pm 0,04$	$0,34 \pm 0,06$	
QT сек.	$0,345 \pm 0,041$	$0,43 \pm 0,06^{***}$	$0,365 \pm 0,057^{***}$	
ΔQT сек.	$0,0158 \pm 0,0017$	$0,094 \pm 0,008^{***}$	$0,24 \pm 0,009^{***}$	
Mg, ммоль/л	с	$0,82 \pm 0,09$	$0,455 \pm 0,023^{***}$	$0,876 \pm 0,027^{***}$
	э	$2,3 \pm 0,083$	$1,72 \pm 0,035^{**}$	$2,25 \pm 0,053^{**}$

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

внутриклеточного, тем больше длительность QT интервала. После внутривенного введения сернокислой магнeзии зарегистрировано значительное уменьшение QT интервала в исследуемой группе по сравнению с исходной величиной: до лечения QT=0,43±0,06 сек, после лечения QT=0,365±0,057 сек (p<0,001), при QT•с=0,34±0,06 сек.

Последующий анализ ЭКГ в течение 2-х суток лечения ОИМ внутривенным введением сернокислой магнeзии из расчета 0,5-0,6 г/час указывает на дальнейшее уменьшение длительности QT интервала до нормативных показателей: QT = 0,351±0,08 сек (QTс = 0,344±0,11 сек), при p<0,05. Таким образом, удлинение QT интервала у больных ОИМ обусловлено снижением внеклеточного и внутриклеточного уровня Mg<sup>2+</sup>, и повышение уровня Mg<sup>2+</sup> в сыворотке и внутри клетки ведет к укорочению QT интервала.

В исследуемой группе больных ОИМ до лечения дисперсия QT интервала составила 0,094 ± 0,008 сек и превышала контрольную величину (0,0158±0,0017 сек) на 494,4% (p<0,001). При сопоставлении DQT интервала с уровнями магния в сыворотке крови и эритроцитах получена высокая отрицательная корреляционная связь: r Mg э - DQT = - 0,84, r Mg с - DQT = -0,86 при p<0,001. После инфузии раствора сернокислой магнeзии отмечено значительное уменьшение дисперсии QT интервала до 0,024±0,009 сек, т.е. на 74,5% (p<0,001). Анализ дисперсии QT интервала в последующие два дня развития ОИМ на фоне лечения сернокислой магнeзией указывает на дальнейшее ее уменьшение: до 0,018±0,007 сек (p<0,001), при этом достигнутая величина дисперсии QT интервала статистически не отличается от аналогичной величины у здоровых пациентов, вошедших в контрольную группу (0,0158±0,0017 сек, при p<0,05).

При обследовании 50 больных ОИМ с удлиненным QT интервалом в первые сутки заболевания (табл. 3) в 56 % наблюдений (28 пациентов) исходно были нарушения ритма сердечной деятельности в виде политопных экстрасистол и пробежек возвратной желудочковой тахикардии. Как видно из данных, представленных в таблице, у всех больных имела место более выраженная степень дефицита маг-

ния и более высокие значения длительности QT интервала и его дисперсии. После введения сернокислой магнeзии отмечено снижение частоты случаев нарушений ритма сердечной деятельности среди больных ОИМ до 24% (12 наблюдений), т.е. практически вдвое. Подобное уменьшение случаев нарушений ритма сердечной деятельности свидетельствует об антиаритмическом эффекте внутривенного введения сернокислой магнeзии. При корреляционном анализе получена высокая отрицательная корреляционная связь между частотой нарушения ритма сердечной деятельности и интрацеллюлярной и внеклеточной концентрацией Mg<sup>2+</sup>: r =0,87 и r = 0,91, соответственно, при p<0,001.

Аналогичные результаты получены при изучении возможности профилактики синдрома реперфузии в программе лечения ОИМ тромболитиками (урокиназа) с одновременным введением сернокислой магнeзии по вышеуказанной методике. Так, в контрольной группе (20 пациентов) проведение тромболитика без введения магнeзии нарушения ритма сердечной деятельности, как проявление реперфузии, имели место в 35% наблюдений, в группе больных, у которых тромболитик проводился с одновременным введением магнeзии, после тромболитика только в 15% наблюдений имели место нарушения ритма, потребовавшие введения лидокаина. При сопоставлении изучаемых групп по частоте развития синдрома реперфузии отмечено шестикратное снижение частоты развития указанного синдрома при проведении тромболитика с одновременным введением сернокислой магнeзии по сравнению с контрольной группой. В исследуемой группе частота развития синдрома реперфузии составила 5%; в контрольной группе – 31,25%.

Магний - природный и физиологический антагонист кальция, в количественном отношении является вторым внутриклеточным и четвертым катионом целостного организма. Распределение магния в организме следующее: 60% находится в костной ткани, 20% - в сердечно-сосудистой системе и 20% - в головном мозге. Тот факт, что 1/5 всего магния, содержащегося в организме человека, сосредоточено в сердечно-сосудистой системе, свидетельствует о чрезвычайной значимости этого катиона для сердечной деятельности. Ведущая роль магния подтверждается его кофакторным участием в работе более, чем 300 ферментных реакций, обеспечивающих энергетические и другие потребности клетки [11].

Наши исследования свидетельствуют о том, что дефицит как сывороточного, так и внутриклеточного магния лежит в основе удлинения QT интервала у больных острым инфарктом миокарда. Внутривенное введение сернокислой магнeзии является эффективным терапевтическим средством в нормализации QT интервала у больных острым инфарктом миокарда и профилактике развития аритмий. Необходимо отметить также возможность профилактики синдрома реперфузии внутривенным введением сернокислой магнeзии в программе лечения острого инфаркта миокарда тромболитиками.

### Выводы

1. У больных ОИМ практически в 100% случаев имеет место внутриклеточный и сывороточный дефицит маг-

**Таблица 3**

Длительность, дисперсия QT интервала, концентрация Mg<sup>2+</sup> в сыворотке и эритроцитах в зависимости от наличия нарушения ритма сердечной деятельности у больных ОИМ

Показатели	Без нарушений ритма	Экстрасистолия	p
Количество пациентов	22 (44%)	28 (56%)	
QT•с, сек	0,31 ±0,05	0,334±0,06	<0,01
QT, сек	0,394±0,009	0,445±0,07	<0,01
DQT, сек	0,078±0,007	0,11 ±0,008	<0,001
Mg <sup>2+</sup> в эритроцитах (ммоль/л)	1,73 ±0,04	1,706±0,09	>0,05
Mg <sup>2+</sup> в сыворотке (ммоль/л)	0,461 ±0,03	0,451 ±0,03	>0,05

- ния, выражающийся удлинением QT интервала на ЭКГ.
2. Дисперсия QT интервала является чувствительным предиктором фатальных аритмий.
  3. У 1/3 больных ОИМ на фоне тромболитической терапии имеет место развитие синдрома реперфузии: нарушения ритма сердечной деятельности, распространение

зоны поражения миокарда, нарастание сердечной недостаточности.

4. Внутривенное введение сернокислой магнезии из расчета 0,5-0,6 г в час в течение первых суток развития ОИМ является эффективным методом профилактики синдромов удлинения QT интервала и реперфузии.

### Литература

1. Верткин А.Л., Городецкий В.В. Применение магния в кардиологии. Кардиология 1997;11: 96-9.
2. Дошицин В.Л., Сигал Е.С., Седов В.В. Удлинение интервала QT ЭКГ: классификация, клиническое значение. Кардиология 1981; 10: 22-8.
3. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. Heart 1920; 7: 353-67.
4. Elming H, Holm E, Jun L 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; 19: 1391-400.
5. Higham PD, Hilton CJ, Aitcheson JD, Furniss SS, Bourke JP, Campbell R. Does QT dispersion reflect dispersion of ventricular recovery? Circulation 1992; 86 (Suppl.I):392.
6. Higham PD, Furniss SS, Campbell RWF. QT dispersion and components of the QT interval in ischaemia and infarction. Br.Heart J. 1995;73:32-6.
7. Perkiomaki JS, Koistinen JM, Yli-mayry S, Huikuri HV. Dispersion of the QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after previous myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol. 1995; 26: 174-9.
8. Schwartz PJ, Wolf S. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. Circulation, 1978;57:1074-7.
9. Sporton SC, Taggart P, Sutton PM, Walker JM, Hardman SM. Acute ischaemia: a dynamic influence on QT dispersion. Lancet 1997; 349: 306-9.
10. Statters DB, Malik M, Ward D, Camm AJ. QT dispersion: problems of methodology and clinical significance. J. Cardiovasc. Electrophysiol., 1994; 5: 672-85.
11. Theophanides G., Anastassopoulou J (ed). Magnesium: current status and new developments. Kluwer Academic Publishers, 1997.

### Abstract

*We have investigated the room for magnesium sulfate in preventing arrhythmias in patients with acute myocardial infarction occurring with reperfusion and QT prolongation. We have studied 110 patients in the first 6 hours of AMI, including 50 with QT prolongation and 60 with various regimens of thrombolysis with urokinase. 40 patients received thrombolysis along with magnesium infusion (scheme see infra). Patients with AMI and prolonged QT were infused 20 mL 25% magnesium sulfate in 10 mL 5% glucose for 30 minutes with subsequent intravenous magnesium sulfate 0.5-0.6 g per hour. In all patients plasma and RBC Mg and Ca concentrations were assessed with atomic absorption assay, daily ECG monitoring and 12-lead standard ECG with the analysis of QT duration and dispersion. We have found that patients with AMI in the first 6 hours exhibit a depletion of both serum and intracellular Mg with leads to QT prolongation and dispersion. Magnesium sulfate given intravenously helped reverse QT prolongation by the end of the 2<sup>nd</sup> day and decrease dispersion significantly. We have also found magnesium sulfate with thrombolysis to decrease the incidence of reperfusion syndrome.*

**Keywords:** myocardial infarction, prolonged QT, QT dispersion, reperfusion syndrome, thrombolysis, hypomagnesemia.

Поступила 22/11-2001

\* \* \*

## ВЫЯВЛЕНИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ИНСУЛИНЕЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПО ДАННЫМ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АД

Селиванова Г.Б., Борисенко А.П.

Кафедра кардиологии ФУВ РГМУ, Москва

### Резюме

*Проведено исследование по выявлению закономерностей суточного профиля АД у больных артериальной гипертензией с инсулинезависимым сахарным диабетом по сравнению с больными гипертонической болезнью по данным суточного мониторирования АД. Установлено, что у больных гипертонической болезнью и артериальной гипертензией с инсулинезависимым сахарным диабетом наблюдалось увеличение всех показателей суточного профиля АД, за исключением вариабельности при мягкой форме и величины утреннего повышения АД как при мягкой, так и при умеренной формах. Показаны различия в значениях показателей профиля АД у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, инсулинезависимый сахарный диабет, мониторинг АД.

Сахарный диабет (СД) является одной из серьезных медико-социальных проблем здравоохранения практически во всех странах мира. Распространенность СД в промышленно-развитых странах составляет 5-6% и имеет тенденцию к увеличению. Это происходит, в основном, за счет прироста численности больных, страдающих инсулинезависимым СД (ИНЗСД) [2].

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) у больных СД высокая и достигает 50%, при этом риск развития сердечно-сосудистых осложнений в 4 раза выше, чем у лиц, не страдающих АГ [10,11,14,15]. Однако, до 57% больных не знают о наличии у них этой патологии, что во многом обусловлено частым отсутствием характерных жалоб и значительной вариабельностью уровня артериального давления в течение суток. В большинстве случаев однократное измерение артериального давления в кабинете врача не отражает его действительный уровень из-за реакции пациента на само исследование. Поэтому только повторные измерения артериального давления в течение дня и ночи способствуют оптимальному прогнозированию течения болезни [4,5,9].

Перспективным методом диагностики артериальной гипертензии и адекватной оценки гипотензивного эффекта лекарственных препаратов является суточное мониторирование артериального давления (СМАД), которое позволит выявить суточные колебания АД и другие важные показатели, учет которых позволил бы назначить своевременное лечение и предупредить развитие ряда сердечно-сосудистых осложнений [3,6,8,13].

В настоящее время предложены различные методы анализа данных мониторирования АД [4,5,12]. Анализируются максимальное, минимальное систолическое и диастолическое АД днем и ночью, а также средние значения, медианы и моды измерений АД, полученные в течение выделенных временных интервалов. Большинство исследователей используют в качестве средних величин среднеарифметические значения АД [12]. Р. Meredith и соавт.

продемонстрировали, что степень органических изменений при артериальной гипертонии имеет положительную корреляционную связь с вариабельностью АД, независимо от средних величин. Таким образом, имеются основания для гипотезы о том, что неблагоприятное влияние на состояние органов-мишеней оказывает не только повышенное АД, но и АД, характеризующееся высокой вариабельностью [5]. Результаты ряда исследований показали, что не только абсолютные значения АД, но и длительность его повышения в течение суток являются важными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений. Нагрузка давлением оценивается по «индексу времени» гипертензии. Большое клиническое значение имеют и такие характеристики суточного профиля АД, как величина и скорость утреннего повышения АД. Именно с утренним пиком АД связано большинство сердечно-сосудистых катастроф.

По данным суточного мониторирования показано, что колебания АД имеют двухфазный ритм, который характеризуется ночным снижением на 10-22% по сравнению с дневными показателями - «суточный индекс» (СИ). Выделяют следующие группы больных, в зависимости от величины СИ: «dipper» - пациенты с нормальным снижением АД в ночные часы; «non-dipper» - пациенты с недостаточным ночным падением АД; «over-dipper» - пациенты с чрезмерным падением АД ночью; «night-peaker» - пациенты с ночной гипертензией.

Таким образом, можно сделать заключение, что в настоящее время большинством авторов сделаны попытки создания единого протокола анализа результатов суточного мониторирования АД и установление его значений при артериальной гипертензии [4,5,6,7,12,13].

Однако, при анализе литературы мы не встретили сообщений о динамике вышеуказанных показателей СМАД в зависимости от степени тяжести АГ. На наш взгляд, диагностическое значение имеет и такой показатель, как время утреннего повышения АД. Нет сообщений о том, все ли показатели и каким образом изменяются в зависи-

мости от тяжести АГ. Имеются лишь единичные сообщения о характере суточного профиля АД у больных АГ с ИНЗСД и они касаются лишь изменений со стороны суточного индекса. Отсутствует информация об отличиях со стороны суточного профиля АД у больных эссенциальной АГ и АГ с ИНЗСД [1,5].

Широкий круг указанных вопросов потребовал проведения более детального анализа суточного профиля АД у обследованных больных с целью выявления закономерностей его динамики в зависимости от степени тяжести АГ, а также отличия эссенциальной АГ и АГ у больных ИНЗСД.

Целью исследования явилось выявление закономерностей суточного профиля артериального давления у больных артериальной гипертензией с инсулиннезависимым сахарным диабетом по данным суточного мониторирования АД.

### Материалы и методы

В настоящее исследование включено 106 больных. Из них 80 больных АГ с ИНЗСД и 26 больных ГБ II стадии (по классификации ВОЗ, 1962 год). Все больные АГ с ИНЗСД поступили в эндокринологическое отделение КБ УД Президента РФ и курировались эндокринологом совместно с кардиологом. Больные с прекомой, гипо- и гипергликемической комой в обследование не включались.

В соответствии с целями и задачами исследования больные были разделены на 2 группы:

Первую (контрольную) группу составили 26 больных ГБ II стадии. Вторую группу - 80 больных АГ с ИНЗСД.

Внутри каждой группы были выделены подгруппы больных с мягкой и умеренной АГ, в зависимости от уровня АД по классификации ВОЗ-МОГ, 1999 год. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Как видно из данных таблицы, первую группу составили 26 больных ГБ II стадии; мужчин было 16 (61,6%), женщин - 10 (38,4%), средний возраст - 52,3±1,4 года. Длительность ГБ составила 12,5±1,6 года. В процессе обследования в стационаре исключен симптоматический характер АГ. При этом у всех больных была нормальной толерантность к глюкозе по результатам стандартного перорального глюкозотолерантного теста и неотягощенный анамнез по СД. Кризы в анамнезе были у 3-х больных. Из ранее принимавшихся препара-

тов отмечали адельфан, атенолол, капотен, энап, коринфар. При этом постоянный прием гипотензивных препаратов и самостоятельный контроль уровня АД осуществляли 13 больных (50%). Из сопутствующих заболеваний в анамнезе были: ИБС, стенокардия II ФК у 3-х человек, у 1-го в анамнезе - инфаркт миокарда, у 1-го - язвенная болезнь ДПК, у 1-го - желчно-каменная болезнь, хронический холецистит в фазе ремиссии - у 2-х.

Среди больных АГ с ИНЗСД женщин было 52 (65%), мужчин - 28 (35%) в возрасте от 43 до 69 лет (средний возраст - 58,0±1,7 лет). Длительность заболевания сахарным диабетом составила от 6 до 18 лет (в среднем - 14,3±1,1 года). Длительность повышения АД - 14,0±1,2 года. Причем, у 46 больных (57,5%) повышение АД предшествовало развитию СД, т.е. имела место эссенциальная гипертензия, подтвержденная данными медицинской документации; у 32 больных (40%) АГ развилась на фоне СД. У 2-х пациентов (2,5%) развитие АГ по времени совпало с появлением симптомов СД. Указания на кризы в анамнезе были у 10-ти больных. Из ранее принимаемых препаратов отмечали адельфан, капотен, коринфар, энап, причем постоянный прием гипотензивных препаратов и систематический контроль АД самостоятельно осуществляли 30% больных.

Уровень гликемии при поступлении колебался от 12,4 до 18,2 ммоль/л (в среднем - 14,2±1,2 ммоль/л). Среди осложнений СД у 38 (47,5%) больных имела ретинопатия I и II стадий, у 5 (6,2%) больных - ангиопатия сосудов нижних конечностей, у 46 (57,5%) больных - диабетическая полинейропатия, у 10-ти (12,5%) больных - диабетическая нефропатия I стадии.

Из сопутствующих заболеваний у 62 больных была ИБС, стенокардия напряжения I-II ФК - у 49 (79%) больных, у 4-х больных в анамнезе был инфаркт миокарда и еще у 2-х - транзиторная ишемическая атака мозга, хронический холецистит - у 6-ти, хронический бронхит в фазе ремиссии - у 3-х, хронический гастродуоденит в фазе ремиссии - у 2-х, хронический аутоиммунный тиреоидит - у 4-х. У остальных больных в анамнезе сопутствующих заболеваний не было.

Клинико-инструментальное обследование включало: клиническое обследование; суточное мониторирование АД, ЭКГ.

**Клиническое обследование** включало анализ жалоб больного, сбор анамнеза жизни и заболевания, физикальное обследование.

У всех больных регистрировали ЭКГ покоя в 12 стандартных отведениях и по Нэбу на электрокардиографе фирмы «Burdick E 560» (США).

### Суточное мониторирование АД

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось на мониторе «Optiplex-466/LE» французской фирмы «Kontron», запись проводилась в автоматическом режиме с интервалом в 30 минут в дневное время суток (6 часов - 22 часа) и с интервалом в 1 час в ночное (с 22 часов и до 6 часов утра) в течение 24 часов, параллельно с записью ЭКГ. Противоположанием к проведению СМАД являлись такие нарушения ритма сердца, как фибрилляция предсердий и/или частая

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту и их клиническая характеристика

Группа	1-я группа ГБ II стадии	2-я группа АГ с ИНЗСД
Общее количество	26	80
мягкая АГ	16	58
умеренная АГ	10	22
Мужчины / женщины	16/10	28/52
Средний возраст (M±m)	52,3±1,4	58,0±1,7
Длительность АГ	12,5±1,6	14,0±1,2
Длительность СД	--	14,3±1,1

экстрасистолия (более 30 в час). При наличии вышеуказанных нарушений ритма, выявленных при исходной регистрации ЭКГ, такие пациенты исключались из исследования.

Каждый пациент вел дневник, где фиксировал уровень физической и/или эмоциональной активности, самочувствие в течение суток.

СМАД начинали в 12-14 часов во избежание завышения динамики АД вследствие эффекта «привыкания», а также для более адекватного отражения в исследовании интервала утренних циркадных пиков АД, которые также трудно дифференцировать от тревожной реакции больного. Мониторирование проводили - на 3-4 день пребывания в стационаре (после некоторой адаптации пациента) на безмедикаментозном фоне. Результаты СМАД считались достоверными в том случае, если во время обработки данных из анализа было исключено не более 20% измерений.

*Показатели СМАД и методика их оценки*

Анализ полученных данных заключался в подтверждении наличия АГ, а также определении особенностей показателей СМАД в зависимости от тяжести АГ.

Анализировали максимальные значения САД и ДАД за день и ночь (Макс.САД день, Макс.САД ночь, Макс.ДАД день, Макс.ДАД ночь).

Средние значения САД и ДАД за сутки, день и ночь (Ср.САД сут., Ср.САД день, Ср.САД ночь, Ср.ДАД сут., Ср.ДАД день, Ср.ДАД ночь) в мм рт. ст. рассчитывали как среднеарифметические значения САД или ДАД за указанные периоды времени суток.

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

В САД сут. <15,2 мм рт. ст., В САД день <15,5 мм рт. ст., В САД ночь <14,8 мм рт. ст., В ДАД сут. <12,3 мм рт. ст., В ДАД день <13,3 мм рт.ст., В ДАД ночь <11,3 мм рт. ст.

«Нагрузка давлением» оценивалась по индексу времени гипертензии (ИВ) - проценту измерений, превышающих нормальные показатели для каждого времени суток, днем - 140/90 мм рт, ст, ночью - 120/80 мм рт.ст.(ИВ САД день, ИВ САД ночь, ИВ ДАД день, ИВ ДАД ночь). За норму принимали ИВ САД день <20%, ИВ САД ночь <10%, ИВ ДАД день <15%, ИВ ДАД ночь <10%. Стабильная АГ диагностировалась при ИВ не менее 50% измерений в дневное и ночное время.

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

$$\frac{\text{ср. САД день} - \text{ср. САД ночь}}{\text{ср. САД день}} \times 100\% \text{ для САД,}$$

$$\frac{\text{ср. ДАД день} - \text{ср. ДАД ночь}}{\text{ср. ДАД день}} \times 100\% \text{ для ДАД,}$$

где ср. САД день - среднее дневное систолическое АД, ср. САД ночь - среднее ночное систолическое АД, ср. ДАД день - среднее дневное диастолическое АД, ср. ДАД ночь - среднее ночное диастолическое АД.

За норму принимали ночное снижение АД на 10-22% по сравнению с дневными показателями.

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

Скорость утреннего повышения АД рассчитывали по формулам:

$$\frac{\text{САД}_{\text{макс.}} - \text{САД}_{\text{мин.}}}{t_{\text{макс.}} - t_{\text{мин.}}}, \text{ для САД, где } t_{\text{макс.}} - \text{ время САД}$$

макс.,  $t_{\text{мин.}}$  - время САД мин.

$$\frac{\text{ДАД}_{\text{макс.}} - \text{ДАД}_{\text{мин.}}}{t_{\text{макс.}} - t_{\text{мин.}}}, \text{ для ДАД, где } t_{\text{макс.}} - \text{ время ДАД}$$

макс.,  $t_{\text{мин.}}$  - время ДАД мин.

За норму принимали скорость утреннего повышения САД <10 мм рт. ст./ч, ДАД <6 мм рт. ст./ч.

**Результаты и обсуждение**

*Сравнительная характеристика показателей суточного профиля АД у больных мягкой ГБ и мягкой АГ с ИНЗСД*

Результаты СМАД у больных мягкой ГБ и АГ с ИНЗСД представлены в табл. 2.

Как видно из представленных в таблице данных, у больных мягкой ГБ и мягкой АГ с ИНЗСД выявлено увеличение максимального САД и ДАД как днем, так и ночью, показателей среднего САД и ДАД за сутки, день и ночь, в то время, как вариабельность САД и ДАД находилась в пределах нормы. Обращало на себя внимание увеличение индекса времени гипертензии систолического и диастолического АД. Зарегистрировано увеличение скорости утреннего повышения САД и ДАД, величина утреннего повышения САД и ДАД находилась в пределах нормы.

Следовательно, как при мягкой форме ГБ, так и при мягкой форме АГ у больных ИНЗСД отмечается укорочение времени с увеличением скорости утреннего повышения САД и ДАД, величина утреннего повышения АД остается в пределах нормы. При сравнительном анализе показателей СМАД у больных мягкой ГБ и мягкой АГ с ИНЗСД наблюдалось достоверное различие в значениях ИВ ДАД день и ИВ ДАД ночь с увеличением их значений у больных сахарным диабетом по сравнению с больными гипертонической болезнью.

Анализ показателей суточного индекса АД у больных мягкой ГБ выявил, что СИ САД и СИ ДАД находились в пределах нормы и суточный профиль у 100% больных имел форму «dipper» (см. табл. 3 и рис. 1). Результаты СИ у больных мягкой АГ с ИНЗСД были более разнообразны и составили три подгруппы (см. табл. 3 и рис. 2).

У 15 (25,9%) больных мягкой АГ с ИНЗСД (первая подгруппа) не наблюдалось снижения САД и ДАД ночью, а наоборот, их средненочные значения превышали средне-

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей СМАД у больных мягкой и умеренной ГБ и АГ с ИНЗСД (M±m)

Показатель	Мягкая ГБ (n=16)	Мягкая АГ с ИНЗСД (n=58)	Умеренная ГБ (n=10)	Умеренная АГ с ИНЗСД (n=22)
Макс. САД				
День	174,0±2,8	171,0±2,4	200,0±4,5	191,6±4,1
Ночь	157,2±3,7	160,0±2,1	180,0±4,5	195,0±4,8
Макс. ДАД				
День	107,0±1,3	105,2±1,1	112,0±2,5	110,4±2,1
Ночь	92,8±1,5	93,4±1,6	109,0±3,7	112,6±1,8
Ср. САД Сут.				
День	142,0±1,5	148,0±1,6	167,5±2,7	166,0±3,0
Ночь	131,4±2,7	138,8±2,2	155,4±2,7	162,6±2,6
Ср. ДАД Сут.				
День	83,6±2,3	88,0±1,9	105,5±2,1	102,6±2,7
Ночь	74,4±2,0	81,1±2,2	104,2±2,9	104,4±2,6
В САД Сут.				
День	14,5±1,2	15,1±1,1	18,8±1,2	17,9±1,2
Ночь	12,8±0,8	13,3±0,7	19,0±1,4	18,0±1,2
В ДАД Сут.				
День	10,6±1,0	11,7±0,8	17,5±0,8	18,1±1,7
Ночь	9,1±0,3	10,4±0,9	15,4±1,2	16,5±1,4
ИВ САД День				
Ночь	64,0±5,5	65,3±3,9	76,5±4,4	74,6±3,8
ИВ ДАД День				
Ночь	80,3±2,1	85,7±2,7	93,2±2,8	91,2±2,8
ИВ ДАД Ночь				
Ночь	41,6±2,6	49,0±1,5*	76,5±4,1	70,4±5,3
Ночь				
Ночь	33,0±3,8	51,4±2,7**	86,0±3,1	92,0±2,9
Величина утреннего повышения				
САД	40,0±3,5	41,2±2,9	44,2±3,5	41,6±2,7
ДАД	30,0±3,8	26,5±3,2	38,4±2,7	32,4±3,8
Время утреннего повышения АД				
САД	2,6±0,3	2,3±0,3	1,5±0,2	1,7±0,3
Скорость утреннего повышения				
САД	25,4±1,6	20,3±1,2	30,0±0,8	26,6±0,4*
ДАД	18,1±2,3	13,1±1,8	25,3±0,9	17,8±0,3*

Примечание: \* - p<0,01; \*\* - p<0,001.

дневные, суточный индекс имел отрицательные значения. Данные больные имели длительный анамнез СД (в среднем - 17,1±1,6 лет) и проходили лечение по поводу декомпенсации СД в течение последних 3-5-ти лет не реже 2-х раз в год. Длительность анамнеза АГ составляла, в среднем, 18,1±1,3 года. У всех имелись клинические проявления ИБС в форме приступов стенокардии напряжения II ФК. У 1-го больного в анамнезе был инфаркт миокарда и еще у 1-го - ОНМК (малый инсульт). У данных больных сахарный диабет являлся инсулинонезависимым.

В следующей подгруппе у 17 (29,3%) больных зафиксировано недостаточное снижение ночных значений САД и ДАД, по сравнению с дневными, и значения СИ колебались в пределах от 0 до 10% - «non-dipper». У этих больных также был длительный анамнез СД (15,8±1,7 года) и АГ (16,5±1,5 года), однако частота декомпенсаций СД была реже. Стационарное лечение по поводу декомпенсации СД эти больные проходили 1 раз в год в течение последних 3-5-ти лет. Только у 47% больных этой подгруппы сахарный

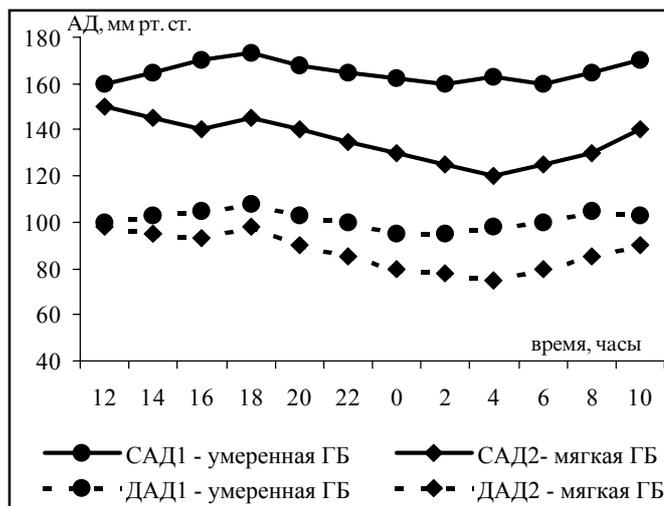


Рис. 1 Суточный профиль АД при мягкой и умеренной ГБ

диабет являлся инсулинопотребным. У 12 (70,5%) больных имелись клинические проявления ИБС в форме приступов стенокардии напряжения I-II ФК, осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы не наблюдалось.

Самая большая подгруппа больных мягкой АГ с ИНЗСД (по значениям СИ) - 26 (44,8%) имели нормальные показатели СИ САД и СИ ДАД с достаточным снижением АД в ночное время - «dipper». Эти больные получали пероральные сахароснижающие средства. Длительность АГ (8,7±1,3 года), СД (10,5±1,6 года) и частота декомпенсации СД были меньше, чем у больных других подгрупп.

Таким образом, при анализе показателей СМАД у больных мягкой ГБ и мягкой АГ с ИНЗСД выявлено увеличение таких показателей, как максимальное САД и ДАД днем и ночью, среднего САД и ДАД за сутки, день и ночь, индекса времени гипертензии САД и ДАД днем и ночью, а также скорости утреннего повышения САД и ДАД с сохранением нормальных показателей вариабельности САД и ДАД и величины утреннего повышения АД. Сохранение в пределах нормы значений вариабельности САД и ДАД

Таблица 3

Варианты суточного индекса АД у больных мягкой и умеренной ГБ и АГ с ИНЗСД (M±m)

СИ (%)	Мягкая ГБ (n=16)			Мягкая АГ с ИНЗСД (n=58)		
	САД	ДАД	% больных	САД	ДАД	% больных
<0	-	-	-	-3,1±0,4	-2,6±0,5	25,9
0-10	-	-	-	5,8±0,5	9,3±0,6	29,3
10-22	10,9±1,8	13,4±3,2	100,0	14,5±0,2	5,0±1,7	44,8
>22	-	-	-	-	-	-
	Умеренная ГБ (n=10)			Умеренная АГ с ИНЗСД (n=22)		
<0	-	-	-	-11,3±1,2	-11,7±1,4	59,1
0-10	6,5±1,2	2,8±0,9	100,0	8,7±1,2	9,8±1,4	40,9
10-22	-	-	-	-	-	-
>22	-	-	-	-	-	-

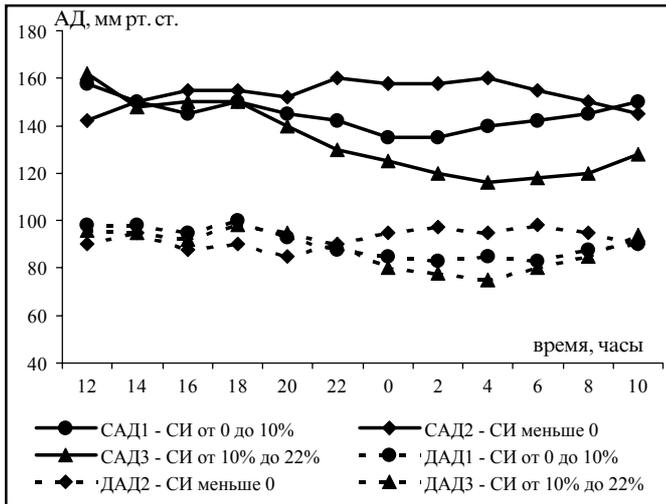


Рис. 2 Суточный профиль АД при мягкой АГ с ИНЗСД

свидетельствует о равномерном повышении АД в течение суток, а увеличение скорости утреннего повышения САД и ДАД с сохранением нормальных значений величины утреннего повышения АД обусловлено укорочением времени повышения АД, что справедливо, как по отношению к больным ГБ, так и АГ с ИНЗСД.

Сочетание мягкой АГ с ИНЗСД вносит достоверные различия в значения показателей индекса времени гипертензии ДАД днем и ночью, которые выше у больных сахарным диабетом, а также в разнообразии показателей суточного индекса АД с нарушением в различной степени снижения АД ночью у 55,2% больных сахарным диабетом, что сочетается с более длительным анамнезом как АГ, так и СД, наличием клинических проявлений ИБС (а в ряде случаев - и сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе) и более частой терапией СД с помощью инсулина.

*Сравнительная характеристика показателей суточного профиля АД у больных умеренной ГБ и умеренной АГ с ИНЗСД*

Результаты сравнительного анализа показателей суточного профиля АД у больных умеренной ГБ и умеренной

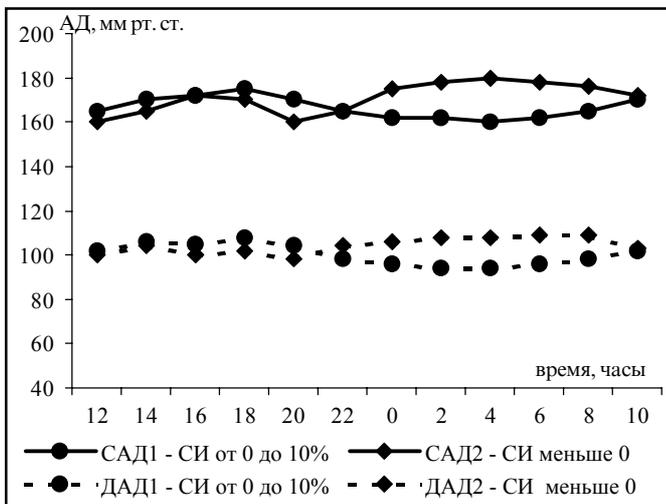


Рис. 3 Суточный профиль АД при умеренной АГ с ИНЗСД

АГ с ИНЗСД представлены в табл. 2. Как видно из представленных в таблице данных, отмечалось превышение нормальных значений всех показателей суточного профиля АД, как у больных умеренной ГБ, так и умеренной АГ с ИНЗСД (за исключением величины утреннего повышения АД), более выраженные по сравнению с показателями СМАД при мягкой ГБ и мягкой АГ с ИНЗСД, а также наблюдалось достоверное увеличение variability АД по сравнению с нормой. Достоверно различались у больных умеренной ГБ и АГ с ИНЗСД лишь показатели скорости утреннего повышения САД и ДАД, с преобладанием ее у больных умеренной АГ с ИНЗСД, по сравнению с больными умеренной ГБ. Все больные умеренной ГБ и АГ с ИНЗСД имели клинические проявления ИБС в форме приступов стенокардии П ФК.

Сравнительное изучение показателей СИ АД (см. табл. 3) позволило выявить недостаточное снижение АД в ночное время у 100% больных умеренной ГБ - «non-dipper» (рис. 1). У больных умеренной АГ с ИНЗСД выделены 2 подгруппы больных по значениям СИ: 13 (59,1%) (первая подгруппа) больных имели отрицательные значения СИ с превышением ночного АД, по сравнению с дневным, СД являлся инсулинопотребным, у всех имелись сосудистые осложнения СД, включая диабетическую нефропатию I стадии у 10 больных. У 1-го больного в анамнезе был инфаркт миокарда. У 9 (40,9%) больных (вторая подгруппа) наблюдалось недостаточное снижение АД в ночное время - «non-dipper» (рис. 3). У данных больных отсутствовали сердечно-сосудистые осложнения.

Следовательно, как у больных умеренной ГБ, так и умеренной АГ с ИНЗСД, наблюдалось повышение всех показателей СМАД, за исключением величины утреннего повышения АД, однако достоверные различия у больных умеренной АГ с ИНЗСД, по сравнению с умеренной ГБ касаются большего увеличения скорости утреннего повышения САД и ДАД, а также различий в показателях суточного индекса, что выражается в преобладании количества больных с превышением средненочных показателей АД, по сравнению со средненочными, что сочетается с более тяжелым течением СД, необходимостью инсулинотерапии и наличием диабетической нефропатии, как осложнения СД.

Таким образом, по результатам исследования можно сделать заключение, что по данным СМАД, проведенного у больных мягкой ГБ, выявлено повышение всех показателей СМАД, по сравнению с нормой, за исключением variability АД и величины утреннего повышения АД. У больных мягкой АГ с ИНЗСД наблюдаются те же закономерности с достоверным повышением ИВ ДАД день и ночь (по сравнению с больными мягкой ГБ), а также нарушение ночного снижения АД у 55,2% больных. При умеренной ГБ наблюдается дальнейшее повышение всех показателей СМАД с присоединением повышения variability АД, а также изменением суточного профиля АД - переход всех больных в подгруппу «non-dipper». При умеренной АГ с ИНЗСД достоверно выше скорость утреннего повышения САД и ДАД, а также наблюдаются нарушения суточного ритма АД у всех больных.

### Выводы

1. По данным суточного мониторирования АД у больных ГБ и АГ с ИНСД выявлено увеличение всех показателей, за исключением вариабельности АД при мягкой форме и величины утреннего повышения АД при мягкой и умеренной формах.
2. У пациентов с сахарным диабетом зафиксированы достоверно большие значения индекса времени гипертензии диастолического АД при мягкой форме, при умеренной - больше скорость утреннего повышения АД, у большинства больных нарушен двухфазный ритм АД.

### Литература

1. Аметов А.С., Губина Е.В., Николаев О.Г. Эффективность берлиприла-5 у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом в сочетании с мягкой и умеренной артериальной гипертензией по данным суточного мониторирования артериального давления. //Тер. архив -1999. -№8. -с.17-20.
2. Балаболкин М.И., Креминская В.М. Патогенез и профилактика сосудистых осложнений сахарного диабета. //Тер. архив. -1994. -№10. -с.5-12.
3. Горбунов В.М., Метелица В.И., Дуда С.Г. Оценка эффекта антигипертензивных препаратов при длительном приеме с помощью 24-часового мониторирования АД. //Кардиология. -1999. -№12. -с.13-17.
4. Зимин Ю.В. Некоторые критические точки оценки суточного профиля артериального давления при его мониторировании и их значение для выработки тактики лечения больных артериальной гипертензией. //Клинич. вестник. -1996. -январь-март. -с.30-32.
5. Клиническое значение суточного мониторирования артериального давления для выбора тактики лечения больных артериальной гипертензией. /Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Терещенко С.Н., Моисеев В.С. //Кардиология. -1997. -№9. -с.98-104.
6. Мазур Е.С., Гнедов Д.А., Богданова Е.К. Использование суточного мониторирования артериального давления для оценки тяжести артериальной гипертензии. //Кардиология. -1999. -№5. -с.24-27.
7. Особенности суточного профиля АД при мягкой форме гипертонической болезни. /Селиванова Г.Б., Борисенко А.П., Лапина Е.Я. и др. //Актуальные вопросы клинической медицины: сборник научных трудов. -Москва, 1999. -с.17-19.
8. Рекомендации по лечению гипертонии (1999) Всемирной организации здравоохранения и Международного общества гипертонии. //Клиническая фармакология и терапия. -1999. -№8. -с.18-22.
9. Симоненко В.Б., Арефьев Е.Ю. Использование неинвазивного мониторирования артериального давления в диагностике и лечении артериальной гипертензии. //Клинич. медицина. -1998. -№5. -с.44-47.
10. Average daily blood pressure, not office blood pressure, determines cardiac function in patients with hypertension. /White W.B., Schulman P., Dey H.M., McCabe E.J. //Am. J. Med. Ass. -1989. -Vol.261. -p.873.
11. Haffner S.M., Mykkanen L., Stern M.P. Relationship of proinsulin and insulin to cardiovascular risk factors in nondiabetic subjects. //Diabetologia. -1990. -Vol.33. -p.532-537.
12. Palatini P., Pessina A.S. A new approach to define the upper normal limits of ambulatory blood pressure monitoring. //J. Hypertens. -1990. -Vol.8. -p.565-570.
13. Partaluppi F., Montanari L., Ferlini M. Chronobiologic vs. Sphigmomanometric evaluation of ambulatory antihypertensives therapy. //Jap. Heart J. -1990. -Vol.31. -p.35-41.
14. Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. /Consensus Statement. //Diabetes Care. -1989. -Vol.12. -p.573-579.
15. Weinberg M. Optimizing of blood pressure reduction by minimizing risk factors for cardiovascular disease. //Am. J. Med. -1987. -Vol.82. -p.44-49.

### Abstract

*We have conducted the research on revealing conformities of daily profile patients with arterial hypertension with non-insulin-dependent diabetes mellitus as compared with the patients of essential hypertension according to returns of daily blood pressure monitoring. We have arranged, that the daily profile of blood pressure monitoring of patients with essential hypertension and arterial hypertension with diabetes mellitus rose with exception variability in mild form and the morning size of rising blood pressure so as in the mild and moderate forms. Differences in significances of profile of essential hypertension and diabetes mellitus patients have been demonstrated.*

**Keywords:** blood pressure monitoring, arterial hypertension, non-insulin-dependent diabetes mellitus

Поступила 20/09-2001

\* \* \*

## ВКЛАД НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА, ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И УРОВНЯ ЭСТРАДИОЛА В МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО АОРТОАРТЕРИИТА У ЖЕНЩИН

Шардина Л. А., Габинский Я. Л., Шалаев В. А., Шубникова Е. А., Шардин С. А.

Уральская государственная медицинская академия, кафедры пропедевтики внутренних болезней, внутренних болезней №3, поликлинической терапии и семейной медицины, Екатеринбург

### Резюме

*Цель работы - оценка характера и патогенетической значимости изменений липидного спектра, показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и уровня эстрадиола сыворотки крови у женщин, страдающих неспецифическим аортоартериитом (НАА). Обследовано 85 женщин 16-55 лет, страдающих НАА. В плазме крови изучался уровень липидов, перекисного окисления липидов, эстрадиола. Отмечено преобладание антиатерогенных фракций липидов у больных НАА молодого возраста на фоне высокого уровня эстрадиола, установлены рост атерогенных гиперлипопропротеидемий (ГЛП) у пациенток в возрасте 41-55 лет и связь их с наступлением менопаузы и депрессией уровня эстрадиола. Выявлены положительные корреляционные связи МДА с ОХС и ТГ и отрицательная связь МДА с эстрадиолом. Результаты исследования показывают, что уровень липидов контролируется эстрадиолом и ПОЛ.*

**Ключевые слова:** неспецифический аортоартериит, женщины, липиды, перекисное окисление липидов, эстрадиол.

Неспецифический аортоартериит и атеросклероз относятся к числу основных причин окклюзионно-стенотического изменения артерий среднего и крупного калибров [7]. По данным патоморфологов, довольно часто наблюдается сочетание указанных заболеваний. В литературе описано совмещение НАА и атеросклероза у больной с семейной гиперхолестеринемией [6], при котором отмечено особенно тяжелое течение сосудистого поражения.

Развитие атеросклеротических поражений сосудов, как известно, сопровождается усиленным отложением в их стенке липидов, главным образом - эфиров холестерина. Исходя из этого положения, гиперхолестеринемии рассматривают как один из основных факторов риска возникновения и развития атеросклероза [4,13]. В последние годы установлено, что в патогенезе атеросклероза важную роль играет изменение интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [2,5,14]. Свободно-радикальному окислению наиболее подвержены липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), причем показано, что содержание окисленных ЛПНП в крови больных атеросклерозом увеличено. Модификация ЛПНП способствует их усиленному поглощению моноцитами-макрофагами [5,14] и приобретению ими высокоатерогенных и аутоантитенных свойств.

В развитии НАА и атерогенных дислипидопропротеидемий (ДЛП) важную роль играют женские половые гормоны [11,15]. Половой диморфизм НАА, проявляющийся с началом пубертатного периода (среди больных преобладают женщины молодого возраста) [8], более благоприятный липидный спектр крови у женщин 20-45 лет в популяции по сравнению с мужчинами того же возраста, появление нарушений в метаболизме липидов после наступления менопаузы или овариоэктомии [11,13] и положительная динамика липидных показателей на фоне заместительной гормональной терапии косвенно указыва-

ют на негативное влияние дефицита женских половых стероидов на липидный обмен. Между тем, уровень женских половых гормонов при сочетании системного васкулита и ДЛП остается не изученным.

Целью исследования было определить характер и патогенетическую значимость изменений липидного спектра, показателей ПОЛ и уровня эстрадиола сыворотки крови у женщин, страдающих НАА.

### Материал и методы

Обследовано 85 женщин, страдающих НАА, в возрасте 16-55 лет. Диагноз установлен на основании классификационных критериев Американской коллегии ревматологов при наличии трех из шести признаков [12]. По возрасту больные распределены на 2 группы: первую составили 40 больных 16-40 лет (средний возраст - 28,07±8,34 лет), вторую - 45 больных 41-55 лет (48,9±5,40 лет в среднем), из которых 22 пациентки находились в постменопаузальном периоде. Длительность заболевания колебалась от 0,5 до 34 лет, в среднем составив 10,89±7,19 лет. Терапию глюкокортикостероидами в анамнезе проводили у 39 больных, в момент исследования - у 23 женщин. Две контрольные группы, представленные 60 практически здоровыми женщинами, были сопоставимы по возрасту с основными группами.

Активность НАА и характер поражения сосудов оценивали по результатам клинко-иммунологического обследования с использованием критериев Е.В. Кауфмана [1995] и данных ангиографии.

Уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови определяли ферментативным методом на аппарате фирмы Sorgra с помощью реагентов одноименной фирмы. Содержание ХС ЛПНП получали расчетным путем по формуле W. Friedewald, 1972:  $ХС\ ЛПНП = ОХС - 0,45ТГ - ХС\ ЛПВП$  (все показатели в ммоль/л). Для выявления пациенток с гиперлипидемией

использовали критерии, предложенные Европейским обществом по изучению атеросклероза. Границами нормы считали ОХС ниже 5,2 ммоль/л, ХС ЛПНП ниже 3,4 ммоль/л, ХС ЛПВП выше 1,0 ммоль/л, ТГ ниже 1,72 ммоль/л.

Состояние перекисного окисления липидов оценивали по содержанию в сыворотке крови малонового диальдегида (МДА) [10]. Величину суммарной антиоксидантной активности (АОА) сыворотки крови определяли по степени торможения ею ПОЛ [9]. Уровень эстрадиола в сыворотке крови определялось радиоиммунологическим методом с помощью наборов Амерлайт на аппаратуре одноименной фирмы.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программ Statistica 6.0 и Биостат.

### Результаты исследования

Для обоснования целесообразности углубленного лабораторного обследования больных НАА, был проведен анализ особенностей сердечно-болевого синдрома (табл. 1). Как следует из таблицы, картина сердечно-болевого синдрома, наблюдаемого у 57 (67,0%) пациенток с НАА, была неоднородной. Боли в области сердца в виде кардиалгий наблюдались у каждой третьей из обследованных больных (34,0%). Почти у трети пациенток (32,9%) сердечные боли носили характер стенокардии I-II функционального класса, причем в группе женщин старшего возраста они встретились в 4 раза чаще, по сравнению с группой молодых больных, и в 9 раз чаще, чем в группе здоровых женщин. В целом, по группам обследованных лиц, в частоте стенокардии у больных, по сравнению со здоровыми, наблюдаются достоверные различия ( $p < 0,001$ ).

В ходе проведения у больных электрокардиографического и ультразвукового исследования сердца в 3 (3,5%) случаях выявлены рубцовые изменения и гипокинезия миокарда. В контрольной группе подобных изменений не найдено. Таким образом, у женщин с НАА имеются веские основания для исследования липидного спектра.

Анализ результатов фенотипирования ДЛП (рис. 1) установил, что каждая четвертая больная НАА молодого возраста имеет гиперлипопротеидемию (ГЛП) II а типа и гипоальфа-липопротеидемию, у большей части пациенток выявляются нормолипидемия и гиперальфа-липопротеидемия в равном соотношении. По сравнению со здоровыми женщинами молодого возраста (рис. 2), различия в частоте ГЛП не обнаруживаются. Больных старшей возрастной группы отличает иная

Таблица 1

Частота кардиалгии и стенокардии у больных неспецифическим аортоартериитом и здоровых женщин

Сердечно-болевой синдром	Больные			Контрольная группа			p
	I гр. (n=40)	II гр. (n=45)	Всего (n=85)	I гр. (n=30)	II гр. (n=30)	Всего (n=60)	
	1	2	3	4	5	6	
1. Кардиалгия	17 (42,5%)	12 (26,6%)	29 (34,1%)	3 (10%)	4 (13%)	7 (11,6%)	0,01
2. Стенокардия I-II функционального класса	(25%)	(40%)	28 (32,9%)	0	2 (6,6%)	(3,3%)	0,001

Таблица 2

Показатели липидов сыворотки крови у женщин с НАА в зависимости от характера болей в области сердца

Липиды, ммоль/л	Группы больных НАА			p		
	без сердечно-болевого синдрома, n=24	с кардиалгией, n=34	со стенокардией, n=21	1-2	1-3	2-3
	1	2	3			
ОХС	3,62±0,16	4,36±0,20	5,88±0,25	0,01	0,001	0,001
ХС ЛПНП	1,87±0,13	2,43±0,17	3,59±0,21	0,05	0,001	0,001
ТГ	0,80±0,05	1,04±0,08	1,27±0,08	0,05	0,001	нд
ХС ЛПВП	1,38±0,06	1,52±0,06	1,67±0,11	нд	0,05	нд
КА <sub>1</sub> , усл.ед.	1,62±0,09	1,87±0,11	2,52±0,17	нд	0,001	0,001

картина липидного спектра (рис. 1): преобладание II а и II б типов ГЛП, наряду с изолированными гипоальфа-липопротеидемией и гипертриглицеридемией. Нормолипидемия и гиперальфа-липопротеидемия отмечаются только у одной трети пациенток. При этом частота ДЛП у больных существенно превышает таковую у здоровых женщин ( $p < 0,01$ ).

С целью установления связи между уровнем липидов и характером сердечно-болевого синдрома (отсутствие боли, кардиалгия, стенокардия) больные распределены на 3 подгруппы: в первую вошли 28 пациенток без каких-либо болевых ощущений в области сердца, во вторую – 29 пациенток с кардиалгией и в третью – 28 пациенток со стенокардией I-II функционального класса. Результаты исследования представлены в табл. 2. В соответствии с полученными данными, наиболее высокий уровень ОХС обнаруживается у больных с синдромом стенокардии и существенно отличается от такового показателя в группах пациенток с кардиалгией ( $p < 0,01$ ) и без болей в области сердца ( $p < 0,001$ ). Имеются достоверные различия в уровне ОХС у больных НАА с кардиалгией и стенокардией ( $p < 0,001$ ). Существенные различия, сходные с ОХС, выявляются у показателя ХС ЛПНП и коэффициента атерогенности. Концентрация в крови ТГ наиболее высокой оказывается у пациенток с кардиалгией и стенокардией, значимо отличаясь от аналогичного показателя у больных первой подгруппы ( $p < 0,05$  и  $p < 0,001$ , соответственно). Наряду с этим выявлено, что ХС ЛПВП тоже существенно выше у пациенток с синдромом стенокардии и достоверно ( $p < 0,05$ ) отличается от такового показателя в подгруппе больных, у которых отсутствовали какие-либо жалобы на болевые ощущения в области сердца.

Нами рассмотрен вопрос о связи липидных показателей со степенью активности НАА в различных возрастных группах. Как следует из табл. 3, уровень ОХС и ЛПНП у больных в обеих возрастных группах прогрессивно снижается, по мере нарастания активности болезни, и имеет достоверные различия при рассматриваемых степенях активности. Отметим, что с ростом активности существенно уменьшается, но не достигает критических значений, и величина показателя ЛПВП. Концентрация ТГ также достоверно снижается при умеренной и высокой степенях активности. Таким образом, все липидные показатели у женщин с НАА имеют один вектор изменений – в сторону депрессии, по мере нарастания активности иммунопалительного процесса.

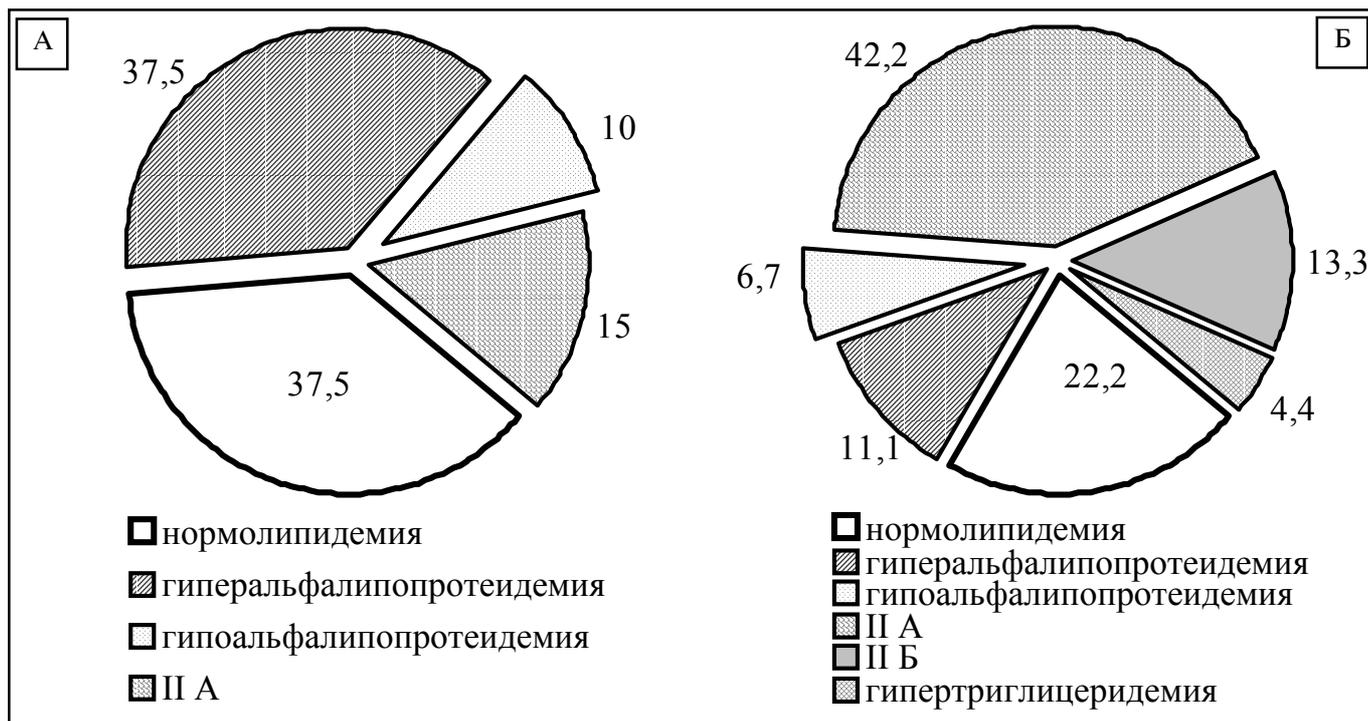


Рис. 1 Типы гиперлипипротейдемий у пациенток с НАА (А - молодого и Б - старшего возраста (в %))

В табл. 4 представлены показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при различных степенях активности НАА. В соответствии с материалами таблицы, при II и III степенях активности НАА происходит нарастание уровня МДА по сравнению с I степенью активности ( $p < 0,05$  и  $p < 0,007$ , соответственно). В то же время, показатель общей АОА у больных НАА имеет противоположную направленность: его величина достоверно умень-

шается по мере увеличения степени иммуновоспалительного процесса ( $p < 0,05$ ).

Проведенный корреляционный анализ (табл. 5) показывает отчетливую положительную связь МДА с ОХС ( $r = 0,44$ ,  $p < 0,05$ ) и ТГ ( $r = 0,57$ ,  $p < 0,01$ ) и отрицательную связь АОА с ОХС ( $r = -0,39$ ,  $p < 0,05$ ), ЛПНП ( $r = -0,40$ ,  $p < 0,05$ ) и вновь положительную связь АОА с антиатерогенной фракцией ЛПВП ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,05$ ) и ТГ ( $r = 0,44$ ,  $p < 0,05$ ).

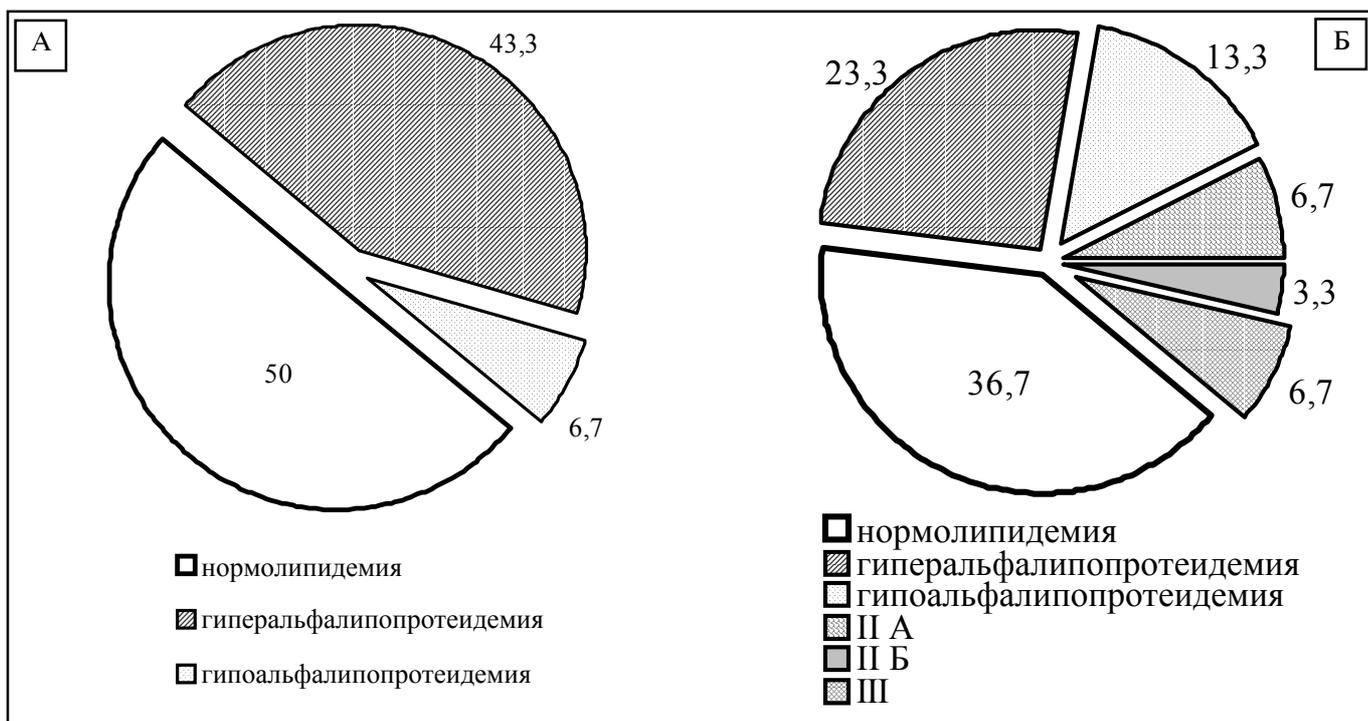


Рис. 2 Типы гиперлипипротейдемий у здоровых женщин (А - молодого и Б - старшего возраста (в %))

Таблица 3

Показатели липидного спектра у больных НАА при различных степенях активности заболевания

№ гр	Исследуемые группы	Липиды, ммоль/л			
		ОХС	ЛПВП	ЛПНП	ТГ
1	Больные 16-40 лет с минимальной степенью активности, n=10	4,49±0,08	1,60±0,10	2,69±0,21	0,86±0,07
2	Больные 16-40 лет с умеренной степенью активности, n=19	3,95±0,11	1,50±0,07	2,22±0,11	0,80±0,06
3	Больные 16-40 лет с высокой степенью активности, n=11	2,93±0,17	1,27±0,05	1,27±0,10	0,69±0,04
4	Больные 41-55 лет с минимальной степенью активности, n=19	6,26±0,17	1,92±0,11	3,61±0,17	1,37±0,10
5	Больные 41-55 лет с умеренной степенью активности, n=20	5,25±0,20	1,60±0,07	3,46±0,21	1,17±0,10
6	Больные 41-55 лет с высокой степенью активности, n=6	3,71±0,25	1,54±0,04	1,73±0,31	0,90±0,12
p 1-2		0,01	нд	0,05	нд
p 1-3		0,001	0,05	0,001	нд
p 2-3		0,001	0,01	0,001	0,05
p 4-5		0,001	0,05	нд	нд
p 4-6		0,001	нд	0,001	нд
p 5-6		0,001	0,1	0,001	0,05

Показатель эстрадиола у больных молодого возраста составляет  $528,8 \pm 39,34$  пмоль/л, что достоверно выше ( $p < 0,001$ ), чем у больных старшего возраста ( $102,07 \pm 11,89$  пмоль/л) и у женщин контрольной группы ( $436,8 \pm 17,6$  пмоль/л;  $p < 0,05$ ). Однако, пациентки 41-55 лет имеют уровень эстрадиола достоверно более низкий ( $p < 0,01$ ), чем здоровые женщины аналогичного возраста ( $189,9 \pm 35,9$  пмоль/л). С учетом активности заболевания, уровень эстрадиола достоверно увеличивается ( $p < 0,05$ ) от минимальной активности ( $253,79 \pm 43,16$  пмоль/л) к высокой ( $410,15 \pm 61,55$  пмоль/л).

Важным представляется обнаружение корреляционных связей между показателями пероксидазно-антиоксидантной системы и эстрадиолом (табл.5): выявлена отрицательная корреляционная связь между МДА и эстрадиолом ( $r = -0,45$ ,  $p < 0,05$ ) и положительная связь АОА с эстрадиолом ( $r = 0,36$ ,  $p < 0,05$ ).

Установлено, что у больных старшей возрастной группы отсутствие регулярного менструального цикла (МЦ) сопровождается существенными изменениями в липидном спектре крови и уровне эстрадиола. Уровень эстра-

Таблица 4

Показатели ПОЛ и АОС у больных НАА при разных степенях активности иммунного процесса

№ гр	Исследуемые группы	Показатели ПОЛ и АОС			
		МДА, моль/л·10 <sup>-5</sup>	АОА, % торможения	СОД, ед./г% НВ*мин.	ЦП, мг%
1	Больные с минимальной степенью активности; n=29	0,14±0,01	33,4±2,1	308,1±28,1	45,8±4,7
2	Больные с умеренной степенью активности; n=37	0,20±0,02	27,0±2,6	284,7±24,2	44,1±3,6
3	Больные с высокой степенью активности; n=6	0,22±0,04	23,42± 3,4	311,1±26,4	50,5±3,5
p 1-2		0,05	0,07	нд	нд
p 1-3		0,007	0,05	нд	нд
p 2-3		нд	нд	нд	нд

диола у пациенток старше 40 лет заметно изменяется не только в зависимости от тяжести иммунного воспаления, но и от состояния менструальной функции. Установлено, что у 20 больных, находящихся в постменопаузальном периоде, уровень ОХС ( $6,55 \pm 0,28$  ммоль/л) и ХС ЛПНП ( $4,24 \pm 0,16$  ммоль/л) достоверно выше, а эстрадиола ниже ( $71,32 \pm 12,47$  пмоль/л), чем у пациенток с регулярным МЦ ( $5,08 \pm 0,36$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ;  $2,80 \pm 0,19$  ммоль/л  $p < 0,001$  и  $143,91 \pm 22,60$  пмоль/л,  $p < 0,05$ , соответственно). В ходе корреляционного анализа полученных данных (табл.5) установлена отрицательная связь между активностью НАА и уровнем ОХС ( $r = -0,62$ ;  $p < 0,001$ ) и уровнем ХС ЛПНП ( $r = -0,45$ ;  $p = 0,01$ ). Увеличение содержания в сыворотке эстрадиола коррелирует с активностью заболевания ( $r = 0,39$ ;  $p < 0,05$ ). В свою очередь, между эстрадиолом и атерогенными липидами (ОХС и ЛПНП) существует отрицательная корреляционная связь ( $r = -0,52$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = -0,57$ ,  $p < 0,001$ , соответственно).

Таким образом, по мере нарушения менструальной функции, а вместе с ним и депрессии уровня сексогонов, в частности эстрадиола, прослеживается ухудшение картины липидного спектра.

### Обсуждение

Преобладание среди больных НАА лиц женского пола (соотношение мужчин и женщин в России составляет 1:2,4–1:7,1 [1,7,8]), обнаружение у них повышенного содержания эстрогенов в сыворотке крови и различия в течении заболевания у лиц разного пола указывают на важную роль половых гормонов в патогенезе заболевания. Гиперэстрогемия, выявленная в нашем исследовании у пациенток молодого возраста, подтверждается имеющимися в литературе сведениями [15].

Особенностью липидного спектра у женщин с НАА молодого возраста является значительная частота гиперлипидемий, что, по-видимому, объясняется наличием у пациенток высокого уровня эстрадиола. На наш взгляд, протективное действие эстрадиола в отношении дислипидемий и агрессивное по отношению к иммуновоспалительному процессу лежит в основе другого установленного нами факта: по мере нарастания активности НАА, наблюдается снижение показателя ОХС и ЛПНП при одновременном повышении уровня эстрадиола. Это свидетельствует о наличии определенной антиатерогенной защиты у больных НАА в молодом возрасте.

Наоборот, у пациенток с НАА старшей возрастной группы (41-55 лет) выявлена повышенная частота атерогенных гиперлипидемий II а и II б типов. При этом половина анализируемой группы пациенток находилась в постменопаузальном периоде. Можно полагать, что возрастная инволюция эстрогенпродуцирующей функции гонад способствует уменьшению агрессивности васкулита и, в то же время росту числа атерогенных ДЛП и, как следствие, вторичному атеросклеротическому поражению сосудов.

В ходе исследования установлено, что уровень эстрадиола в сыворотке у больных старше 40 лет заметно изменяется не только в зависимости от степени иммунной напряженности, но и от состояния менструальной функции,

Таблица 5

Сводная таблица достоверных корреляций (r) между показателями липидов, половых и гонадотропных гормонов, ПОЛ, АОС у женщин с НАА

Показатели	Э	П	Т	ФСГ	ЛГ	ОХС	ЛПВП	ЛПНП	ТГ	ЛПОНП	Активность
ОХС	-0,52 ***	-0,37*		0,55***	0,41**						
ЛПВП			-0,50**								
ЛПНП	-0,57***		0,49***	0,55***	0,38*						
ТГ	-0,41*	-0,43*	0,51***	0,43**	0,43**						
ЛПОНП	-0,41*	-0,43*			0,42**						
МДА	-0,45*		-0,42*	0,73***		0,44 *	0,40*		0,57**	0,57**	0,78***
АОА	0,36*	0,47**	-0,41*			-0,39*		-0,40*	0,44*	0,44*	0,41*
СОД			0,45*	0,63***			0,43 **		0,65***	0,65***	
ЦП	0,58*										
Активность	0,39*					-0,62***		-0,45**			

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

и был достоверно ниже, чем в соответствующей по возрасту контрольной группе. Хорошо известно, что длительная терапия глюкокортикостероидами способствует дефициту эстрадиола, гиперхолестеринемии и атеросклеротическим изменениям сосудов.

Интенсификация процессов перекисидации липидов у обследованных женщин с НАА, проявляющаяся накоплением в сыворотке конечных продуктов ПОЛ, сопряжена со снижением антиоксидантной защиты. Это не противоречит современным данным об усилении перекисидации липидов и снижении антиокислительной активности при нарастании выраженности иммуновоспалительного процесса [2]. Антиокислительные ферменты – супероксиддисмутаза (СОД) и церулоплазмин (ЦП) – не зависят от степени активности НАА. И это, на наш взгляд, свидетельствует о некой стабильности ферментной системы, направленной на сохранение гомеостаза.

Активизация процессов ПОЛ и ослабление антиокислительных свойств сыворотки, установленное в результате исследования, отражает степень тяжести иммунного воспаления и клеточной деструкции. Направленность связей главного представителя ПОЛ – малонового диальдегида и антиокислительной активности с липидами демонстрирует

корреляционный анализ (табл.5).

Таким образом, выстраивается ось взаимодействия – половые гормоны – пероксидазно-оксидантная система – липиды. В младшей возрастной группе высокий уровень эстрадиола определяет антиатерогенную направленность липидного обмена, в старшей возрастной группе снижение уровня эстрадиола способствует усилению процессов перекисного окисления липидов и ослаблению антиоксидантной системы, приводя к увеличению уровня атерогенных липидов: общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов.

### Выводы

1. Для больных НАА молодого возраста характерна высокая частота нормолипидемий и гиперальфалипидемий, сопряженная с повышенным уровнем эстрадиола.
2. Угасание менструальной функции у женщин, страдающих НАА, сопровождается гипозрогенемией и увеличением содержания атерогенных фракций липидов в сыворотке крови.
3. Гиперэстрогенемия и накопление конечных продуктов ПОЛ при повышении активности НАА коррелирует с уровнем липидов сыворотки.

### Литература

1. Арабидзе Г.Г., Абугова С.П., Матвеева Л.С. и др. Клинические аспекты болезни Такаюсу (215 наблюдений) // Тер.архив 1980; 5: 124 – 129.
2. Зборовская И.А. Клинико-патогенетическое значение антиоксидантной системы крови при воспалительных ревматических заболеваниях: Автореф. дисс. док. мед. наук.- Волгоград, 1995.- 37 с.
3. Кауфман Е.В. Классификационные критерии и критерии активности системных васкулитов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Ярославль, 1995.
4. Климов А.Н., Никульчева Н.К. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. Санкт-Петербург, 1995.- 304 с.
5. Ланкин В.З., Вихерт А.М. Перекисное окисление липидов в этиологии и патогенезе атеросклероза // Арх.пат. 1989; 1: 80 – 84.
6. Малышев П.П., Кухарчук В.В., Арабидзе Г.Г. и соавт. Сочетание НАА и атеросклероза у больной с семейной гиперхолестеринемией // Кардиология, 1996; 7: 83-85.
7. Покровский А.В. Заболевания аорты и ее ветвей. М.: Медицина; 1979
8. Семенкова Е.Н., Генералова С.Ю. Некоторые клинические проблемы неспецифического аортоартериита // Тер.архив. 1998; 11: 50-53.
9. Спектор Е.Б., Ананенко А.А., Политова П.П. Определение общей антиокислительной активности плазмы крови и ликвор

// Лаб. дело, 1994, 1, 26-28.

10. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии.-М.-1977.-С. 66-68.
11. Шардин С.А., Барац С.С., Бенедиктов И.И. Сердечно-сосудистая патология у женщин (инфлогенитологический аспект). - Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 1997.- 188 с.
12. Arend W.P., Michel B.A., Bloch D.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu

arteritis // Arthr. Rheum.- 1990.- Vol. 133.- P. 1129-1134.

13. Genrich-Gustavsson K. Risk factors for cardiovascular disease in women assessment and management // Eur. Heart J 1996; 17: Suppl D: 9-13.
14. Yla-Herttuala S. Role of lipid and lipoprotein oxidation in the pathogenesis of atherosclerosis // Drugs Today 1994; 30: 507–514.
15. Van Vollenhoven R. F. Adhesion molecules, sex steroids and the pathogenesis of vasculitis syndromes // Curr. Opin. Rheumatol.- 1995.- Vol.7.- P.4-10.

#### **Abstract**

*Aim of investigation: to estimate characteristics and pathogenic importance of lipid spectrum changes, indexes of peroxide oxidation of lipids (POL) and level of estradiol in women suffered from NAA. Materials and methods: 85 women suffered from NAA at the age of 16–55 were investigated. Level of lipids, peroxide oxidation of lipids and estradiol was studied in blood plasma. Results: Predominance of antiatherogenic fractions of lipids was determined in young women with NAA against a background of high estradiol level. It was noted an increase of atherogenic hyperlipoproteinaemia in patients at the age of 41–55 and connection with coming of pausimonia and depression of estradiol level. Correlative negative connection was found between index of POL and total cholesterol, threeglycerid and negative connection between index of POL and estradiol. Conclusion: Results of investigation reveal that lipid level is controlled by sexual hormones and POL.*

**Keywords:** nonspecific aortoarteriitis, women, lipids, peroxide oxidation of lipids, estradiol.

*Поступила 15/05-2001*

\* \* \*

## СПИРАПРИЛ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ КРОВООБРАЩЕНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ДИЛЯТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Абдуллаев Т.А., Киякбаева Е.В., Курбанов Н.А., Прохорова И.Р., Бекбулатова Р.Ш.

НИИ кардиологии МЗ республики Узбекистан, Ташкент

Недостаточность кровообращения (НК), развивающаяся на определенном этапе течения дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), является прогрессирующим процессом, сопровождающимся высокой летальностью [1,2,7]. Происшедшие значительные изменения в стратегии лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) различного происхождения, включая больных ДКМП, основаны на результатах крупномасштабных исследований - CONSENSUS [4], VHeFT [6], SOLVD [12]. Исследования доказали, что ингибиторы АПФ (иАПФ) являются препаратами первого ряда, способными улучшить выживаемость больных ХСН. Вместе с тем, в крупных исследованиях контингент обследованных больных в большинстве случаев составляли больные, перенесшие инфаркт миокарда. К примеру, в исследовании SOLVD лишь 13% от общего числа, включенных в исследование, составляли больные ДКМП.

Целью нашего исследования явилась оценка клинико-гемодинамического действия спираприла у больных ДКМП.

### Материалы и методы

В исследовании использован препарат спираприл (Квадроприл) фирмы AWD GmbH (Германия) в индивидуально подобранных дозах от 3 до 6 мг в сутки (средняя доза -  $4,8 \pm 0,6$  мг/сутки). В исследование включены 15 больных ДКМП (9 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 17 до 50 (средний возраст -  $41,7 \pm 2,3$ ) лет. Диагноз ДКМП устанавливался в соответствии с критериями рабочей группы по кардиомиопатиям [11]. Функциональный класс НК оценивался по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). В качестве теста с физической нагрузкой использовался 6-минутный прогулочный тест [8]. Информация о качестве жизни больных собиралась при помощи специальной анкеты - Миннесотского опросника "Жизнь с сердечной недостаточностью" [10].

Базисная терапия включала мочегонный препарат, сердечный гликозид, метаболические препараты и антиагреганты. Клинический статус и показатели гемодинамики оценивали до приема спираприла, после короткого курсового лечения (продолжительность 6-8 суток), на этапе 1 месяц. Динамическое наблюдение за показателями системной гемодинамики проводили по общепринятой методике на эхокардиографе Sonoline-verso pro (США). Полученные результаты обрабатывались методом вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

В контрольном периоде исследования НК II-IV ФК отмечался у всех обследованных больных, при этом II ФК был у 6 (40%), III - у 6 (40%), IV - у 3 (20%) больных. Длина проходимой дистанции по результатам 6-минутной ходьбы составила  $257,3 \pm 24,0$  м. Анализ качества жизни показал, что средняя сумма баллов по группе, согласно Миннесотскому опроснику, равнялась  $70,6 \pm 3,4$  (из максимальных 105 баллов).

Показатели гемодинамики контрольного периода исследования имели следующие значения: ЧСС составила  $92,3 \pm 2,9$  уд.в мин., САД  $115,7 \pm 4,7$  мм рт.ст., ДАД  $74,3 \pm 2,3$  мм рт.ст.; при линейных размерах левого желудочка: КДР  $7,2 \pm 0,2$  см и КСР  $5,8 \pm 0,2$  см, фракция выброса (ФВ) в среднем по группе составила  $37,6 \pm 1,9\%$ .

Прием спираприла в сочетании с сердечным гликозидом и мочегонными препаратами при коротком курсовом лечении способствовал достоверному уменьшению ФК НК с  $2,8 \pm 0,13$  до  $2,2 \pm 0,2$  в среднем по группе, стабилизация отмечена в 6 случаях, снижение на 1 ФК НК зафиксировано у 9 больных. В среднем по группе длина проходимой дистанции увеличилась на 29,3% (до  $332,7 \pm 18,7$  м). При этом отмечено достоверное урежение ЧСС на 10,6% (до  $82,5 \pm 3,4$  уд.в мин.;  $p < 0,05$ ) и незначительное снижение АД на 3,8% ( $p > 0,05$ ). Кардиогемодинамика имела тенденцию к улучшению: КДР и КСР уменьшились на 4,2% и 3,8%, соответственно, ФВ возросла на 2,7% однако показатели недостоверны (все  $p > 0,05$ ). Качество жизни больных улучшилось на 39,1%  $43,0 \pm 5,5$  баллов;  $p < 0,05$ ).

Анализ клинико-гемодинамических изменений на фоне приема 1-месячного лечения показал: в среднем по группе длина проходимой дистанции увеличилась на 37,4% (до  $358,7 \pm 22,8$  м) по отношению к контрольному периоду исследования ( $p < 0,05$ ). ЧСС уменьшился на 18,3% (до  $75,4 \pm 2,0$  уд.в мин.;  $p < 0,05$ ), АД имело достоверную тенденцию к снижению на 14,6 и 14,1%, соответственно, систолическое и диастолическое. ФВ возросла на 13,6%, что составило  $42,3 \pm 7,3\%$  ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что качество жизни больных достоверно возросло на 57,5% на месячном приеме препарата ( $30,0 \pm 5,4$  баллов;  $p < 0,05$ ).

Нами была изучена эффективность спираприла в зависимости от исходного состояния сократительной способности миокарда (табл.). Больные были разделены на 2 группы: ФВ  $< 35\%$  (I группа) - 6 больных, и II группу составили 9 больных с ФВ  $> 35\%$ .

Таблица 1

Изменение клинико-гемодинамических показателей на фоне лечения спираприлом и базисными препаратами

Группа (период исследования)	Дистанция (м)	КДР (см)	КСР (см)	ФВ (%)	АД (мм рт.ст.)		ЧСС (уд. в мин.)
					сАД	дАД	
I (исх.)	290,2±24,2	7,36±0,08	6,26±0,12	30,4±2,3	118,3±4,3	76,6±2,6	100,7±6,7
I (к/к)	375,2±17,3*	6,98±0,06*	5,90±0,25*	31,4±1,3	111,6±8,3	73,3±5,0	86,4±4,7
I (1 мес.)	390,2±26,4*	6,70±0,14*	5,40±0,26*	37,3±1,7*	104,0±1,2*	66,0±2,0*	76,6±2,4*
II (исх.)	279,1±15,6	7,09±0,11	5,53±0,10	42,3±1,6	113,8±7,2	72,7±4,4	86,7±2,8
II (к/к)	315,1±12,8	6,90±0,13	5,28±0,08*	45,1±3,7	115,0±10,0	73,6±7,1	69,3±5,7*
II (1 мес.)	387,0±22,5*	7,05±0,15	5,10±0,17*	51,0±3,3*	100,0±10,0	65,0±5,0	73,8±4,1*

**Примечание:** \* - достоверные различия с контрольным периодом исследования; исх. – исходные показания; к/к – показания на фоне короткого курсового лечения спираприлом.

Признаки НК ФК II мы наблюдали у 3 (50%) больных I и у 3 (33,3%) больных II группы, соответственно, III ФК - у 2 (33,3%) и 4 (44,4%), а IV ФК - у 1 (16,7%) и 2 (22,2%) больных. При этом длина проходимой дистанции в контрольном периоде исследования по данным 6-минутного прогулочного теста в I группе больных составляла 290,2±24,2 (от 80 до 405) м, а во второй – 279,13±15,6 (от 50 до 495) м ( $p>0,05$ ). Линейные размеры левого желудочка (КДР и КСР) превалировали в I группе больных на 3,8 и 13,2%, соответственно, ( $p>0,05$ ), а средний показатель ФВ в I группе достоверно превышал аналогичный показатель II группы на 39,1% ( $p<0,05$ ), составив, соответственно, 30,40±0,25% (от 21,5 до 35%) и 42,30±1,57% (от 36,9 до 51%). Исходные значения ЧСС в I группе превышали на 16,1% аналогичные показатели II группы ( $p<0,05$ ), в то время как показатели АД в обеих группах не имели между собой значимых различий.

Анализ динамики НК на фоне короткого курсового лечения спираприлом показал достоверный прирост проходимой дистанции в I группе больных на 29,3% ( $p<0,05$ ), в то время как во II группе прирост был не столь значительным - 12,9% ( $p>0,05$ ). Изменения гемодинамических показателей: в I группе больных ЧСС уменьшилась на 14,5%, а во второй - на 20,1%; АД ни в одном случае не имела достоверно значимых изменений в обеих группах больных, причем у больных с исходно низкими показателями АД имела тенденцию к стабилизации.

Длительный прием препарата способствовал увеличению проходимой дистанции в I группе больных относительно контрольного периода исследования на 34,5%, а во второй - на 38,6% (все  $p<0,05$ ). Показатели ЧСС снизились на 23,9% и 14,9%, соответственно, в I и II группах ( $p<0,05$ ). Анализ кардиогемодинамики показал достоверное уменьшение линейных размеров сердца и увеличение ФВ в I группе больных до 37,3±1,7%, т.е. на 22,7%, в то время как во второй группе достоверный прирост ФВ на 20,6% был достигнут лишь в результате уменьшения КСР на 7,7% ( $p<0,05$ ).

Нами проанализировано влияние спираприла на уровень АД у больных с исходно низкими показателями АД (6 больных); средние значения сАД по группе составили 93,0±2,0 мм рт.ст., а дАД - 61,0±1,0 мм рт.ст. На фоне короткого курсового лечения показатели АД существенных изменений не претерпели, к концу первого месяца лечения отмечалась стабилизация показателей АД (сАД - 89,8±1,3 мм рт.ст.; дАД - 59,9±1,3 мм рт.ст.).

Проведенное исследование показало, что суммарный показатель качества жизни достоверно улучшается к концу месячного курса лечения спираприлом, сердечными гликозидами и мочегонным препаратом. Клиническая эффективность подтверждается изменениями гемодинамики, которые сопровождалась улучшением систолической и диастолической функции и уменьшением дилатации полости левого желудочка. Одним из основ благоприятного действия иАПФ у больных ДКМП считается замедление прогрессирования ХСН [3]. Достаточно быстрый положительный клинический и гемодинамический эффекты спираприла у больных с более низкой ФВ можно объяснить тем, что эффективность иАПФ тем выше, чем тяжелее протекает ХСН, как было показано в предшествующих исследованиях [2,9].

#### Выводы

- ✓ Лечение сердечной недостаточности у больных ДКМП с применением спираприла, сердечного гликозида и мочегонных препаратов способствует улучшению качества жизни и сопровождается благоприятным влиянием на систолическую функцию левого желудочка.
- ✓ Лечение спираприлом способствует улучшению клинического статуса и гемодинамических показателей, оказывая достоверный положительный эффект в ранние сроки от начала лечения в группе больных с ФВ менее 35%.
- ✓ Применение спираприла у больных с исходно низкими показателями АД не приводит к дальнейшему его снижению, оказывая стабилизирующий эффект на этот показатель.

**Литература**

1. Амосова Е.Н. Кардиомиопатии. Киев, "Книга полюс", 1999.-с.116.
2. Гиляревский С.Р. Новые терапевтические критерии при застойной сердечной недостаточности. Кардиология.; 37: 78-90.
3. Cohn J.N. Critical review of heart failure: the role of left ventricular remodelling in the therapeutic response. Clin. cardiol.; 1995; 18: IV4-IV12.
4. Effects of enalapril on mortality in severe heart failure results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. N.Engl.J.Med., 1987; 316: 1429-1435.
5. Guitard C., Lohmann W., Alfiero R. et al. Comparison of efficacy of spirapril and enalapril in control of mild-to moderate hypertension. Cardiovascular drugs and therapy, 1997; 11: 449-457.
6. Johnson G., Carson P., Francis G.S., Cohn J.N. for the VheFT VA Cooperative Studies Group. Influence of prerandomization (baseline) variables an mortality and on the reduction of mortality by enalapril. Veterans Affairs Cooperative Study on Vasodilatator Therapy on Heart Failure (VheFT II). Circulation, 1993; 87 : VI 32-39.
7. Likoff M.J., Chandler S.L., Kay H.R. Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure. secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. Am.J.Cardiol., 1987; 59: 634-638.
8. Opasich C., Pinna G.D., Mazza A. et al. Six-minute walking performance in patients with moderate in severe heart failure. Eur.Heart J., 2001; 22: 488-496.
9. Pfeffer J.M., Pfeffer M.A., Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on infarcted left ventricle of the rats. Circ.Res., 1985; 57: 84-95.
10. Rector T.S., Kubo S.H., Cohn J.N. Patients self-assessment of their congestive heart failure. Part 2 content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota living with heart failure questionnaire. Heart Failure, 1987; 10: 198-208.
11. Report of the 1995 World Health Organizations International Society and Federation of Cardiology Task Forse on the definition and classification of cardiomyopathies. Circulation, 1996; 93: 841-2.
12. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. N.Engl.J.Med., 1991; 325: 293-302

*Поступила 25/06-2001*

\* \* \*

## СИСТОЛИЧЕСКАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: МЕСТО БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

Небиеридзе Д.В.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, Москва

Длительное время для оценки связи между артериальным давлением (АД) и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний использовали исключительно диастолическое АД. Вследствие этого диагностику артериальной гипертензии (АГ), оценку ее тяжести и эффективности лечения проводили на основании только диастолического АД. Однако, крупные эпидемиологические исследования (MRFIT и Фремингемское) показали, что систолическое АД является значимым и независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, особенно у пожилых людей. [1,2]. Более того, имеются данные о том, что повышение систолического АД имеет большее значение для прогнозирования риска сердечно-сосудистых осложнений. Прогностическое значение повышенного систолического АД нашло отражение во всех современных стандартах по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Если раньше, например, в классификации Объединенного национального комитета США 1985 г. (ОНК IV) систолическое АД отсутствовало среди критериев оценки тяжести артериальной гипертензии, то в версии 1993 г. (ОНК V) этот показатель занимает уже вторую позицию (после диастолического АД). Наконец, в рекомендациях ОНК VI (1997 г.) и Международного общества по артериальной гипертензии совместно с ВОЗ 1999 г. систолическому АД отведена равная с диастолическим АД роль [3,4]. Соответственно, только с этого времени степень повышения АД определяется как на основании диастолического, так и систолического АД. При этом указывается, что если уровни систолического и диастолического АД попадают в различные классификационные категории, то необходимо выбрать более высокую категорию. Это особенно важно для больных среднего и пожилого возраста, у которых часто наблюдается изолированная систолическая гипертензия. Недооценка роли систолического АД приводило к искусственному занижению распространенности АГ и несвоевременному назначению антигипертензивных средств особенно у больных среднего и пожилого возраста. Подтверждением этому служат данные D. Lloyd-Jones и соавт. [5], изучавших значение систолического и диастолического АД для оценки степени его повышения. При обследовании 3656 больных с АГ, не получавших антигипертензивные препараты (средний возраст 56 лет), выяснилось, что в 64% случаев диагноз АГ совпадал на основании повышения и систолического, и диастолического АД. Более высокая степень артериальной гипертензии на основании систолического АД была установлена в 32% случаев, а на основании диастолического АД – всего в 4%. Различия оказались еще более выраженными у больных старше 60 лет. У 1488 пациентов с высоким нормальным АД или артериальной гипертензией, которым была показана медикаментозная терапия, только в 12% случаев установлено одновременное повышение сис-

толического и диастолического АД. У 78% пациентов степень повышения АД была установлена на основании уровня систолического АД и лишь у 9% - на основании диастолического АД.

Как известно, систолическое АД, в отличие от диастолического, увеличивается с возрастом. Вследствие этого с возрастом увеличивается частота изолированной систолической гипертензии, критерием которой является повышение систолического АД более 140 мм.рт.ст при диастолическом АД менее 90 мм.рт.ст. По данным Фремингемского исследования доля изолированной систолической гипертензии среди всех случаев АГ у пожилых лиц составляет 65-70% [6]. В развитии изолированной систолической гипертензии решающую роль играют возрастные изменения сердечной-сосудистой системы, сопровождающиеся потерей эластичности стенок артерий. Количество эластических волокон в мышечном слое стенки аорты и крупных артерий уменьшается.

В течение длительного времени целесообразность лечения лиц с АГ старше 65 лет ставилась под сомнение. Однако, результаты крупномасштабных исследований продемонстрировали эффективность снижения систолического АД у этой категории больных. Мета-анализ результатов 10 исследований, в котором приняли участие более 9000 больных, показал, что снижение систолического АД на 12-13 мм.рт.ст достоверно уменьшало риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Было установлено что общее число случаев ИБС уменьшилось на 21%, а инсультов мозга - на 37%. Положительный эффект от снижения повышенного систолического АД был продемонстрирован также в исследованиях SHEP и SYST-EUR. В исследовании SHEP, которое включало 4736 больных пожилого возраста с изолированной систолической гипертензией было зарегистрировано снижение частоты случаев инсульта на 36%, частоты случаев ИБС - на 27% и частоты сердечной недостаточности - на 49% [8]. Сопоставимое снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний было продемонстрировано и в исследовании SYST-EUR участниками которого были 4695 больных пожилого возраста с изолированной систолической гипертензией [9]. В исследовании Syst-China у 2506 пожилых пациентов с изолированной систолической гипертензией сравнивалась эффективность активного лечения с использованием дигидропиридинового антагониста кальция и плацебо. В основной группе частота инсульта снизилась на 38%, сердечно-сосудистых осложнений - на 37%, общая смертность - на 39% (10). Полученные данные свидетельствуют о целесообразности снижения систолического АД для уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений у пожилых больных с изолированной систолической гипертензией.

Вместе с тем, результаты исследований свидетельствуют о том, что доля больных с неконтролируемой систоли-

ческой гипертонией значительно выше, чем диастолической. Например, по данным исследования Eisberg доля больных с неконтролируемой диастолической АД составляет 50%, в то время как систолической – 95% [11]. Данные исследования НОТ [12] показали, что антигипертензивная терапия приводит к эффективному снижению систолического АД (< 140 мм рт. ст.) в 1,5-3 раза реже, чем диастолического АД (<90 мм рт. ст.), независимо от возраста и пола. Таким образом, было опровергнуто устоявшееся мнение о более легкой коррекции систолического АД.

В настоящее время в плане коррекции систолического АД большое внимание привлекают блокаторы рецепторов ангиотензина II. Этот класс препаратов располагает большими потенциальными возможностями одновременного блокирования двух основных систем регуляции АД – ренин-ангиотензиновой и симпато-адреналовой. Как известно, основной механизм действия этого класса препаратов заключается в конкурентном ингибировании рецепторов ангиотензина II, следствием чего является предотвращение неблагоприятных эффектов этого пептида, в том числе и повышение АД. С другой стороны, как было установлено в экспериментальных исследованиях, ренин-ангиотензиновая и симпато-адреналовая системы взаимодействуют друг с другом на разных уровнях: центральном, барорецепторном, надпочечниковом, рецепторном и внутриклеточном. Ангиотензин II связывается не только с постсинаптическими рецепторами, расположенными в кровеносных сосудах, но и пресинаптическими рецепторами норадренергических нейронов симпатической нервной системы. В результате высвобождается норадреналин из пресинаптических гранул, что вызывает вазоконстрикцию и повышение периферического сосудистого сопротивления [13]. Таким образом, блокируя ренин-ангиотензиновую систему, блокаторы рецепторов ангиотензина II теоретически могут снизить и активность симпато-адреналовой системы. Однако выяснилось, что из всех блокаторов рецепторов ангиотензина II только эпросартан действует на пресинаптические АТ<sub>1</sub>-рецепторы (рис. 1). Это важнейшее отличие эпросартана от других представителей этого класса препаратов выявлено в экспериментальных исследованиях. Эпросартан блокировал прессорный ответ на стимуляцию спинного мозга у крыс, в то время как лозартан, валсартан и ирбесартан не обладали таким эффектом [14,15,16]. Исходя из

этого, было выдвинуто предположение, что из всех известных блокаторов рецепторов ангиотензина II только эпросартан обладает симпатолитическим действием. Эти данные дали основание для предположения, что снижение активности симпато-адреналовой системы в дополнение к блокированию ренин-ангиотензиновой, должны привести к более выраженному снижению АД, особенно систолического, при применении эпросартана. Это предположение уже находит клинические подтверждения. В сравнительном рандомизированном исследовании эпросартан (титрование дозы от 400 до 800 мг в сутки) обеспечивал более эффективное снижение систолического АД по сравнению с эналаприлом (10-40 мг в сутки) у 118 больных с тяжелой артериальной гипертонией [17].

По результатам исследований, проведенных в ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ по антигипертензивной эффективности эпросартана (теветена) у 25 пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертонией в возрасте 30-65 лет, отобранных по методу случайной выборки неорганизованной популяции, в течение 12 недель лечения снижение систолического АД составило, в среднем, 23 мм рт.ст, в то время как диастолическое АД снизилось на 12 мм рт.ст. Очень важными представляются данные о динамике эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии, которую мы оценивали на основании пробы с реактивной гиперемией с применением ультразвука высокого разрешения [18, 19]. В результате лечения теветеном выявлено достоверное увеличение прироста диаметра плечевой артерии : до лечения - 14,22±13,39%, после лечения - 18,06±14,70% (p < 0,02). Представленные результаты свидетельствуют о положительной динамике эндотелий-зависимой вазодилатации, а, следовательно, и об улучшении функции эндотелия. Интересно отметить, что прирост диаметра плечевой артерии на фоне лечения теветеном был практически таким, как у 20 пациентов контрольной группы, отобранных по методу случайной выборки неорганизованной популяции (не имеющих АГ и других факторов риска) (рис. 2). Это может свидетельствовать о том, что после лечения теветеном состояние эндотелиальной функции у лиц с АГ приближается к практически здоровым лицам. В патогенезе изолированной систолической гипертонии дисфункция эндотелия играет значительную роль, поскольку с возрастом утрачивается способность к выработке оксида азота. Поэтому способность теветена улучшать функцию эндотелия может сыграть дополнительную положительную роль при лечении систолической гипертонии у пожилых лиц.

В настоящее время гипотеза о симпатолитической активности эпросартана проверяется в двух крупномасштабных клинических исследованиях с изучением конечных точек. Эпросартан был выбран для контроля стресс-индуцированной артериальной гипертонии (артериальная гипертония на рабочем месте) в крупномасштабном исследовании STARLET. Это исследование в котором участвуют 5271 сотрудник крупных компаний (из которых 2148 имеют стресс-индуцированную АГ на рабочем месте) и рассчитано на 5 лет, должно ответить на вопрос, имеет ли эпросартан преимущество в сравнении с обычной антигипертензивной терапией для контроля стресс-индуцированной гипертонии и профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Гипотеза о симпатолитической активности эпросар-

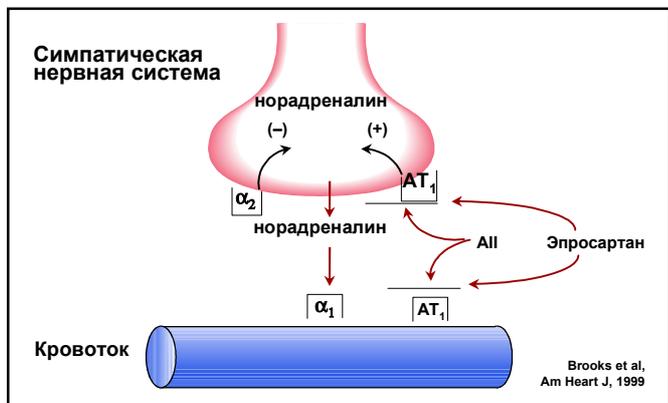


Рис. 1 Механизм действия эпросартана на уровне симпатического синапса

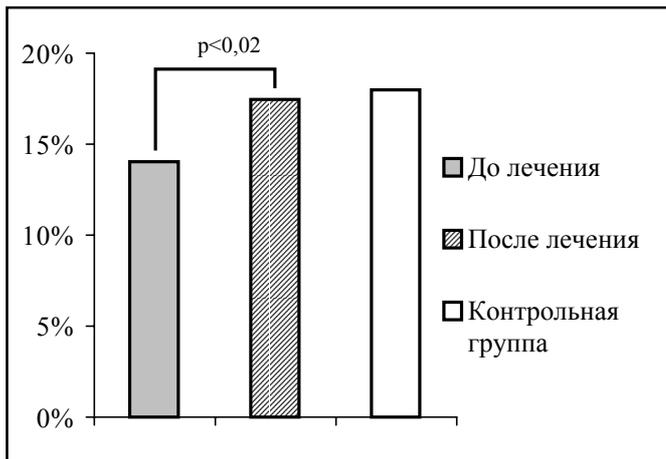


Рис. 2 Изменение прироста диаметра плечевой артерии

тана проверяется и в другом клиническом исследовании - MOSES, в котором участвуют 2000 пациента с АГ, перенесших инсульты мозга. В данном исследовании будет оцениваться эффективность эпросартана в сравнении с нитрендипином в плане вторичной профилактики инсульта. Ранее в экспериментальном исследовании было установлено, что эпросартан обеспечивает абсолютную профилактику инсульта у предрасположенных к инсульту крыс со спонтанной гипертензией даже в дозах, не снижающих АД [20]. Считается, что повышение симпатической активности приводит к поражению рецепторов, од-

### Литература

1. Stamler J, Stamler R. Blood pressure systolic and diastolic, and cardiovascular risks. Arch. Intern. Med. 1993, 153, 598-615.
2. Kannel W., Gordon T., Schwartz M. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham study. Am. J. Cardiol. 1997. 127. 335-346.
3. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure 6<sup>th</sup> Report. Arch. Intern. Med. 1997, 157, 2413-2446.
4. World Health Organization-International Society of Hypertension 1999 WHO/ISH guidelines for the management of hypertension. J. Hypertens., 1999. 17 151-183.
5. Lloyd-Jones D., Evans J et al. Differential impact of systolic and diastolic blood pressure level on JNC-YI staging. Hypertension, 1999,34,381-385.
6. Stokes J., Kannel W., Wolf P et al. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study: 30 years of follow-up. Hypertension, 1989, 13 (suppl.1), 1-13-1-18.
7. Whelton P. In Cardiovascular Risk Management, July 1999, Pub: Gardiner-Caldwell Communications Ltd, Macclesfield, England
8. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program. JAMA, 1991 265. 3255-3264.
9. Staessen J, Fagard R, Thijs L. Et al. al. Randomized, double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet, 1997. 350 757-764.
10. Liu L, Wang J, Gong L. et al. for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) collaborative group. Comparison of active treatment and placebo for older patients with isolated systolic hypertension. J. Hypertens., 1998. 16 1823-1829.
11. Swales J. In Cardiovascular Risk Management, July 1999, Pub: Gardiner-Caldwell Communications Ltd, Macclesfield, England

ним из осложнений которого является развитие инсульта, и ангиотензин II принимает в этом процессе активное участие.

Вместе с тем, практическому врачу необходимо знать о том, что пока нет убедительных свидетельств преимущества одного класса антигипертензивных препаратов над другими. Все они в равной степени эффективны в плане снижения АД. Другое дело, что каждый класс имеет свою определенную нишу применения. Ниша блокаторов рецепторов ангиотензина II пока определена как побочные эффекты при применении ингибиторов АПФ. Однако, учитывая механизм действия данного класса препаратов, а также ожидаемые результаты многочисленных исследований, посвященных изучению дополнительных, кроме снижения АД, эффектов, скорее всего, расширят нишу использования блокаторов рецепторов ангиотензина II и, в частности, эпросартана.

### Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о важности повышения систолического давления, как фактора риска сердечно-сосудистых осложнений и необходимости коррекции данного показателя. Особую актуальность приобретает эта проблема у людей пожилого возраста. Возможность воздействия на две системы регуляции АД – ренин-ангиотензиновой и симпато-адреналовой – существенно повышает антигипертензивную эффективность блокаторов рецепторов ангиотензина и, особенно, эпросартана в плане снижения систолического АД.

12. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S. et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet. 1998. 351. 1755-1762.
13. Brooks D., Ohlstein E., Ruffolo R. Pharmacology of eprosartan an angiotensin II receptor antagonist exploring hypothesis from clinical data Am. Heart J. 1999, 138. S247-S251.
14. Cox S.L., Story D.F., Ziogas J. Multiple prejunctional actions of angiotensin II on noradrenergic transmission in the caudal artery of the rat// Br. J.Pharmacol. 1996, 119; 976-84.
15. Criscione L., de Gasparo M., Buhlmayer P. et. Al.Pharmacological profile of valsartan: a potent, orally active, nonpeptide antagonist of the angiotensin II AT<sub>1</sub> receptor subtype// Br. J.Pharmacol. 1993, 110; 761-71.
16. Ohlstein E.H., Brooks D.P., Feuerstein G.Z., Ruffolo R.R. Inhibition of sympathetic outflow by the angiotensin II receptor antagonist, eprosartan, but not by losartan, valsartan or irbesartan; relationship to differences in prejunctional angiotensin II receptor blockade// Pharmacology. 1997; 55(5): 244-51.
17. Sega K. Efficacy and safety of eprosartan in severe hypertension. Blood Pressure, 1999, 8, 114-121
18. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др. Состояние эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения. Кардиология 1997;7: 41 –46.
19. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non – invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111 – 1115.
20. Barone F., Chandra S., Nelson, A. et al. Eprosartan reduces cardiomyopathy, improves ultrasound and MRI indices of cardiac function, improves renal function and eliminates mortality in stroke prone rats. Ninth European Meeting on Hypertension., Milan, 11-15 June 1999.

## ВЛИЯНИЕ ИНДАПАМИДА НА СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ГЕМОДИНАМИКУ И СОСТОЯНИЕ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ СТАРШЕ 55 ЛЕТ

Шлык С.В., Терентьев В.П., Багмет А.Д., Волкова Н.И., Чесникова А.И., Румбешт В.В.

Кафедра внутренних болезней № 1 Ростовского государственного медицинского университета, 1602  
Окружной военный клинический госпиталь

### Резюме

С целью изучения влияния 3-12 месячной терапии индапамидом (арифоном-ретард) на суточный профиль АД, состояние центральной гемодинамики и РААС обследован 121 больной АГ старше 55 лет. Отмечено снижение систолического и диастолического АД, главным образом, за счет уменьшения ОПСС, на фоне сохранения величин показателей, характеризующих состояние насосной функции сердца. Параллельно имело место снижение концентрации ренина и альдостерона ( $p < 0,05$ ), а также отсутствие изменений со стороны основных показателей липидного, углеводного и электролитного обмена.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, индапамид, суточное мониторирование артериального давления, ренин, альдостерон.

Актуальность проблемы изучения эффективности и безопасности гипотензивных препаратов у больных артериальной гипертензией (АГ) определяется, с одной стороны, ее высокой частотой в популяции, с другой стороны, высоким риском развития при данном заболевании тяжелых осложнений, в первую очередь - инсульта [1, 2, 3]. При этом распространенность АГ среди пациентов старше 55-60 лет в среднем в 2 раза выше, чем в целом среди взрослого населения [4, 5].

Целью настоящей работы явилось изучение влияния индапамида (арифона-ретард) на суточный профиль артериального давления (АД), состояние центральной гемодинамики и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у больных АГ старше 55 лет.

### Материал и методы

В рамках российской научно-практической программы АРГУС [5] был обследован 121 больной с изолированной систолической АГ (средний возраст  $59,2 \pm 2,3$  года). Пациенты получали арифон-ретард в дозе 1,5 мг/сутки в течение 3 месяцев, по протоколу, разработанному НОАГ. У 72% больных это был первый гипотензивный препарат, который они получали регулярно.

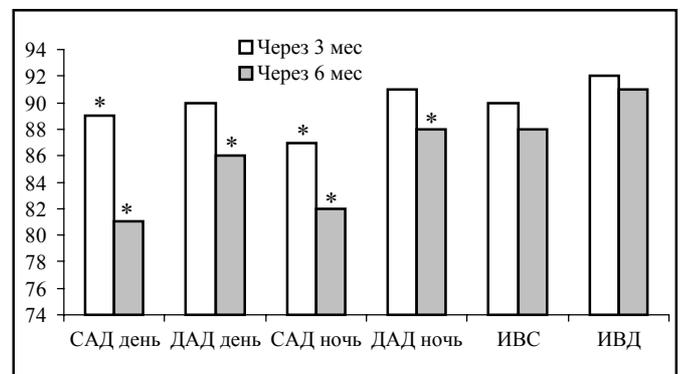
До начала и через 3 месяца терапии у пациентов анализировали суточное изменение уровня АД, основных параметров центральной гемодинамики, массы миокарда ЛЖ, размеров полости и толщины стенок ЛЖ, основных биохимических показателей (липидограммы, концентрации глюкозы, креатинина, мочевины, билирубина, белка, активности трансаминаз, концентрации калия и натрия в венозной крови). 21 пациент получал арифон-ретард в течение 12 месяцев. Помимо описанных выше исследований, у данных больных исследовались содержание ренина, альдостерона, кортизола и инсулина в крови.

Математическая обработка полученных данных проводилась с использованием методов вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2000 для Windows.

### Результаты и обсуждение

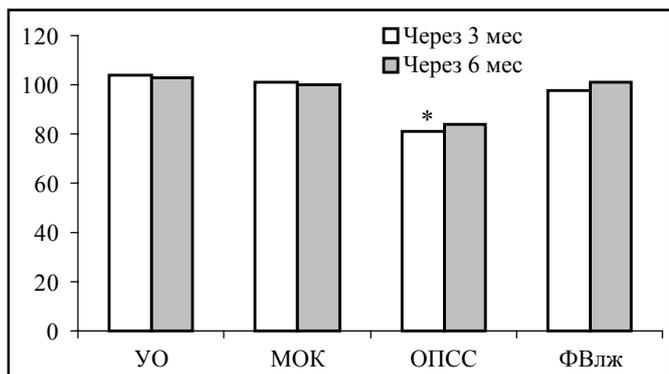
Влияние арифона-ретард на показатели суточного мониторирования АД (СМАД) представлены на рис. 1. Статистически значимое снижение дневного и ночного систолического АД (САД) было отмечено уже через 3 месяца после начала терапии арифоном-ретард, в то время как достоверное уменьшение диастолического АД (ДАД) – лишь через 6 месяцев. Параллельно отмечалась тенденция к снижению индекса времени систолического и диастолического АД (ИВС, ИВД).

Обращает внимание, что снижение АД достигалось, главным образом, за счет уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) (рис. 2), в то время как ударный объем (УО), минутный объем (МОК), фракция выброса левого желудочка (ФВ) статистически значимо не менялись. Учитывая большую роль повышения ОПСС в патогенезе систолической АГ у больных пожилого возраста [6], а также высокую распространенность сердечной недостаточности (СН) у пациентов с длительным анамнезом гипертензии, назначение арифона-



**Рис. 1** Динамика показателей СМАД у больных АГ, получавших арифон-ретард (%)

**Примечание:** за 100% приняты значения показателей до начала терапии; \* -  $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем.



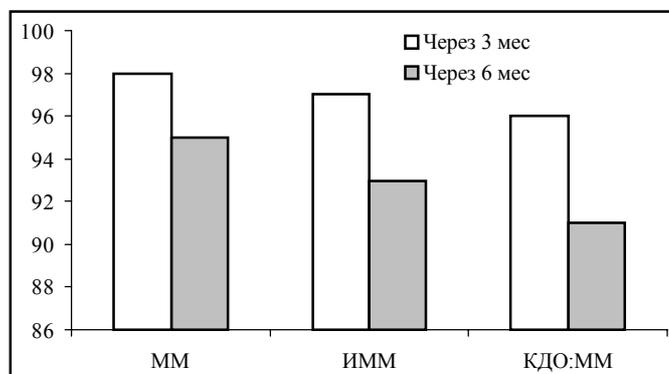
**Рис. 2** Показатели центральной гемодинамики у больных АГ, получавших ариффон-ретард (%)

**Примечание:** за 100% приняты значения показателей до начала терапии; \* -  $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем.

ретард у данной группы больных является патогенетически обоснованным.

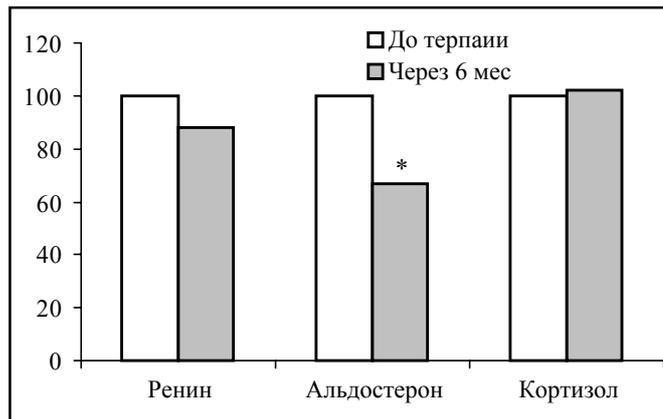
Известно, что гипертрофия левого желудочка и изменение его геометрии являются основными структурными изменениями миокарда левого желудочка при АГ, которые во многом определяют развитие тяжелых осложнений гипертензии, прежде всего – СН [7]. При изучении динамики массы миокарда (ММ) и индекса массы миокарда (ИММ), а также соотношения конечного диастолического объема левого желудочка к ММ (КДО:ММ) (рис. 3) у больных, получавших ариффон-ретард, отмечена тенденция к снижению всех описанных показателей, что указывает на возможный органопротекторный эффект препарата.

Учитывая важную роль изменений со стороны РААС в патогенезе АГ и развивающейся в дальнейшем СН [2, 8, 9] 21 пациенту старше 55 лет до начала терапии и через 6 месяцев определяли концентрацию ренина, альдостерона и кортизола в плазме крови (рис. 4). Через 0,5 года после начала приема ариффона-ретард у больных с изолированной систолической АГ отмечалась тенденция к снижению уровня ренина и статистически значимое уменьшение концентрации альдостерона ( $p < 0,05$ ). Концентрация кортизола в плазме практически не изменялась.



**Рис. 3** Изменение массы миокарда у больных АГ, получавших ариффон-ретард (%)

**Примечание:** за 100% приняты значения показателей до начала терапии.

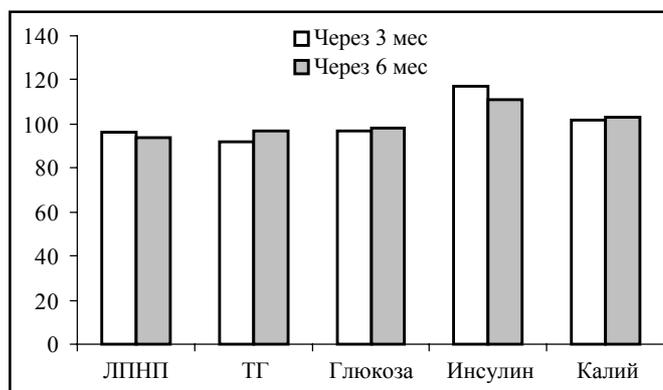


**Рис. 4** Изменение концентрации ренина, альдостерона и кортизола у больных АГ, получавших ариффон-ретард (%)

**Примечание:** за 100% приняты значения показателей до начала терапии; \* -  $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем.

Анализ изменений основных показателей, характеризующих состояние липидного, углеводного и электролитного обмена (рис. 5) доказывает метаболическую нейтральность ариффона-ретард у пациентов старше 55 лет, страдающих АГ. Несмотря на имеющиеся у большинства больных нарушения липидного (2/3) и углеводного (22%) обмена, концентрация основных атерогенных липидов (липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ)), глюкозы и инсулина в плазме крови статистически достоверно не изменялась, по сравнению с исходным уровнем.

Необходимо также отметить, что прием ариффона-ретард не сопровождался повышением концентрации креатинина, мочевины, мочевой кислоты, билирубина, повышением активности трансаминаз, что позволяет сделать заключение о безопасности применения данного препарата у больных с начальными стадиями поражения печени и почек, которые нередко отмечаются у больных пожилого возраста со значительным стажем АГ.



**Рис. 5** Динамика показателей липидного, углеводного и электролитного обмена у больных АГ, получавших ариффон-ретард (%)

**Примечание:** за 100% приняты значения показателей до начала терапии.

### Выводы

1. Назначение арифона-ретард больным АГ старше 55 лет является патогенетически обоснованным и позволяет контролировать АД в течение суток.
2. Гипотензия достигается, главным образом, за счет уменьшения ОПСС без снижения насосной функции сердца; при назначении препарата не отмечается повы-

шения концентрации ренина и уменьшается концентрация альдостерона.

3. Длительный прием арифона-ретард не сопровождается изменением концентрации глюкозы, уровней калия, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, креатинина, билирубина, активности трансаминаз крови, что свидетельствует о метаболической нейтральности препарата.

### Литература

1. Кобалава Ж.Д. Международные стандарты по артериальной гипертензии: согласованные и несогласованные позиции // Кардиология. – 1999. - № 11. – С. 78-91.
2. Фомин И.В., Мареев В.Ю., Фадеева И.П. и др. Распространенность и эффективность лечения артериальной гипертонии и сердечной недостаточности среди населения Нижегородской области (данные 1998 г.) // Сердечная недостаточность. – 2000. - № 3. – С.97-100.
3. Харакоз О.С., Канорский С.Г., Щелчкова И.С., Кижватова Н.В. Артериальная гипертензия – основной фактор риска мозгового инсульта: результаты регистра в Краснодаре // Кардиология. – 2001. - № 1. – С. 43-47.
4. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Романова Н.Е., Киктев В.Г. Гипертоническая болезнь в пожилом возрасте: распространенность, клиническое значение и медикаментозная терапия // Кардиология. – 1999. - № 12. – С. 71-76.
5. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Склизкова Л.А. и др. Пер-

вые результаты научно-практической Российской программы АРГУС // Кардиология. – 2000. - № 12. – С. 68-71.

6. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония 2000. – М., 2001. – 208 с.
7. Шляхто Е.В., Конради А.О., Захаров Д.В., Рудоманов О.Г. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью // Кардиология. – 1999. - № 2. – С. 49-55.
8. Мареев В.Ю., Скворцов А.А., Челмакина С.М. и др. Способны ли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента эффективно контролировать активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при длительном лечении хронической сердечной недостаточности? // Кардиология. – 1999. - № 2. – С. 27-34.
9. Минушкина Л.О., Затеищикова А.А., Хотченкова Н.В. и др. Активность ренин-альдостероновой системы и особенности структуры и функции миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией // Кардиология. – 2000. - № 9. – С. 23-26.

### Abstract

*With the aim of studying influence of 3-12 month therapy of indapamide at the daily profile of blood pressure, condition of central hemodynamic and RAAS, were examined 121 patients older than 55 years old.*

*We noted, that systolic blood pressure reduce on 19% and diastolic one on the 14%, mainly because of decrease of common peripheral vascular resistance. At the same time the levels of renin and aldosterone were diminished, while cardiopump function, lipid, carbohydrate and electrolyte metabolism were not changed.*

**Keywords:** hypertension, indapamide, ambulatory blood pressure monitoring, hemodynamic, renin, aldosterone.

Поступила 06/04-2001

\* \* \*

## ИЗМЕНЕНИЕ СУММАРНОГО КОРОНАРНОГО РИСКА НА ФОНЕ МОНОТЕРАПИИ ЭНАЛАПРИЛОМ: ДИНАМИКА КОРРИГИРУЕМЫХ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Мамедов М.Н., Косматова О.В., Хадипаши Л.А., Киселева Н.В., Оганов Р.Г.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ

Известно, что основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний имеют тенденцию к слиянию. По данным ряда авторитетных эпидемиологических исследований (Фрамингемское и Финское исследования) сочетание двух факторов среди популяции составляет 4,3-12,9%, а трех факторов – 4,8-7,6% [1]. С другой стороны, у лиц среднего возраста артериальная гипертензия (АГ) в изолированном виде встречается только до 10% случаев, тогда как в остальных случаях она сочетается с одним или двумя метаболическими факторами риска. В предыдущих исследованиях нами показана частая распространенность метаболического синдрома (до 30%) у больных АГ и инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНСД) [2]. Сочетание АГ, гиперлипидемии, абдоминального ожирения с нарушением углеводного обмена вокруг инсулинорезистентности, увеличивая выраженность каждого компонента, придает им специфический характер, что приводит к увеличению суммарного коронарного риска в два раза по сравнению с отдельно взятыми нозологическими формами [3]. Так, среди лиц с АГ метаболический синдром имеет выраженный суммарный коронарный риск (более 30%), что достоверно выше по сравнению с группой сочетания артериальной гипертензии и гиперлипидемии без инсулинорезистентности (19%,  $p < 0,05$  по  $\chi^2$ ) [4].

Очевидно, что основным требованием к современным антигипертензивным препаратам является не только адекватное снижение артериального давления (АД) в течение суток, но и нейтральное или положительное влияние на метаболические факторы риска, что могло бы привести к снижению осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Широкимасштабные исследования (ТОМHS) по изучению эффективности гипотензивных препаратов показывают, что монотерапия представителями 5-ти основных групп в течение 4-х лет у больных с мягкой АГ примерно одинаково снизила уровень АД: систолическое АД (САД) на 15,9 мм рт. ст. и диастолическое АД (ДАД) - на 12,3 мм рт. ст. Эти гипотензивные препараты различаются по действию на метаболические нарушения, что, в конечном результате, и определяет прогноз развития сердечно-сосудистых осложнений [6,7].

Целью исследования являлось изучение влияния ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) - эналаприла на гемодинамические, метаболические показатели и на уровень суммарного коронарного риска у больных с метаболическим синдромом.

### Материалы и методы

В открытое исследование было включено 20 больных с метаболическим синдромом. Они были отобраны среди лиц, страдающих АГ (n=122), обследованных в ГНИЦ ПМ

МЗ РФ для выявления метаболических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Критериями выявления метаболического синдрома были: АГ – САД 140-179 мм рт. ст. и/или ДАД 90-109 мм рт. ст.; гиперлипидемия – уровень в сыворотке триглицеридов (ТГ)  $\geq 200$  мг/дл и/или холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП)  $\geq 160$  мг/дл, или общего ХС  $\geq 250$  мг/дл; абдоминальный тип ожирения – соотношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ)  $\geq 0,95$  для мужчин и  $\geq 0,80$  для женщин при индексе массы тела (ИМТ)  $> 25$  кг/м<sup>2</sup>; инсулинорезистентность – базальная гиперинсулинемия  $> 18$  мкед/мл и/или базальное соотношение глюкозы к инсулину  $< 6$ , и/или постпрандиальное соотношение глюкозы к инсулину  $< 6$  через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы; нарушение толерантности к глюкозе - уровень глюкозы в сыворотке крови натощак до 120 мг/дл и 140-200 мг/дл через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы [8].

Из исследования исключались больные с тяжелыми нарушениями ритма и проводимости; хронической сердечной недостаточностью (НК II-III ФК); нарушениями мозгового кровообращения; хроническими заболеваниями печени и почек; заболеваниями щитовидной железы; инсулинзависимым сахарным диабетом; онкологическими заболеваниями. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Вся предыдущая антигипертензивная терапия отменялась за две недели до начала исследования. После «отмывочно-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Пол (м/ж)	8/12
Возраст (лет)	45-59
Курение (%)	40%
ИБС в анамнезе (%)	50%
ИБС у родственников (%)	100%
Сопутствующие заболевания (%):	Гастрит - 20%
	Язва желудка и 12 перстной кишки - 5%
	Холецистит - 15%
	Панкреатит - 10%
	Заболевания щитовидной железы - 15%
	Мочекаменная болезнь - 15%

го» периода все больные в качестве монотерапии получали эналаприл (энам, производитель - «Доктор Редди'с», Индия) в дозе 10-20 мг один раз в сутки в течение 8 недель. Дозу подбирали индивидуально, в зависимости от степени гипотензивного эффекта (снижение ДАД до 90 мм рт. ст. или, по крайней мере, на 10% от исходного уровня).

Перед включением в исследование и после проведенной терапии в качестве контроля эффективности лечения проводились измерения АД, ЧСС, регистрация ЭКГ в покое, ИМТ, ОТ/ОБ, определение параметров липидного спектра и расчет суммарного коронарного риска.

Больные были анкетированы по подготовленной нами русифицированной версии стандартного опросника ARIC (семейный анамнез; статус курения, потребления алкоголя; диетический опрос, опросник Роуза, неврологический и диабетический статусы, опрос по течению АГ и сопутствующим заболеваниям).

ИМТ (индекс Кетле) рассчитывали как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах. Для оценки абдоминального типа ожирения определяли соотношение окружности талии к окружности бедер.

Во время каждого из двух визитов больным измеряли АД ртутным манометром (с точностью до 2 мм рт. ст.) двукратно с 5-ти минутным интервалом, в покое в сидячем положении. САД фиксировали при появлении I тона Короткова (I фаза), ДАД - при исчезновении тонов (V фаза). Для анализа использовали среднюю величину из четырех измерений.

Регистрация первичных ЭКГ данных в покое (12-ти отведений и отведений по Франку) осуществлялась последовательно на ЭКГ компьютерном комплексе фирмы «Геолинк» (Россия), обработка их проводилась с использованием программного обеспечения «Консилиум ЭКГ алгоритмов», разработанного Институтом теоретической и экспериментальной биофизики РАН (г. Пущино, Моск. обл.) совместно с Центром профилактической медицины МЗ РФ (Москва).

Содержание общего ХС и ТГ в сыворотке венозной крови определяли с помощью ферментных наборов фирмы «Human» на автоанализаторе «Airone-200» (США). После осаждения из сыворотки ЛПНП и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) фосфовольфрамом Na с MgCl<sub>2</sub>, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли тем же методом, что и ХС. ХС ЛПНП вычисляли по формуле Friedwald: ХС ЛПНП (мг/дл) = ХС - (ТГ:5 + ХС ЛПВП).

Для расчета суммарного (глобального) коронарного риска (в процентах) использована компьютеризированная модель западногерманского исследования PROCAM Study. Составляющими этой модели являются: возраст, САД, уровни общего ХС или ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, статус курения, наличие ИНСД, ИБС, перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, наличие ИБС у родственников первой степени родства [9].

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica. Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошиб-

ки средней (M±m). Для оценки динамики показателей на фоне лечения использовался парный непараметрический метод анализа по Вилкоксоу. Достоверным считался уровень значимости p<0,05.

### Результаты исследования

Согласно критериям ВОЗ 80% (n=16) больных имели мягкую и 20% (n=4) больных - умеренную АГ. В табл. 2 представлены средние уровни систолического и диастолического АД, ЧСС до и после 8-недельного лечения больных энамом.

Видно, что после монотерапии энамом достоверно снизилось как систолическое, так и диастолическое АД: в среднем на 22 мм рт. ст. (-14%, p<0,05) и 12 мм рт. ст. (-12%, p<0,05), соответственно. ЧСС на фоне лечения энамом практически не изменилась. Эффективность терапии, расцениваемая как уменьшение ДАД ниже 90 мм рт. ст. или на 10% от исходной величины, составила 60% (n=12). У 15% (n=3) больных ДАД снизилось на 10 мм рт. ст. Таким образом, у 75% (n=15) больных с метаболическим синдромом на фоне монотерапии энамом был получен хороший гипотензивный эффект.

Из представленных данных следует, что у 45% (n=9) больных с избыточной массой тела, у 45% (n=9) с ожирением и у 10% (n=2) с резко выраженным ожирением было обнаружено абдоминальное (центральный тип) ожирение. После проведенного курса лечения параметры абдоминального ожирения достоверно не изменились, хотя имелась тенденция к снижению ИМТ (-1,5%, p=0,06).

Данные о влиянии терапии энамом на параметры липид-транспортной системы представлены в табл. 3. У больных с метаболическим синдромом до начала лечения наблюдали умеренную и выраженную гиперлипидемию. Так, 20% (n=4) из них имели легкую, 30% (n=6) - умеренную, 50% (n=10) - выраженную гиперхолестеринемию и 45% (n=9) - гипертриглицеридемию. Согласно классификации Фредриксона у 30% (n=6) больных был IIa тип (изолированная гиперхолестеринемия), у 55% (n=11) - IIb тип (гиперхолестеринемия+гипертриглицеридемия) и у 15% (n=3) больных - IV тип (изолированная гипертриглицеридемия) гиперлипидемии.

В целом, на фоне проведенной терапии, по среднеарифметическим данным, параметры липид-транспортной систе-

Таблица 2

Гемодинамические и антропометрические параметры у больных с метаболическим синдромом на фоне монотерапии энамом в течение 8-ми недель

Параметры, n=20	До лечения	После лечения	% изменения и достоверность различия
САД, мм рт. ст.	159±3	137±4	-14%, p=0,000004
ДАД, мм рт. ст.	99±2	87±2	-12%, p=0,00001
ЧСС, в мин	71±3	74±3	5%, p=0,21
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,5±1,4	30,9±1,2	-1,5%, p=0,06
ОТ/ОБ	0,94±0,01	0,96±0,01	2,3%, p=0,07

**Таблица 3**

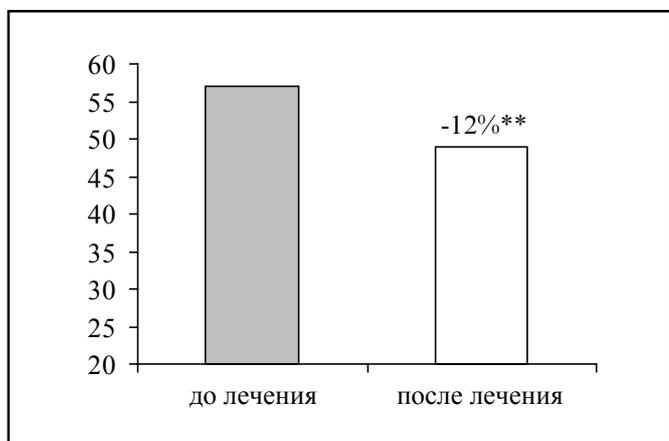
Динамика показателей липид-транспортной системы на фоне проведенной терапии энамом

Параметры, n=20	До лечения	После лечения	% изменения и достоверность различия
Общий ХС, мг/дл	316±21	318±19	2,6%, p=0,89
ТГ, мг/дл	383±104	345±86	-0,4%, p=0,4
ХС ЛПНП, мг/дл	219±24	228±21	2,5%, p=0,45
ХС ЛПВП, мг/дл	37±1	37±2	0,6%, p=0,5
Общий ХС/ХС ЛПВП	8,8±0,7	8,8±0,6	3,4%, p=0,9

мы, а именно, уровни общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и индекс атерогенности, рассчитанный как соотношение общего ХС к ХС ЛПВП, достоверно не изменились. Тем не менее, концентрация ТГ снизилась, в среднем, на 38 мг/дл. Выборочный анализ показывает, что у 9 больных общий ХС, в среднем, снизился на 43 мг/дл, у 13 больных уровень ТГ уменьшился на 105 мг/дл, тогда как у 13 больных концентрация ХС ЛПВП увеличилась на 2 мг/дл, что привело к снижению соотношения общего ХС к ХС ЛПВП на 10%.

Таким образом, в группе больных с метаболическим синдромом монотерапия гипотензивным препаратом энамом оказала нейтральный эффект на параметры липид-транспортной системы. Однако у половины пациентов имелась тенденция к снижению выраженности гиперлипидемии.

Динамика уровня суммарного коронарного риска представлена на рисунке 1. До начала терапии больные с метаболическим синдромом имели высокий коронарный риск (в среднем около 57%). Только у 15% больных (n=3) он был ниже уровня, не требующего немедленной медикаментозной терапии основных корригируемых факторов риска ССЗ (20%). Видно, что на фоне монотерапии энамом в течение 8 недель суммарный коронарный риск достоверно уменьшился на 12% (p<0,02). В том случае, когда снижение САД и ДАД сочеталось со снижением уровня ХС ЛПНП и/или триглицеридов (n=9), суммарный коронарный риск снизился на 28%. Так, в этой группе исходный уро-



**Рис. 1** Суммарный коронарный риск на фоне монотерапии энамом в течение 8-ми недель

**Примечание:** \*\*p<0,02 по сравнению с исходным уровнем

вень составил 62,3±12,5%, после лечения – 48,0±12,8% (p<0,01). Таким образом, гипотензивный эффект энама в средне-терапевтической дозе сочетался с достоверным снижением суммарного коронарного риска.

В результате лечения энамом только у 15% (n=3) пациентов отмечался сухой кашель, однако это не привело к отмене препарата. Биохимические параметры оставались в пределах нормы. Большинство пациентов (90%) во время лечения считало свое самочувствие удовлетворительным.

### Обсуждение

Настоящее исследование посвящено оценке влияния ингибитора АПФ - эналаприла (энама) на корригируемые факторы риска ССЗ, а именно: САД и ДАД, уровни ХС ЛПНП, ТГ и ХС ЛПВП у больных с выраженными метаболическими нарушениями.

Успешное снижение АД ингибиторами АПФ доказано как у больных с артериальной гипертонией (CARE - n=11100, рамиприл и PUTS - n=480, периндоприл), так и при сочетании АГ с ИНСД (HDS - n=758, каптоприл) [6, 7, 10]. В нашем исследовании у больных с метаболическим синдромом, где артериальная гипертония, в основном, имеет мягкий характер, 8-недельная терапия энамом показала хороший гипотензивный эффект - 75% [11]. Эти данные согласуются с результатами других исследователей. Так, по данным Бритова А.Н. и соавторов, у 18 больных с сочетанием АГ с инсулинорезистентностью эффективность лечения эналаприлом (эднит) в течение 24-х недель составляет 67% [12]. Предполагается, что у больных артериальной гипертонией в сочетании с метаболическими нарушениями гипотензивный эффект ингибиторов АПФ носит системный характер и обусловлен их поливалентным действием [13]. В экспериментальных исследованиях показано, что ингибиторы АПФ, наряду с артериальной и венозной вазодилатацией, подавляют гипертрофию гладкой мускулатуры и фиброзных изменений в стенке артерий, повышают фибринолитическую активность крови и активизируют калликреин-кининовую систему, что приводит к увеличению высвобождения оксида азота, простаглицлина и простаглицлина Е (нормализация дисфункции эндотелия). Другими словами, ингибиторы АПФ обладают антиатерогенным действием [4,5,14-16].

Другим важным аспектом данного исследования является изучение влияния энама на сдвиги липидных параметров. Известно, что при метаболическом синдроме нарушения липид-транспортной системы проявляются в виде высоких уровней ТГ и ХС ЛПНП, сочетающихся со снижением ХС ЛПВП. Изначально у больных, включенных в исследование, наблюдали довольно значительные липидные нарушения: больше половины пациентов имели умеренно выраженную гиперлипидемию смешанного типа, что является прямым показанием к назначению липидснижающих препаратов. В целом, лечение энамом в течение 8 недель оказало нейтральный эффект на липидные нарушения, однако отмечалось недостоверное снижение ТГ на 38 мг/дл. Выборочный анализ показал, что у большинства больных имеется тенденция к снижению уровня как ТГ, так и ХС ЛПНП. Литературные дан-

ные по влиянию ингибиторов АПФ на липидные нарушения малочисленны и неоднозначны. По данным Апариной Т.В. и соавторов, у больных с АГ и инсулинорезистентностью уровень легкой гиперлипидемии (общий ХС до 250 мг/дл и ТГ до 200 мг/дл) на фоне терапии эналаприлом (24 недели) не подвергался достоверному изменению, хотя отмечалась тенденция к повышению ХС ЛПВП [17]. Аметов А.С. показал, что у больных с ИНСД и АГ (n=24) эналаприл в дозе 5 мг достоверно снижая концентрацию С-пептида, нормализовал уровни ТГ и ХС ЛПВП [18]. Таким образом, эналаприл имеет слабopоложительный (нейтральный) эффект на липидные нарушения у больных с метаболическим синдромом, что, вероятнее всего, связано с его действием, направленным на нормализацию дисфункции эндотелия и улучшение инсулиночувствительности.

Как было изложено выше, основной задачей гипотензивной терапии является не только снижение артериального давления, но и снижение общего риска сердечно-сосудистых заболеваний [5, 19]. В данном исследовании для расчета суммарного коронарного риска использована математическая модель немецкого исследования PROCAM по той причине, что в ней учитывается наибольшее количество факторов рис-

ка, входящих в состав метаболического синдрома. 8-недельная монотерапия эналаприлом привела к достоверному снижению суммарного коронарного риска у больных с метаболическим синдромом, что напрямую связано с его поливалентным действием, включающим позитивный гипотензивный и метаболический эффекты. Эти результаты сопоставимы с литературными данными. Так, в исследовании FACET, проведенном у 380 больных с ИНСД и АГ, были сопоставлены результаты терапии фозиноприлом и амлодипином с продолжительностью 2,5-3,5 лет [20]. При лечении ингибитором АПФ частота сердечно-сосудистых осложнений была ниже, чем при лечении антагонистом Са (риск развития инфаркта миокарда и инсульта: 14/189 против 27/191, соответственно). А исследование ABCD показало, что через 67 месяцев лечения частота смертельного и несмертельного инфаркта миокарда в группе нисолдипина (антагонист Са) оказалась в 5 раз выше, чем в группе эналаприла (p=0,001) [24].

Таким образом, эналаприл в средне-терапевтической дозе, наряду с хорошим гипотензивным и нейтральным или слабopоложительным метаболическим эффектом, достоверно уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений у больных с выраженными метаболическими нарушениями.

### Литература

1. Coronary Heart Disease: Reducing the Risk. International Task Force. Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases. 1998; 8(4): 221-235.
2. Мамедов М.Н., Перова Н.В., Метельская В.И., Бритов А.Н., Шамарин В.М., Оганов Р.Г. Компоненты метаболического синдрома у больных с артериальной гипертензией. Кардиология. 1997, 37(12): 37-41.
3. Reaven G. Role on insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988, 37: 1595-1606.
4. Мамедов М.Н., Метельская В.А., Перова Н.В. Метаболический синдром: пути реализации атеротромбогенного потенциала. Кардиология. 2000, 40(2): 83-89.
5. World Health Organization – International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J.Hypertension. 1999, 17: 151-183.
6. Franz H. Messerli. The ABCs of antihypertensive therapy. Raven Press. 1994, p. 103-119.
7. Hansson L. Артериальная гипертензия и сопутствующие заболевания. Издание фармацевтической группы Сервье. 1999, стр. 3-13, 22-28.
8. Перова Н., Метельская В., Мамедов М., Оганов Р. Методы раннего выявления и коррекции метаболического синдрома в условиях практического здравоохранения. Международный медицинский журнал. 1999, 5(2): 21-24.
9. Assmann G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). European Heart Journal. 1998, 19(Suppl. A): A2-A11.
10. Opie L.H. What is the most effective management of hypertension in diabetes? Dialogues in Cardiovascular Medicine. 2000, 5(1): 23-30.
11. Моисеев С.В. Антигипертензивная терапия и риск сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом. Роль ингибиторов АПФ. Клиническая фармакология и терапия. 1999, 8(4): 22-27.
12. Бритов А.Н., Апарина Т.В., Небиеридзе Д.В., Гомазков О.А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении метаболического синдрома. Вопросы медицинской химии. 2000, 5: 509-510.
13. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Лечение артериальной гипертензии. Москва. 1999, стр.126-151.
14. Стрюк Р.И., Петрова Т.В., Орлова Т.А., Нагорнев С.Н. Клиническая эффективность фозиноприла у больных гипертонической болезнью в сочетании с метаболическими нарушениями. Кардиология. 1999, 39(7): 13-16.
15. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Морылева О.Н., Дроздов В.Н., Ивлева А.Я., Моисеев В.С. Фозиноприл при лечении эссенциальной гипертонической болезни с метаболическим синдромом. Терапевтический архив. 1997, 8: 10-13.
16. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? РМЖ. 2001, 9(2): 4-7
17. Апарина Т.В., Бритов А.Н., Дилакян Э.А., Метельская В.А., Гомазков О.А. Значение исходного уровня активности ангиотензинпревращающего фермента у больных с метаболическим синдромом при назначении ингибиторов АПФ и агонистов имидазолиновых рецепторов. Российский кардиологический журнал. 2001, 1: 53-57.
18. Аметов А.С., Губина Е. В. Метаболические эффекты берлиприла-5 у больных с ИНСД и АГ. Терапевтический архив. 1999, 71(10): 22-25.
19. Небиеридзе Д.В., Бритов А.Н., Апарина Т.В., Мамедов М.Н., Олферьев А.М., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Моксонидин – современный препарат выбора при артериальной гипертензии и метаболических нарушениях. Кардиология. 1999, 39(1): 43-47.
20. Estacio R., Schrier R. Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: implications of the Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) trial. Am.J.Cardiol. 1998, 82: 9R-14R.
21. Tatti P., Pahor M., Byington R. et al. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care. 1998, 21(4): 597- 603.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### ТРИМЕТАЗИДИН И МИЛДРОНАТ КАК $\beta_2$ -АДРЕНОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА)

Циркин В.И., Сизова Е.Н., Подтетнев А.Д., Братчикова Т.В., Анисимова О.В., Трухин А.Н., Дворянский С.А.

Кафедра нормальной физиологии и кафедра акушерства и гинекологии Кировской государственной медицинской академии; кафедра акушерства и гинекологии Российского университета дружбы народов; кафедра анатомии, физиологии и валеологии Вятского государственного педагогического университета

Ранее было установлено наличие в крови, моче, ликворе, околоплодных водах и слюне эндогенного сенсибилизатора  $\beta$ -адренорецепторов (ЭСБАР), под влиянием которого существенно возрастает  $\beta$ -адренореактивность гладких мышц коронарной артерии свиньи [1,2], трахеи коровы [2] и рога матки небеременной крысы [2,3]. В последующем было показано, что этот фактор следует отнести к  $\beta$ -адреномодуляторам прямого действия, так как его физиологический эффект развивается достаточно быстро и также быстро прекращается после его удаления из среды [2,3]. Выявлено, что гистидин, триптофан и тирозин в полной мере воспроизводят физиологическое действие ЭСБАР [2,4]. Уже в первых исследованиях было показано [2,3], что содержание в крови ЭСБАР, о чем судили по величине предельного разведения сыворотки крови, при котором еще наблюдается  $\beta$ -адреносенсибилизирующий эффект, зависит от пола (у женщин фертильного возраста его содержание намного больше, чем у мужчин), а у женщин - от этапа репродуктивного процесса (при беременности его уровень возрастает, а накануне родов снижается). Считается [2], что ЭСБАР играет важную физиологическую роль, в частности, при неосложненной беременности под его влиянием повышается  $\beta$ -адренореактивность миометрия, что способствует вынашиванию плода, но при определенных условиях ЭСБАР может быть причиной развития акушерской патологии. Так, было показано, что при слабости родовой деятельности уровень ЭСБАР у рожениц выше, чем при неосложненных родах [2]. Предполагается (на основе данных о повышенном содержании ЭСБАР при ОПГ-гестозе), что чрезмерное содержание ЭСБАР является одной из причин развития данной патологии [2,5]. С момента открытия ЭСБАР выдвигалось представление о возможности клинического применения его аналогов (триптофана, гистидина, тирозина) или других подобных ему веществ для лечения патологии, связанной с низкой эффективностью  $\beta$ -адренергического механизма [1,2,3]. Однако до настоящего времени это предположение не было реализовано, в том числе по причине отсутствия сведений о лекарственных препаратах, обладающих свойством  $\beta$ -адреносенсибилизатора прямого действия. В определенной степени исключение представляет триптофан. Еще задолго до открытия ЭСБАР триптофан стал применяться при лечении депрессивных состояний [6,7], в том числе, возникающих у женщин в климактерическом периоде [7]. К

сожалению, до настоящего времени внимание клиницистов не привлекла сама идея о существовании в организме человека эндогенных модуляторов хемореактивности, в том числе ЭСБАР, а также открытого еще 30 лет назад [8] и вновь обнаруженного в 1996 году [9] эндогенного блокатора М-холинорецепторов (ЭБМХР). Результаты данной работы, полученные при изучении механизмов действия триметазидина и милдроната, вероятно, позволяют по-новому взглянуть на значение эндогенных модуляторов хемореактивности, в том числе ЭСБАР и его аналогов (гистидина, триптофана и тирозина), а также открывают новые перспективы использования триметазидина, милдроната и других метаболических препаратов в клинической практике.

Как известно, предуктал, или триметазидин, используется при лечении ишемической болезни сердца и ряда других заболеваний сердечно-сосудистой системы [10-16]. В частности, у больных с ишемической болезнью сердца триметазидин снижает потребность в нитроглицерине, а также увеличивает время и объем выполнения нагрузок при велоэргометрии [13]. Считается, что антиангинальный эффект триметазидина обусловлен его влиянием на метаболизм миокардиоцитов, в том числе - за счет торможения окисления жирных кислот и увеличения использования для ресинтеза АТФ и креатинфосфата аэробного окисления глюкозы [13,16]. Кроме того, клинический эффект триметазидина объясняется характерным для него цитопротекторным действием - показано, что триметазидин увеличивает способность миокардиоцитов переносить гипоксию и одновременно тормозит свободнорадикальные процессы [11,13].

Милдронат, согласно отечественным авторам [12,17], за счет снижения карнитин-зависимого окисления жирных кислот улучшает метаболические процессы, повышает работоспособность, уменьшает симптомы психического и физического перенапряжения, оказывает кардиопротекторное действие, способствует перераспределению кровотока в ишемизированной зоне, в том числе - в головном мозге; оказывает положительное влияние на дистрофические изменения сосудов сетчатки. Установлена эффективность милдроната при стенокардии, инфаркте миокарда, при хронической сердечной недостаточности и дисгормональной кардиопатии, при инфекционно-аллергической бронхиальной астме и хроническом обструктивном бронхите, при острых и хро-

нических нарушениях кровоснабжения сетчатки и головного мозга [12, 17]. Подобно триметазидину, милдронат усиливает действие нитритов (нитроглицерина), блокаторов кальциевых каналов и ряда периферических вазодилататоров [12, 13, 17].

До настоящего времени в литературе отсутствовали данные о влиянии триметазидина и милдроната на  $\beta$ -адренореактивность органов и тканей. В связи с этим, была поставлена цель изучить влияние этих препаратов на сократительную активность и  $\beta$ -адренореактивность гладких мышц коронарной артерии свиньи, трахеи коровы, матки крысы и человека, а также на сердечную мышцу лягушки.

#### Материалы и методы

Эксперименты проведены на 32 циркулярных полосках проксимальных участков коронарной артерии 5 свиней породы крупной белой; на 23 продольных полосках дорзальной стенки трахеи 5 коров холмогорской породы; на 49 продольных полосках рога матки 18 небеременных беспородных крыс, взятых в опыт в фазу метаэструса или диэструса; на 11 полосках миометрии 3 беременных женщин, полученных при кесаревом сечении. Всего использовано 115 гладкомышечных полосок (их длина составляла 8-10 мм, ширина – 2-3 мм), исследование которых проводили спустя 1-16 ч от момента получения биоптата. В опытах использовано также 5 изолированных сердец травяной лягушки (*R. temporaria*).

Регистрацию сократительной активности (СА) гладкомышечных полосок и изолированных сердец проводили по методике [3] с использованием 6-канального «Миоцитографа» конструкции А.Г. Гусева и В.И. Циркина, состоящего из механотронов типа 6МХ1С, усилителей, термостата, шприцевого дозатора и самопишущих приборов типа Н-3020. Эксперименты проводились при температуре 38°C (на сердце лягушки – при 18-20°C), при пассивной аэрации рабочей камеры «Миоцитографа» (объемом 1 мл) и скорости перфузии камеры солевыми растворами, равной 0,7 мл/мин. Исходная нагрузка объектов исследования достигала 4,9 мН. Исследование сократительных эффектов и адrenomодулирующей активности триметазидина ( $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$  и  $10^{-6}$  г/мл) и милдроната ( $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$  и  $10^{-5}$  г/мл) проводили на фоне спонтанной СА (полоски матки крысы и человека), а также в условиях СА, вызванной гиперкалиевым раствором Кребса (60 мМ КСl; на полосках матки крысы и 30 мМ КСl на полосках коронарной артерии свиньи), ацетилхолином ( $10^{-6}$  г/мл; на полосках трахеи коровы), а также с помощью электростимуляции (в опытах на сердце лягушки). Она проводилась с помощью электростимулятора типа ЭСЛ-1 (30-секундные непрерывные стимуляции прямоугольными импульсами длительностью 5 мс и амплитудой 5-10 В, идущих с частотой 1 Гц, при паузах между стимуляциями в 4-5 минут). Влияние триметазидина и милдроната на  $\beta$ -адренореактивность объекта оценивали путем сравнения сократительной реакции этого объекта на адреналин ( $10^{-7}$  или  $10^{-6}$  г/мл), вводимый до, на фоне и после удаления исследуемого препарата. Продолжительность каждого этапа экспери-

мента в опытах с гладкомышечными объектами, как правило, была в пределах 10 минут, а в опытах на сердце – 30-60 с. Тоническую СА оценивали в мН, фазную СА – по числу спонтанных сокращений за 10 минут, по их амплитуде (мН) и по суммарной СА, т.е. по сумме амплитуд на 10-минутном интервале (мН/10мин). Деятельность сердца оценивали по максимальной амплитуде (в мН) его сокращений, вызываемых электростимулами.

В работе использовали раствор Кребса (рН-7,4), который имел следующий состав (в мМ): NaCl-136, KCl-4,7, CaCl<sub>2</sub>-2,52, MgCl<sub>2</sub>-1,2, KН<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-0,6, NaHCO<sub>3</sub>-4,7, C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>-11. В опытах на сердце лягушки использовали раствор Рингера для холоднокровных (в мМ): NaCl-114, KCl-1,6, CaCl<sub>2</sub>-1,8, NaHCO<sub>3</sub>-2,4. В процессе исследования применяли таблетированный триметазидин (предуктал) 20 мг фармацевтической группы Servier (Франция), раствор милдроната 10% - 5мл (ПАО Grindeks, Рига), раствор адреналина гидрохлорида 0,1% - 1мл (Московский эндокринный завод), ацетилхолина хлорид (Россия).

Результаты исследования подвергнуты статистической обработке методом вариационной статистики; различия между показателями оценивали по критерию Фишера-Стьюдента, считая их достоверными при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования

Основные результаты исследования представлены в таблицах 1-3 и на рисунках 1-4. Прежде всего, они свидетельствуют о том, что триметазидин ( $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$  и  $10^{-6}$  г/мл) и милдронат ( $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$  и  $10^{-5}$  г/мл), как правило, не влияли на спонтанную СА миометрии крысы или миометрии беременных женщин (табл. 1, рис. 1, панель б). Они не влияли и на вызванную гиперкалиевым раствором СА полосок миометрии небеременных крыс (табл. 2, рис. 1, панель в), полосок коронарной артерии свиньи (рис. 2, панель а), а также вызванные электростимуляцией сокращения сердца лягушки (табл. 3, рис. 4). Исключение составили полоски трахеи (табл. 2, рис. 3, панель б) - их тоническая активность, вызванная ацетилхолином ( $10^{-6}$  г/мл), достоверно снижалась (на 38,0% от исходного уровня) под влиянием триметазидина ( $10^{-6}$  г/мл). Эксперименты показали, что триметазидин (в концентрациях  $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$  и  $10^{-6}$  г/мл) усиливает ингибирующее влияние адреналина на спонтанную СА миометрии беременных женщин (табл. 1, рис. 1, панель а), на спонтанную СА (табл. 1, рис. 1, панель б) и вызванную гиперкалиевым (60 мМ КСl) раствором Кребса СА (табл. 2, рис 1, панель в) продольных полосок рога матки небеременных крыс, на тоническую активность циркулярных полосок коронарной артерии свиньи, вызванную гиперкалиевым (30 мМ КСl) раствором Кребса (табл. 2, рис. 2) и тоническую активность продольных полосок трахеи коровы, вызванную ацетилхолином в концентрации  $10^{-6}$  г/мл (табл. 2, рис. 3). Так, в опытах на продольных полосках рога матки крысы (табл. 1; серия 3) адреналин ( $10^{-7}$  г/мл) в исходном состоянии практически не влиял на спонтанную СА – в его присутствие суммарная СА незначительно снижалась с 91,6 мН/10мин. до 79,4 мН/10мин., или до 93,1% от исходного уровня ( $p > 0,5$ ). На фоне же триметазидина ( $10^{-7}$  г/мл) адреналин в прежней концентрации оказывал

Таблица 1

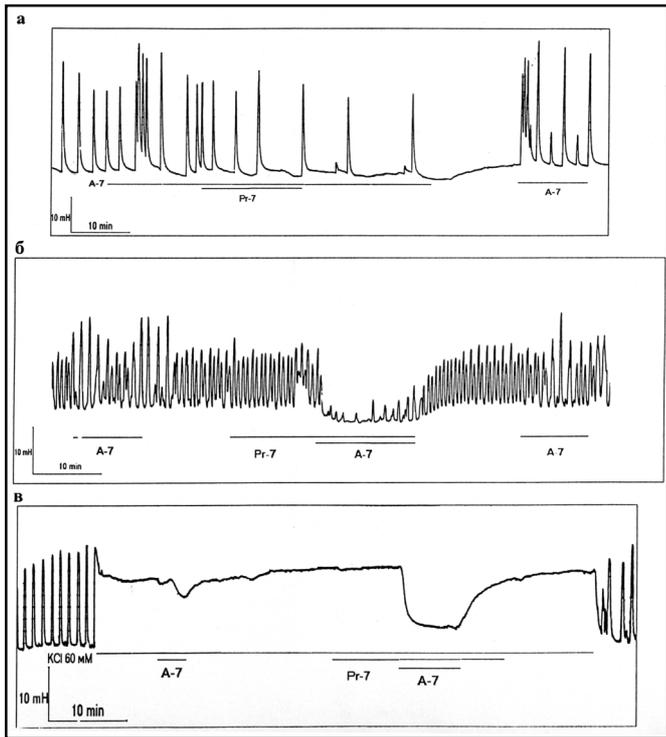
Суммарная сократительная активность (СА) продольных полосок рога матки небеременных крыс и миометрия беременных женщин при воздействии адреналина ( $10^{-7}$  г/мл) и лекарственных препаратов - триметазидина или предуктала, ( $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$  и  $10^{-7}$  г/мл) и милдроната ( $10^{-7}$  и  $10^{-6}$  г/мл)

Этапы эксперимента							
0	1	2	3	4	5	6	7
Значения суммарной сократительной активности	Исходная активность	Адреналин (1-е тестирование)	Суммарная СА после адреналина (фоновая СА)	Лекарственный препарат	Адреналин на фоне лекарственного препарата (2-е тестирование)	Суммарная СА после удаления адреналина и препарата (фоновая СА)	Адреналин (3-е тестирование)
Серия 1. Продольные полоски рога матки крысы - предуктал, $10^{-9}$ г/мл (6 опытов)							
В мН/10мин	42,5±8,66	38,4±11,2	46,1±9,31	56,3±12,4	20,0±3,82	49,7±11,2	52,9±15,6
В %	100±0	90,7±13,5	110±7,21	121±9,09*	47,3±8,31* а	104±7,10	101±13,8
Серия 2. Продольные полоски рога матки крысы - предуктал, $10^{-8}$ г/мл (9 опытов)							
В мН/10мин	65,8±10,4	58,8±5,97	67,5±10,43	73,9±11,9	29,7±6,51* а	68,8±11,1	62,3±11,2 с
В %	100±0	96,9±10,1	106±7,76	109±8,41	44,6±9,20* а	104±12,2	91,4±7,27 с
Серия 3. Продольные полоски рога матки крысы - предуктал, $10^{-7}$ г/мл (8 опытов)							
В мН/10мин	91,6±12,3	79,4±10,7	89,5±9,39	90,7±9,78	21,1±6,25* а	74,1±10,5	73,0±11,8 с
В %	100±0	93,1±10,4	102±8,48	95,4±4,39	26,1±9,25* а	82,5±6,51*	100±10,4 с
Серия 4. Продольные полоски рога матки крысы - милдронат, $10^{-7}$ г/мл (6 опытов)							
В мН/10мин	149±41,1	144±40,9	154±41,3	137±38,7	91,8±33,2*	117±36,9	120±39,5
В %	100±0	95,9±3,36	105±8,09	87,2±4,63	62,3±12,6* а	75,2±12,9	101±3,70 с
Серия 5. Продольные полоски рога матки крысы - милдронат, $10^{-6}$ г/мл (9 опытов)							
В мН/10мин	53,1±16,2	42,9±13,8	44,3±12,3	40,8±8,53	14,9±9,11*	34,3±7,69	27,6±8,28
В %	100±0	83,5±9,68	88,0±7,54	102±8,52	27,1±8,11* а	88,7±13,5	76,3±13,5* с
Серия 6. Полоски миометрия беременных женщин - предуктал, $10^{-7}$ г/мл (11 опытов)							
В мН/10мин	32,7±8,20	64,1±14,2*	-	36,7±11,5	35,8±7,06 а	21,8±3,76	90,7±24,5с
В %	100±0	199±30,9*	-	114±13,6	116±14,6 а	100±0	251±28,8 с

**Примечание:** \* - различия со значениями 1 этапа достоверны, ( $p < 0,05$ ); а, б, с – означают достоверность различий ( $p < 0,05$ ) между первым и вторым (а), первым и третьим (б) и вторым и третьим (с) тестированиями адреналином (или, соответственно, между значениями 2 и 5, 2 и 7, 5 и 7 этапов эксперимента). Для серий 1-5 значения суммарной сократительной активности полосок, представленные в колонках 2 и 3, в колонках 4, 5 и 6, а также в колонке 7, выражены в процентах, соответственно к значениям колонок 1, 3 и 6, т.е. к фоновой активности.

выраженный ингибирующий эффект – он угнетал суммарную СА до 21,1 мН/10мин, или до 25,1% от исходного уровня ( $p < 0,05$ ). Второй пример касается циркулярных полосок коронарной артерии свиньи (табл. 2, рис.2) - адреналин ( $10^{-7}$  г/мл) исходно незначительно снижал их тоническую активность, вызванную 30 мМ КСl, - с 9,25 мН до 8,40 мН, т.е. до 87,9% от исходного уровня, а на фоне триметазидина ( $10^{-6}$  г/мл) в прежней концентрации он уже вызывал выраженное снижение тонической активности - до 5,67 мН, т.е. до 55,2% от исходного уровня ( $p < 0,05$ ). На продольных полосках трахеи коровы (табл.2, рис.3), тоническая активность которых под влиянием ацетилхолина ( $10^{-6}$  г/мл) достигала в среднем 13,2 мН, триметазидин ( $10^{-6}$  г/мл) сам по себе достоверно снижал эту активность до 9,92 мН (или до 70,1% от исходного уровня), адреналин ( $10^{-7}$  г/мл) - до 6,83 мН (или до 68,1%), а при совместном воздействии они полностью угнетали эту активность до базального тонуса, т.е. до нулевых значений ( $p < 0,05$ ). В опытах с полосками миометрия крыс выявлено, что с ростом концентрации триметазидина его способность повышать ингибирующий эффект адреналина, т.е. проявлять  $\beta$ -адреносенсибилизирующую активность, возрастает.

Милдронат, подобно триметазидину, также повышает ингибирующий эффект адреналина. Это было выявлено в экспериментах с продольными полосками рога матки небеременных крыс (табл. 1) и с циркулярными полосками коронарной артерии свиньи (табл.2). В частности, в опытах с продольными полосками рога матки крысы (табл. 1; серия 5) адреналин сам по себе в концентрации  $10^{-7}$  г/мл угнетал их суммарную СА с 53,1 мН/10мин до 42,90 мН/10мин. (или до 83,5% от исходного уровня), т.е. оказывал слабый ингибирующий эффект. Однако на фоне милдроната ( $10^{-6}$  г/мл), который существенно не влиял на СА, адреналин в прежней концентрации вызывал выраженный ингибирующий эффект - угнетал суммарную СА до 14,9 мН/10мин. или до 27,1%. Указанные различия носят достоверный характер ( $p < 0,05$ ). В опытах с циркулярными полосками коронарной артерии свиньи (табл.2) адреналин в концентрации  $10^{-7}$  г/мл не проявлял релаксирующее действие - он недостоверно снижал их тоническую активность, вызванную 30 мМ КСl, с 8,53 мН до 8,23 мН, т.е. до 96,7% от исходного уровня. Однако на фоне милдроната ( $10^{-5}$  г/мл) адреналин в прежней концентрации оказывал выраженный релаксирующий эффект - он снижал



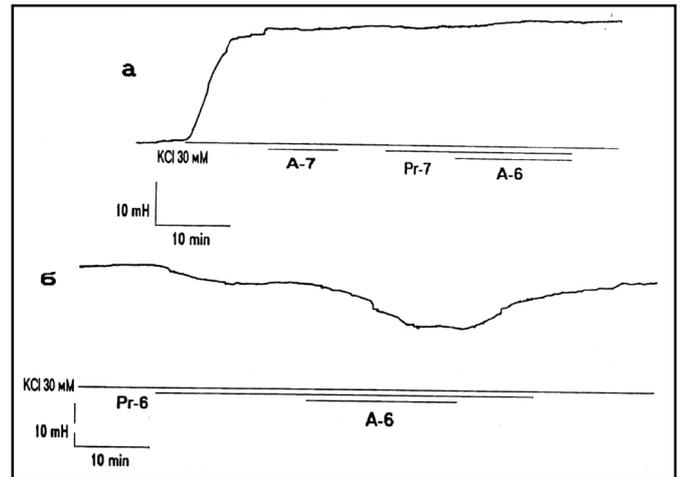
**Рис.1** Механограммы трех полосок: панель *a* – миометрия беременной женщины, *б* – миометрия крысы, *в* – миометрия крысы с тонусом, повышенным гиперкалиевым раствором Кребса, демонстрирующие адrenomодулирующее влияние преддуктала.

**Примечание:** горизонтальные линии под механограммой обозначают момент воздействия гиперкалиевого раствора Кребса (60 мМ), преддуктала ( $10^{-7}$ ; Pr-7) и адреналина ( $10^{-7}$ ; A-7). Калибровка 10 мН, 10 мин.

тоническую активность до 6,27 мН, т.е. до 62,1% от исходного уровня ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, эксперименты с гладкомышечными объектами показали, что триметазидин и милдронат повышают способность адреналина оказывать ингибирующий или релаксирующий эффект, который, как известно [2, 18], реализуется за счет активации  $\beta$ -адренорецепторов. Следовательно, эти вещества проявляют  $\beta$ -адреносенсибилизирующий эффект. При этом во всех экспериментах данный эффект триметазида и милдроната проявлялся достаточно быстро (в пределах 1-2 минут от начала введения препарата) и также быстро прекращался после его удаления. Наличие  $\beta$ -адреносенсибилизирующего эффекта не зависело от последовательности воздействия на объект (адреналин + триметазидин или триметазидин + адреналин), а также от числа повторных воздействий (каждое введение триметазида на фоне адреналина сопровождалось усилением ингибирующего действия адреналина). Все это указывает на многократную воспроизводимость и обратимость  $\beta$ -адреносенсибилизирующего эффекта триметазида и милдроната.

Опыты на продольных полосках рога матки крысы выявили, что пиперазин ( $10^{-7}$  г/мл), близкий по химической структуре к триметазидину, а также строфантин К ( $10^{-7}$  г/

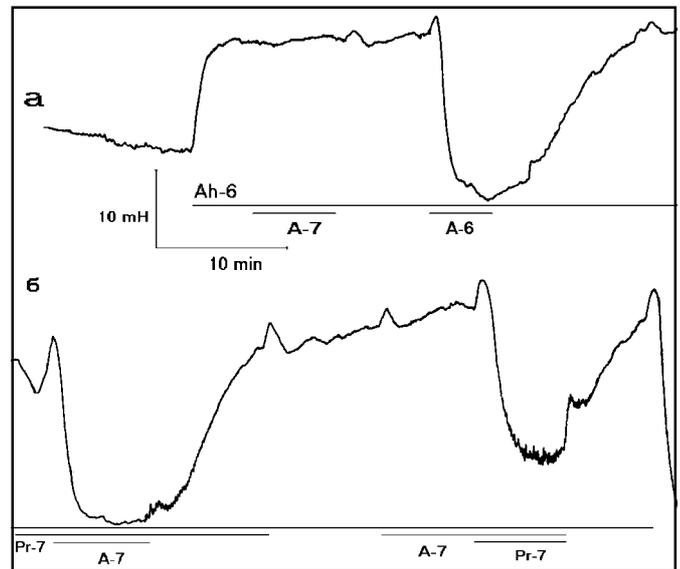


**Рис. 2** Механограмма циркулярной полоски коронарной артерии свиньи, демонстрирующая релаксирующий и  $\beta$ -адреносенсибилизирующий эффект преддуктала, панель *a* – начало эксперимента, *б* – продолжение.

**Примечание:** горизонтальные линии под механограммой обозначают момент воздействия гиперкалиевого раствора Кребса (30 мМ), преддуктала ( $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$  г/мл; Pr-7, Pr-6) и адреналина ( $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$  г/мл; A-7 и A-6). Калибровка 10 мН, 10 мин.

мл), повышающий, как известно [12], силу сердечных сокращений, не проявляют  $\beta$ -адреносенсибилизирующее действие, характерное для триметазида или милдроната.

В опытах с изолированным сердцем лягушки (табл.3, рис. 4), независимо от используемых концентраций адреналина ( $10^{-7}$  или  $10^{-6}$  г/мл) или триметазида ( $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$  и  $10^{-7}$  г/мл), не удалось выявить способность триметазида



**Рис. 3** Механограмма продольной полоски трахеи коровы (панель *a* - начало, *б* - продолжение эксперимента), демонстрирующая  $\beta$ -адреносенсибилизирующий эффект преддуктала ( $10^{-7}$  г/мл, Pr-7).

**Примечание:** горизонтальные линии под механограммой обозначают момент воздействия ацетилхолина ( $10^{-6}$  г/мл, Ah-6), адреналина ( $10^{-7}$  г/мл, A-7) и преддуктала. Калибровка 10 мН, 10 мин.

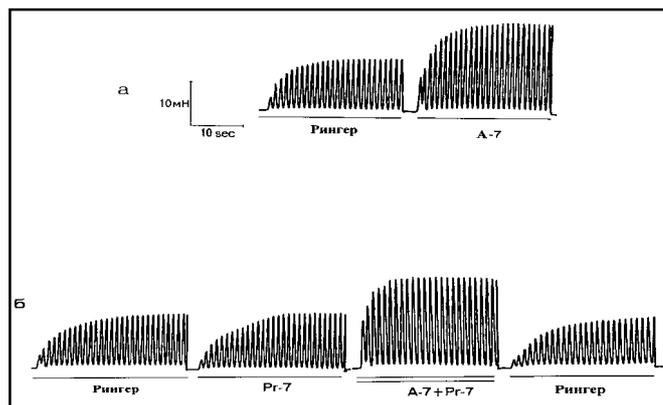
Таблица 2

Величина вызванной тонической активности гладкомышечных объектов и ее изменение под влиянием адреналина, триметазида и милдроната

Этапы опыта	Характер воздействия	Величина тонической активности	
		в мН	в % к вызванному сокращению
Серия 1. Циркулярные полоски коронарной артерии свиньи (n=7). Влияние триметазида ( $10^{-6}$ г/мл) на релаксирующий эффект адреналина ( $10^{-7}$ г/мл) в условиях гиперкалиевого (30 мМ КСl) раствора Кребса.			
1	КСl	9,31±1,74	100±0
2	КСl + адреналин, $10^{-6}$	5,22±1,32*	54,3±9,51*
3	КСl	9,25±1,51	99,4±5,68
4	КСl + адреналин, $10^{-7}$	8,40±1,77	87,9±5,82
5	КСl + адреналин, $10^{-7}$ + триметазидин, $10^{-6}$	5,76±1,31*а	55,2±10,2*а
6	КСl + адреналин, $10^{-7}$	9,52±1,98	95,9±8,15
7	КСl	10,7±2,97	103±17,1
Серия 2. Циркулярные полоски коронарной артерии свиньи (n=5). Влияние милдроната ( $10^{-5}$ г/мл) на релаксирующий эффект адреналина ( $10^{-7}$ г/мл) в условиях гиперкалиевого (30 мМ КСl) раствора Кребса.			
1	КСl	8,53±2,91	100±0
2	КСl + адреналин, $10^{-7}$	8,23±2,92	96,7±4,68
3	КСl + адреналин, $10^{-7}$ + милдронат, $10^{-5}$	6,27±2,25*	62,1±17,8* b
4	КСl + адреналин, $10^{-7}$	8,33±2,52	102±7,95
5	КСl	8,92±1,98	105±7,06
6	КСl + адреналин, $10^{-6}$	5,61±1,34*	62,8±9,40*
Серия 3. Продольные полоски трахеи коровы (n=13). Влияние триметазида ( $10^{-6}$ г/мл) на релаксирующий эффект адреналина ( $10^{-7}$ г/мл) в условиях сокращения, вызванного ацетилхолином (АХ, $10^{-6}$ г/мл).			
1	АХ	13,2±1,76	100
2	АХ + адреналин, $10^{-7}$	6,83±2,06	68,1±9,90*
3	АХ	13,8±2,56	105±9,32
4	АХ + адреналин, $10^{-6}$	2,40±0,59* b	19,0±1,2* b
5	АХ	14,5±2,41	110±10,1
6	АХ + триметазидин, $10^{-6}$	9,92±0,68	70,1±6,51
7	АХ + триметазидин, $10^{-6}$ + адреналин, $10^{-7}$	0,0±0,0* b	0,0±0,0* b
8	АХ	16,3±1,83	123,0±12,4
Серия 4. Продольные полоски рога матки небеременных крыс (n=9). Влияние триметазида ( $10^{-7}$ г/мл) на релаксирующий эффект адреналина ( $10^{-7}$ г/мл) в условиях гиперкалиевого (60 мМ КСl) раствора Кребса.			
1	КСl	8,33±0,83	100±0
2	КСl + адреналин, $10^{-7}$	5,01±0,69*	62,1±4,57*
3	КСl + триметазидин, $10^{-7}$	7,84±0,83	92,1±3,34
4	КСl + триметазидин, $10^{-7}$ + адреналин, $10^{-7}$	2,89±0,59* b	32,8±5,4* b

**Примечания:** \* - различия с исходной тонической активностью достоверны,  $p < 0,05$ ; а и b - различия со значениями 4-го этапа (в серии 1) и со значениями 2-го этапа (в сериях 2,3 и 4), достоверны  $p < 0,05$ .

на повышать положительный инотропный эффект адреналина. Например (табл. 3), в серии 3 адреналин в концентрации  $10^{-7}$  г/мл не оказывал существенного влияния на вызванные сокращения миокарда (их амплитуда в его присутствии составляла 104% от исходного уровня); три-



**Рис. 4** Механограмма миокарда лягушки (панель а – начало; б – окончание эксперимента), демонстрирующая отсутствие  $\beta_1$ -адреносенсибилизирующей активности предуктала.

**Примечание:** горизонтальные линии под механограммой обозначают моменты воздействия адреналина ( $10^{-7}$  г/мл, А-7) и предуктала ( $10^{-7}$  г/мл, Pr-7). Калибровка 10 мН, 10 сек.

метазидин в концентрации  $10^{-7}$  г/мл сам по себе или совместно с адреналином также не влиял на их величину (она составляла, соответственно, 98,6% и 105%;  $p > 0,5$ ). В серии 6 (табл. 3) показано, что адреналин ( $10^{-6}$  г/мл) существенно увеличивает амплитуду сокращения миокарда (до 191% от исходного уровня); триметазидин ( $10^{-7}$  г/мл) сам по себе не повышал амплитуду сокращений (она составляла 92,1% от исходного уровня) и не увеличивал положительный инотропный эффект адреналина (амплитуда сокращений составляла 185%).

#### Обсуждение результатов

Итак, опыты, проведенные на гладких мышцах коронарной артерии свиньи (32 циркулярных полоски), трахеи коровы (23 продольных полоски), рога матки небеременной крысы (49 продольных полосок) и матки беременной женщины (11 полосок), а также на сердечной мышце лягушки (5 сердец), показали, что триметазидин ( $10^{-9}$ – $10^{-6}$  г/мл) и милдронат ( $10^{-7}$ – $10^{-5}$  г/мл) не влияют на параметры спонтанной или вызванной СА гладкомышечных объектов, но существенно (быстро и обратимо) способны повышать их  $\beta$ -адренореактивность (независимо от уровня поляризации миоцитов и от числа повторных воздействий). Эта способность достаточно специфична – триметазидин не влияет на М-холинореактивность миомерия, а другие вещества, в том числе близкие по структуре (пиперазин) или по месту приложения (строфантин К), не повышают  $\beta$ -адренореактивность миоцитов. В то же время, триметазидин (как, вероятно, и милдронат) не влияет на  $\beta$ -адренореактивность изолированного сердца лягушки. С учетом наших данных [1 - 4] о наличии в организме человека и животных эндогенного сенсибилизатора  $\beta$ -адренорецепторов прямого действия (ЭСБАР), наиболее вероятными компонентами которого являются гистидин, триптофан и тирозин, полученные результаты исследования (по аналогии) позволяют рассматривать триметазидин и милдронат как экзогенные  $\beta$ -адреносен-

Таблица 3

Максимальная амплитуда сокращений изолированного сердца лягушки при воздействии адреналина ( $10^{-7}$  и  $10^{-6}$  г/мл) и триметазида (предуктала;  $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$  и  $10^{-7}$  г/мл) в мН или в процентах к исходному уровню

Величина максимальной амплитуды сокращения сердца	Этапы эксперимента						
	1	2	3	4	5	6	7
	Раствор Рингера	Адреналин (1-е тестирование)	Раствор Рингера	Предуктал	Адреналин на фоне предуктала (2-е тестирование)	Раствор Рингера	Адреналин (3-е тестирование)
Серия 1 - предуктал, $10^{-9}$ г/мл; адреналин, $10^{-7}$ г/мл (5 опытов)							
В мН	8,13±0,71	8,43±0,79	8,23±0,68	7,94±0,78	8,23±0,87	8,13±0,57	8,53±0,71
В процентах	100±0	103±2,19	101±1,33	95,9±2,39	103±1,41	99,2±2,65	104±1,99
Серия 2 - предуктал, $10^{-8}$ г/мл; адреналин, $10^{-7}$ г/мл (5 опытов)							
В мН	8,13±0,32	8,53±1,01	8,13±0,69	8,13±0,63	8,53±0,78	8,33±0,88	8,58±0,89
В процентах	100±0	104±2,06	99,8±2,27	100±2,83	104±1,95	102±2,74	104±1,49
Серия 3 - предуктал, $10^{-7}$ г/мл; адреналин, $10^{-7}$ г/мл (5 опытов)							
В мН	8,33±0,88	8,62±0,89	8,13±0,72	8,04±0,77	8,43±2,00	8,62±0,72	8,82±0,83
В процентах	100±0	104±1,49	98,5±2,67	98,6±2,23	105 ±2,11	105±1,37	102±1,17
Серия 4 - предуктал, $10^{-9}$ г/мл; адреналин, $10^{-6}$ г/мл (5 опытов)							
В мН	5,88±1,08	12,2±3,23	6,17±1,19	5,49±0,96	12,1±3,14	6,08±1,20	12,2±3,03
В процентах	100±0	196±15,8*	104±5,43	90,5±2,90	211±22,8*	98,3±1,67	195±12,6*
Серия 5 - предуктал, $10^{-8}$ г/мл; адреналин, $10^{-6}$ г/мл (5 опытов)							
В мН	6,08±1,20	12,2±3,03	5,78±1,22	5,39±1,13	11,5±2,96	5,98±1,27	11,6±2,83
В процентах	100±0	195±12,6*	93,9±5,14	94,1±4,95	206±21,3*	103±2,20	192±10,2
Серия 6 - предуктал, $10^{-7}$ г/мл; адреналин, $10^{-6}$ г/мл (5 опытов)							
В мН	5,98 ±1,27	11,6±2,83	5,78±1,20	5, 29±2,22	10,2±2,80	5,88±1,21	11,3±2,58
В процентах	100±0	192±10,2*	97,4±1,70	92,1±2,58	185±27,9	103±4,61	188±9,92*

**Примечание:** \* - различия со значениями 1 этапа достоверны, ( $p < 0,05$ ); a, b, c – означают достоверность различий ( $p < 0,05$ ) между первым и вторым (a), первым и третьим (b) и вторым и третьим (c) тестированиями адреналином (или, соответственно, между значениями 2 и 5, 2 и 7, 5 и 7 этапов эксперимента). Для серий 1-5 значения суммарной сократительной активности полосок, представленные в колонках 2 и 3, в колонках 4, 5 и 6, а также в колонке 7, выражены в процентах, соответственно к значениям колонок 1, 3 и 6, т.е. к фоновой активности.

сублизаторы прямого действия. Принимая во внимание, что ингибирующее влияние адреналина на СА гладкомышечных полосок реализуется, главным образом, за счет активации  $\beta_2$ -адренорецепторов, а его стимулирующее влияние на силу сердечных сокращений - за счет активации  $\beta_1$ -адренорецепторов [2, 18], можно заключить, что триметазидин (и, вероятно, милдронат) является селективным  $\beta_2$ -адреносенсibilizатором прямого действия. Основу  $\beta_2$ -адреносенсibilizующего эффекта триметазида и милдроната (так же, как ЭСБАР, гистидина, триптофана и тирозина), вероятнее всего, составляет их способность повышать эффективность взаимодействия адреналина (и норадреналина) с  $\beta$ -адренорецепторами. С учетом современных представлений о физиологии  $\beta$ -адренорецепторов [2, 18, 19] можно предположить, что эта способность реализуется за счет одного из трех (как минимум) возможных процессов: 1) за счет аллостерического изменения конформационного состояния  $\beta$ -адренорецепторов, в результате которого возрастает сродство рецептора к агонисту; 2) за счет ингибирования активности ряда ферментов, участвующих в фосфорилировании  $\beta$ -адренорецепторов (киназы  $\beta$ -адренорецепторов, протеинкиназы А и  $\beta$ -аррестина), благодаря которому рецепторы утрачивают сродство к

агонисту; 3) за счет повышения активности фосфатазы, участвующей в дефосфорилировании  $\beta$ -адренорецепторов и, тем самым, восстанавливающей их сродство к агонисту. Какой из указанных механизмов реализуется при действии триметазида и милдроната – покажут будущие исследования.

Очевидно, что известные положительные клинические эффекты триметазида [10-16] и милдроната [12, 17], в том числе антиангинальные, антиоксидантные и цитопротекторные эффекты могут быть обусловлены  $\beta$ -адреносенсibilizующей активностью этих лекарственных средств. Поэтому дальнейшее изучение клинического применения этих препаратов как  $\beta_2$ -адреносенсibilizаторов прямого действия, в том числе в комплексе с блокаторами кальциевой проницаемости, селективными  $\beta_2$ -адреномиметиками, спазмолитиками, а также с адреномодуляторами косвенного действия, например, с тироксином [20], является, с нашей точки зрения, перспективным в кардиологии, а также в других областях медицины (например, в пульмонологии, в акушерстве) для коррекции и лечения патологических состояний, обусловленных низкой эффективностью  $\beta$ -адренергического механизма.

Обнаружение принципиально нового свойства у триметазида и милдроната дает основание сделать вывод

о необходимости и целесообразности оценки способности используемых в клинической практике лекарственных препаратов оказывать прямой  $\beta$ -адреносенсибилизирующий эффект. Это открывает широкую перспективу для разработки новых методов лечения патологии внутренних органов, связанной с низкой эффективностью  $\beta$ -адренергического механизма, а также для терапии депрессивных состояний, которые возникают при снижении  $\beta$ -адренореактивности нейронов мозга. В этом отношении показательна эффективность триптофана при лечении депрессивных состояний [6, 7]. Очевидно, что триметазидин и милдронат можно также рассматривать в качестве потенциальных средств для купирования депрессивных состояний, в том числе в комплексе с гистидином, триптофаном или тирозином.

С другой стороны, обнаружение у триметазида и милдроната, которые уже достаточно широко применяются в кардиологии, способности оказывать прямой  $\beta$ -адреносенсибилизирующий эффект, позволяет впервые реально оценить физиологическое значение ЭСБАР и его наиболее вероятных компонентов - гистидина, триптофана и тирозина, по крайней мере, в отношении коронарного кровотока и миокарда, а также говорить о перспективности применения в клинической практике этих трех аминокислот. Не исключено, что эти аминокислоты, помимо способности повышать  $\beta$ -адренореактивность клеток организма, могут (подобно триметазидину и милдронату) оказывать антиангинальный, цитопротекторный и антиоксидантный эффект. С этих позиций, регуляция постоянства уровня гистидина, триптофана и тирозина во внутренней среде организма, возможно, играет ключевую роль в его дея-

тельности. Следовательно, дальнейшее изучение физиологической роли гистидина, триптофана и тирозина как наиболее вероятных компонентов ЭСБАР следует считать одним из перспективных направлений в физиологии и медицине. В рамках этого направления интерес представляет поиск наиболее простого, оптимального пути введения пищевых продуктов, богатых ароматическими аминокислотами и исследование эффективности энтерального пути введения аминокислот при лечении ишемической болезни сердца, бронхиальной астмы и других болезней, вызванных низкой эффективностью  $\beta$ -адренергического механизма. С этих позиций очевидна и перспективность использования гистидина, триптофана и тирозина при гипоксических состояниях, так как эти аминокислоты, подобно триметазидину, должны снижать интенсивность свободнорадикального окисления и проявлять цитопротекторное действие. Недавно [21] была продемонстрирована способность гистидина в условиях *in vitro* повышать устойчивость нейронов мозжечка крысы к гипоксии.

Учитывая эффективность триметазида и милдроната в профилактике и лечении ишемической болезни сердца и ряда других патологических состояний, обусловленных низкой эффективностью  $\beta$ -адренергического механизма, становится актуальной оценка уровня эндогенного ЭСБАР (а также гистидина, триптофана и тирозина, как его компонентов) в крови или моче пациентов при использовании этой группы лекарственных препаратов. Для этих целей может быть рекомендован биометод [3], основанный на использовании в качестве тест-объекта продольных полосок рога матки небеременной крысы, СА которых регистрируется с помощью «Миоцитографа».

### Литература

1. Циркин В.И., Дворянский С.А., Ноздрачев А.Д. и др. Повышение  $\beta$ -адренореактивности коронарных артерий под влиянием сыворотки крови // Доклады РАН.- 1996.- Т. 351, №4.- С. 565-566.
2. Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции).- Киров, 1997.- 270 с.
3. Циркин В.И., Дворянский С.А., Ноздрачев А.Д. и др. Адреномодулирующие эффекты крови, ликвора, мочи, слюны и околоплодных вод человека // Доклады РАН. -1997.- Т. 352, № 1.- С.124-126.
4. Ноздрачев А.Д., Туманова Т.В., Дворянский С.А. и др. Активность ряда аминокислот как возможных сенсибилизаторов  $\beta$ -адренорецепторов гладкой мышцы // Доклады РАН.- 1998.- Т. 363, № 1. – С. 133-136
5. Колобова Е.В., Дворянский С.А., Циркин В.И. Оценка  $\beta$ -адренореактивности эритроцитов у рожаящих женщин // Физиология человека.- 1998.- Т.24, № 3.- С. 134- 142.
6. Западнюк В.И., Купраш Л.П., Заика М.У. и др. Аминокислоты в медицине.- Киев, Здоровье, 1982.- С.139-151
7. Сметник В.П., Тумилевич Л.Г. Неоперативная гинекология: В 2-х книгах. - СПб, 1995.- Кн. 1. - 223 с; Кн. 2. - 200 с
8. Звездина Н.Д., Турпаев Т.М. Холинолитические свойства сыворотки крови // Физиол. Ж. СССР.-1970.- Т. 56, № 8.- С. 1136- 1141
9. Циркин В.И., Дворянский С.А., Осокина А.А. и др. Способность сыворотки крови человека ингибировать сократительную реакцию миомерия на ацетилхолин // Лекарственное обозрение. (Киров) – 1996.- № 4.- С. 49-54. .
10. Fabiani J, Ponzio O, Emerit I. et al. Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery // J. Cardiovasc. Surg.- 1992, Vol. 4. – P. 486—491
11. Fantini E, Demaison L, Sentex E et al. Some biochemical aspects of the protective effect of trimetazidine on rat cardiomyocytes during hypoxia and reoxygenation // J. Mol. Cell. Cardiol. - 1994.- Vol. 26. - P. 949-958
12. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2000. Т-1. - 540; Т2. - 608 с.
13. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Ишемия миокарда: от понимания механизмов к адекватному лечению // Кардиология.- 2000.- Т. 40.- № 9 (приложение).- С. 106-119
14. Chierchia S. Влияние триметазида на ишемическую дисфункцию левого желудочка у больных ИБС //Международный симпозиум по проблемам сердечного метаболизма. Научная программа и тезисы. – М., 2000. – С. 11
15. Hradec J. Применение триметазида в комбинации с ранее назначенной антиангинальной терапией у больных со стабильной стенокардией напряжения Результаты Чешского и Сло-

- вацкого многоцентрового исследования //Международный симпозиум по проблемам сердечного метаболизма. Научная программа и тезисы. – М., 2000. – С. 21
16. Loraschuk G. Стимуляция сердечного метаболизма при ишемической болезни сердца: возможности терапевтического воздействия на метаболизм углеводов и жирных кислот /Международный симпозиум по проблемам сердечного метаболизма. Научная программа и тезисы. – М., 2000. – С. 7
  17. Ольбинская Л.И., Голоколенкова Г.М. Применение милдроната при сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // Клин. мед. - 1990.- № 1.- С. 39-42.
  18. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы физиологически активных веществ: - Волгоград: «Семь ветров», 1999. – 640 с.
  19. Hausdorff W., Caron M. , Lefkowitz R. Turning of the signal: desensitization of b-adrenergic receptor function // FASEB Journal.- 1990.- Vol.4, № 11.- P. 2881 - 2889
  20. Сазанов А.В., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И., Дворянский С.А. О наличии эндогенного активатора синтеза b-адренорецепторов (модулятора b-адренореактивности косвенного действия) в сыворотке крови и околоплодных водах человека // Доклады РАН.- 2000.- Т. 372, № 2.- С. 272- 275.
  21. Власова И.Г., Циркин В.И. Изучение антигипоксических свойств некоторых аминокислот–модуляторов адренергических структур //Эколого-физиологические механизмы адаптации: Материалы IX межд. научн. конф. – М.: изд-во РУДН, 2000. – С. 173.

*Поступила 23/11-2001*

\* \* \*

## ИЗМЕНЕНИЕ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ В УСЛОВИЯХ ОПЕРАЦИИ НА ОТКРЫТОМ СЕРДЦЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Котляров А.А.

Мордовский государственный университет, кафедра госпитальной терапии медицинского факультета, Саранск

### Резюме

*В работе изучено изменение некоторых электрофизиологических параметров сердца кошек in vivo при торако- и перикардотомии. Эксперименты проводили на беспородных животных обоего пола, наркотизированных этаминаломнатрия. После торако- и перикардотомии животных переводили на аппаратное дыхание. Стимулирующие электроды крепили к ушку левого предсердия и к левому желудочку. Электрокардиограмму регистрировали в трех стандартных и четырех чреспищеводных отведениях. В ходе эксперимента определяли электрофизиологические параметры, характеризующие: автоматизм синусового узла; проводимость, рефрактерность и возбудимость миокарда. Установлено, что вскрытие грудной клетки и перикарда приводит к угнетению автоматизма синусового узла, увеличению продолжительности эффективного рефрактерного периода предсердий, атриовентрикулярного узла и желудочков, увеличению порога возбуждения желудочков. Предлагаемая методика может быть использована как для изучения антиаритмиков, так и для поиска соединений с органопротективными свойствами.*

**Ключевые слова:** электрофизиологические параметры сердца, противоаритмические средства, аритмия.

Практическая кардиология остро нуждается в эффективных и безопасных противоаритмических средствах (ПАС), что заставляет подумать о необходимости усовершенствования системы поиска новых соединений. Усовершенствования должны коснуться как методологии, так и идеологии. В «Сицилийском Гамбите» было четко продемонстрировано, что антиаритмический эффект может быть обеспечен изменением одного, максимум двух аритмогенных параметров [1]. То есть, поиск соединений только с широким спектром электрофизиологического воздействия не оправдан. Кроме того, видимо, эти свойства некоторых препаратов 1 класса сделали их опасными у пациентов после инфаркта миокарда [2,3]. Логично предположить, что препараты с узким спектром электрофизиологического действия, могут оказаться не менее эффективными, но иметь меньше побочных эффектов. Таким образом, вполне оправдан скрининг противоаритмических средств по влиянию на электрофизиологические параметры, как in vivo, так и in vitro.

Методики инвазивного и неинвазивного ЭФИ широко применяются в специализированных отделениях для оценки эффективности и безопасности ПАС [4,5].

Целью данной работы было изучение изменения некоторых электрофизиологических параметров сердца кошек in vivo при торако- и перикардотомии.

### Объект и методы исследования

Эксперименты проводили на беспородных животных обоего пола, масса которых колебалась от 2,3 до 3,6 кг. Вводный наркоз осуществляли внутрибрюшинным введением этаминала натрия в дозе 50 мг/кг, поддерживающий - внутривенным в дозе 5-10 мг/кг.

После наступления релаксации делали трахеотомию, переводили животных на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Грудную клетку вскрывали по пятому межреберью. Рассекали перикард, обнажали миокард левого же-

лудочка и левого предсердия. Миокардиальные электроды крепились: один на границе средней и нижней трети переднебоковой поверхности левого желудочка, другой - к ушку левого предсердия.

Для регистрации чреспищеводной электрограммы (ЧпЭГ) в пищевод животных на глубину 15-20 см вводили 4-х контактный электрод ПЭМБ. С первого контакта осуществляли запись ЭГ, примерно, на уровне синусового узла, со второго - на уровне атриовентрикулярного узла (АВУ), с третьего и четвертого ЭГ - на уровне желудочков.

Для записи электрокардиограммы применяли электрокардиограф ЭКТ-6. Динамическое наблюдение за электрокардиограммой осуществляли по монитору. Стимуляцию проводили с помощью электрокардиостимулятора Кордэлектро-4. Для ИВЛ использовали аппарат РО-2.

В эксперименте регистрировали ряд электрофизиологических параметров, характеризующих автоматизм синусового узла, проводимость, рефрактерность, возбудимость.

Автоматизм синусового узла оценивали по длительности интервала РР и времени восстановления функции синусового узла (ВВФСУ). Для определения ВВФСУ сердцу в течение 1 мин навязывали ритм, на 10% превышающий спонтанную частоту сердечных сокращений. После прекращения стимуляции определяли интервал между началом последнего стимула, вызвавшего электрический ответ сердца, и началом первого спонтанного синусового зубца Р. ВВФСУ определяли трижды и учитывали наибольшее полученное значение.

Для определения эффективного рефрактерного периода (ЭРП) применяли парную ЭКС. Базовый ритм превышал на 10% спонтанную частоту сердечных сокращений. ЭРП предсердий (ЭРПП) и атриовентрикулярного узла (ЭРПАВУ) определяли, стимулируя ушко левого предсердия. Для изучения ЭРП желудочков (ЭРПЖ) электрокардиостимуляцию проводили через миокардиальный электрод, расположенный в левом желудочке.

Изменяя интервал между базовым стимулом Ст.1 и вторым стимулом в паре Ст.2, измеряли ЭРП соответствующего отдела сердца.

ЭРПП - наиболее продолжительный интервал Ст.1-Ст.2, когда не возникает деполяризация предсердий в ответ на экстрасимул Ст.2. Для регистрации «ответов» предсердий применяли ЧпЭГ.

ЭРПАВУ - наиболее продолжительный интервал Ст.1 – Ст.2, когда в ответ на экстрасимул Ст.2 не возникает деполяризация желудочков.

ЭРПЖ - наиболее продолжительный интервал Ст.1 – Ст.2, когда в ответ на экстрасимул Ст.2 не возникает деполяризация желудочков.

О возбудимости сердечной мышцы судили по величине порога возбуждения предсердия и желудочка (ПП и ПЖ).

Проводимость по предсердиям, атриовентрикулярному узлу и желудочкам оценивали соответственно по длительности зубца Р, сегмента PQ и интервала QRS.

Определяли исходные значения вышеуказанных электрофизиологических параметров и их изменение через 10, 30 и 50 минут после внутривенной инъекции 1 мл 0,9% раствора NaCl. Изменения ЭФ параметров рассчитывали в процентах от исходных, взятых за 100%. Достоверность различий или сходство результатов оценивали с помощью непарного критерия t [6].

### Результаты

Согласно полученным результатам (табл. 1), интервал PP имеет тенденцию к увеличению на 10-й минуте и достоверно увеличивается на 21 и 27%, соответственно, к 30 и 50-й минутам по сравнению с исходными значениями. ВВФСУ увеличивается с 10 минуты и до окончания эксперимента.

Показатели, характеризующие проводимость (длительность зубца Р, сегмента PQ и интервала QRS), достоверно не изменяются.

Длительность эффективного рефрактерного периода предсердия и желудочка имеет тенденцию к увеличению к 30 и 50-й минутам. Длительность эффективного рефрактерного периода атриовентрикулярного узла достоверно увеличивается на 14 и 19%, соответственно, к 30 и 50-й минутам, по сравнению с исходными значениями.

Порог возбуждения предсердия не изменяется вплоть до 40 минуты эксперимента, а на 50-й минуте имеет тенденцию к снижению. Порог возбуждения желудочка увеличивается на 12%, по сравнению с исходными значениями, к 30 и 50-й минуте эксперимента (табл. 1).

### Обсуждение результатов

Как уже говорилось, электрофизиологические исследования сердца являются необходимым методом контроля эффективности и безопасности антиаритмической терапии. К сожалению, в практической медицине далеко не всегда имеется возможность проводить их. Поэтому увеличивается значимость доклинического изучения электрофизиологических эффектов противоаритмических соединений.

Традиционно в качестве лабораторных животных для проведения ЭФИ in vivo в эксперименте используются собаки, так как достаточно крупные размеры сердца позволяют расширять программу исследования [7,8]. Применение в опыте беспородных кошек уменьшает количество определяемых показателей, но облегчает воспроизводимость эксперимента и не требует использования дорогостоящего оборудования.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что оперативное вмешательство, необходимое для проведения эксперимента, сопровождается изменением электрофизиологических параметров сердца животных: угнетается автоматизм синусового узла, увеличивается продолжительность рефрактерного периода в предсердиях, атриовентрикулярном узле и желудочках, снижается порог возбуждения желудочков. Перечисленные изменения вполне объяснимы и ожидаемы, так как операция, несомненно, приводит к метаболическим нарушениям в органах и системах, и, прежде всего, в сердце. Поэтому, при изучении электрофизиологических эффектов антиаритмических соединений, на этой модели, необходимо сравнение с контрольной серией опытов. Предлагаемую методику можно также использовать для изучения соединений, препятствующих или корректирующих возникающие метаболические сдвиги. Это может быть интересно хирургам, оперирующим на грудной полости и сердце. Операция сопровождается, в частности, угнетением автоматизма синусового узла, поэтому эксперимент

Таблица 1

Изменения электрофизиологических параметров в условиях операции на открытом сердце

Время, мин.	Электрофизиологические параметры									
	PP, %	ВВФСУ%	P, %	PQ, %	QRS, %	ЭРПП, %	ЭРПАВУ, %	ЭРПЖ, %	ПП, %	ПЖ, %
Исх.	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
10-20	111±7	112±3*	100±0	102±2	103±3	102±3	108±7	103±5	100±0	110±7
30-40	121±5*	123±4*	100±0	100±0	103±3	107±3	114±6*	108±5	100±0	112±6*
50-60	127±7*	129±6*	100±0	102±2	103±3	106±3*	119±6*	114±7	94±4	112±4*

Примечание: \* - отличия достоверны по сравнению с исходными значениями при p<0,05.

может быть использован для поиска соединений, нормализующих функцию водителя ритма.

### Вывод

Предлагаемая методика изучения электрофизиологичес-

ких параметров сердца кошек *in vivo* является адекватной легко воспроизводимой моделью, которая может быть использована как для изучения антиаритмиков, так и для поиска соединений с органопротективными свойствами.

### Литература

1. The Sicilian Gambit. A New to the Classification of Anthiarrhythmic Drugs Based on Their Actions on Arrhythmogenic Mechanisms. Circulation. 1991;84: 1831-1851.
2. Echt D.S., Liebson P.R., Mitchel L.B. e.a. CAST investigators. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. N.Engl.J.Med. 1991;324:781-788.
3. CAST. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. Effect of antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. N.Engl.J.Med. 1992;327:227-233.
4. Кушаковский М.С. Аритмии сердца (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение). СПб. ИКФ «Фолиант». 1999. 640с.
5. Лещинский Л.А., Тюлькина Е.Е., Пупыдова С.А., Болотников А.Г. Возможности и ограничения длительной антиаритмической терапии у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.// Российский кардиологический журнал.-2000;1:10-14.
6. Бельский М.Л. Элементы качественной оценки фармакологического эффекта.-Л.:Медгиз. 1963. 151с.
7. Розенштраух Л.В., Анюховский Е.П., Белошапко Г.Г. и др. Электрофизиологические аспекты кардиотропного действия нового антиаритмического препарата нибентан (экспериментальное исследование).//Кардиология.-1995;5: 25-36.
8. Федоров В.В., Шарифов О.Ф., Розенштраух Л.В., Белошапко Г.Г. и др. Механизм антиаритмического действия нибентана на экспериментальной модели ваготонической фибрилляции предсердий у собак.//Кардиология.-1999;3: 45-56.

### Abstract

*The changes of some electrophysiological parameters of heart of the cats in vivo were investigated at the thoraco-and pericardiotomy test. Stimulating electrode were established to the left auricle and ventricle. The electrocardiogram was registered on three indirect and four esophageal leads. During test the electrophysiological parameters such as automatism sinus node; conductivity, refractory period and excitability of a myocardium were defined. It was established, that oppression of automatism sinus node, prolongation of the in the auricles, atrioventricular node and ventricles, to increase of a threshold of excitation ventricles results from the thorax and a pericardium opening. The offered method may be used for studying antyarrhythmic drugs, and researches of connections with organoprotective properties.*

**Keywords:** electrophysiological parameters, antyarrhythmic drugs, arrhythmia.

Поступила 28/03-2001

\* \* \*

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ БЕТА-БЛОКАТОРОВ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП (АНАПРИЛИН, АТЕНОЛОЛ, НЕБИЛЕТ) НА СОДЕРЖАНИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ И 11-ОКСИКОРТИКОСТЕРОИДОВ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Смирнова О.В., Федоров В.Н., Хохлов А.Л.

Ярославская государственная медицинская академия

В настоящее время хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важной причиной заболеваемости и смертности. Она является постоянно рецидивирующим заболеванием и чрезвычайно редко подвергается спонтанному обратному развитию без проводимой терапии. Частота ее увеличивается со старением популяции, и у людей старше 65 лет ХСН служит основной причиной госпитализации. ХСН встречается у 1-2% взрослого населения и значительно ухудшает прогноз жизни вне зависимости от вызвавших ее причин. Ежегодная смертность у больных с ХСН составляет 15-20%, в течение 5 лет после выявления ХСН погибает более половины больных [2,3,4].

В последнее десятилетие в терапии ХСН начали применять бета-адреноблокаторы, хотя еще 10 лет назад она являлась формальным противопоказанием к их назначению больным. Два открытия, сделанные в 80-е годы, изменили взгляд на роль бета-блокаторов в терапии ХСН. Первым стало открытие регулирующего влияния катехоламинов на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: за счет активизации  $\beta_1$ -рецепторов юкстагломерулярного аппарата происходит выделение в кровь ренина с последующим образованием избыточного количества ангиотензина-II, который играет существенную роль в развитии и прогрессировании ХСН. Вторым открытием явилось выяснение того, что при различных вариантах застойной ХСН у человека и животных в миокарде «недостаточного» сердца отмечается снижение плотности  $\beta_1$ -адренорецепторов [5] и уменьшение инотропной реакции на их стимуляцию, трактуемое как развитие специфической десенситизации адренергической системы сердца, обусловленной избыточной концентрацией норадреналина [6]. Бета-блокаторы, снижая избыточную симпатическую стимуляцию миокарда, приводят к ресенситизации  $\beta_1$ -адренорецепторов (нормализация систолической функции) и уменьшению перегрузки кардиомиоцитов кальцием, что оказывает благоприятное влияние на релаксацию желудочков (нормализация диастолической функции). Однако, до сих пор не ясно, связан ли терапевтический эффект бета-блокаторов только с влиянием на рецепторный аппарат или же он является суммой их регулирующего действия как на рецепторную активность, так и на обмен катехоламинов в организме больного.

В условиях клиники бета-блокаторы применяются в составе комплексной терапии, включающей ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, диуретики, сердечные гликозиды. Лишь эксперимент позволяет оценить влияние бета-блокаторов «per se» на течение и исход хронической сердечной недостаточности. Хотя в клинике при-

меняются как кардиоселективные бета-блокаторы (атенолол, метопролол, бисопролол), так и неселективные с вазодилатирующей активностью (карведилол) [7,8,9], однако, анализируя литературные данные, не представляется возможным определить сравнительную терапевтическую эффективность бета-блокаторов различных групп.

Цель исследования: оценить влияние бета-блокаторов разных групп на содержание катехоламинов и 11-оксикортикостероидов при экспериментальной хронической сердечной недостаточности.

### Материалы и методы

Тотальная хроническая сердечная недостаточность моделировалась у 75 белых беспородных крыс-самцов весом 180-200 г введением силиконового масла по 1 мл/100г веса животного в каждую плевральную полость [10]. Лечение начиналось через месяц после введения масла, когда уже происходило формирование ХСН.

Все животные были разделены на 5 групп, в каждой из которых было по 15 крыс: I группа - интактная; II - контрольная: ХСН без лечения; III группе проводилось лечение ХСН неселективным бета-блокатором пропранололом (анаприлин «Акрихин»), IV -кардиоселективным бета-блокатором атенололом (атенолол «Lannacher»), V группе проводилась терапия небивололом - суперкардиоселективным бета-1-адреноблокатором с вазодилатирующей активностью, обусловленной активацией эндогенной NO-системы (небилет «BERLINSCHMIE AG»). Исследуемые препараты вводились внутривенно ежедневно в течение 2 месяцев в дозах: анаприлин и атенолол - 5 мг/кг, небилет - 0,5 мг/кг.

Через 2 месяца лечения и 3 месяца сердечной недостаточности у животных определяли в крови и сердце концентрацию адреналина, норадреналина, дофамина, 11-оксикортикостероидов и суммарное содержание всех катехоламинов; вычисляли коэффициенты АД/НА, АД+НА/ДА [11,12,13]. Изучение данных показателей проводилось флюориметрическими методами на спектрофлуориметре «Hitachi MPF -4»

### Результаты

Из представленной таблицы можно видеть, что при ХСН у животных имело место повышение уровня адреналина и норадреналина в крови и сердце, соответственно, на 27 и 30%, 43 и 21%. Концентрация дофамина увеличилась в крови в 1,5 раза и не изменялась в сердце. Суммарное содержание катехоламинов при ХСН было повышено и в крови, и в сердце на 40 и 16%, преимущественно за счет адреналина и норадреналина. Коэффициент АД/НА, выражающий соотношение активности гормональной и медиаторной ча-

стей симпатoadренальной системы, снижался на 11%. Коэффициент АД+НА/ДА, указывающий в крови на завершенность синтеза гормонов в мозговом слое надпочечников, снижался на 15%, а в сердце повышался на 26% (показывает соотношение активности дофамин- и адренергической систем в сердце). Содержание 11-оксикортикостероидов в крови возрастало в 2,4 раза.

При введении изучаемых бета-блокаторов происходила нормализация обмена катехоламинов. Все бета-блокаторы препятствовали нарастанию уровня адреналина в крови и сердце. При этом небилет снижал уровень адреналина ниже цифр интактного контроля в крови (на 47%), а анаприлин - в сердце (на 25%). Исследуемые препараты почти полностью нормализовали содержание норадреналина в крови, однако, на фоне анаприлина и атенолола продолжал наблюдаться его рост в тканях сердца, соответственно, на 19 и 17%. Содержание дофамина в крови восстанавливалось до нормы при введении атенолола и анаприлина, а на фоне небилета его уровень оставался умеренно повышенным. В сердце падение содержания дофамина вызывал лишь атенолол (на 41%). Суммарное содержание катехоламинов препараты нормализовали как в крови, так и в сердце. На фоне бета-блокаторов имело место изменение коэффициента АД/НА: небилет его снижал (на 50%) в крови, а атенолол и анаприлин - в сердце (на 38-47%). При введении анаприлина имело место повышение коэффициента АД+НА/ДА в крови; атенолол снижал (на 51%) его в крови, но повышал в сердце (1,8 раза). Небилет практически не изменял величину исследуемого коэффициента.

Все исследуемые препараты вызывали восстановление глюкокортикоидной активности, однако, полная нормализация ее наступала лишь при введении небилета. На фоне анаприлина и атенолола уровень 11-оксикортикостероидов оставался повышенным, примерно в 1,5 раза.

Во время эксперимента наблюдалась гибель животных во всех группах, кроме интактных. В контрольной группе летальность достигала 33%, при введении анаприлина и небилета она снижалась до 20%, а при введении атенолола - до 13%.

### Обсуждение

На фоне ХСН у крыс имело место выраженное нарушение обмена катехоламинов: отмечалось значимое повышение концентрации адреналина, норадреналина, дофамина (кроме сердца) в исследуемых тканях. Активация симпатoadренальной системы является одним из основных патогенетических звеньев в прогрессировании ХСН. На фоне ХСН катехоламины, оказывая минимальное значение на инотропную функцию сердца (вследствие десенситизации  $\beta_1$ -рецепторов сердца), повышают хронотропную и батмотропную активность, что приводит к тахикардии и повышению аритмогенной готовности миокарда. Влияя на  $\beta$ -рецепторы сосудистой стенки, они увеличивают периферическое сопротивление и, следовательно, повышают постнагрузку. За счет активации  $\beta_1$ -рецепторов юкстагломерулярного аппарата происходит повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. У животных с ХСН имело место практически равномерное повышение активности как нервного, так и гумораль-

ного звена симпатoadренальной системы, на что указывают стабильные цифры коэффициента АД/НА. Снижение коэффициента АД+НА/ДА в крови указывает на незавершенность синтеза гормонов в мозговом слое надпочечников (дофамин в кровь поступает в основном из надпочечников). Поскольку, суммарное содержание катехоламинов в сердце повышалось, преимущественно, за счет адреналина и норадреналина, то это свидетельствует о падении здесь значимости дофаминергической системы. Данные процессы понижают адаптивные возможности миокарда, так как дофамин, возбуждая  $D_1$ -рецепторы сердца, приводит к положительному инотропному эффекту, без влияния на ЧСС и без повышения потребности сердца в кислороде. В крови больных животных наблюдалось увеличение концентрации дофамина, что носит явно адаптивный характер. Возбуждая  $D_1$ ,  $D_2$ -рецепторы артериол, он вызывает их релаксацию и снижение постнагрузки. Об активизации дофаминергической системы крови свидетельствует падение здесь коэффициента АД+НА/ДА.

Повышение в крови у больных животных содержания глюкокортикоидов в определенной степени можно считать компенсаторной реакцией, т.к. они повышают синтез миокардиальных белков и повышают уровень кальция в кардиомиоцитах пропорционально их действующей концентрации, что способствует повышению насосной функции сердца [14]. С другой стороны, естественные глюкокортикоиды обладают минералокортикоидной активностью и повышают уровень натрия и объем циркулирующей крови, а также потенцируют действие катехоламинов на сосудистую стенку. Они активируют  $\beta_1$ -рецепторы в сосудах и повышают уровень их сопряжения с G-белками. В итоге это способствует нарастанию периферического сопротивления сосудистой стенки [14].

Таблица

Содержание катехоламинов и 11-оксикортикостероидов до и после лечения бета-блокаторами

Органы и ткани	Исследуемые группы				
	Интактные	СН	СН + Ан	СН + Ат	СН + Неб
Адреналин (мкг/мл, мкг/г)					
Кровь	0,277±0,036	0,351±0,032*	0,281±0,042	0,249±0,045**	0,147±0,036*/**
Сердце	1,284±0,139	1,662±0,132*	0,969±0,187**	1,164±0,223	1,408±0,209
Норадреналин (мкг/мл, мкг/г)					
Кровь	0,112±0,010	0,160±0,017*	0,120±0,022	0,114±0,024	0,119±0,029
Сердце	0,544±0,088	0,655±0,068	0,776±0,141	0,766±0,129	0,633±0,141
Дофамин (мкг/мл, мкг/г)					
Кровь	0,222±0,034	0,342±0,041*	0,162±0,056**	0,252±0,077	0,311±0,074
Сердце	1,262±0,242	1,270±0,415	1,160±0,225	0,742±0,138	1,102±0,189
Суммарное содержание катехоламинов (мкг/мл, мкг/г)					
Кровь	0,611	0,852*	0,563 **	0,615	0,578 **
Сердце	3,090	3,587*	2,904 **	2,672 ^	3,143 **
АД/НА					
Кровь	2,475	2,197	2,331	2,185	1,234*/**
Сердце	2,362	2,537	1,249*/**	1,520*/**	2,224
АД+НА/ДА					
Кровь	1,754	1,492	2,477 **	1,441 ^	0,856*/**
Сердце	1,448	1,823	1,504	2,599*/^	1,853
11-оксикортикостероиды (мкг/мл, мкг/г)					
Кровь	0,762±0,120	1,815±0,176*	1,151±0,128*/**	1,215±0,123*/**	0,871±0,128 **

Нарушение нейро-эндокринного баланса, включающее активацию симпатoadреналовой, кортикоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, приводит к прогрессирующей сердечной недостаточности, на фоне которой наступает гибель животных. В контрольной группе умерла каждая третья крыса. Все исследуемые бета-блокаторы снижали летальность: анаприлин и небилет - в 1,7, а атенолол - в 2,5 раза. Это происходило на фоне нормализации уровня катехоламинов и 11-оксикортикостероидов в исследуемых тканях.

При использовании анаприлина и атенолола скорость нормализации уровня адреналина, норадреналина и дофамина в крови была примерно равнозначной: концентрация исследуемых показателей не отличалась от таковой у интактных животных. В целом, это уменьшает отрицательное влияние циркуляторного компонента на прогрессирование ХСН. Небилет более выражено, чем другие препараты, снижал уровень адреналина крови, но практически не влиял на содержание дофамина. Таким образом, при использовании небилета снижается количество вазоспастических катехоламинов (адреналина и норадреналина), и возрастает концентрация ДА, который оказывает вазодилатирующее действие через  $D_1$ ,  $D_2$ -рецепторы, что приводит к снижению постнагрузки и облегчению работы сердца. Опираясь на данные, полученные в ходе эксперимента, можно предположить, что небилет осуществляет адаптивную перестройку функционирования мозгового слоя надпочечников.

Анаприлин несколько снижает, а атенолол не влияет на содержание в сердце адреналина, однако уровень норадреналина они умеренно повышают. Повышение уровня норадреналина в области  $\beta_1$ -рецепторов сердца на фоне введения бета-блокаторов объясняется фармакодинамикой препаратов: при блокаде рецепторов происходит повышение компенсаторного выделения норадреналина в области синапса. При введении небилета происходит умеренное снижение концентрации адреналина, концентрация норадре-

налина практически не меняется. Соотношение активности АД/НА находится на уровне интактного контроля.

Более активно, чем анаприлин и атенолол, небилет регулирует глюкокортикоидную активность. Только он вызывает полную нормализацию содержания 11-оксикортикостероидов у белых крыс. На фоне анаприлина и атенолола содержание 11-оксикортикостероидов остается умеренно повышенным.

В целом, можно отметить, что небилет более полноценно, чем анаприлин и атенолол регулирует активность симпатoadреналовой и кортикоадреналовой систем. Нормализующая активность анаприлина и атенолола была примерно одинакова.

Данные, полученные в ходе исследования, свидетельствуют, что нормализующее влияние бета-блокаторов на обмен катехоламинов в сердце является одним из звеньев их фармакотерапевтической активности при лечении ХСН. Об этом свидетельствует существенное снижение летальности у больных животных.

### Выводы

1. При экспериментальной хронической сердечной недостаточности у крыс имеет место выраженное повышение активности симпатoadреналовой и кортикоадреналовой систем, что является одним из основных звеньев в патогенезе заболевания.
2. Бета-адреноблокаторы анаприлин, атенолол и небилет® - приводят к нормализации содержания катехоламинов и 11-оксикортикостероидов при ХСН и снижают летальность больных животных.
3. Наибольшая восстанавливающая активность в отношении симпатoadреналовой и кортикоадреналовой систем наблюдалась при применении небилета® - суперкардиоселективного бета-1-адреноблокатора с вазодилатирующей активностью; активность кардиоселективного атенолола и неселективного анаприлина была практически равнозначна.

### Литература

1. Bounhore J., Galinier M. Le traitement de l'insuffisance cardiaque. Presse medicale 1996; 25(23):1076-1082.
2. Опольски Г. Ингибиторы конвертазы ангиотензина при лечении сердечной недостаточности. Новости медицины и фармации 1997; 1-2:23-28.3.
3. Моисеев С.В. Поражение миокарда (вопросы классификации, диагностики, лечения). Терапевтический архив 1996; 62:135-140.
4. Slama M., Komajada M. Современное лечение сердечной недостаточности вследствие систолической дисфункции. Presse medicale 1996; 25(39):1961-1966.
5. Тен Эйк Р., Бассет А. Гипертрофия миокарда и изменения электрической активности кардиомиоцитов. Физиология и патофизиология сердца. Москва:1988; 2:168-203.
6. Fu L.-X., Waagstein F., Hajalmarson A. An overview of beta-adrenoblockers and signal transduction - desensitization in cardiac disease and effect of beta-blockade. Int.J.Cardiol 1991; 30(№3):261-268
7. Комитет экспертов ACTION HF. Рекомендации по лечению сердечной недостаточности (1999 г). Клиническая фармакология и терапия 1999 8(4):14-21.
8. Горбачев В.В. Недостаточность кровообращения. Минск 1999; 457.
9. Хохлов А.Л., Федоров В.Н., Раков А.А. Базовая и клиническая фармакология сердечно-сосудистых средств. Ярославль 2000; 110-130.
10. Хрусталев О.А. Влияние L-ДОФА, дигидротамина и дигоксина на содержание катехоламинов в миокарде крыс с экспериментальной сердечной недостаточностью. Диагностика и лечение ревматических заболеваний. Ярославль 1978; 45-49.
11. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии, Минск 1982; 366.
12. Лабораторные методы исследования в клинике под ред. В.В. Меньшиковой. Москва 1987; 368.
13. Осинская В.О. Исследования обмена адреналина и норадреналина в тканях животного организма. Биохимия 1977; 3:537-539.
14. Warter J., Vilguin J., Tranchant C. et al. Effects of glucocorticoids on myogenesis. J. Neurol 1990; 237(1): 101.

Поступила 14/01-2002

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

### ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИМПЛАНТИРУЕМОГО КАРДИОВЕРТЕРА-ДЕФИБРИЛЛЯТОРА У БОЛЬНОГО С ЖИЗНЕУГРОЖАЕМЫМИ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА ПО ТИПУ «ПИРУЭТ»

Колпаков Е.В., Слободянский В.В., Мочкин И.А., Лукава М.Г.

НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ, Москва

Коррекция нарушений ритма сердца с использованием имплантируемых кардиостимуляторов – рутинная манипуляция. С момента создания и клинического применения электрокардиостимуляторов, способных анализировать изменения ритма сердца и имеющих название «демад», начался период внедрения этого метода лечения для все более сложных нарушений ритма сердца.

Впервые стимуляторы стали использовать у больных с полной атриовентрикулярной блокадой и приступами Морганьи-Эдемса-Стокса (МЭС). Именно эти приступы породили клинический термин - «жизнеугрожаемые аритмии». Впоследствии термин стал применяться у больных с пароксизмами тахикардии, осложненной выраженной сердечной недостаточностью. Затем, по мере накопления клинического опыта и совершенствования диагностики и лечения такого типа аритмий, понятие «жизнеугрожаемые аритмии» было отнесено к аллоритмиям, которые могут приводить или к фибрилляции желудочков, или к тяжелым синкопальным состояниям, требующим реанимационных мероприятий или заканчивающимся внезапной смертью больного.

Совершенствование диагностики нарушений ритма сердца, расширение возможностей электрофизиологического исследования, а также совершенствование самих имплантируемых систем для коррекции аритмий привели к созданию высокосовершенных имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов.

История клинического применения метода дефибрилляции на сегодняшний день почти забыта. Мало кто помнит, что этот метод был разработан в России в начале 40-х годов Н.А. Гурвичем. Именно он предложил воздействовать рязрядом электрического тока на миокард при возникновении фибрилляции. В основе механизма фибрилляции лежит нарушение упорядоченности возбуждения и сокращения, т.е. поляризации и деполяризации, в результате чего прекращается сократительная функция сердца. Применение импульсного воздействия электрического тока восстанавливает нормальную поляризацию мембран и, следовательно, последовательность цикла возбуждения, распространения возбуждения по миокарду и сокращения. Сердце начинает вновь нормально сокращаться. Именно в России был создан первый в мире клинический аппарат для дефибрилляции сердца, он стал использоваться в клинической практике. Затем В.А. Богословский (1963), А.Л. Сыркин (1965), Б.М. Цукерман, А.А. Вишневецкий (1965) вначале в кардиологической клинике, а затем в кардиохирургической практике широко внедрили этот метод в практику.

Долгое время велись разработки и по созданию имплантируемых автоматических систем для дефибрилляции. Первые имплантируемые дефибрилляторы были созданы американским инженером Mierowski и стали применяться в клинике в начале 80-х годов. Однако до настоящего времени еще нет единого мнения о месте этих приборов в клинике.

Показания к применению этих приборов могут быть сформулированы таким образом:

- 1) наличие у пациента приступов сложных жизнеугрожаемых нарушений ритма сердца, не поддающихся медикаментозной терапии,
- 2) наличие в анамнезе хотя бы одного приступа с зарегистрированным синкопальным состоянием, т.е. приступа, потребовавшего реанимационных мероприятий.

Более четкими показаниями являются:

- ✓ желудочковая аллоритмия по типу “torsado de points” с синкопальным состоянием, обусловленная наличием очагов эктопического возбуждения в желудочках или в области атриовентрикулярного соединения,
- ✓ полифокусная экстрасистолия в сочетании с аномальными проводящими путями, не поддающаяся медикаментозному лечению.

Как показывает клиническая практика, именно при этих нарушениях ритма сердца, без сопутствующей патологии сердца, можно успешно использовать кардиовертеры-дефибрилляторы.

В качестве иллюстрации мы можем привести клиническое наблюдение за б-ным К., 43 года, и/б № 222/99, который поступил в отделение хирургического лечения нарушений ритма сердца института с диагнозом: Синдром WPW. Пароксизмы суправентрикулярной тахикардии с приступами МЭС. Фибрилляция желудочков, состояние после реанимационных мероприятий в октябре 1998 г. и январе 1999 г. НК-I ст.

Поступил с жалобами на приступы сердцебиений, сопровождающиеся головокружением и резкой слабостью, предобморочными состояниями и одышкой. Впервые приступ возник в 1982 году, на фоне физической нагрузки, длился около 30 мин., купировался самостоятельно. Повторный приступ в 1992 году, длился несколько часов, купировался самостоятельно. Затем отмечал короткие (несколько минут) пароксизмы тахикардии 2-3 раза в месяц, сопровождающиеся резкой слабостью, холодным потом, головокружением. В сентябре 1997 года возник затяжной приступ тахикардии, купированный введением антиаритмических препаратов бригадой СМП. При обследовании по месту жительства на ЭКГ

выявлены признаки WPW, при проведении ЭФИ возникла остановка кровообращения, вызванная фибрилляцией желудочков. После электроимпульсной терапии (ЭИТ) 4-я разрядами восстановлен синусовый ритм. У больного два приступа потери сознания в анамнезе.

Этиология развития нарушения ритма сердца у данного больного может быть связана с перенесенным полимиелитом, осложнившимся нарушениями функции движения.

*В анамнезе:* полимиелит в 4-летнем возрасте. Инфекционный гепатит в 1989. Кроме того, за год до появления жалоб больной перенес тяжелую форму вирусного заболевания (грипп), осложнившегося пневмонией и последующим миокардитом.

*При поступлении:* состояние относительно удовлетворительное. Общее психическое состояние нормальное. Кожные покровы обычной окраски, теплые, сухие. Периферических отеков нет. В легких - дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены. ЧСС вне приступа - 60 в мин., ритм правильный. АД-120/80 мм рт. ст. Печень у края реберной дуги. Дизурических симптомов нет. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Очаговых неврологических симптомов не выявлено.

При рентгенологическом исследовании грудной клетки: легочный рисунок не изменен. Корни структурны. Синусы свободны, диафрагма подвижна. Сердце не увеличено.

При ЭхоКГ АО - 2,7 см, ЛП - 3,8 см, ПЖ - 2,1 см; ЛЖ: КСР - 3,2 см, КДР - 4,9 см, КСО - 4,1 мл, КДО - 113 мл, УО - 72 мл, ФИ - 64%. Объемные характеристики камер сердца в пределах нормы. Клапанный аппарат интактен. Сократительная функция миокарда в пределах нормы. Жидкости в полости перикарда нет. Электрокардиографическое исследование: синусовый ритм с частотой 60 в минуту. PQ 130 мс. Дельта волна в I, II, AVF, V<sub>1</sub>-V<sub>6</sub> отведениях с дискордантным смещением ST, расширением QRS. Заключение: можно думать о WPW-синдроме.

С целью исследования функции проводящей системы и механизма тахикардии выполнено эндокардиальное ЭФИ: т. Венкебаха - справа 170 мс, слева - 190 мс, была вызвана наджелудочковая тахикардия с частотой 240 в мин, при попытке купирования которой сверхчастой стимуляцией возникла желудочковая тахикардия с ЧЖС-150 уд. в мин., купированная в/в введением лидокаина.

Для исключения коронарной болезни сердца и исследования внутрисердечной гемодинамики проведена катетеризация полостей сердца: давление в ЛА - 18/6 мм рт. ст., ср. 10, ЛК ср. 6, в ПЖ - 18/0 мм рт. ст., КДД - 3, в ПП -

ср. 3 мм рт. ст. При вентрикулографии: кинетика стенок удовлетворительная. Объемные характеристики не увеличены. При коронарографии: левый тип коронарного кровоснабжения. Отмечается резкая извитость ПМЖВ и ОВ на всем протяжении. Признаков стенотического поражения коронарных артерий не выявлено. При проведении коронарографии возникла фибрилляция желудочков, купированная однократной дефибрилляцией.

По данным клинического обследования признаков текущего миокардита не выявлено. Данных за изменения сократительной функции сердца не получено. Коронарограмма в пределах нормы, однако нельзя исключить отрицательного влияния извитости концевых коронарных артерий на кровоснабжение миокарда, которое может значительно ухудшаться при возникновении пароксизма тахикардии. По данным ЭКГ и ЭФИ выставлен диагноз: ускорение антеградного проведения до 353 мс справа и 316 мс слева, точка Венкебаха 240 в мин., после которой развилась фибрилляция желудочков, потребовавшая медикаментозного лечения (в/в введения лидокаина).

В связи с отсутствием аномальных проводящих путей и локальных очагов эктопического возбуждения миокарда было решено, с целью предупреждения приступов типа "Torsado de pointes" и фибрилляции желудочков, произвести имплантацию кардиовертера-дефибриллятора-стимулятора фирмы "Medtronic" с эндокардиальными электродами. Учитывая бесперспективность консервативной терапии, возможность развития опасных для жизни осложнений, больному была запланирована операция имплантации антитахикардического стимулятора с функцией кардиовертера-дефибриллятора Micro GEWEL II (Medtronic).

25 февраля 1999 г. больному была выполнена операция имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Путем провокации приступа во время операции, подобраны режимы работы прибора, которые были определены уже во время ЭФИ. Работа кардиовертера в клинике была нормальной. Больной выписан из стационара на 7-е сутки после операции.

Таким образом, можно сделать вывод, что при наличии у больных сложных нарушений ритма сердца, приводящих к фибрилляции желудочков по типу "Torsado de pointes", единственным методом предупреждения фибрилляции с фатальным исходом («внезапная смерть») является имплантация кардиовертера-дефибриллятора-стимулятора. Применение системы с эндокардиальными электродами значительно упрощает операцию и повышает ее эффективность.

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

**ПОВЫШЕННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ К ОКИСЛЕНИЮ КАК ФАКТОР РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА**

Никитин Ю.П., Рагино Ю.И.

Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН, Новосибирск

**Экспериментальные и клинические данные об участии окисленных липопротеинов низкой плотности в развитии атеросклеротического процесса**

Одной из главных морфологических характеристик атеросклероза является локальное накопление значительных количеств липидов - главным образом, эфиров холестерина (ЭХС) в стенке артерий. Гистохимические и ультраструктурные исследования показали, что эти липиды аккумулируются в цитоплазме так называемых «пенистых клеток» [95, 96]. Таким образом, появление «пенистых клеток», имеющих массивные включения ЭХС в цитоплазме, является своеобразным маркером развития атеросклеротического процесса. В последнее время иммунохимическими методами с использованием моноклональных антител, было показано, что 2/3 пенистых клеток имеют макрофагальное происхождение и лишь 1/3 формируется из гладкомышечных клеток [57, 86].

Многие исследователи большую роль в возникновении и развитии атеросклеротического процесса придают модифицированным липопротеинам низкой плотности (ЛНП) [5, 42, 47, 85, 87, 96]. Модифицированные ЛНП захватываются скэвенджер-рецептором макрофагов (МФ), при этом наблюдается снижение связывания модифицированных ЛНП со специфическим В/Е-рецептором клеток [54, 80, 87]. Скэвенджер-рецептор, в отличие от «классического» апо-В/Е рецептора, не регулируется в зависимости от содержания холестерина (ХС) в клетке [53]. Напротив, показано, что модифицированные ЛНП могут индуцировать экспрессию скэвенджер-рецепторов в моноцитах/макрофагах [95]. Таким образом, постоянный эндоцитоз богатых холестерином липопротеиновых частиц через скэвенджер-рецепторы МФ приводит к избыточному накоплению ХС в МФ и образованию из них пенистых клеток [75].

В последние годы в патогенезе атеросклероза все большее признание получает концепция ключевой роли окисленных ЛНП (окЛНП) как инициаторов, провокаторов и индукторов атерогенеза в сосудистой стенке. Проведено немало исследований, показывающих, что повышенная чувствительность ЛНП к окислению и окЛНП являются важным фактором риска атеросклероза [42, 45, 66, 83, 87]. Эта концепция базируется на экспериментальных результатах, полученных в исследованиях *in vivo* и *in vitro*. Приводим некоторые из них.

ЛНП, экстрагируемые из атеросклеротических бляшек человека и животных, имеют физические и биологические свойства, подобные свойствам окисленных *in vitro*

ЛНП и проявляют способность к повышенному взаимодействию со скэвенджер-рецепторами макрофагов [54, 85]. Обнаружено, что некоторая часть ЛНП в русле крови больных атеросклерозом проявляет свойства окЛНП [74]. ОкЛНП являются иммуногенными частицами и антитела против окЛНП взаимодействуют с эпитопами ЛНП, полученных из атеросклеротических бляшек (но не из нормальной сосудистой ткани) [80]. Некоторые антиоксиданты, такие как пробукол, оказывают положительный эффект, по крайней мере, при экспериментальном атеросклерозе, способствуя уменьшению его проявлений [4, 12, 78].

Stenbrencher U.P. с соавторами [86] впервые было показано, что культивируемые эндотелиальные клетки сосудов, гладкомышечные клетки и МФ способны вызывать окислительную модификацию ЛНП при определенных состояниях, окЛНП приобретают сродство к скэвенджер-рецепторам макрофагов, макрофаги активно захватывают окЛНП и превращаются в нагруженные ЭХС пенистые клетки и что окЛНП обладают цитотоксическими и моноцит-хемотаксическими свойствами (рис. 1).

Окислительная модификация ЛНП является многоступенчатым процессом и включает в себя следующие события [45]: 1) образование липоперекисей; 2) фрагмен-

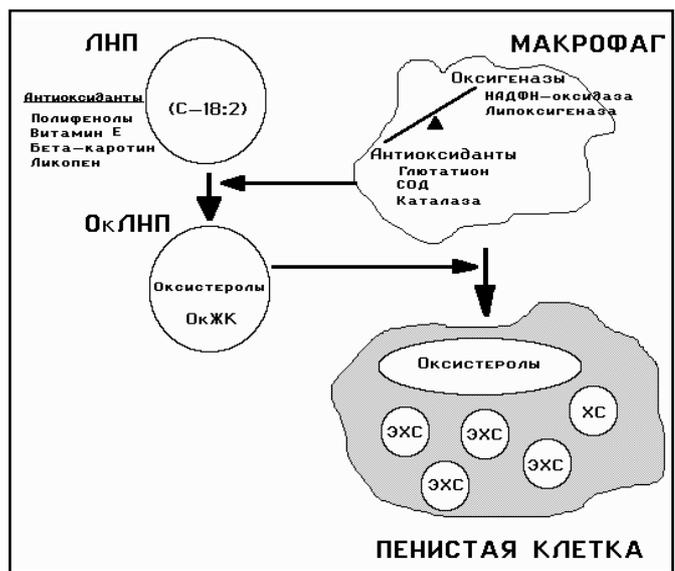


Рис. 1 Схема макрофаг-зависимого окисления ЛНП и формирования пенистой клетки [Aviram M., 1998].

Примечание: С-18:2 - линолевая кислота; ОкЖК - окисленные жирные кислоты; ЭХС - эфиры холестерина; ХС - неэстерифицированный холестерин; СОД - супероксиддисмутаза

тацию окисленных жирных кислот, в результате которой образуются токсические низкомолекулярные продукты (альдегиды, спирты, кетоны и алканы); 3) образование лизолецитина из лецитина; 4) фрагментацию полипептида апо-В альдегидами, подобными малоновому диальдегиду (МДА) и последующую модификацию этого полипептида; 5) окисление ХС до оксистеролов (7-кето-холестерола, 5,6-эпоксихолестерола, 7-В-оксистерола и др.); 6) образование различных цитотоксических липидов как из жирных кислот, так и из ХС; 7) увеличение ЛНП в размерах в результате гидролиза неполярного ядра этих частиц, представленного эфирами ХС; 8) снижение содержания ХС и изменение липид-белкового взаимодействия между апо-В и однослойной мембраной частицы ЛНП; 9) происходит модификация лизиновых остатков полипептидной цепи апо-В альдегидами и кетонами, появляющимися в результате распада гидроперекисей; 10) снижение взаимодействия частиц ЛНП с В/Е рецептором к ЛНП в результате модификации апо-В.

Свободнорадикальное окисление ЛНП приводит к изменению их химического состава и свойств, что характеризуется снижением содержания свободных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), исчезновением антиоксидантов и значительным повышением содержания продуктов окисления (гидроперекисей, оксистеролов, диенов), которых в свежевыделенных нативных ЛНП мало (табл. 1). ОкЛНП имеют отрицательный заряд и высокое сродство к скэвнджер-рецепторам макрофагов [94]. Аналогичные изменения в ЛНП наблюдаются при их длительном (несколько месяцев) хранении, при инкубации с ионами железа или меди [40].

В целом эта окислительная модификация зависит, как от наличия двухвалентных ионов  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Fe}^{2+}$  [46], так и от способности сосудистых клеток - клеток эндотелия [86], моноцитов [64], МФ [65] и гладкомышечных клеток [57] - окислять ЛНП. В экспериментах на клеточных культурах все эти типы клеток способны осуществлять клеточно-зависимую окислительную модификацию ЛНП. Особую роль в этой модификации играют МФ, которые могут активно продуцировать супероксиданион, ОН-радикал,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , гидроперекиси и NO-радикалы. Этот тип клеток является наиболее вероятным индуктором окисления ЛНП [95]. Существенным достижением в этой области явились работы М. Aviram и сотрудников, которые показали, что необходимым условием для окислительной модификации ЛНП является взаимодействие нативных ЛНП с рецепторами к ЛНП [48]. Авторы предположили, что взаимодействие ЛНП со своими рецепторами является лимитирующим условием переноса гидроперекисей с мембраны макрофага на частицу ЛНП [16]. Можно сделать предположение о роли ЛНП как переносчиков гидроперекисей из периферических тканей в печень. В то же время, в настоящий момент удается выделить два главных фактора, способствующих клеточно-зависимому окислению ЛНП. Первый - это наличие в межклеточной среде ионов с переменной валентностью. Действительно, с увеличением концентрации ионов меди в крови происходит повышение ферментной активности

супероксиддисмутазы и диаминооксидазы плазмы крови [58]. Имеются сообщения о том, что при повышении концентрации ионов железа в крови растет риск развития атеросклероза [92]. Вторым фактором - это взаимодействие частиц ЛНП с рецепторами к апо-В/Е МФ.

На начальных этапах окисления ЛНП появляются частицы, в которых повышено содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижен уровень антиоксидантов, нарушается сродство ЛНП к апо-В/Е-рецепторам, в то же время их способность взаимодействовать со скэвнджер-рецепторами макрофагов слаба. Эти ЛНП, обладая цитотоксичностью, выступают в качестве инициаторов воспалительного процесса. Их называют "минимально" окисленными ЛНП [19]. Появление "минимально" или "среднеокисленных" ЛНП рассматривают как фактор, инициирующий возникновение и прогрессирование атеросклероза.

### Определение резистентности ЛНП к окислению

Обычно для оценки окислительной модификации ЛНП *in vivo* используется определение уровня содержания продуктов ПОЛ (гидроперекисей липидов, оксистеролов и др.) в выделенных ультрацентрифугированием ЛНП. С другой стороны, одним из информативных показателей "предрасположенности" ЛНП к окислительной модификации является исследование их резистентности к окислению *in vitro* в присутствии ионов металлов переменной валентности. Этот показатель отражает как прооксидантную возможность ЛНП (содержание в них гидроперекисей липидов) [71], так и их антиоксидантный потенциал (содержание  $\alpha$ -токоферола,  $\gamma$ -токоферола и других антиоксидантов). Информация об изменении химических и физических свойств ЛНП в процессе окисления в основном получена с использованием моделей окисления нативных ЛНП *in vitro* в присутствии ионов  $\text{Cu}^{2+}$  или  $\text{Fe}^{2+}$ . Концентрационные и временные характеристики этих изменений в процессе инкубации *in vitro* с ионами меди в настоящее время подробно изучены [41]. В целом процесс окисления ЛНП, вызванный ионами металлов переменной валентности, обычно делят на три последовательные фазы.

В первую фазу - лаг-фазу - в ЛНП истощаются запасы в первую очередь  $\alpha$ -токоферола и в последнюю -  $\beta$ -каротина. Минимальная липидная перекисадация этой фазы объясняется хорошей защитой ПНЖК эндогенными антиоксидантами. Анализ содержания основных антиоксидантов в ЛНП свидетельствует о наличии широкого спектра жирорастворимых антиоксидантов (табл. 1). Основным антиоксидантом в ЛНП считается  $\alpha$ -токоферол, так как только он содержится во всех липопротеиновых частицах (в среднем на частицу приходится около 6 молекул  $\alpha$ -токоферола) [44]. Более того, при  $\text{Cu}^{2+}$ -индуцированном окислении ЛНП, накопление в них продуктов ПОЛ наблюдается только после полного исчезновения  $\alpha$ -токоферола, концентрация которого падает значительно быстрее, чем  $\gamma$ -токоферола, ликопена,  $\beta$ -каротина, криптоксантина и др. (рис. 2) [43, 46].

Эпидемиологические исследования показали, что существует обратная связь между смертностью от ИБС и

Таблица 1

Липидный, жирнокислотный и антиоксидантный состав нативных и окисленных ЛНП [Esterbauer H. et al., 1992]

Компоненты ЛНП	Нативные ЛНП (нмоль/мг белка ЛНП)	Окисленные ЛНП
Общие фосфолипиды	1300+227	Значимых изменений нет
- Фосфатидилхолин	818	↓ до 65-55%
- Лизофосфотидилхолин	145	↑ до 250-300%
- Сфингомиелин	336	Значимых изменений нет
Триглицериды	304+140	↓ до 76-52%
Свободный холестерин	1130+82	↑ до 150%
Эфиры холестерина	2960+220	↓ до 48%
Общий холестерин	4090	↓ до 78-60%
Свободные жирные кислоты	4800	↓ до 170%
Оксистеролы	0	↑ до 30 мкг или до 120-240 мкг/мг белка
Оксидиены	не обнаружены	↑↑
Конъюгированные диены	не обнаружены	↑↑ до 190-350 моль/моль апо-В
Общие гидроперекиси	18,6+9,7	↑↑ до 190-550 моль/моль апо-В
Гидроокиси и гидроперекиси линолевой кислоты	не обнаружены	↑↑ до 30-200 моль/моль апо-В
Гидроокиси и гидроперекиси арахидоновой кислоты	не обнаружены	↑ до 20 моль/моль апо-В
<b>Жирные кислоты:</b>		
Пальмитиновая	1260+375	Слабое ↓ до 98-73%
Пальмитолеиновая	80+44	Слабое ↓
Стеариновая	260+118	↓ до 96-79%
Олеиновая	825+298	↓ до 80-46%
Линолевая	2000+254	↓↓ до 15-3%
Арахидоновая	278+100	Не обнаружена
Докозагексаеновая	53+31	Не обнаружена
<b>Антиоксиданты:</b>		
α-токоферол	11,58+3,34	Не обнаружен
γ-токоферол	0,93+0,36	Не обнаружен
β-каротин	0,53+0,47	Не обнаружен
α-каротин	0,22+0,25	Не обнаружен
Ликопен	0,29+0,20	Не обнаружен
Криптоксантин	0,25+0,23	Не обнаружен
Кантаксантин	0,04+0,07	Не обнаружен
Лютеин+зеаксантин	0,07+0,05	Не обнаружен
Фитофлуен	0,09+0,05	Не обнаружен
Убихинон	0,18+0,18	Не обнаружен

концентрациями антиоксидантов сыворотки крови, в частности, витамина Е [51, 52]. Значительной окислительной модификации ЛНП не обнаруживается до тех пор, пока не произойдет истощение запасов эндогенного витамина Е [40, 41]. У здоровых людей период устойчивости (лаг-фаза) ЛНП к перекисному окислению в условиях генерации активных форм кислорода *in vitro* является более длительным, чем таковой у пациентов, предрасположенных к развитию атеросклероза [46].

Вторая фаза - фаза распространения окисления, во время которой ПНЖК быстро окисляются с образованием липидных гидроперекисей. После начала липидной перок-

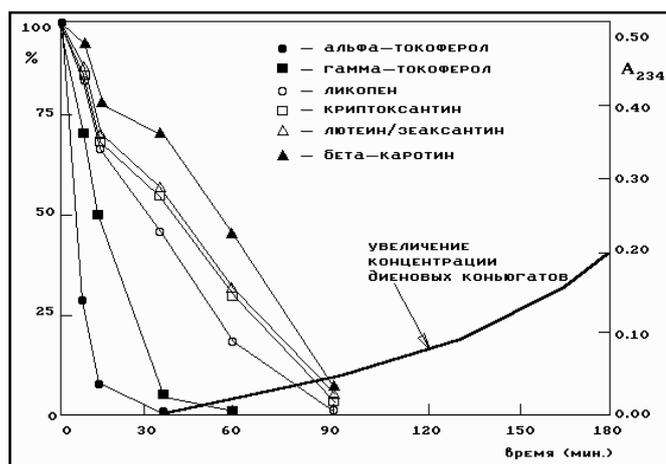


Рис. 2 Временная взаимосвязь между разрушением антиоксидантов в ЛНП и началом перекисного окисления липидов, измеренным по увеличению концентрации диеновых конъюгатов [Esterbauer H. et al., 1991].

сидации концентрации ТБК-реактивных продуктов (ТБКРП) и альдегидов начинают увеличиваться параллельно множественным повреждениям ЛНП под воздействием ионов  $Cu^{2+}$  или  $Fe^{2+}$ . ЛНП, в основном, содержат ПНЖК, такие, как линолевая кислота (С-18:2), составляющая, примерно, 90% общего состава ПНЖК, и арахидоновая кислота (С-20:4). Окисленные *in vitro* ЛНП имеют сниженное содержание фосфолипидов и ЭХС [80, 86]. В процессе окисления происходит увеличение плотности частиц ЛНП [86]. Скорость образования и распада гидроперекисей липидов в ЛНП зависит от отношения  $Cu^{2+}/ЛНП$ , так как каждая частица ЛНП имеет 17 одинаковых медь-связывающих участков [76]. Окисление ЛНП *in vitro* происходит быстрее при малых концентрациях ЛНП, несмотря на одинаковое отношение  $Cu^{2+}/ЛНП$ . Диаметр частиц ЛНП возрастет на 50% после 24 ч окисления, происходит окислительная деформация апоВ-100. Во время длительного окисления ЛНП при их низких концентрациях свободнорадикальная цепочечная реакция распространяется медленно и на ХС, но только после того, как ПНЖК уже окислительно разрушены. Если увеличить концентрацию ЛНП, то продолжительное их окисление *in vitro* приведет к частичной агрегации частиц ЛНП [86, 91].

У больных гиперхолестеринемией (ГХС) повышенная чувствительность ЛНП к окислению связана с высоким содержанием арахидоновой кислоты в ЭХС ЛНП. Показано, что у пациентов, принимающих рыбное масло с ω-3 ПНЖК, ЛНП вдвое чувствительнее к окислению *in vitro*. В этих же ЛНП не выявлено значительных отклонений в содержании антиоксидантов - витамина А, Е и β-каротина. То есть, прооксидантное действие рыбного масла можно объяснить именно повышением количества ПНЖК [17].

Третья фаза - фаза разложения. Она начинается тогда, когда большинство ПНЖК (около 70-80%) окислилось и концентрация липидных пероксидов начинает падать. Пик нарастания липидных пероксидов (максимальная скорость окисления) приходится на границу 2-й и 3-й фаз. Во время

трех последовательных фаз окисления меняются как структурные, так и функциональные свойства ЛНП. Резистентность к окислению ЛНП обычно исследуется по временным измерениям концентраций диеновых конъюгатов, ТБКРП, липидных пероксидов и флюоресценции через определенные промежутки времени  $\text{Cu}^{2+}$ -зависимого окисления ЛНП (рис. 3) [41, 43, 47].

**Повышенная чувствительность к окислению мелких плотных частиц ЛНП**

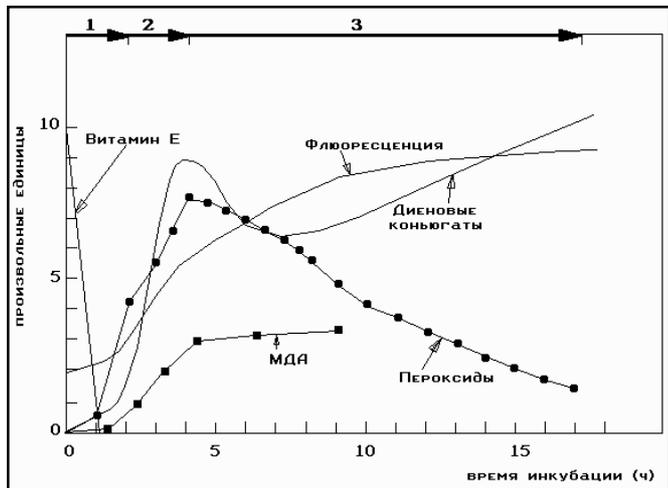
ЛНП представляют собой гетерогенный класс липопротеинов, поскольку внутри их плотностного градиента (1,019-1,063 г/мл) обнаружены субпопуляции частиц, различных как по физико-химическим, так и по биологическим свойствам [22, 24, 62]. В последние годы интенсивно проводятся исследования, выясняющие роль отдельных субфракций ЛНП в обмене липопротеинов при отсутствии клиники атеросклероза [22, 46] и при его проявлениях - ИБС и др. [25, 26, 32]. Обнаружено, что с увеличением плотности субфракций ЛНП увеличивается содержание в них свободного ХС и его эфиров. Для мелких плотных частиц ЛНП характерно низкое содержание сиаловой кислоты. Мелкие плотные ЛНП, в отличие от нативных ЛНП, имеют более высокую электрофоретическую подвижность, то есть более высокий отрицательный заряд [8], они в большей степени склонны к агрегации [87]. Эта субфракция ЛНП слабо связывается с В/Е рецепторами *in vitro* [27, 70], длительное время присутствует в плазме *in vivo* и вызывает накопление ХС в культивируемых гладкомышечных клетках [13]. Таким образом, мелкие плотные частицы ЛНП считаются наиболее атерогенными.

Поскольку фракция ЛНП гетерогенна, необходимо от-

метить и особенности резистентности к окислению отдельных субфракций ЛНП. Субфракции ЛНП существенно отличаются по своей способности в резистентности к окислительному стрессу *in vitro*. Так, средние ЛНП обладают высокой устойчивостью к окислению, за счет более длительной лаг-фазы и меньшего образования диеновых конъюгатов. Наоборот, мелкие плотные ЛНП демонстрируют низкую толерантность к окислительному стрессу [33]. Высокая чувствительность ЛНП к окислению может быть как причиной, так и следствием сниженного содержания эндогенных антиоксидантов, в частности, витамина Е в мелких плотных частицах ЛНП [31, 33].

Tribble D.L. с коллегами [90] исследовали окисление в поверхностном слое, по сравнению с другими слоями больших легких (d 1,025-1,032 г/мл) и мелких плотных (d 1,040-1,054 г/мл) субфракций ЛНП. Оказалось, что поверхностная уязвимость к окислению больше у мелких плотных частиц ЛНП, в то время как у больших легких частиц ЛНП наблюдается значительная поверхностная резистентность к окислению. Авторы заключили, что мелкие плотные ЛНП более чувствительны к  $\text{Cu}^{2+}$ -зависимому окислению (меньше время лаг-фазы) в результате повышенной уязвимости поверхностного слоя частиц, по сравнению с большими легкими частицами ЛНП.

Возможное объяснение высокой атерогенности мелких плотных ЛНП впервые было предложено De Graaf J. и соавторами [31], которые изолировали из плазмы крови 11 здоровых людей три субфракции ЛНП: легкие, средние и плотные (>1,040 г/мл) и исследовали их чувствительность к  $\text{Cu}^{2+}$ -зависимому окислению в фосфатном буфере при pH 7,4, измеряя концентрацию образованных диеновых конъюгатов. Отмечено уменьшение (-20%) времени лаг-фазы и увеличение (+25%) максимальной скорости окисления у мелких плотных ЛНП, по сравнению с легкими ЛНП. Те же показатели у средних ЛНП занимали промежуточное положение между плотными и легкими ЛНП. Плотные ЛНП содержали больше ПНЖК и обладали меньшим отношением ПНЖК/витамин Е, что указывало на слабую их защиту против окисления. Содержание холестерина в трех исследуемых субфракциях положительно коррелировало с временем лаг-фазы, то есть холестерин-нагруженные мелкие плотные ЛНП значительно более чувствительны к окислению. Позднее те же исследователи [32] изучили 5 субфракций ЛНП и сравнили их лаг-фазы у 10 здоровых людей с лаг-фазами плотных субфракций (ЛНП-3, 4, 5), выделенных от 9 человек с умеренной гиперлипидемией. Обнаружено, что время лаг-фазы с увеличением плотности ЛНП уменьшается (-60%) от 244 минут (для ЛНП-1) до 149 минут (для ЛНП-5), как у здоровых людей, так и у больных умеренной гиперлипидемией. Интересно, что лечение пациентов с гипертриглицеридемией клофибратом приводило к нормализации нарушенного профиля ЛНП и смещению его в сторону преобладания ЛНП-1, 2, 3, причем с временем лаг-фаз, похожим на контрольные величины. Tribble D.L. и соавторы [89] изолировали 6 субфракций ЛНП, различных по размеру и



**Рис. 3** Кинетика окисления ЛНП в присутствии ионов меди, демонстрирующая разрушение витамина Е, изменение флюоресценции при 430 нм, образование липидных гидроперексидов, конъюгированных диенов и ТБК-реактивных продуктов (МДА) [Esrbauer H. et al., 1992].

**Примечание:** 1 - временной отрезок лаг-фазы; 2 - временной отрезок фазы распространения окисления ЛНП; 3 - временной отрезок фазы разрушения ЛНП

плотности от 9 здоровых доноров и сравнили их чувствительность к  $\text{Cu}^{2+}$ -зависимому окислению в фосфатном буфере с pH 7,4 по количеству образующихся ТБКРП. Оказалось, что время, требующееся для половины максимального образования ТБКРП ( $T_{1/2_{\text{max}}}$ ), уменьшается с увеличением плотности и уменьшением диаметра частиц ЛНП на 30%. Измерение флуоресценции и электрофоретической подвижности окисленных субфракций ЛНП показало сходные результаты. Подобно раннему сообщению De Graaf J. и соавторов [31], была обнаружена сильная положительная корреляция между резистентностью к окислению и содержанием ХС в ЛНП. Кроме того, Chait A. и соавторы [23], измеряя время лаг-фазы и скорость окисления 6 субфракций ЛНП от людей с фенотипом В (преобладание ЛНП-4, 5) и фенотипом А (преобладание ЛНП-2, 3), обнаружили, что плотные частицы ЛНП фенотипа В более чувствительны к окислению *in vitro*.

Все эти данные свидетельствуют о том, что мелкие плотные субфракции ЛНП, преобладающие в атерогенном липопротеиновом фенотипе В, являются более чувствительными к окислению. Повышенная окисляемость мелких плотных ЛНП объясняется различиями в составе субфракций ЛНП, так как мелкие плотные ЛНП отличаются пониженным содержанием антиоксидантов, в частности - убихинона и  $\alpha$ -токоферола [33]. Плотные ЛНП содержат больше ПНЖК и меньше сиаловых кислот, к тому же они более гликозилированы. В экспериментах по исследованию окисления в присутствии ионов меди наблюдается высокая скорость истощения в содержании  $\alpha$ -токоферола у плотных ЛНП ( $d$  1,040-1,054 г/мл), по сравнению с большими легкими ( $d$  1,026-1,032 г/мл) частицами ЛНП. Исходное количество  $\alpha$ -токоферола значительно меньше у мелких плотных ЛНП, что приводит к субфракционным различиям в скорости его истощения [46]. Поскольку во всех исследованиях использовалось  $\text{Cu}^{2+}$ -зависимое окисление, то можно предполагать, что структурные изменения в апо-В плотных ЛНП активируют связывание ионов меди или образование каталитических центров в ЛНП для инициации окисления [46]. Однако механизмы этого процесса остаются во многом неясными.

Окислительная модификация ЛНП, вызываемая клеточными компонентами артериальной стенки, может стимулировать катаболизм мелких плотных ЛНП "атерогенными" путями, в частности, через скэвинджер-рецепторы моноцитов/макрофагов [83]. Захват больших количеств окЛНП макрофагами и превращение их в пенистые клетки является, как известно, одним из характерных феноменов атеросклеротического процесса. Среди трех основных субфракций ЛНП именно мелкие плотные ЛНП имеют повышенный атерогенный потенциал, что тесно связано с возникновением и развитием атеросклероза [63].

Таким образом, исследование резистентности ЛНП и их субфракций к окислению представляется важным для суждения о предрасположенности ЛНП к окислительной модификации и приобретению ими потенциально атерогенных свойств.

### Повышенная окисляемость ЛНП и их субфракций при нарушениях липидного обмена

К настоящему моменту проведено несколько исследований по изучению окисляемости ЛНП и их субфракций *in vitro* при клинически выраженном атеросклерозе, а также при наличии основных факторов риска его развития и атерогенных дислипидотеинемий.

Модифицированные ЛНП, выделенные из крови больных коронарным атеросклерозом, более чувствительны к окислению, чем ЛНП практически здоровых лиц. Имеются данные о корреляции между степенью чувствительности ЛНП к окислению и клинической симптоматикой ИБС [79]. У пациентов с нестабильной стенокардией напряжения наблюдается повышенная концентрация липидных пероксидов и сниженная концентрация витамина Е в ЛНП [60]. Согласно данным Regnstrom J. и соавторов [79], чувствительность ЛНП к  $\text{Cu}^{2+}$ -зависимому окислению *in vitro* положительно коррелирует с выраженностью коронарного атеросклероза у мужчин спустя 4-6 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда. Нами также показано, что у больных инфарктом миокарда чувствительность ЛНП к окислению значительно повышена, особенно на 4-й неделе заболевания; к 8-й неделе наблюдается тенденция к повышению этого показателя [10]. У пациентов, которые подвергались аорто-коронарному шунтированию по поводу ИБС, чувствительность ЛНП к окислению была значительно больше в группе с выраженным коронарным атеросклерозом [34]. Однако в другом исследовании [98] не было обнаружено различий в окисляемости ЛНП между больными с периферическими окклюзиями, на почве атеросклероза, и здоровыми людьми.

При сахарном диабете некоторые из механизмов, приводящие к повреждению органов и тканей, многие авторы связывают с активацией процессов ПОЛ и окислительной модификацией ЛНП [20, 21, 35, 68]. У больных диабетом окисление ЛНП происходит двумя путями - ферментативным и неферментативным. Оба пути окисления можно блокировать или ацетилсалициловой кислотой, или антиоксидантами. Кроме того, повышенный уровень глюкозы крови может вести к прямому или непрямому (за счет гликозилирования) образованию свободных радикалов. Значительная часть ЛНП при диабете гликозилирована и поэтому более чувствительна к окислению, чем ЛНП здоровых людей [68]. При обследовании пациентов с сахарным диабетом II типа мы также находили сниженную резистентность мелких плотных частиц ЛНП к окислению *in vitro* [9]. Повышено при сахарном диабете и содержание в крови "минимально" окисленных ЛНП [20], а также содержание липидных пероксидов, особенно при высоком уровне триглицеридов (ТГ) и при наличии сосудистых осложнений. Следует отметить, что повышенный уровень липидных пероксидов удается снизить антиоксидантами [93].

У пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией (АГ) S. Keidar с соавторами [59] также обнаружили повышенную предрасположенность ЛНП к окислительной модификации *in vitro*. Уровни МДА и диеновых конъюгатов в ЛНП у лиц с АГ выше на 63 и 91%, чем у здоровых

людей. Авторы объяснили этот феномен повышенной секрецией ангиотензина II, поскольку инкубация ЛНП *in vitro* с ангиотензином II приводит к значительной окислительной модификации ЛНП [60]. Нами также была продемонстрирована у больных с мягкой и умеренной АГ повышенная чувствительность ЛНП к окислению [11].

Cominacini L. и соавторы [29] исследовали резистентность ЛНП к  $\text{Cu}^{2+}$ -зависимому окислению у пациентов с ГХС, а также влияние антиоксидантов и ПНЖК, содержащихся в ЛНП, на эти параметры. Время лаг-фазы оказалось значительно уменьшено, а скорость достижения максимального окисления значительно увеличена у лиц с ГХС, по сравнению с контролем. В ЛНП при ГХС значительно повышено содержание линолевой и арахидоновой кислот, при этом отмечена сильная положительная корреляция между уровнем ХС ЛНП и содержанием в ЛНП указанных ЖК. Авторы заключили, что ГХС свойственна повышенная чувствительность ЛНП к окислению, что может быть обусловлено относительно высокими концентрациями в них линолевой и арахидоновой кислот.

У пациентов с алкоголь-индуцированной гипертриглицеридемией прекращение приема алкоголя приводит к нормализации профиля частиц ЛНП, увеличению размера частиц ЛНП и к снижению чувствительности ЛНП к окислению [18].

Нами сообщено, что у больных ИБС с дислипидемией IIb типа, в сравнении со здоровыми людьми, исходный уровень продуктов ПОЛ в субфракциях ЛНП повышен, а резистентность к окислению *in vitro* всех субфракций ЛНП снижена [7].

Интересное исследование чувствительности ЛНП к окислению проведено у 17 здоровых курящих и 19 здоровых некурящих людей в возрасте от 42 до 63 лет [81]. Статистически значимых особенностей у курящих не выявлено ни по концентрации МДА в ЛНП до окисления *in vitro*, ни по количеству МДА, генерированному во время окисления. Сделан вывод, что курение не связано с повышенной окисляемостью ЛНП у здоровых женщин и мужчин.

Гормон щитовидной железы Т-4 имеет три специфических места связывания с апо-В ЛНП, при этом он тормозит окисление ЛНП. Наоборот, при гипотиреозе выявлено повышенное количество частиц ЛНП с относительно легкой окислительной способностью (укороченным временем лаг-фазы окисления ЛНП) [36].

На основании изложенного выше, мы склонны заключить, что изучение субфракционного состава и резистентности к окислению ЛНП представляет большое значение для понимания механизмов развития атеросклероза. Кроме того, сниженная резистентность ЛНП к окислению у пациентов с нарушениями липидного обмена, у больных ИБС и другими заболеваниями свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения вопроса о целесообразности антиоксидантной терапии.

#### **Эффект антиоксидантной терапии на окислительную модификацию ЛНП**

ЛНП защищены от окисления несколькими эндогенными (витамин Е,  $\beta$ -каротин, ликопен, убихинон и другие) и экзогенными антиоксидантами плазмы крови (ви-

тамин С, мочевая кислота, альбумин, некоторые водорастворимые полифенолы).

В организме  $\alpha$ -токоферол защищает липопротеины от окисления совместно с водорастворимыми антиоксидантами, в частности с витамином С и мочевой кислотой. Липофильный  $\alpha$ -токоферол ( $\alpha$ -ТФ-ОН) взаимодействует с перекисными радикалами (ROO $\cdot$ ), находящимися в липидной фазе, и образует  $\alpha$ -токоферильный радикал ( $\alpha$ -ТФ-О $\cdot$ ), который представляет собой малоактивное соединение. Время его жизни в частице ЛНП составляет 12,5 с. Витамин С может восстанавливать  $\alpha$ -токоферильный радикал, возвращая ему антиоксидантные свойства [6]. Таким образом, витамины Е и С действуют синергично. Если учесть, что содержание аскорбиновой кислоты в сыворотке здорового человека составляет 50-200 мкМ/л, то становится ясно, что циркулирующие в крови ЛНП эффективно защищены от окисления жиро- и водорастворимыми антиоксидантами, а также хелаторами ионов металлов переменной валентности. Если аскорбиновую кислоту добавить *in vitro* к ЛНП перед фазой инициации окисления ионами меди, то толерантность ЛНП к окислению повышается (увеличение периода лаг-фазы) и, наоборот, при добавлении аскорбиновой кислоты уже к "минимально" окисленным ЛНП (в фазе распространения окисления ЛНП), их чувствительность к окислению увеличивается. Это свидетельствует как об анти- так и о прооксидантной возможности аскорбиновой кислоты, в зависимости от времени ее воздействия [73].

Ряд эпидемиологических исследований показал, что в популяциях с повышенным содержанием витамина Е в плазме крови относительно низок риск смертности от ИБС и что диета, обогащенная витамином Е или  $\beta$ -каротином, приводит к снижению чувствительности ЛНП к окислению, причем этот эффект дозозависим [28, 82, 88].

Каротиноиды - жирорастворимые антиоксиданты - локализованы, в основном, в ядре частиц ЛНП. В эксперименте было показано [50, 67], что  $\beta$ -каротин может связываться с ЛНП, ингибировать их чувствительность к окислению и снижать захват окисленных ЛНП макрофагами. У здоровых людей был продемонстрирован ингибирующий эффект  $\beta$ -каротина в комбинации с витамином Е на чувствительность ЛНП к окислению *in vitro*. Были также выявлены антиоксидантные свойства ликопена, экстрагированного из томатов [37].

Добавление апо-АIV к очищенным ЛНП, как перед инициацией окисления ионами меди, так и во время фазы распространения окисления ЛНП, приводит, в итоге, к снижению их окисляемости. Это доказывает, что апо-АIV является потенциальным эндогенным антиоксидантом [77]. Мононенасыщенная ЖК - олеиновая кислота (С-18:1), в отличие от ПНЖК, проявляет в отношении ЛНП тоже антиоксидантный эффект. Изучено влияние приема оливкового масла (50 г/день) у 10 здоровых мужчин в течение двух-недельного периода на окисляемость ЛНП. Диета с оливковым маслом повлияла на липидный состав ЛНП, произошло обогащение их олеиновой кислотой и ситостеролом. ЛНП, модифицированные от приема оливкового масла, стали более резистентны к окислению *in vitro* и про-

демонстрировали сниженный их захват макрофагами [15].

В защите ЛНП от процессов ПОЛ важная роль принадлежит и ферментативным антиоксидантам - супероксиддисмутазе (СОД), каталазе, глутатиону, которые локализованы, преимущественно, внутри клеток - во внеклеточных средах они быстро разрушаются (рис. 1) [17].

Проведено много исследований по изучению антиоксидантных свойств не только эндогенных, но и экзогенных антиоксидантов, в частности, природного происхождения. Во многих растениях содержатся полифенольные флавоноиды, являющиеся потенциальными антиоксидантами (гидрокситирозол, кверцетин, катехин и другие флавоноиды, которыми богаты зеленый чай, красное вино, оливковое масло, клюква и многие другие ягоды, фрукты, овощи) [15, 49, 56]. Ежедневный прием концентрированного сока из красного винограда по 125 мл приводит к повышению антиоксидантных свойств сыворотки крови и к снижению чувствительности ЛНП к окислению *in vitro* [30]. Зеленый чай значительно тормозит окисление *in vitro* ЛНП и эта его способность обусловлена полифенольными компонентами. Мы также исследовали ряд природных полифенольных соединений из растений Сибири. Были выявлены антиоксидантные свойства полифенолов шиповника и манжетки обыкновенной в отношении окисления ЛНП *in vitro* в присутствии ионов меди, а также в опытах *in vivo* [1]. Антиоксидантные свойства полифенолов объясняются их способностью захватывать свободные радикалы (скэвинджеры активированных кислородных метаболитов) при связывании с частицами ЛНП и образовывать хелатные комплексы с ионами меди [97]. Ингибирующее влияние полифенольных соединений на окисление ЛНП и дальнейшую агрегацию окисленных ЛНП можно объяснить и прямым эффектом полифенолов на ЛНП. Так, кверцетин и катехин связываются непосредственно с частицей ЛНП, образуя так называемый "изгиб", и уменьшают ее окисляемость в присутствии ионов металлов переменной валентности [56].

К настоящему моменту изучены антиоксидантные свойства также некоторых синтетических лекарственных препаратов. Так, установлено, что гликлазид (гипогликемический препарат - производное сульфонилмочевины II генерации), являясь скэвинджером кислородных радикалов, ингибирует окисление ЛНП *in vitro* (увеличение времени лаг-фазы). Эти свойства у гликлазида выражены больше, чем у витамина С [72]. Ловастатин и некоторые другие статины повышают резистентность ЛНП к окислению [14].

В нашем институте показано, что антагонисты кальция - верапамил и нифедипин - подавляют окисление ЛНП *in vivo* путем торможения генерации активных форм кислорода макрофагами и ингибирования фермента липооксигеназы в макрофагах [38]. Установлено, что некоторые ингибиторы цитохрома Р-450, в частности кетоконазол, снижают чувствительность ЛНП к окислению *in vitro* и *in vivo* за счет ингибирующего влияния на прооксидантные формы цитохрома Р-450 [2, 39]. Продемонстрирован антиоксидантный эффект гормона мелатонина на окисление ЛНП *in vivo* и *in vitro* [3]. У больных АГ обнаружено, что

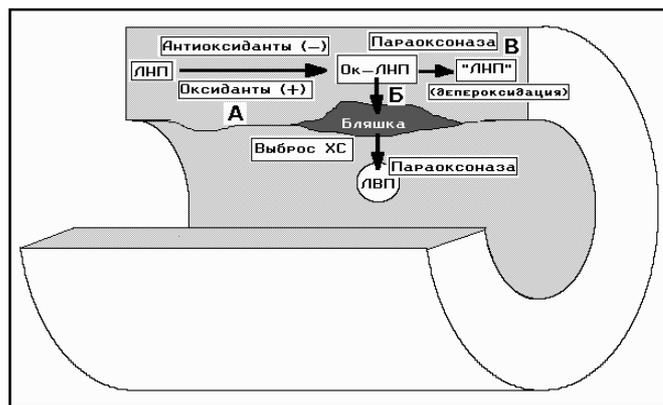


Рис. 4 Образование и разрушение окисленных ЛНП [Aviram M., 1998].

**Примечание:** А - роль оксидантов и антиоксидантов (в липопротеинах и в клетках); Б - роль ок-ЛНП, захваченных клетками артериальной стенки; В - роль депероксидации ок-ЛНП параоксоназой

после приема в течение 1 и 2-х месяцев антигипертензивных препаратов - валсартана (антагониста рецепторов к ангиотензину II) и эналаприла (ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) снижается чувствительность ЛНП к окислению *in vitro* [11]. Эти данные согласуются с публикацией Keidar S. и соавт., в которой показано, что прием ингибиторов АПФ у больных АГ уменьшает содержание продуктов ПОЛ в ЛНП *in vivo* на 45% [59].

Steinberg D. с соавторами [84] на основании многочисленных исследований резюмировал, что синтетические и природные антиоксиданты целесообразны при атеросклерозе, так как они способны оказывать не только прямой антиоксидантный эффект, но и снижать чувствительность ЛНП к окислению.

#### Возможные механизмы удаления Ок-ЛНП

Некоторые механизмы, которые могут обеспечить удаление окЛНП из артериальной клеточной стенки, возможно связаны с балансом между ЛНП-связанными и клеточно-связанными прооксидантами и антиоксидантами. Кроме того, механизмы удаления окЛНП из межклеточного пространства могут включать гидролиз гидроперекисей липопротеинов (рис. 4) [17].

ЛВП плазмы способны ингибировать окисление ЛНП, но механизмы этого эффекта до конца не изучены. Возможно, это связано с антиоксидантными свойствами, выявленными у апоА-I и апоА-IV [55, 77]. Кроме того, у ЛВП может быть еще дополнительный ингибирующий эффект на окисление ЛНП. Он связан с наличием фермента параоксоназы в ЛВП плазмы крови [69]. Так, были выявлены защитный эффект этого фермента против окислительных повреждений и сниженная параоксоназная активность сыворотки у больных атеросклерозом, пациентов с инфарктом миокарда, ГХС и сахарным диабетом. Кроме того, параоксоназа частиц ЛВП способна гидролизировать гидроперекиси окЛНП и, таким образом, играет важную роль в удалении атерогенных окЛНП [17].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют, что в настоящее время концепция ключевой роли окЛНП

занимает одно из центральных мест в патогенезе атеросклероза. Повышенная чувствительность ЛНП, особенно их мелких плотных субфракций, к окислению является, наряду с классическими факторами риска, еще одним важным фактором риска развития атеросклероза. Повышенная окис-

ляемость ЛНП, которая имеет место при разных нарушениях липидного обмена, снижается под воздействием различных эндогенных и экзогенных антиоксидантов. Однако, кроме экспериментальных, необходимы и дальнейшие клинические исследования в этой области.

### Литература

1. Душкин М.И., Зыков А.А., Пивоварова Е.Н. Влияние природных полифенольных соединений на окислительную модификацию липопротеинов низкой плотности // Бюлл. exper. биол. мед. - 1993. - № 10. - С. 393-395.
2. Душкин М.И., Зенков Н.К., Менщикова Е.Б. и др. Влияние ингибиторов цитохрома Р-450 на окислительную модификацию липопротеинов низкой плотности // Вопр. мед. химии. - 1996. - № 1. - С. 23-29.
3. Зенков Н.К., Душкин М.И., Менщикова Е.Б., Рагино Ю.И. Ингибирование мелатонином окисления липопротеинов низкой плотности. // Бюлл. exper. биол. и мед. - 1996. - № 10. - С.399-402.
4. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз // Санкт-Петербург: Питер Пресс. - 1995. - 298 с.
5. Ланкин В.З., Вихерт А.М., Тихазе А.К., Сокоян С.М., Бондарь Т.Н. Роль перекисного окисления липидов в этиологии и патогенезе атеросклероза // Вопр. мед. химии - 1989. - № 3. С. 18-24.
6. Менщикова Е.Б., Зенков Н.К., Шергин С.М. Биохимия окислительного стресса: оксиданты и антиоксиданты // Новосибирск. - 1994. - 203 с.
7. Никитин Ю.П., Душкин М.И., Рагино Ю.И. Резистентность к окислению субфракций липопротеинов низкой плотности у больных ишемической болезнью сердца. // Кардиология. - 1998. - № 10. - С. 48-52.
8. Орехов А.Н., Тертов В.В., Назарова В.Л. Множественные модификации липопротеидов низкой плотности в крови больных атеросклерозом // Бюлл. exper. биол. и мед. - 1995. - № 8. - С.118-121.
9. Рагино Ю.И., Душкин М.И., Никитин Ю.П. Снижение резистентности к окислению липопротеинов очень низкой плотности и отдельных субфракций липопротеинов низкой плотности у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом // Тер. архив. - 1999. - № 4. - С. 52-55.
10. Рагино, А.В. Рабко, М.И. Душкин. Резистентность к окислению гепарин-осажденных в-липопротеинов сыворотки крови у больных инфарктом миокарда. // Клин. лаб. диагностика. - 1999. - № 7. - С. 3-5.
11. Рагино Ю.И., Латынцева Л.Д., Иванова М.В., Никитин Ю.П. Резистентность к окислению липопротеинов низкой плотности у больных артериальной гипертензией при приеме валсартана и эналаприла. // Клиническая фармакология и терапия. - 1999. - № 4. - С. 32-34.
12. Тихазе А.К., Ланкин В.З., Михин В.П., Ревенко В.М., Лупанов В.П. Антиоксидант пробукол как регулятор интенсивности процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов в крови больных коронарным атеросклерозом // Тер. архив. - 1997. - № 9. - С. 38-41.
13. Austin M.A., King M., Vranizan K.M. and Krauss R.M. Atherogenic lipoprotein phenotype A proposed genetic marker for coronary heart disease risk // Circulation. - 1990. - V.82. - P.495-506.
14. Aviram M., Dankner G., Cogan U. et al. Lovastatin inhibits low-density lipoprotein oxidation and alters its fluidity and uptake by macrophages: in vitro and in vivo studies // Metabolism. - 1992. - V. 41. - P. 229-235.
15. Aviram M., Kasem E. Dietary olive oil reduces the susceptibility of low-density lipoprotein to lipid peroxidation and inhibits lipoprotein uptake by macrophages // Ann. Nutr. Metabol. - 1993. - V. 37. - P. 75-84.
16. Aviram M. Oxidative modification of low density lipoprotein and its relation to atherosclerosis // Isr. J. Med. Sci. - 1995. - V.31. - P.241-249.
17. Aviram M. Macrophages, LDL oxidation and atherosclerosis // Atherosclerosis - XI. - 1998. - P. 483-492.
18. Ayaori M., Ishikawa T., Yoshida H. et al. Beneficial effects of alcohol withdrawal on LDL particle size distribution and oxidative susceptibility in subjects with alcohol-induced hypertriglyceridemia // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 1997. - V. 17. - P. 2540-2547.
19. Berliner J.A., Territo M.C., Sevanian A. et al. Minimally modified low density lipoprotein stimulates monocyte-endothelial interactions. // J. Clin. Invest. - 1990. - V.85. - P.1260-1266.
20. Berliner J.A., Territo M., Navab M. et al. Minimally modified lipoproteins in diabetes // Diabetes. - 1992. - V. 41. - P. 74-76.
21. Betteridge D.J. Lipids and atherogenesis in diabetes mellitus // Atherosclerosis. - 1996. - V.124. - P. 543-547.
22. Campos H., Blijlevens E., Mc Namara J.R. et al. LDL particle size distribution // Arterioscler. Thromb. - 1992. - V.12. - P.1410-1419.
23. Chait A., Brazg R.L., Krauss R.M. Increased oxidative susceptibility of LDL subfractions in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype // Arterioscler. Thromb. - 1991. - V.11. - P.1425a.
24. Chapman M.J., Laplaud P.M., Luc G. et al. Further resolution of the low density lipoprotein spectrum in normal human plasma: physicochemical characteristics of discrete subspecies separated by density gradient ultracentrifugation // J. Lipid Res. - 1988. - V.29. - P.442-458.
25. Chapman M.J., Lund-Katz S., Phillips M.C. et al. LDL subfractions: properties and functions // Atherosclerosis. - 1995. - P.977-979.
26. Chapman M.J., Bruckert E. The atherogenic role of triglycerides and small, dense low density lipoproteins: impact of ciprofibrate therapy // Atherosclerosis. - 1996. - V.124. - P.921-928.
27. Chappay B., Myara I., Benoit M.O. et al. Characteristics of ten charge-differing subfractions isolated from human native low-density lipoproteins (LDL). No evidence of peroxidative modifications // Biochem. et Biophysica Acta. - 1995. - V.1259. - P.261-270.
28. Cominacini L., Garbin U., Cenci B. et al. Predisposition to LDL oxidation during copper-catalyzed oxidative modification and its relation to  $\alpha$ -tocopherol content in humans // Clin. Chem. Acta. - 1991. - V. 204. - P. 57-68.
29. Cominacini L., Pastorino A.M., Garbin U. et al. The susceptibility of low-density lipoprotein to in vitro oxidation is increased in hypercholesterolemic patients // Nutrition. - 1994. - V.10. - P.527-531.
30. Day A.P., Kemp H.J., Bolton C. et al. Effect of concentrated red grape juice consumption on serum antioxidant capacity and low-density lipoprotein oxidation // Ann. Nutr. Metabol. - 1997. - V. 41. - P. 353-357.
31. De Graaf J., Hak-Lemmers H.L.M., Hectors M.P.S. et al. Enhanced susceptibility to In Vitro oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects // Arterioscler. Thromb. - 1991. - V. 11. - P.2988-306.

32. De Graaf J., Demacker P.N.M., Stalenhoef A.F.H. LDL oxidation and coronary atherosclerosis // *Lancet*. -1992. -V.340. -P.123-124.
33. DeJager S., Bruckert E., Chapman M.J. Dense low density lipoprotein subspecies with diminished oxidative resistance predominate in combined hyperlipidemia // *J. Lipid Res.* -1993. -V.34. -P.295-308.
34. De Rijke Y.B., Vogelesang C.J.M., Van Berkel T.J.C. et al. Susceptibility of low-density lipoproteins to oxidation in coronary bypass patient // *Lancet*. -1992. -V.340. -P.858-859.
35. Destypere J.P. Modified lipoproteins in diabetes // *J. Intern. Med.* -1994. -V.236. -P.69-74.
36. Diekmann T., Demacker P.N.M., Kastelein J.J.P. et al. Increased oxidizability of low-density lipoproteins in hypothyroidism // *J. of Clin. Endocrin. Metabol.* -1998. -V. 83. -P. 1752-1755.
37. Dugas T.R., Morel D.W., Harrison E.H. Impact of LDL carotenoid and a-tocopherol content on LDL oxidation by endothelial cells in culture // *J. Lipid Res.* -1998. -V. 39. -P. 999-1007.
38. Dushkin M.I., Schwartz Ya.Sh. Effect of verapamil and nifedipine on cholesteryl ester metabolism and low density lipoprotein oxidation in macrophages // *Biochem. Pharmacol.* -1995. -V.49. N 3. -P. 389-397.
39. Dushkin M.I., Zenkov N.K., Menshikova E.B., Pivovarova E.N., Lyubimov G.Yu., Volsky N.N. Ketokonazole inhibits oxidative modification of LDL // *Atherosclerosis*. -1995. -V. 114. -P. 9-18.
40. Esterbauer H., Jurgens G., Quehenberger O., Koller E. Autoxidation of human low density lipoprotein: loss of polyunsaturated fatty acids and vitamin E and generation of aldehydes // *J. Lipid Res.* -1987. -V.28. -P. 495-509.
41. Esterbauer H., Striege G., Puhl H., Rotheneder M. Continuous monitoring of in vitro oxidation of human LDL // *Free Rad. Res. Commun.* -1989. -V.6. -P.67-72.
42. Esterbauer H., Dieber-Rotheneder M., Waeg G. et al. Biochemical, structural and functional properties of oxidised low-density lipoprotein // *Chem. Res. Toxicol.* -1990. -V.3. -P.77-92.
43. Esterbauer H., Puhl H., Dieber-Rotheneder M. et al. Effect of antioxidants on oxidative modification of LDL // *Ann. Med.* -1991. -V.23. -P.573-581.
44. Esterbauer H., Dieber-Rotheneder M., Striegl G., Waeg G. Role of vitamin E in prevention of LDL oxidation. // *Am. J. Clin. Nutr.* -1991. -V.53. -P.3145-3215.
45. Esterbauer H., Gebicki J., Puhl H., Jurgens G. The role lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL // *Free Rad. Biol. Med.* -1992. -V.13. -P.341-390.
46. Esterbauer H. and Jurgens G. Mechanistic and genetic aspects of susceptibility of LDL to oxidation // *Curr. Opin. Lipidol.* -1993. -V.4. -P.114-124.
47. Esterbauer H., Wag G., Puhl H. Lipid peroxidation and its role in atherosclerosis // *Br. Med. Bul.* -1993. -V.49. -P.566-576.
48. Fuhrman B., Oiknine J., Aviram M. Iron induces lipid peroxidation in cultured macrophages and affects their secretory properties. // *Atherosclerosis*. -1994. -V.11. -P.65-78.
49. Fuhrman B., Lavy A., Aviram M. Consumption of red wine with meals reduces the susceptibility of human plasma and low-density lipoprotein to lipid peroxidation // *Am. J. Clin. Nutr.* -1995. -V. 61. -P. 549-554.
50. Fuhrman B., Ben-Yaish L., Attias J., Hayek T., Aviram M. Tomato's lycopene and  $\beta$ -carotene inhibit low-density lipoprotein oxidation and this effect depends on the lipoprotein vitamin E content // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* -1997. -V. 7. -P. 433-443.
51. Gey K.F., Puska P. Plasma vitamins E and A inversely correlated to mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology // *Ann. NY Acad.Sci.* -1989. -V. 570. -P.268-282.
52. Gey K.F., Puska P., Jordan P., Moser U.K. Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology // *Am. J. Clin. Nutr.* -1991. -V.53. -P.326S-334S.
53. Goldstein J.L., Ho Y.K., Brown M.S., Innerarity T.L., Mahley R.W. Cholesteryl ester accumulation in macrophages resulting from receptor-mediated uptake and degradation of hypercholesterolemic canine - very low-density lipoproteins // *J. Biol. Chem.* -1980. -V.255. -N.5. -P.1839-1848.
54. Haberland M.E., Olch C.L., Fogelman A.M. Role of lysines in mediating interaction of modified low-density lipoproteins with the scavenger receptor of human monocyte macrophages // *J. Biol. Chem.* -1988. -V.259. -N.18. -P.11305-11311.
55. Hayek T., Oiknine J., Dankner G. et al. HDL apolipoprotein A-I attenuates oxidative modification of low-density lipoprotein: studies in transgenic mice. // *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* -1995. -V. 33. -P. 721-725.
56. Hayek T., Fuhrman B., Via J. et al. Reduced progression of atherosclerosis in the apolipoprotein E deficient mice following consumption of red wine, or its polyphenols quercetin, or catechin, is associated with reduced susceptibility of LDL to oxidation and to aggregation / *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* -1997. -V. 17. -P. 2744-2750.
57. Heinecke J.W., Baker L., Rosen H., Chait A. Superoxide-mediated modification of low density lipoprotein by arterial smooth muscle cells. // *J. Clin. Invest.* -1986. -V.77. -P.757-763.
58. Jones A.A., Disilvestro R.A., Coleman M., Wagner T.L. Copper supplementation of adult men: effects on blood copper enzyme activities and indicators of cardiovascular disease risk // *Metabolism - Clinical and Experimental.* -1997. -V. 46. -P. 1380-1383.
59. Keidar S., Shapira C., Kaplan M., Brook J.G., Aviram M. Low-density lipoprotein isolated from hypertensive patients exhibits increased propensity for oxidation and enhanced uptake by macrophages. // *Harefu.* -1992. -V.122. -P. 415-418.
60. Keidar S., Kaplan M., Hoffman A., Brook J.G., Aviram M. Angiotensin II stimulates macrophage-mediated lipid peroxidation of low-density lipoprotein. // *Atherosclerosis*. -1995. -V. 115. -P. 201-215.
61. Kostner K., Hornykewycz S., Yang P. et al. Is oxidative stress causally linked to unstable angina pectoris? A study in 100 CAD patients and matched controls // *Cardiovasc. Res.* -1997. -V. 36. -P. 330-336.
62. Krauss R.M. Low-density lipoprotein subclasses and risk of coronary artery disease // *Curr. Opin. Lipidol.* -1991. -V.2. -P.248-252.
63. Krauss R.M. Heterogeneity of plasma low-density lipoproteins and atherosclerosis risk // *Curr. Opin. Lipidol.* -1994. -V.5. -P.339-348.
64. Lamb D.J., Willins G.M., Leake D.S. The oxidative modification of LDL by human lymphocytes. // *Atherosclerosis*. -1992. -V.92. -P.87-91.
65. Leake D.S., Rankin S.H. The oxidative modification of LDL by macrophages // *Biochem. J.* -1990. -V.270. -P.741-748.
66. Leake D.S. Effects of mildly oxidised low-density lipoprotein on endothelial cell function // *Curr. Opin. Lipidol.* -1991. -V.2. -P.301-305.
67. Levy Y., Ben-Amotz A., Aviram M. Effect of dietary supplementation of  $\beta$ -carotene to humans on its binding to plasma LDL and on the lipoprotein susceptibility to undergo oxidative modification: comparison of the synthetic all trans isomer with the natural algae  $\beta$ -carotene // *J. Nutr. Envir. Med.* -1995. -V. 5. -P. 13-22.
68. Lyons T.J. Glycation and oxidation: a role in the pathogenesis of atherosclerosis. // *Am. J. Cardiol.* -1993. -V.71. -P.26B-31B.
69. Mackness M.I., Mackness B., Durrington P.N. et al. Paraoxonase:

- biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins // *Curr. Opin. Lipid.* -1996. -V. 7. -P. 69-76.
70. Nigon F., Lesnik P., Rouis M., Chapman M.J. Discrete subspecies of human low density lipoproteins are heterogeneous in their interaction with the cellular LDL receptor // *J. Lipid Res.* -1991. -V.32. -P.1741-1753.
  71. Nouroozzadeh J., Tajaddinisarmadi J., Ling K.L.E., Wolff S.P. Low density lipoprotein is the major carrier of lipid hydroperoxides in plasma - Relevance to determination of total plasma lipid hydroperoxide concentrations. // *Biochem. J.* -1996. -V. 313. -P. 781-786.
  72. O'Brien R.C., Luo M. The effects of glioclazide and other sulfonylureas on low-density lipoprotein oxidation in vitro // *Metabolism - Clin. and Experim.* -1997. -V. 46. -P. 22-25.
  73. Otero P., Viana M., Herreta E., Bonet B. Antioxidant and prooxidant effects of ascorbic acid, dehydroascorbic acid and flavonoids on LDL submitted to different degrees of oxidation // *Free rad. res.* -1997. -V. 27. -P. 619-626.
  74. Palinski W., Rosenfeld M.E., Yla-Herttuala A. et al. Low density lipoprotein undergoes oxidative modification in vivo. // *Proc. Natl. Sci. USA.* -1989. -V.86. -P.1372-1376.
  75. Parthasarathy S., Khoo J.C., Miller E., Bamett J., Witztum J.L., Steinberg D. Low density lipoprotein enriched in oleic acid is protected against oxidative modification: implications for dietary prevention of atherosclerosis. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* -1990. -V.87. -P.3894-3898.
  76. Pinchuk I., Schnitzer E., Lichtenberg D. Kinetic analysis of copper-induced peroxidation of LDL // *Biochem. Biophys. Acta - Lipids Lip. Metab.* -1998. -V. 1389. -P. 155-172.
  77. Qin X.F., Swertfeder D.K., Zheng S.Q. et al. Apolipoprotein AIV: a potent endogenous inhibitor of lipid oxidation // *Am. J. Physiology - Heart and circul. physiology.* -1998. -V. 43. -P. H1836-H1840.
  78. Reaven P.D., Parthasarathy S., Beltz W.F., Witztum J.L. Effect of probucol dosage on plasma lipid and lipoprotein levels and on protection of low density lipoprotein against in vitro oxidation in humans // *Arterioscler. Thromb.* -1992. -V. 12. -P. 318-324.
  79. Regnstrom J., Nilsson J., Tornvall P. et al. Susceptibility low-density lipoprotein to oxidation and coronary atherosclerosis in man // *Lancet.* -1992. -V.339. -P.1183-1186.
  80. Shaikh M., Martini S., Quiney J.R. et al. Modified plasma-derived lipoproteins in human atherosclerotic plaques. // *Atherosclerosis.* -1988. -V.69. -P.165-172.
  81. Siekmeier R., Wulfroth P., Wieland H. et al. Low density lipoprotein susceptibility to in vitro oxidation in healthy smokers and nonsmokers // *Clinic. Chem.* -1996. -V.42. -P.524-530.
  82. Stampfer M.J., Rimm E.B. Epidemiologic evidence for vitamin E in the prevention of cardiovascular disease // *Am. J. Clin. Nutr.* -1995. -V. 62 (suppl.). -P. 1365S-1369S.
  83. Steinberg D., Parthasarathy S., Carew T.E., Khoo J.C., Witztum J.L. Beyond cholesterol: modification of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. // *N. Engl. J. Med.* -1989. -V.320. -P.915-924.
  84. Steinberg D. and workshop participants. Antioxidants in the prevention of human atherosclerosis. // *Circulation.* -1992. -V. 85. -P. 2338-2344.
  85. Steinberg D. LDL oxidation and atherogenesis // *Atherosclerosis IX, R and L Creative Commun. Ltd., Tel Aviv, Israel* -1992. -P.41-46.
  86. Steinbrecher U.P., Parthasarathy S., Leake D.S., Witztum J.L., Steinberg D. Modification of low density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation of low density lipoprotein phospholipids. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* -1984. -V.81. -P.3883-3887.
  87. Steinbrecher U.P. Oxidatively modified lipoproteins // *Curr. Opin. Lipidol.* -1990. -V.1. -P.411-415.
  88. Stephens N.J., Parsons A., Schofield P.M. et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study // *Lancet.* -1996. -V. 347. -P. 781-786.
  89. Tribble D.L., Holl L.G., Wood P.D., Krauss R.M. Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size // *Atherosclerosis.* -1992. -V.93. -P.189-199.
  90. Tribble D.L., Krauss R.M., Lansberg M.G. et al. Greater oxidative susceptibility of the surface monolayer in small dense LDL may contribute to differences in copper-induced oxidation among LDL density subfractions // *J. of Lipid Research.* -1995. -V.36. -P.662-671.
  91. Vanderveen C., Carpenter K.L.H., Taylor S.E. et al. Factors affecting events during oxidation of LDL: correlation of multiple parameters of oxidation // *Free Rad. Res.* -1997. -V. 27. -P. 459-476.
  92. Vanjaarsveld H., Pool G.F., Barnard H.C. Influence of ferritin levels on LDL cholesterol concentration in women // *Res. Commun. mol. pathol. pharmacol.* -1997. -V. 98. -P. 201-208.
  93. Vijayalingam S., Parthiban A., Shanmugasundaram K.R., Mohan V. Abnormal antioxidant status in impaired glucose tolerance and NIDDM // *Diabetic Med.* -1996. -V. 13. -P.715-720.
  94. Yla-Herttuala S., Palinski W., Rosenfeld M.E., Parthasarathy S., Carrew T.E., Butler S. et al. Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man // *J. Clin. Invest.* -1989. -V.84. -P.1086-1095.
  95. Yla-Herttuala S. Biochemistry of the arterial wall in developing atherosclerosis. // *Ann. NY Acad. Sci.* -1991. -V.623. -P.40-59.
  96. Yla-Herttuala S. Macrophages and oxidized low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis // *Ann. Med.* -1991. -V.23. -P.561-567.
  97. Yokozawa T., Dong E.B. Influence of green tea and its three major components upon low-density lipoprotein oxidation // *Experim. toxicol. pathol.* -1997. -V. 49. -P. 329-335.
  98. Zieden B., Molgaard J., Olsson A.G. Low-density lipoprotein oxidation and coronary atherosclerosis // *Lancet.* -1992. -V.340. -P.727-728.

Поступила 27/11-2001

\* \* \*

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА

Сырцова М.В., Фомина И.Г.

Кафедра внутренних болезней № 3 лечебного факультета ММА им. И.М. Сеченова

Заболевания сердечно-сосудистой системы, включая ИБС, являются самой частой причиной смерти не только в индустриально развитых странах, но и в мире в целом [79] и составляют около 30% от общей смертности (по данным Американской ассоциации Сердца эта цифра достигает в США 50%). При этом отсутствует явная тенденция к снижению этих показателей. Более того, согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ, 1999) к 2020 году в структуре общей смертности на долю сердечно-сосудистых заболеваний будет приходиться до 40%.

В США каждый год регистрируется около 5,4 млн вновь заболевших ИБС, причем приблизительно в 50% случаев первым клиническим проявлением заболевания является инфаркт миокарда или внезапная смерть [72]. Накопленный клинический опыт свидетельствует о том, что у большинства больных ИБС, вне зависимости от клинической формы, выявляются эпизоды безболевого ишемии миокарда (БИМ). Кроме того, установлено, что существует корреляция между наличием безболевого ишемии миокарда и безболевым инфарктом миокарда (ИМ), составляющим 50% от недиагностируемых инфарктов миокарда, на которые, в свою очередь, приходится 30-60% от общего числа ИМ [109, 99, 100]. Таким образом, БИМ, по всей видимости, имеет прямое отношение к уровню смертности от ИБС, что и определяет актуальность данной проблемы и повышенный интерес к ней кардиологов.

Предпосылкой к введению понятия «безболевого ишемия» стало заключение, сделанное в 1938 году S. Martin и L. Garham о том, что окклюзия коронарной артерии может не сопровождаться типичным болевым приступом. В 1950 Р. Wood обнаружил во время теста с физической нагрузкой на велоэргометре безболевого ишемического снижения сегмента ST. В 1968 Kemp GL и Ellestad MN впервые применили термин «безболевого ишемия», а в 1974 году S. Stern впервые выявил безболевого эпизоды снижения сегмента ST при 24-часовом мониторинге ЭКГ. На основании этих и других исследований в первой половине 80-х годов был сделан вывод о том, что безболевого снижение сегмента ST действительно является признаком ишемии миокарда.

Безболевого ишемия миокарда, согласно определению Р. Cohn (1988), - это преходящее нарушение перфузии, метаболизма, функциональной или электрической активности миокарда, которое не сопровождается приступом стенокардии или его эквивалентом.

Несмотря на относительно длительное существование проблемы, многие вопросы остаются неизученными. До сих пор неизвестна истинная распространенность БИМ, так как установить ее можно лишь с помощью «идеального», но неосуществимого исследования, в котором у всей репрезентативной неорганизованной попу-

ляции были бы выполнены повторные суточные мониторирования ЭКГ и коронарография.

### Распространенность

Распространенность БИМ среди практически здоровых мужчин среднего возраста, по данным холтеровского мониторинга и нагрузочных функциональных проб составляет 0,5–1,9%, соответственно, и достигает при массовых обследованиях населения 2,5-10% [20], что, возможно, обусловлено скрыто протекающей ИБС. Среди «здоровых» лиц, у которых вероятность ИБС низка, безболевого эпизоды снижения сегмента ST отмечаются в 2,5-30% случаев [42]. У больных ишемической болезнью сердца и стенокардией БИМ выявляется у 40-100% [85]. При этом доля эпизодов БИМ доходит до 75-89% от общего числа случаев ишемии миокарда у этих больных [102]. У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом эпизоды БИМ регистрируются, примерно, в 25-30% случаев [1], а у больных с острым коронарным синдромом наблюдаются почти в 50% [87].

Частота обнаружения эпизодов БИМ у больных с артериальной гипертензией колеблется от 23-27 до 68-75% [98, 24]. При этом, по данным Коняевой Е.Б. и соавторов [11], приблизительно у 39% больных ГБ регистрируются только безболевого эпизоды ишемии.

У больных сахарным диабетом БИМ встречается в 17-30% случаев [68, 81], причем чаще наблюдается у больных с инсулинзависимым диабетом и диабетической ретинопатией, а у больных с инсулиннезависимым диабетом частота обнаружения БИМ возрастает при наличии микроальбуминурии [95]. Однако некоторые авторы полагают, что, несмотря на повышенный риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом, распространенность и прогностическая значимость БИМ не отличаются от таковых у больных, не страдающих сахарным диабетом [34, 77].

Согласно проведенным исследованиям, большая часть БИМ возникает рано утром между 6-9 часами (Epstein и соавт., 1988) и около 10% - в ночное время (между 22-6 часами), что согласуется с суточными колебаниями артериального давления, ЧСС, изменениями гемодинамики и коронарного кровотока. При тяжелом течении заболевания количество и продолжительность ночных эпизодов БИМ возрастают. По данным, полученным Cesar L.A.M. и соавт. (2000), при нестабильной стенокардии пик БИМ приходится на период от 11 до 15 часов [36].

### Факторы риска

БИМ может провоцироваться в течение дня такими факторами, как физическая нагрузка, психоэмоциональное напряжение (ежедневный стресс и негативные эмоции) и ку-

рение [51], холод и др; отмечается возрастание частоты БИМ при повышении функционального класса стенокардии.

Среди здоровых лиц к факторам риска возникновения БИМ были отнесены возраст (пожилой), пол (мужской), гиперлипидемия [63, 104].

#### Группы риска

В популяции существуют следующие группы риска по возникновению БИМ:

- ✓ пациенты, перенесшие инфаркт миокарда [69];
- ✓ лица с несколькими факторами риска возникновения ИБС, при этом суммарное время эпизодов БИМ у лиц со значительной гиперхолестеринемией в 2 раза больше, чем у лиц с нормальным его содержанием. При наличии 1-го фактора риска БИМ регистрировалась в 17,7%, при наличии 2х факторов - в 71% [17];
- ✓ больные с ИБС и гипертонической болезнью [7];
- ✓ больные сахарным диабетом, у которых эпизоды БИМ регистрируются чаще и имеют большую продолжительность, чаще возникает безболевой инфаркт миокарда [61];
- ✓ профессиональные группы высокого риска - это водители автобусов, пилоты, хирурги, анестезиологи, кардиологи и т.д.

#### Клиническая классификация

В 1981 г. P.Cohn предложил клиническую классификацию больных с эпизодами БИМ, выделив среди них 3 группы. К 1 группе отнесены пациенты с БИМ и гемодинамически значимым стенозом коронарных артерий, не имевшие приступов стенокардии, инфаркта миокарда в анамнезе, нарушений сердечного ритма или застойной сердечной недостаточности. В рамках 2 группы рассматривались больные с БИМ и инфарктом миокарда в анамнезе, не имевшие приступов стенокардии. В свою очередь, в этой группе были больные в раннем и позднем постинфарктном периоде. К 3 группе отнесены пациенты с типичными признаками стенокардии или их эквивалентами и БИМ.

#### Прогностическая значимость

В настоящее время продолжают исследования значения БИМ в оценке тяжести состояния и определении прогноза ИБС. Внимания заслуживает мнение некоторых авторов о протективной роли кратковременных эпизодов ишемии, индуцирующих развитие коллатералей в зоне ишемии [65]. Однако уже сейчас результаты большинства работ свидетельствуют о том, что больные с эпизодами ишемии миокарда (в том числе, безболевыми) представляют собой группу повышенного риска в плане развития сердечно-сосудистых осложнений [39] по сравнению с больными, у которых эпизоды ишемии отсутствуют. Мартынов А.И. и соавт. отмечают, что риск внезапной смерти у больных, имеющих БИМ, повышается в 5-6 раз, аритмий - в 2 раза, развития инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности - в 1,5 раза [1].

С другой стороны, существуют различные мнения по поводу равноценности прогностической значимости болевой и безболевой ишемии. Одни авторы считают, что прогноз у больных обеих групп одинаков [106, 101, 33], а

другие исследователи сообщают о том, что БИМ имеет меньшую значимость [64]. Противоречивость суждений может быть объяснена, в том числе, и различиями в дизайне протоколов [49].

Следует помнить, что у пациентов с наличием безболевых эпизодов ишемии миокарда и, следовательно, отсутствием сигнала о возникшей ишемии, позволяющем адекватно регулировать уровень своей повседневной физической активности в соответствии с возможностями коронарного кровообращения, повышается вероятность того, что первым проявлением БИМ у больных 1 групп (по P.Cohn) будет инфаркт миокарда или внезапная коронарная смерть.

Пшеничниковым И. и соавт. [19] эпизоды БИМ были выявлены у 90,6% больных с высоким клинико-коронарографическим риском, а по результатам исследования, проведенного Вгве и соавт. [31], в котором участвовало 10 тыс мужчин в возрасте 35-55 лет, смертность за период наблюдения в течение 5 лет составила 0,72% среди лиц с БИМ и гемодинамически значимыми стенозами коронарных сосудов, которая была в 12 раз выше, по сравнению с 0,06% в контрольной группе с исходно отрицательной нагрузочной пробой и гемодинамически незначимыми стенозами коронарных артерий.

Лихачевой С.Б. и соавт. [14] была отмечена интересная связь между возникновением аритмии и ишемии миокарда: чем чаще регистрируется болевая депрессия сегмента ST, тем больше желудочковых нарушений ритма, особенно на высоте проявления ишемии; тогда как перед бессимптомными эпизодами ишемии в 37% случаев возникали преимущественно суправентрикулярные экстрасистолы, короткие пробежки предсердной тахикардии, синоаурикулярная блокада II степени.

В качестве примера бессимптомного течения БИМ, осложненной эпизодом желудочковой тахикардии, хотим привести наблюдение больного К., 42 лет, который в течение 20 лет занимается теннисом. При суточном мониторинге ЭКГ, проведенном в период диспансеризации, впервые были зарегистрированы БИМ, желудочковые экстрасистолы III-IV функционального класса по Lown и эпизод желудочковой тахикардии в 7ч 30 мин утра, который совпал с выполнением утренней зарядки (см. рис. 1). В связи с этим, больной был направлен на электронно-лучевую сонографию коронарных артерий и консультацию кардиохирурга. Это наблюдение показывает, как программа диспансерного обследования больных старше 35-40 лет должна предполагать по возможности проведение суточного мониторинга ЭКГ с целью выявления БИМ и бессимптомно протекающих опасных для жизни аритмий.

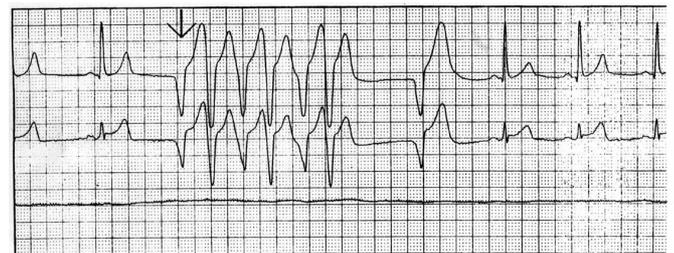


Рис. 1 ЭКГ больного К., 42 лет. ЧСС 186 в минуту

Роль БИМ в прогнозе больных со стабильной стенокардией была изучена в исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) у 520 пациентов. При этом частота кардиальных осложнений - внезапная смерть, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия за 1-годовой период наблюдения составила 4,7% у пациентов с эпизодами БИМ и 12,1% у пациентов без эпизодов БИМ [22]. Такие же результаты были получены Deedwania P.C. и соавт. [13]. С другой стороны, по данным Casella и соавт., больные со стабильной стенокардией имеют лучший прогноз при наличии БИМ по сравнению с пациентами, у которых эпизоды ишемии носят болевой характер [35].

Имеются сообщения о том, что наличие депрессии сегмента ST, выявленной при госпитализации по поводу ухудшения состояния больных нестабильной стенокардией или по поводу не Q-инфаркта миокарда является прогностическим показателем неблагоприятного внутриспитального клинического исхода [86] с развитием инфаркта миокарда у больных с нестабильной стенокардией [91], возникновением необходимости в проведении реваскуляризации или рецидивирующего инфаркта миокарда [32].

По результатам исследования, проведенного Gill и соавторами, в котором участвовало 406 пациентов после ОИМ, по истечении года смертность составила 11,6% среди больных с БИМ и 3,9% среди больных, у которых при 48-часовом ЭКГ-мониторировании эпизоды БИМ отсутствовали ( $p < 0,009$ ); а частота реинфарктов - 23,2% и 9,6%, соответственно ( $p < 0,001$ ) [53].

Прогностическая значимость БИМ при АГ была изучена при обследовании 407 больных в возрасте 40-96 лет. У больных с повышенным артериальным давлением и «нормальной» ЭКГ покоя, не предъявлявших жалоб и имевших положительные результаты нагрузочных проб на тредмиле и скинтиграфии, предсказательная ценность БИМ в развитии инфаркта миокарда или внезапной смерти достигала 67% [50].

В последние годы принято характеризовать БИМ, отмечая ее длительность и величину изменений сегмента ST по данным суточного мониторирования. В настоящее время считается, что наиболее неблагоприятный прогноз имеют больные, у которых суммарная продолжительность эпизодов ишемии превышает 60 мин в течение суток, а максимальное смещение сегмента составляет более 3 мм при частоте сердечных сокращений в начале эпизодов ишемии менее 100 в минуту. По данным Gottlieb и соавт. у таких больных внутриспитальные осложнения возникают в 48% случаев, а при суммарной продолжительности ишемии менее 60 мин - только в 20% [54]. В работе Pozzati A и соавторов было показано, что у данных больных риск развития коронарных осложнений может достигать 70% и показатели выживаемости значительно хуже [90]. Такие же результаты были получены другими исследователями [93, 21], поэтому при уточнении характера течения ИБС, по нашему мнению, следует указывать не только вид стенокардии и функциональные классы, но и характеристики БИМ.

### Механизмы формирования БИМ

На сегодняшний день существует несколько теорий, объясняющих патогенез БИМ. Большинство авторов счита-

ют, что патогенетические механизмы болевой и безболевого ишемии миокарда едины, и единственным их различием является наличие/отсутствие болевых ощущений, а возникновение преходящей ишемии миокарда обусловлено относительным или абсолютным динамическим стенозом коронарной артерии, который, в свою очередь, может быть вызван:

1. Повышением потребности миокарда в кислороде при наличии коронаросклероза (аналогично стабильной стенокардии);
2. Вазоспазмом (аналогично вариантной стенокардии);
3. Тромбозом обычно в сочетании с физиологическим изменением ЧСС или спазмом, или и тем, и другим, как при нестабильной стенокардии.

Таким образом, условная классификация БИМ с учетом ее патогенетических механизмов и клинических аспектов может быть представлена в следующем виде: см. рис. 2.

Описанные патогенетические механизмы, однако, не дают ответа на принципиальный вопрос – почему в одних случаях ишемия миокарда воспринимается больными как ангинозный приступ, а в других – субъективно не ощущается. Были предложены следующие возможные причины отсутствия болевого синдрома при БИМ, формирование которой может происходить на субсегментарном, сегментарном и супрасегментарном уровнях.

1. На субсегментарном уровне возникновение БИМ объясняется, исходя из следующих гипотез:
  - ✓ «механической», согласно которой при ишемии миокарда болевой или безболевого характер эпизода определяется степенью растяжения миокарда желудочков [41].
  - ✓ «химической», объясняющей БИМ наличием в миокарде аллогенных субстратов, которыми могут быть специфические вещества (аденозин), локально высвобождающиеся при его ишемии [103]. При этом болевой или бессимптомный характер ишемического эпизода может определяться количеством и/или чувствительностью аденозиновых рецепторов миокарда [40].
  - ✓ у больных с полностью безболевым течением ИБС чаще

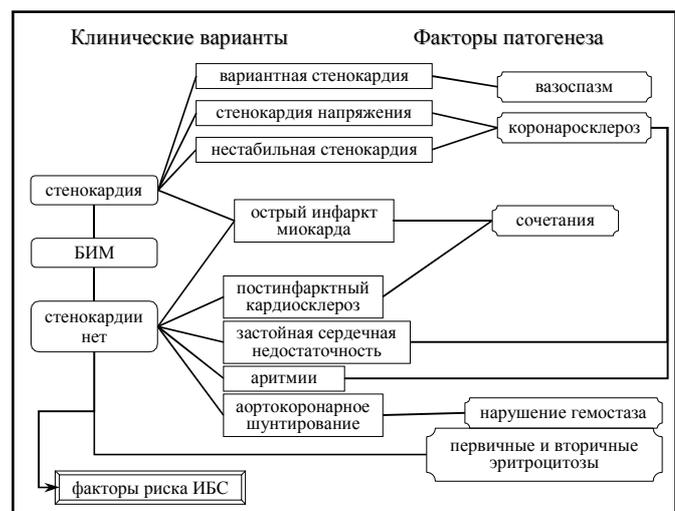


Рис. 2 Классификация безболевого ишемии миокарда (Верткин А.Л., Мартынов И.В., Гасилин В.С., Мартынов А.И и соавт., 1995)

встречается поражение правой коронарной артерии [76] и транзиторные нарушения кровообращения нижней локализации. Так как большая часть восходящих вагусных волокон находится в задней стенке левого желудочка [83], то возбуждение вагусных афферентных волокон может опосредованно влиять на ноцицепцию:

- ✓ вовлечение в патологический процесс меньшей массы кардиомиоцитов, чем при болевой ишемии [52].
- ✓ повреждение внутримиекардиальных афферентных нервных волокон вследствие перенесенного инфаркта миокарда или диабетической нейропатии [67, 84].
- 2. На сегментарном – нарушение формирования ноцицептивного потока импульсов от ишемизированного миокарда.
- 3. На супрасегментарном уровне важную роль играют:
  - ✓ модулирующая способность эндогенных опиатов, среди которых особое значение придается изменению уровня  $\beta$ -эндорфина [48, 59], биогенных аминов (серотонина, гистамина, катехоламинов) и ГАМК [108];
  - ✓ социальный и культурный уровень пациента, его психологические особенности (феномен отрицания, когнитивные изменения, стиль восприятия и др.) [73, 9, 80, 47].

По данным позитронно-эмиссионной томографии у больных с БИМ наблюдается значительно меньшая активация коры головного мозга в ответ на ишемию миокарда, вызванную введением добутамина, чем у больных со стенокардией, на основании чего было сделано предположение о возможности «блокады» болевых сигналов на таламическом уровне [94], что, в свою очередь, может быть связано с высвобождением и воздействием  $\beta$ -эндорфинов.

Рядом исследователей установлена прямая корреляционная зависимость между содержанием гидроперекисей липидов в крови и количеством эпизодов ишемии в сутки, величиной депрессии сегмента ST и обратная корреляционная связь между средней продолжительностью эпизода ишемии миокарда и содержанием в плазме ретинола и токоферола [2].

D. Lee и соавт. определена связь безболевого эпизода ишемии миокарда у больных ГБ с повышенным уровнем в плазме крови норадреналина [71], что подтверждается работами других авторов [38].

По данным Mazzone и соавт. было обнаружено повышение экспрессии периферических бензодиазепиновых рецепторов у лиц с БИМ, что может определять безболевой характер ишемии за счет связывания диазепам-связывающего ингибитора, усиливающего продукцию ИЛ-1 и ФНО, которые, в свою очередь, повышают экспрессию селектинов, играющих важную роль в формировании воспалительной боли [78].

Отмечено значительное увеличение числа эпизодов БИМ у больных с ХПН, находящихся на гемодиализе (особенно во время последнего часа его проведения) [82].

Противоречивые данные были получены при исследовании выраженности гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у больных с АГ и эпизодами БИМ: с одной стороны, в ряде работ отмечена корреляция между наличием эпизодов БИМ и степенью выраженности ГЛЖ [11, 89], с другой стороны – достоверной разницы в выраженности ГЛЖ между группа-

ми больных АГ с БИМ и без нее не найдено [96]. Так, по данным Пшеницина А.И. и соавт., среди обследованных 54 больных ГБ II без клинических проявлений ИБС такая зависимость прослеживалась только при значительном увеличении индекса массы миокарда ( $> 100 \text{ г/м}^2$ ), и в этом случае эпизоды БИМ выявлялись у всех пациентов [18].

#### Методические подходы к диагностике БИМ

Прямых клинических проявлений БИМ не обнаружено, поэтому для диагностики БИМ требуется применение разнообразных инструментальных методов исследования.

По классификации, предложенной Berman (1987), методы диагностики БИМ делятся на 4 вида:

- электрокардиографические исследования;
- исследования коронарной перфузии;
- исследования сократимости миокарда;
- исследования метаболических изменений миокарда.

В настоящее время предложено выделять основные и дополнительные методы выявления БИМ.

К основным методам относятся:

- ✓ суточное холтеровское мониторирование ЭКГ;
- ✓ нагрузочные пробы, в том числе парные;
- ✓ электросенситометрия кожи.

К дополнительным:

- ✓ ангиография;
- ✓ эхокардиография, рентгеноконтрастная или радиоизотопная вентрикулография;
- ✓ сканирование миокарда с  $^{201}\text{Tl}$ ;
- ✓ позитронная эмиссионная томография с  $^{82}\text{Rb}$ ;
- ✓ непрерывная регистрация насыщения кислородом крови коронарного синуса.

В ряде случаев Сыркин А.Л., Дроздов Д.В. рекомендуют также проводить определение центральной гемодинамики в покое или при нагрузке [20].

ЭКГ-исследования были первыми методами выявления БИМ и в современной клинической практике они остаются основными.

Наиболее специфичным маркером ишемии миокарда у больных ИБС является горизонтальное или косонисходящее снижение сегмента ST на 1 мм и более на расстоянии 0.08 с от точки j и длящееся более 1 минуты. При этом в случае отсутствия другой симптоматики некоторые исследователи предлагают использовать более жесткие критерии – отклонение ST на 2 мм продолжительностью не менее 1 минуты и расстоянием между эпизодами не менее 1 минуты [15]. Следует помнить, что при полной окклюзии коронарной артерии может наблюдаться безболевая элевация сегмента ST, являющаяся эквивалентом субэпикардальной ишемии; тогда как безболевые депрессии сегмента ST сопровождают только динамическое сужение коронарной артерии и являются отражением субэндокардиальной ишемии (Previtali, 1990).

В настоящее время наиболее доступным и распространенным методом диагностики БИМ, несомненно, является суточное (холтеровское) мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ), которое позволяет не только обнаружить эпизоды БИМ, но и оценить эффективность проводимой терапии и широко используется как в клинике, так и при прове-

дении различных исследований. Данный метод дает информацию о времени начала эпизодов БИМ, их продолжительности и величине смещения сегмента ST; о характере сердечного ритма; позволяет выявлять эпизоды БИМ в условиях, которые трудно смоделировать в клинике.

С другой стороны, у больных с БИМ, индуцируемой возрастанием физической нагрузки, диагностическая ценность холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ достаточно низка. Так, при сравнении частоты выявления депрессии сегмента ST с помощью ХМ и функциональных нагрузочных проб (ФНП) были получены следующие результаты, где «+» выявлена, а «-» не выявлена:

ФНП/ХМ	ФНП/ХМ	ФНП/ХМ
++/+	++/-	- /++
60%	31%	3%

При этом следует учитывать, что ХМ может быть использовано в качестве метода диагностики БИМ у больных, которым нагрузочные пробы противопоказаны.

Кроме того, ЭКГ- диагностика затруднена в случае изменения конечной части желудочкового комплекса за счет гипертрофии миокарда или постинфарктного кардиосклероза. Все ЭКГ- методы выявления БИМ малоинформативны при нарушениях внутрижелудочковой проводимости. Нельзя исключить и возможность ложноположительного результата ЭКГ: так, по данным некоторых авторов, около 70% случаев бессимптомных изменений ЭКГ по типу «возможной» ИБС, регистрируемых при массовых обследованиях населения, связано с наличием различных органических поражений сердечных структур, которые выявляются при ЭхоКг [13].

В последние годы в качестве альтернативы холтеровскому мониторированию была предложена динамическая векторкардиография [44,60]. Однако, по мнению Lanza G.A. и соавт., вследствие отсутствия точных данных о чувствительности и специфичности этого метода, а также определенных ограничений, его преимущества по сравнению с ХМ недостаточно ясны [70].

Дополнительными критериями ишемии миокарда могут служить переходящая диссиметрия миокарда и снижение фракции выброса (ФВ) более чем на 6% в течение не менее 1 минуты. Однако следует помнить, что снижение ФВ не является абсолютным показателем, так как при длительной ишемии зависимость между степенью перфузии и сократительной функцией миокарда утрачивается и при возобновлении кровотока сократительная функция продолжает снижаться. Кроме того, при острой эмболизации сосудов коронарной микроциркуляции сократительная функция миокарда резко снижается на фоне неизмененного регионального кровотока, т.е. наблюдается так называемая перфузионно-сократительная диссинергия [58].

Представляют интерес данные о возможности применения электронно-лучевой компьютерной томографии в качестве скринингового метода для выявления лиц с высоким риском коронарных событий [56], поскольку этот метод позволяет оценить степень кальцификации коронар-

ных артерий, выявить атеросклеротические участки поражения и определить выраженность обструкции просвета сосуда [105].

Однако, наиболее точным методом диагностики переходящих нарушений кровоснабжения миокарда в настоящее время считается сцинтиграфия с хлоридом 201Тl (см. табл. 1).

Вследствие того, что лица с преимущественно безболевым течением ИБС (1 группа по P.Cohn) неспособны адекватно оценивать свое состояние, а, следовательно, представляют группу высокого риска в отношении развития тяжелых, в том числе фатальных осложнений, первоочередное значение приобретает разработка способов их выявления. Бочкарева Е.В. и соавт. предложили использовать в качестве показателя характера безболевого и болевого течения ИБС соотношение времени появления приступа стенокардии и депрессии сегмента ST  $\geq 1$ мм [3]. Если стенокардия напряжения возникает после депрессии сегмента ST с запаздыванием на 60 сек и более, то велика вероятность преимущественно безболевого течения заболевания, что обуславливает необходимость углубленного обследования и динамического наблюдения.

В случае противопоказаний к проведению тестов с физической нагрузкой альтернативой им является метод электросенсометрии кожи, так как было установлено, что у лиц с высокими значениями тактильного и болевого порогов чувствительности безболевыми эпизодами ишемии миокарда встречаются значительно чаще [4].

Sasaki A и соавт. был предложен метод SVECG (Spatial Velocity Electrocardiogram) с определением индекса симметричной/ ассиметричной волны Т, значение которого в этой группе значительно ниже по сравнению с контрольной, то есть в контрольной группе Т-зубец на ЭКГ был ассиметричным, а в группе больных БИМ – симметричным [97].

Для выявления лиц с повышенным риском к стресс-индуцированной безболевого ишемии Gulette и соавт. рекомендуют комбинировать проведение суточного мониторинга ЭКГ и заполнение поведенческих опросников, основываясь на данных проведенного ими исследования, согласно которому у ряда больных наличие ежедневных стрессовых ситуаций и таких эмоций, как гнев, грусть, обида, склонность к депрессии увеличивали риск возникновения эпизодов БИМ в течение следующего часа более, чем в 2 раза, вне зависимости от физической нагрузки [55].

Имеются данные об использовании метода трансторакальной стресс-эхокардиографии с трансэзофагальной сти-

**Таблица 1**

Сравнение чувствительности и специфичности различных методов диагностики[1]

Методы	Чувствительность	Специфичность
ЭКГ	65%	80%
Эхокардиография	70%	80%
Сцинтиграфия миокарда с 201Тl	80-90%	до 100%

муляцией предсердий для оценки степени индуцированной ишемии миокарда у больных с новым приступом болей в груди или с нестабильной стенокардией, находящихся на постельном режиме. В исследовании, проведенном Atar S и соавт. было показано, что этот метод достаточно легко осуществим, безопасен, а его результаты в высокой степени коррелируют с результатами стресс-сцинтиграфии [25].

### Современные возможности лечения БИМ

При выявлении БИМ тактика лечения будет определяться суммарной продолжительностью эпизодов ишемии, толерантностью к физической нагрузке, степенью дефекта перфузии миокарда, для оценки которой предполагается проведение сцинтиграфии. В случае относительно хорошей переносимости физической нагрузки и незначительного количества эпизодов БИМ проводится консервативное лечение, при этом существенных отличий в терапии болевой и безболевой ишемии в настоящее время нет.

Однако при мониторинговании ЭКГ было установлено, что в ряде случаев антиангинальный и антиишемический эффекты некоторых, широко используемых, препаратов не совпадают: у отдельных больных на фоне регулярного приема производных нитроглицерина [6] и дигидропиридина [6, 46] одновременно с урежением приступов стенокардии было отмечено появление и/или увеличение числа, глубины и продолжительности эпизодов БИМ, что, несомненно, требует дальнейшего изучения. Бочкарева Е.В. и соавт. в своей работе показали, что некоторые кардиальные препараты являются потенциально опасными для больных со стенокардией, так как при их применении увеличивается риск развития БИМ. Так, нифедипин, значительно повышающий порог болевой и температурной чувствительности, при регулярном применении увеличивал число безболевых эпизодов ишемии [5]. По всей видимости, бета-адреноблокаторы не обладают такой способностью [107].

В ходе многочисленных исследований были получены данные, позволяющие объяснить механизмы противоболевого действия антиангинальных препаратов.

Так, было установлено, что комплекс NO-цГМФ оказывает прямое периферическое антиноцицептивное действие [45]. По всей видимости, нитроглицерин также обладает центральным противоболевым действием, увеличивая синтез и высвобождение норадреналина в тканях головного мозга [74], который стимулирует  $\alpha_2$ -адренорецепторы ЦНС и, таким образом, угнетает ноцицептивные ответы конвергентных нейронов заднего рога спинного мозга [75].

Отмена даже кратковременного лечения изосорбидом динитратом способна вызвать учащение эпизодов ишемии миокарда, в основном - за счет бессимптомных.

Антагонисты кальция, вероятно, оказывают собственное противоболевое действие (в экспериментах на животных введение кальция в желудочки мозга вызывает гипералгезию и ослабляет аналгетический эффект морфина, эндорфинов, а его внеклеточное связывание оказывает антиноцицептивное действие, ингибируемое введением кальциевых ионов). Кроме того, антагонисты кальция усиливают выраженность опиатной аналгезии и снижают так-

тельную чувствительность [28]. В исследовании, проведенном Vecch и соавт., при использовании амлодипина число эпизодов БИМ, индуцированных физической нагрузкой, снизилось на 83 %, при этом систолическая функция левого желудочка была сохранена [27].

Установлено, что  $\alpha$ -адреномиметики имеют выраженное обезболивающее действие, а  $\alpha$ -адренолитики угнетают вызванную норадреналином аналгезию [8]. Бета-адреноблокаторы в экспериментах на животных значительно увеличивают порог болевого ощущения [12]. Отмечена способность пропранолола препятствовать снижению чувствительности опиатных рецепторов мозга.

Таким образом, можно предположить, что нитраты, антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы способны оказывать модулирующее влияние на болевую импульсацию из ишемизированного миокарда. Основные точки приложения возможного антиноцицептивного действия антиангинальных препаратов находятся на сегментарном и супrasegmentарном уровнях ЦНС [10].

На сегодняшний день при лечении БИМ предпочтение отдается бета-адреноблокаторам, эффективность которых подтверждена в ряде исследований. По данным некоторых авторов, препаратом выбора из группы бета-адреноблокаторов является пропранолол в разовой дозе 40 мг, согласно другим источникам риск кардиальных событий значительно снижается при сочетанном назначении пропранолола в суточной дозе 240 мг и нифедипина (суточная доза - 30 мг).

Анализируя результаты ASIS (Atenolol Silent Ischemia Study), Pepine и соавт. отметили уменьшение числа эпизодов БИМ и их продолжительности через 1 месяц после лечения; а через год показатели смертности в группе больных, получавших атенолол, были достоверно ниже, по сравнению с группой плацебо [88].

Однако следует помнить о том, что после внезапной отмены бета-адреноблокаторов возрастает частота эпизодов ишемии миокарда, что, возможно, обусловлено увеличением потребности миокарда в кислороде.

В то же время, необходимо учитывать, что в случае стресс-индуцированной ишемии у лиц с предрасположенностью к депрессии, применение традиционной антиангинальной терапии не всегда давало положительный результат [26]. Имеются сообщения об эффективности немедикаментозных методов лечения БИМ (психотерапия). Так, в работе, проведенной в 1997 году Blumental и соавт., было показано уменьшение риска кардиальных событий в группе психотренинга по сравнению с группой, получавшей традиционное лечение (0,23 и 1,0, соответственно) [29].

Интересны данные об использовании в лечении БИМ такого препарата, как абсиксимаб, представляющего собой Fab-фрагмент антител к гликопротеиду IIb/IIIa - рецептору тромбоцитов, осуществляющему связывание фибриногена, что приводит к образованию тромба. По данным Klootejk P. и соавт., применение абсиксимаба у больных с нестабильной стенокардией предотвращает появление эпизодов БИМ и развитие неблагоприятных клинических исходов, что, вероятно, объясняется мощным антитромбоцитарным эффектом препарата, снижением риска тромбо-

за коронарных артерий [66].

При значительном учащении или нарастании продолжительности эпизодов БИМ, являющихся признаком неэффективности проводимой терапии, проводится не только коррекция тактики лечения, но и консультация кардиохирурга для решения вопроса о целесообразности проведения хирургического вмешательства - коронарной ангиопластики или аорто-коронарного шунтирования. Однако, даже после удачно проведенной операции существует возможность рецидива заболевания. Так, согласно исследованию, проведенному Kathirezan и соавт., частота новых случаев БИМ после проведенного коронарного шунтирования составила 33% [62], а по данным Маликова и соавт. - 10-12% [16]. После проведения чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) ишемия определялась у 22% больных и в половине случаев была безболевой [23].

Существуют различные точки зрения по поводу предпочтительности проведения шунтирования и ангиопластики.

По результатам 5-летнего исследования BARI (Bypass Angioplasty Revascularisation Investigation), в котором проводилось сравнение клинических исходов после проведения шунтирования и ЧТКА, необходимость в повторной реваскуляризации возникала чаще в группе больных, которым была проведена ЧТКА. Среди больных с сахарным диабетом показатели выживаемости были значительно лучше после АКШ, по сравнению с ЧТКА, а в других группах пациентов различий выявлено не было.

По данным Bourassa и соавт., результаты также были значительно лучше после проведения АКШ, несмотря на то, что эта операция проводилась больным с более выраженным поражением коронарных сосудов [30].

В исследовании ACIP (Asymptomatic Cardial Ischemia Pilot) изучалось влияние уменьшения эпизодов БИМ на клинический исход, было проведено сопоставление эффективности консервативного и хирургического лечения. В исследовании принимали участие 558 пациентов с ангиографически подтвержденным поражением коронарных со-

судов, отсутствием/уменьшением симптомов заболевания на фоне проводимой антиангинальной терапии, у которых при 48-часовом амбулаторном мониторинге ЭКГ был зарегистрирован, по крайней мере, 1 эпизод БИМ, а также обнаружены эпизоды ишемии при тредмил-тесте. Обследуемые были разделены на 3 группы, в соответствии с проводимым лечением: 1 группа получала антиангинальные препараты с целью уменьшения выраженности стенокардии (средняя доза атенолола – 61 мг, дилтиазема – 181 мг); 2 группа – антиишемические препараты с целью воздействия как на стенокардию, так и на БИМ (средняя доза атенолола – 134 мг, дилтиазема – 289 мг); в 3 группе была проведена реваскуляризация путем ангиопластики или шунтирования. Через 12 недель было отмечено снижение частоты и выраженности эпизодов ишемии миокарда (особенно в 3 группе) [37]. По результатам 1-летнего наблюдения суммарная частота возникновения кардиальных осложнений (смерть, инфаркт миокарда) была значительно меньше в группе, подвергшейся реваскуляризации, по сравнению с группой, получавшей антиангинальные препараты, тогда как различия между 2 и 3 группами были незначимы [92]. У пациентов с поражением 3-х сосудов и стенозом проксимальной левой передней нисходящей артерии более 50% лучший эффект отмечался при проведении реваскуляризации. Кроме того, показатели повторной госпитализации оказались также ниже в этой группе.

Таким образом, хирургические методы лечения БИМ считаются эффективными и предпочтительными по сравнению с консервативной терапией у лиц с повышенным риском развития кардиальных событий при наличии нескольких факторов риска ИБС, снижении функции левого желудочка и у работников с повышенной ответственностью (пилоты, водители автобусов и др.) [57].

Анализ представленного материала показывает, что достигнуты значительные теоретические и клинические достижения в изучении БИМ, которая имеет важное прогностическое значение и поэтому должна находить свое отражение в диагнозе.

### Литература

1. Безболевая ишемия миокарда, М.- 1995. Вёрткин А.Л., Мартынов И.В., Гасилин В.С., Мартынов А.И., Тополянский А.В., Круглов В.А.
2. Боев С.С. Безболевая ишемия миокарда у больных со стабильной стенокардией напряжения и постинфарктным кардиосклерозом. 1998.
3. Бочкарева Е.В., Кондратьев В.В., Кокурина Е.В., Кучерявая Н.Г и др. Прогнозирование бессимптомной ишемии миокарда у больных со стабильной стенокардией по результатам теста с физической нагрузкой. Кардиология, 1997; 7, 24- 28.
4. Бочкарева Е.В., Кондратьев В.В., Кокурина Е.В. и др. Тактильная и болевая чувствительность кожи у больных со стенокардией с различной выраженностью проявлений безболевой ишемии миокарда. Кардиология 1997; 3: 12-6.
5. Бочкарева Е.В., Кокурина Е.В., Метелица В.И., Кондратьев В.В. и др. Влияние препаратов, применяемых в кардиологии, на болевую чувствительность у больных со стенокардией. Кардиология 2000; 7, том 40: 16-22.
6. Водопьянова Р.С. Метод суточного мониторинга ЭКГ в оценке эффективности длительного применения антиангинальных препаратов у больных со стабильной стенокардией. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук, М., 1992; 22.
7. Дубов П.Б., Коняева Е.Б., Остроумов Е.Н., Сергиенко В.Б. и др. Гипертоническая болезнь и «немая» ишемия миокарда. Сообщение. I. Результаты нагрузочной сцинтиграфии миокарда у больных гипертонической болезнью. Тер. архив, 1992; 9-12.
8. Зайцев А.А. Адренергические механизмы регуляции болевой чувствительности и болеутоляющего действия наркотических анальгетиков. Фармакодинамика болеутоляющих средств в эксперименте и клинике. Сборник научных трудов. Л.- 1991; 69-95.
9. Кондратьев В.В. Состояние тактильной и болевой чувствительности кожи у больных со стабильной стенокардией напряжения и эпизодами безболевой ишемии миокарда: Автореф. дисс... канд.мед. наук. М.- 1996; 28.

10. Кондратьев В.В., Бочкарева Е.В., Кокурина Е.В. Безболевая ишемия миокарда. Современное состояние проблемы и клинически значимые аспекты ее развития. II. Механизмы формирования безболевого ишемии миокарда. Кардиология 1997; 2:90-97.
11. Коняева Е.Б., Косенко А.И., Дубов П.Б., Юренев А.П. Безболевое снижение сегмента ST при суточном мониторинге ЭКГ у больных гипертонической болезнью. Тер. архив, 1991; 4: 40-4.
12. Кукушкин М.Л., Смирнова В.С., Горизонтова М.П. Влияние клофелина и пропранолола на развитие нейрогенного болевого синдрома у крыс. Пат. физиол. 1993; 4: 16-19.
13. Кукушкин С.К., Голожилов В.А., Маношкина С.М., Шашарин В.М. Сопоставление бессимптомных изменений ЭКГ с результатами ЭхоКг при массовых обследованиях населения в условиях скрининг-диагностического комплекса.
14. Лихачева С.Б., Арасланова М.С., Загидуллин Ш.З. Секция 3. Холтеровское мониторирование ЭКГ. Взаимосвязь ишемии миокарда и вегетативного статуса больных ИБС по данным холтеровского мониторирования ЭКГ.
15. Лякшиев А.А. Метод ХМ ЭКГ по оценке безболевого ишемии миокарда у больных с ишемической болезнью сердца.
16. Маликов В.Е. и др. Руководство по реабилитации больных ишемической болезнью сердца после операции аортокоронарного шунтирования. -М.: изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 1999. - 106 с.
17. Мартынов И.В., Верткин А.Л., Жаров Е.И., Мартынов А.И. Безболевая ишемия миокарда глазами клинициста. Клин. медицина, 1991; 8: 22-6.
18. Пшеницин А.И., Глотов М.Н., Мазур Н.А. «Немая» ишемия миокарда у больных артериальной гипертензией и влияние на нее антигипертензивных препаратов. Русский медицинский журнал, 1997, май; том 5, номер 9.
19. Пшеничников И., Шипилова Т., Лаане П. Значение безболевого ишемии миокарда в определении ближайшего прогноза у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией. Кардиология, 1996; 7: 11-15.
20. Сыркин А.Л., Дроздов Д.В. Бессимптомная ишемия миокарда. Кардиология, 1992; 32, том 7-8, стр 106-12
21. Ardissino D., Merlini P.A., Gamba G. et al. Trombin activity and early outcome in unstable angina pectoris. Circulation, 1996; 93: 1634-39.
22. Arnim T. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of TIBBS follow-up. J. Am. Coll. Cardiol. 1996; 28 (20-4).
23. Arnim T., Maseri A. Silent ischemia: current concepts and management. Darmstadt: Steinkopff Verlag, 1987: 140-146.
24. Asmar R., Benetos A., Pannier B. et al. Prevalence and circadian variations of ST-segment depression and its concomitant blood pressure changes in asymptomatic systemic hypertension. Am. J. Cardiol. 1996; 77 (5): 384-90.
25. Atar S., Cercek B., Nagai T., Luo H. et al. Transthoracic stress echocardiography with transesophageal atrial pacing for bedside evaluation of inducible myocardial ischemia in patients with new-onset chest-pain. Am. J. Cardiol. 2000; 86: 12-16.
26. Bairey C.N., Krantz D.S., Dequattro V. et al. Effects of beta-blockade on low heart rate-related ischemia during mental stress. J Am. Coll. Cardiol. 1991; 17 (6): 1388-95.
27. Bech J., Madsen J.K., Kelbaek H. Amlodipine reduces myocardial ischaemia during exercise without compromising left ventricular function in patients with silent ischaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Eur. J. Heart Fail. 1999 Dec; 1 (4): 395-400.
28. Ben-Streti M., Gonzales J., Sewell R. Effects of elevated calcium and calcium antagonists in 6,7-benzomorphans induced analgesia. Eur. J. Pharmacol. 1983; 90: 385.
29. Blumenthal J.A., Jiang W., Babyak M.A. Stress management and exercise treatment in cardiac patients with myocardial ischemia: effects on prognosis and evaluation of mechanisms. Arch. Intern. Med. 1997; 157 (19): 2213-2223.
30. Bourassa M.G., Pepine C.J., Forman S.A., Rogers W.J. et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ASIP) Study: effects of coronary angioplasty and coronary artery bypass graft surgery on recurrent angina and ischemia. J. Am. Coll. Cardiol. 1995; 26 (3): 606-14.
31. Brue R.A., DeRouen T.A., Waters D.D. et al. Circulation 1987; 75: 988-1006.
32. Bugiardini R., Conti R. Unstable angina: prognosis of the individual patient. Clin. Cardiol. 1998; 21: 706-710.
33. Candell-Riera J., Santana-Boado C., Bermejo B., Castell-Conesa J et al. Prognosis of "clandestine" myocardial ischemia, silent myocardial ischemia, and angina pectoris in medically treated patients. Am. J. Cardiol. 1998; 82: 1333-1338.
34. Caracciolo E.A., Chaitman B.R., Forman S.A., Stone P.H. et al. Diabetics with coronary disease have a prevalence of asymptomatic ischemia during exercise treadmill testing and ambulatory ischemia monitoring similar to that of nondiabetic patients. Circulation 1996; 93: 2097-2105.
35. Casella G., Pavesi P., Medda M., diNiro M. et al. Long-term prognosis of painless exercise-induced ischemia in stable patients with previous myocardial infarction. Am. Heart J. 1998; 136: 894-904.
36. Cesar L.A.M., Ferreira J. F.M., Grupi C.J., Pamplona D. et al. Does a circadian variation occur in myocardial ischemia over 48 hours in patients with unstable angina? Arq. Bras. Cardiol. July 2000; Vol 75, Number 1.
37. Chaitman B.R., Stone P.H., Knatterud G.L., Forman S.A. et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ASIP) Study: impact of anti-ischemia therapy on 12-week rest electrocardiogram and exercise test outcomes. J. Am. Coll. Cardiol. 1995; 26: 585-93.
38. Cohen J.D. Abnormal electrocardiograms and cardiovascular risk: role of silent myocardial ischemia. Am. J. Cardiol. 1992; 70: 14F-18F.
39. Cohn P.F. Silent myocardial ischemia and infarction; Third Edition, New-York; Markel Decker Inc, 1993.
40. Crea F., Pupita G., Gallasi A. et al. Role of adenosine in pathogenesis of anginal pain. Circulation 1990; 81: 164-172.
41. Davies E., Bencivelli W., Frasso G. et al. Sequence and magnitude of ventricular volume changes in painful and painless myocardial ischemia. Circulation 1988; 78: 310-319.
42. Deanfield J.E., Ribeiro P., Oakley K., Krikler S. et al. Analysis of ST-segment changes in normal subjects: implications for ambulatory monitoring in angina pectoris. Am J Cardiol 1984; 54:1321-1325.
43. Deedwania P.C., Carbajal E.V. Silent ischemia during daily life is an independent predictor of mortality in stable angina. Circulation 1990; 81: 748-756.
44. Dellborg M., Malmberg K., Ryden L., Sveinsson A. et al. Dynamic on-line vectorcardiography improves and simplifies in hospital ischemia monitoring of patients with unstable angina. J. Am. Coll. Cardiol. 1995; 26: 1501-1507.
45. Duarte I., dos Santos I., Lorenzetti B. Analgesia by direct antagonism of nociceptor sensitisation involves the arginine-nitric oxide-cGMP pathway. Eur. J. Pharmacol. 1992; 217: 225-227.
46. Egstrup K., Andersen P. Transient myocardial ischemia taking nifedipine therapy in stable angina pectoris and its relations to

- coronary collateral flow and comparison with metoprolol. *Am. J. Cardiol.* 1993; 71: 177-183.
47. Falcone C., Sconocchia R., Guasti L., Codega S. et al. Dental pain threshold and angina pectoris in patients with coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 12: 348-52.
48. Falcone C., Specchi G., Rondanelli R. et al. Correlation between beta-endorphin plasma levels and anginal symptoms in patients coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 11: 719-23.
49. Fearon W.F., Lakshmi J., Atwood E., Froelicher V. Should only the squeaky wheel get the grease? The prognostic significance of silent ischemia detected by exercise treadmill testing. *Am. Heart J. Nov.* 1998; Vol 136, Number 5: 759-61.
50. Fleg J.L., Gersterblith C., Zonnerman A.B. et al. Prevalence and prognostic significance of exercise-induced silent myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy and ECG in asymptomatic volunteers. *Circulation* 1990; 81: 428-36.
51. Gabbay F.H., Krantz D.S., Kop W.J. et al. Triggers of myocardial ischemia during daily life in patients with coronary artery disease: physical and mental activities, anger and smoking. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27 (3): 585-592.
52. Gettes L. Painless myocardial ischemia. *Chest* 1974; 66: 612-13.
53. Gill J.B., Cairns J.A., Roberts R. et al. Prognostic importance of MI detected by ambulatory monitoring early after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996; 334: 65-70.
54. Gottlieb S.O., Weisfeldt M.L., Quyang P., Mellits E.D. et al. Silent ischemia as a marker for early unfavorable outcomes in patients with unstable angina. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 1214-1219.
55. Gullette E., Blumenthal J.A., Babyak M. Effects of stress on myocardial ischemia during daily life. *JAMA* 1997, 277 (20): 1521-26.
56. He et al. Severity of coronary artery calcification by electron beam tomography predicts silent myocardial ischemia. *Circulation* 2000 Jan 25; 101: 244-251.
57. Hering D., Schulteiss H-P., Horstkotte D. Significance of silent myocardial ischemia for the identification and optimal therapy of patients with latent coronary artery disease. Does percutaneous transluminal coronary angioplasty improve prognosis? *Herz* 1999; 1: 72-84.
58. Heusch G., Schulz R. The relation of contractile function to myocardial perfusion. Perfusion-contraction match and mismatch. *Herz*, 1999; 24: 509-514.
59. Hikita H., Etsuda H., Takase B., Satomura K. et al. Extent of ischemic stimulus and plasma  $\beta$ -endorphin levels in silent myocardial ischemia. *Am. Heart J.* 1998; 135: 813-8.
60. Homvang L., Andersen K., Dellborg M., Clemmensen P. et al. Relative contributions of a single-admission 12-lead electrocardiogram and early 24-hour continuous electrocardiographic monitoring for early risk stratification in patients with unstable coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 667-674.
61. Kang X., Berman D.S., Lewin H., Miranda R. et al. Comparative ability of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography to detect coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. *Am. Heart J.* 1999; 137: 949-57.
62. Kathirezan S., Jordan M.J., Gimelli G., Lopez-Cuellan J. et al. Frequency of silent myocardial ischemia following coronary stenting. *Am. J. Cardiol.* Vol 84, Oct 15, 1999; 930-932.
63. Katzel L.I., Sorkin J.D., Colman E., Goldberg A.P. et al. Risk factors for exercise-induced silent myocardial ischemia in healthy volunteers. *Am. J. Cardiol.* 1994; 74: 869-874.
64. Klein J., Chao S.Y., Berman D.S., Rozanski A. Is "silent" myocardial ischemia really as severe as symptomatic ischemia? The analytical effect of patient selection biases. *Circulation* 1994; 89: 1958-1966.
65. Kloner R.A., Yellon D. Does ischemic preconditioning occurs in patients? *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24, 1133-42.
66. Klooteijk P., Meij S., Melkert R., Lenderink T. et al. Reduction of recurrent ischemia with abciximab during continuous ECG-ischemia monitoring in patients with unstable angina refractory to standart treatment (CAPTURE). *Circulation* 1998; 98: 1358-64.
67. Kohya T., Tomita F., Iton K et al. Silent myocardial ischemia during Holter monitoring in ischemic heart disease. *Jpn. Circul. J.* 1989; 53: 1399-1406.
68. Langer A., Freeman M.R., Josse R.G., Steiner G. et al. Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 1991; 67: 1073-1078.
69. Langer A., Minkowitz A., Dorian P. et al. Pathophysiology and prognostic significance of Holter-detected ST-segment depression after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 20: 1313-1317.
70. Lanza G.A. Silent ischemia detection by long-term ECG recording. *J. Intern. Soc. Bioelectromagn.* 2000, vol 2, N1
71. Lee D., Kimura S., DeQuattro V. *Lancet* 1989; 1: 403-406.
72. Lerner D.J., Kannel W.B. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am. Heart J.* 1986; 111 (2): 383-390.
73. Levenson J., Mishra A., Hamer R., Hastillo A. Denial and medical outcome in unstable angina. *Psychosom. Med.* 1989; 51: 27-35.
74. Ma S., Long J. Central noradrenergic activity is responsible for nitroglycerin-induced cardiovascular effects in the nucleus tracus solitarii. *Brain Res.* 1991; 559: 297-303.
75. Maciewicz R., Martin J. Pain: pathophysiology and management. Harrison's principles of internal medicine. 12<sup>th</sup> ed. New-York: McGraw Hill 1991; 93-98.
76. Maseri A., Crea F., Kaski J., Davies G. Mechanisms and significance of cardiac ischemic pain. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 1992; 35: 1-18.
77. May O., Arildsen H., Damsgaard E.M., Mickley H. Prevalence and prediction of silent ischemia in diabetes mellitus: a population-based study. *Cardiovasc. Res.* 1997; 34: 241-247.
78. Mazzone A., Mazzucchelli I., Vezzoli M., Ottini E. et al. Increased expression of peripheral benzodiazepine receptors on leukocytes in silent myocardial ischemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000 Sep; 36 (3): 746-50.
79. Murray G.J.L., Lopez A.D. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1269-1276.
80. Myrtek M., Fichtler A., Konig K et al. Differences between patients with symptomatic and asymptomatic myocardial infarction the relevance of psychological factors. *Eur. Heart J.* 1994; 15: 311-317.
81. Naka M., Hiramutsu K., Aizawa T., Momose A. et al. Silent myocardial ischemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus as judged by treadmill exercise testing and coronary angiography. *Am. Heart J.* 1992; 123: 46-53.
82. Narula A.S., Jha V., Bali H.K., Sakhuja V. et al. Cardiac arrhythmias and silent myocardial ischemia during hemodialysis. *Ren. Fail* 2000 May; 22 (3): 355-68.
83. Ness T., Gebhart G. Visceral pain: a review of experimental studies. *Pain* 1990; 41: 167-234.
84. Nesto R., Phillips R., Kett K. et al. Angina and exertional myocardial ischemia in diabetic and nondiabetic patients: assessment by thallium scintigraphy. *Ann. Intern. Med.* 1988; 108: 170-175.
85. Parmley W.W. Prevalence and clinical significance of silent

- myocardial ischaemia. *Circulation* 1989; 80:68-73.
86. Patel D.J., Knight C.J., Holdright D.R., Mulcahy D. et al. Long-term prognosis in unstable angina: the importance of early risk stratification using continuous ST segment monitoring. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 240-249.
  87. Patel D.J., Knight C.J., Holdright D.R., Mulcahy D. et al. Pathophysiology of transient myocardial ischemia in acute coronary syndromes. *Circulation* 1997; 95: 1185-92.
  88. Pepine C.J., Cohn P.F., Deedwania P.C. et al. for the ASIST study group. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation* 1994; 90: 762-8.
  89. Picaso E., Lucarini A.R., Lattanzi F., Marini C. ST-segment depression elicited by dipyridamole infusion in asymptomatic hypertensive patients. *Hypertension* 1990; 16: 19-25.
  90. Pozzati A., Bugiardini R., Borghi A., Ottani F. et al. Transient ischaemia refractory to conventional medical treatment in unstable angina: angiographic correlates and prognostic implications. *Eur. Heart J.* 1992; 13:360-365.
  91. Rebuzzi A., Quaranta G., Lanza G.A., Liuzzo G. et al. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C- reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82: 715-719.
  92. Rogers W.J., Bourassa M.G., Andrews T.C. et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ASIP) Study: outcome at 1 year for patients with asymptomatic cardiac ischemia randomised to medical therapy or revascularisation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 26: 594-605.
  93. Romeo F., Rosano G.M.C., Martuscelli E., Valente A. et al. Unstable angina: role of silent ischemia and total ischemic time (silent plus painful ischemia): a 6-year follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 19:1173-1179.
  94. Rosen S.D., Paulesu E., Nihoyannopoulos P., Tousoulis D. et al. Silent ischemia as a central problem: regional brain activation compared in silent and painful myocardial ischemia. *Ann. Intern. Med.* 1996; 124: 939-49.
  95. Rutter M.K., McComb J.M., Brady S., Marshall S.M. Silent myocardial ischemia and microalbuminuria in asymptomatic subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 27-31.
  96. Salcedo E.E., Marwick T.H., Korzick D.H. et al. Left ventricular hypertrophy sensitizes the myocardium to the development of ischemia. *Eur. Heart J.* 1990; 11 (Suppl G): 72-8.
  97. Sasaki A., Arai T., Shigeta H., Ibukiyama C. Detection of silent myocardial ischemia patients by the spatial velocity electrocardiogram. *Am. J. Cardiol.* 1999 Nov; Vol 84, Number 1: 1081-1083.
  98. Schroeder A.P., Brysting B., Sogaard P., Pedersen O.L. Silent myocardial ischaemia in untreated essential hypertensives. *Blood Press* 1995; 4(2): 97-104.
  99. Sigurdsson E., Thorgeirsson G., Sigvaldason H., Sigfusson N. Prevalence of coronary heart disease in Icelandic men 1968-1986. The Reykjavik Study. *Eur. Heart J.* 1993; 14: 584-91.
  100. Sigurdsson E., Thorgeirsson G., Sigvaldason H., Sigfusson N. Unrecognized myocardial infarction: epidemiology, clinical characteristics, and the prognostic role of angina pectoris. *Ann. Intern. Med.* 15 Jan 1995; 122: 103-106.
  101. Silent myocardial ischemia. Edited by Shlomo Stern, 1998, 208pp.
  102. Singh N., Langer A. Current status of silent myocardial ischemia. *Can. J. Cardiol.* 1995; 11 (4): 286-289.
  103. Subramanian V., Bowles M., Khurmi N. et al. Randomised double-blind comparison of verapamil and nifedipine in chronic stable angina. *Am. J. Cardiol.* 1982; 50: 696-703.
  104. Unzueta-Montoya A., de la Pena E.J., Rubio A.T.G., Unzueta A. et al. Risk factors related to the occurrence of silent myocardial ischemia in mexicans. *Clin. Cardiol.* 2000; 23: 248-252.
  105. Wexler L., Brundage B., Crouse J., Detrano R. et al. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. *Circulation* 1996 Sep; Vol 94, 5:1175-1192.
  106. Williams K.A., Taillon L.A., Carter J.E. Asymptomatic and electrically silent myocardial ischemia during upright leg cycle ergometry and treadmill exercise (clandestine myocardial ischemia). *Am. J. Cardiol.* 1993; 72: 114-1120.
  107. Willich S., Pohjola-Sintonen S., Bhatia S. et al. Suppression of silent ischemia by metoprolol without alteration of morning increase of platelet aggregability in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 1989; 73: 557-565.
  108. Willis W. Nociceptive pathways: anatomy and physiology of nociceptive ascending pathways. *Nociception and pain.* London: Roy Soc. 1985; 292-298.
  109. Yano K., MacLean C.J. The incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction in the Honolulu, Hawaii, Heart Program. *Arch. Intern. Med.* 1989; 149:1528-32.

Поступила 19/04-2001

\* \* \*

## НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПОЖИЛЫХ

Гуревич М.А.

Кафедра терапии ФУВ, кардиопульмонологическое отделение МОНИКИ

Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) является одной из самых актуальных в клинической кардиологии. В экономически развитых странах ХСН составляет 2,1 %, при этом более 90 % женщин и около 75 % мужчин с ХСН – это пациенты старше 70 лет.

В России к пожилым относятся лица в возрасте от 60 до 75 лет, в возрасте от 75 до 90 лет – лица в старческом возрасте и свыше 90 лет – долгожители. В США и европейских странах к пожилым относятся лица в возрасте 75 – 90 лет (“молодые пожилые”), в возрасте свыше 90 лет – “старые пожилые”, долгожители.

Увеличение частоты ХСН с возрастом обусловлено рядом существенных факторов – несомненным ростом в современном мире ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ) – этих основных “поставщиков” ХСН, особенно при их нередком сочетании; определенными успехами в лечении острых и хронических форм ИБС, АГ, что способствовало хронизации этих заболеваний, увеличению продолжительности жизни подобных пациентов с развитием декомпенсации кровообращения. Кроме того, увеличение частоты ХСН с возрастом обусловлено формированием “старческого сердца” с накоплением амилоида и липофуцина в кардиомиоцитах, склерозом и атрофией миокарда, нарастанием процессов атеросклероза не только магистральных артерий, но и артериосклероза, гиалиноза мелких и мельчайших артерий, артериол.

Изменения в сердечно-сосудистой системе в процессе старения заключаются в уменьшении способности миокарда к диастолическому расслаблению при физической нагрузке и в покое (диастолическая дисфункция миокарда) при нередко сохраненной систолической функции, росте общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), снижении функции рецепторного аппарата, уменьшении частоты сердечных сокращений (ЧСС), увеличении уровня норадреналина плазмы крови, уровня креатинина сыворотки крови (скрытая почечная недостаточность).

При анализе развития ХСН у пожилых следует учитывать наличие препятствия к изгнанию крови вследствие АГ и особенно ее изолированной систолической формы (ИСАГ), увеличение ОПСС, возможность атеросклеротического аортального стеноза и митральной недостаточности, легочной гипертензии.

В гемодинамическом плане ХСН у пожилых характеризуется увеличением конечного диастолического объема и давления (КДО и КДД) с последующим присоединением систолической дисфункции с ростом КСО и КСД.

Поражение миокарда у пожилых отмечается при всех

формах ИБС, которые возникают на фоне уже имеющихся органических и функциональных изменений сердца и сосудов возрастного плана. Причинами обострений ХСН у пожилых могут быть преходящая болевая и безболевая ишемия миокарда, атипичный инфаркт миокарда, нарушения сердечного ритма (пароксизмальная и тахикардическая формы мерцания предсердий, желудочковые аритмии высоких градаций по Лауну, синдром слабости синусового узла – СССУ и др.).

Имеют значение также многочисленные негативные экстракардиальные воздействия – тромбоз легочной артерии, острые инфекции, почечная недостаточность, дыхательная недостаточность, некорректируемая АГ и др.

Необходимо также учитывать несоблюдение больными режима и схемы лечения, злоупотребление алкоголем, физические и эмоциональные перегрузки, бесконтрольный прием препаратов (антиаритмики, β-адреноблокаторы – БАБ, антагонисты кальция – АК, кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные средства – НПВС, диуретики, вазодилататоры, гипотензивные средства и др.).

Сложность диагностики и лечения ХСН у пожилых обусловлена наличием полиорганной недостаточности, более частыми осложнениями, включая нарушения сердечного ритма, полиморбидностью, в том числе сочетанием с сахарным диабетом II типа, дисциркуляторной энцефалопатией, бронхообструктивными заболеваниями.

Хотя среди ведущих этиологических факторов ХСН у пожилых отчетливо преобладают ИБС, АГ и их сочетание, и в данной возрастной группе следует учитывать возможность более редких форм заболеваний – кардиомиопатий, системных заболеваний соединительной ткани, врожденных пороков сердца и др.

При ХСН у пожилых нередко нет манифестных симптомов СН. Ее проявлениями могут быть ощущение нехватки воздуха, одышка при физической нагрузке и без нее, покашливание, тахикардия, нарушения ритма сердца. Нередки расстройства церебрального кровообращения – повышенная (“беспричинная”) утомляемость, снижение физической и умственной работоспособности, головокружения, шум в ушах, нарушение сна, возбуждение, сменяющееся длительной депрессией.

Периферические отеки у лиц пожилого возраста – не обязательно следствие ХСН. Они могут быть связаны с повышенной гидрофильностью тканей, снижением коллоидно-осмотического давления крови, замедлением кровотока, уменьшением фильтрационной способности почек, варикозным расширением вен, адинамией, хроническими

болезнями почек, печени и др.

Следует особо отметить так называемую хроническую левожелудочковую недостаточность с явлениями начинающегося отека легких. Эти состояния рецидивирующей кардиальной астмы могут самостоятельно прекращаться, а иногда требуют ургентной помощи.

ХИБС у пожилых СН может не сопровождаться болевым симптомом в сердце, эпизоды ишемии могут проявляться не болью, а одышкой, нарастанием аритмий, возможно доминирование неврологической симптоматики, обострения сопутствующих заболеваний.

Представленные особенности ХСН у пожилых вызывают несомненные диагностические затруднения, требуют индивидуального лечения и двигательной реабилитации.

Три “золотых” правила назначения лекарств больным пожилого возраста сформулировал J. B. Schwartz (1998):

- 1) начинать лечение с небольших доз (1/2 обычной дозы);
- 2) медленно повышать дозировку;
- 3) следить за возможным появлением побочного действия.

В настоящее время существует ряд основополагающих позиций по лечению ХСН вне зависимости от возраста пациентов. К ним относятся:

- ✓ раннее начало рационального и эффективного лечения ХСН;
- ✓ на первый план, на основании принципов “медицины, основанной на доказательствах”, в лечении ХСН вышли иАПФ и β-адреноблокаторы (БАБ);
- ✓ сохранили свои позиции диуретики и сердечные гликозиды, последние особенно при мерцательной аритмии;
- ✓ при тяжелой ХСН показана целесообразность применения невысоких доз антагонистов альдостерона совместно с иАПФ;
- ✓ целесообразность использования антагонистов рецепторов А II (АРА) при ХСН требует дальнейшего уточнения;
- ✓ антагонисты кальция (АК), в том числе длительно действующие дигидропиридины, доказали свою неэффективность в лечении собственно ХСН (исследование PRAJSE II подтвердило, что амлодипин не является средством лечения ХСН).

Лечение ХСН у пожилых требует целого ряда дополнительных условий, учета немалых диагностических трудностей и побочных эффектов медикаментозной терапии.

Следует учитывать, что имеются препараты, не рекомендуемые к назначению при ХСН у пожилых. К ним относятся: НПВС, кортикостероиды, антиаритмические препараты I класса (хинидин, дизопирамид, этацинзин, этмозин и др.), АК (дигидропиридины первого поколения – нифедипин, верапамил).

Изменение фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов у пожилых должно учитывать индивидуализацию дозы медикамента и его возможную смену. Нередко возникает необходимость лечения основного и сопутствующего заболевания с учетом частой полиморбидности. Требуется коррекция доз лекарственных средств (чаще в сторону уменьшения!) с учетом возраст-

ного снижения функций различных органов и систем. Необходимо иметь в виду частое развитие побочных реакций при медикаментозном лечении. Наконец, именно у пожилых пациентов с ХСН следует учитывать уменьшение приверженности к лечению, нередко за счет снижения памяти и/или интеллекта.

В таблице приведены основные препараты, применяемые для лечения ХСН у пожилых.

При назначении иАПФ у пожилых с ХСН следует учитывать ряд принципов: это, прежде всего, верифицирован-

**Таблица**

**Основные препараты, применяемые для лечения ХСН у пожилых**

Группа препаратов	Международное название препарата	Доза (количество приемов в сутки)
ИАПФ	Каптоприл	6,25-50 мг 3 раза
	Эналаприл	10-20 мг 1 раз
	Цилазаприл	0,5-5 мг 1 раз
	Периндоприл	2-4 мг 1 раз
	Квинаприл	5-40 мг 1-2 раза
	Рамиприл	2,5-5 мг 1 раз
	Фозиноприл	5-20 мг 1-2 раза
	Трандолаприл	0,5-1,5 мг 1 раз
Диуретики	Хлорталидон	25-100 мг/сут
	Фуросемид	25-100 мг/сут
	Этакриновая кислота	50-100 мг/сут
Антагонисты альдостерона	Спиронолактон	25-100 мг/сут
Сердечные гликозиды	Дигоксин	0,125-0,250 мг/сут
β-блокаторы	Метопролол	6,25-100 мг/сут
	Бисопролол	1,25-10 мг/сут
	Карведилол	6,25-50 мг/сут
Блокаторы кальциевых каналов	Верапамил SR	40-120 мг 2 раза
	Дилтиазем	30-90 мг 3 раза
	Амлодипин	2,5-5 мг 1 раз
Периферические вазодилататоры	Нитроглицерин (таблетки)	6,5-19,5 мг 3 раза
	Нитроглицерин (мазь)	1-5 см 4 раза
	Нитроглицерин (пластырь)	5-30 мг 1-2 раза
	Изосорбида динитрат	10-60 мг 4-6 раз
	Моночинкве, оликард ретард	40-50 мг 1 раз
	Нитропруссид натрия	0,5-10 мкг/кг/мин
	Гидралазин	25-75 мг 3-4 раза

ная СН, отсутствие противопоказаний к использованию иАПФ; особую осторожность необходимо соблюдать при ХСН IV ФК по NAYA, повышении уровня креатинина свыше 200 ммоль/л, симптомах генерализованного атеросклероза. Лечение следует начинать с минимальных доз – каптоприл 6,25 мг 3 раза в сутки, эналаприл – 2,5 мг 2 раза, квинаприл – 2,5 мг 2 раза, периндоприл – 2 мг 1 раз. Дозы удваиваются каждые 3-7 дней. При необходимости скорость титрования может быть увеличена или уменьшена.

При назначении иАПФ необходимо учитывать: эффективность препарата, простоту подбора адекватной дозы; отсутствие эффекта первой дозы в плане обвальной гипотензии; побочные действия и переносимость; доступность; приверженность к препарату; цену.

Ингибиторы АПФ широко используются в терапии ХСН у больных пожилого возраста. Они потеснили в гериатрической практике сердечные гликозиды и периферические вазодилататоры. К числу возможных побочных эффектов иАПФ относятся кожная сыпь, сухой кашель, потеря вкусовых ощущений, гломерулопатия (протеинурия), чрезмерная артериальная гипотензия. При назначении иАПФ пожилым требуются исключение предшествующей почечной патологии (диффузный гломерулонефрит, пиелонефрит) в стадии хронической почечной недостаточности, тщательное титрование дозы препарата для предотвращения неуправляемой артериальной гипотензии. Именно у пожилых с ХСН целесообразно использование иАПФ с отчетливым длительным, пролонгированным действием, не вызывающих гипотензию первой дозы. К таковым относятся периндоприл – доза 2-4 мг/сут, квинаприл – 2,5-5 мг/сут.

Назначение иАПФ целесообразно при всех классах ХСН, при левожелудочковой дисфункции, не сопровождающейся еще симптомами ХСН. Это актуально для больных инфарктом миокарда со скрытой СН; они могут использоваться при сохраненной систолической функции ЛЖ, препятствуя развитию явной СН и продлевая период до возникновения декомпенсации. Выявлено позитивное воздействие иАПФ на расстройства сердечного ритма, атерогенез, функцию почек и др.

При использовании мочегонных препаратов необходимо учитывать ряд особенностей старческого организма: проявление клеточной дегидратации; перераспределение электролитов между клеткой и окружающей средой с тенденцией к гипокалиемии; своеобразие возрастной нейроэндокринной регуляции; возрастные особенности обмена воды и электролитов.

Чрезмерная диуретическая терапия у больных пожилого возраста может способствовать гипокалиемии и снижению сердечного выброса, уменьшению почечного кровотока и фильтрации с наступлением азотемии. Особенно неблагоприятны в этом плане тиазидовые диуретики.

При развитии почечной недостаточности на фоне использования калийсберегающих средств возникает гиперкалиемия, проявляющаяся ригидностью и парестезией в конечностях с мышечной слабостью, диспептическими расстройствами (боли в брюшной полости, металлический привкус во рту, тошнота, рвота и др.). На ЭКГ при этом могут регистрироваться замедление внутриже-

лудочковой проводимости, повышение амплитуды зубца Т. Средством коррекции гиперкалиемии является повторное внутривенное введение растворов гидрокарбоната натрия, глюконата кальция.

Сокращение объема внутриклеточной жидкости, обусловленное приемом диуретиков, может приводить к гипергликемии, повышению вязкости крови, нарушению микроциркуляции. При этом возрастает угроза тромбозомических осложнений. Диуретики (особенно тиазидовые) способствуют задержке мочевой кислоты, гиперурикемии, приводят к тяжелым артралгиям.

Сердечные гликозиды (дигоксин) в гериатрической практике назначаются при ХСН только по строгим показаниям. Это стойкая синусовая тахикардия более 130-140 ударов в минуту, тахиаритмическая форма мерцательной аритмии, трепетание предсердий или пароксизмы наджелудочковой тахикардии. Целесообразность назначения дигоксина больным с ХСН с синусовым ритмом без выраженной тахикардии сомнительна из-за отсутствия в подобной ситуации существенного улучшения гемодинамики.

В ходе терапии у лиц пожилого возраста нередко (до 40 %) появляются симптомы гликозидной интоксикации: нарушения функции сердца, желудочно-кишечного тракта и нервной системы. Следует отметить довольно частые неврологические симптомы у пожилых, повышенную утомляемость, бессонницу, головокружение, спутанность сознания, “дигиталисный делирий”, синкопальные состояния и окрашенность окружающего в желтый или зеленый цвет.

БАБ можно использовать в лечении ХСН у пожилых. Учитывается, прежде всего, антитахикардальное действие препарата, его влияние на подавление нейрогуморальных факторов СН. Побочные эффекты БАБ связаны, прежде всего, с их способностью вызывать синусовую брадикардию, замедление синоаурикулярной, атриовентрикулярной и, в меньшей степени, внутрижелудочковой проводимости, определенное снижение насосной функции сердца, артериальную гипотензию, бронхоспазм. Эти эффекты следует учитывать в геронтологической практике.

Начальная разовая доза пропранолола не должна превышать 10 мг, затем – 20 мг, а суточная – 80 мг. Препаратами выбора являются кардиоселективные БАБ – метопролол, бисопролол, карведилол и др. Разовая доза метопролола не должна превышать 12,5-25 мг, суточная – 75-100 мг. Противопоказаниями к назначению БАБ являются резкая брадикардия и гипотензия, синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярные блокады, бронхиальная астма и астматический бронхит в стадии обострения, тяжелый сахарный диабет.

Использование АК у пожилых, по-видимому, особенно показано при сочетании ХСН с АГ, в том числе с изолированной систолической артериальной гипертензией (ИСАГ). Несомненные преимущества имеют медленно действующие, пролонгированные АК – амлодипин, фелодипин, алтиазем, дилтиазем и др.

Побочные эффекты при использовании АК у пожилых проявляются головной болью, отеками нижних конечностей, связанными с состоянием периферических сосудов,

замедлением синоатриальной и атриовентрикулярной проводимости, синусовой тахикардии. АК противопоказаны при выраженной артериальной гипотензии, больным с синоатриальными и атриовентрикулярными блокадами, выраженной ХСН III-IV ФК.

Однако следует учитывать, что собственно на сокращение ХСН АК не влияют. Прямые вазодилататоры (нитроглицерин и его дериванты, изосорбида динитрат, моноснитраты и др.) достаточно широко используются в лечении острой (отек легких, кардиогенный шок и др.) СН, а также при болевых формах и других безболевых вариантах хронической ИБС у пожилых, сочетающихся с ХСН. Применение обозначенных препаратов позволяет добиться антиангинального эффекта за счет уменьшения ишемии миокарда.

В последнее время появились материалы о кардиопротективном эффекте моноснитратов (оликард, моносинкве и др.) при ХСН. При их назначении с другими кардиотропными препаратами (иАПФ, сердечные гликозиды и др.) было выявлено значимое улучшение основных гемодинамических параметров при лечении застойной СН у пожилых.

Специального лечения требуют жизнеопасные аритмии у пожилых с ХСН. К ним относятся пароксизмальные тахикардии, полная А-V блокада, дисфункция синусового узла с асистолией более 3-5 сек., частые пароксизмы фибрилляции предсердий, желудочковые экстрасистолии

высоких градаций по Лауну и др.

Следует подчеркнуть, что обозначенные аритмии могут являться самостоятельным патогенетическим фактором развития и обострения ХСН у пожилых. При неэффективности медикаментозного лечения жизнеопасных аритмий возможно хирургическое лечение – деструкция (абляция) пучка Гиса, временная и постоянная электростимуляция сердца, имплантация кардиовертеров – дефибрилляторов.

Нам представляется перспективным и патогенетически обоснованным использование цитопротективного препарата триметазида (предуктала) при ХИБС у пожилых с ХСН. Фармакологическая коррекция энергетического метаболизма открывает новые перспективы в лечении СН у пожилых. Противоишемический, антиангинальный и метаболический эффекты триметазида подтверждены в рандомизированных контролируемых исследованиях. Препарат может использоваться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими известными кардиотропными средствами, при этом наблюдается аддитивный эффект, что особенно важно при лечении ИБС и СН у пожилых.

Лечение ХСН у пожилых имеет определенные особенности, обусловленные возрастными изменениями сердечно-сосудистой системы, своеобразием медикаментозного воздействия.

*Поступила 22/11-2001*

\* \* \*

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

### МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В СВЕТЕ ЭВОЛЮЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ

Либерман И. С.

Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН, отдел биохимии, Санкт-Петербург

В последнем веке 2-го тысячелетия наиболее массовыми видами патологии стали атеросклероз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, ожирение. Самой частой причиной инвалидизации и смертности людей зрелого творческого возраста являются в настоящее время осложнения атеросклероза и гипертонической болезни (ИБС, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, а также нередко атеросклероз сосудов нижних конечностей), в том числе у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом. При этом прослеживается тенденция к поражению этими заболеваниями все более молодых людей.

XX век, не говоря о социальных потрясениях, стал веком бурного технического прогресса и цивилизации, все отрицательные воздействия которых на человека хорошо известны. Перечисленные заболевания вошли в группу так называемых «болезней цивилизации». Существенно, что все вышеуказанные виды патологии обнаруживают взаимосвязанность и часто развиваются у одного и того же больного.

Рядом авторов - и нами в том числе - неоднократно высказывалось мнение об общности патогенетических механизмов атеросклероза и сахарного диабета 2-го типа [3, 7, 10].

М.Р. Stern [41] в 1995 году опубликовал гипотезу, в которой предполагается существование «общего корня», из которого произрастает и атеросклероз, и сахарный диабет 2-го типа.

Ю.В. Зимин [12] считает, что артериальная гипертензия и инсулиннезависимый сахарный диабет имеют общие патофизиологические основы.

К настоящему времени опубликовано большое количество работ, в которых атеросклероз, инсулиннезависимый сахарный диабет, а также ожирение и артериальная гипертензия рассматриваются как клинические проявления «метаболического синдрома», имеющего в своей основе гиперинсулинемию и инсулинорезистентность [1, 22, 39].

G. M. Baillie e. a. [25], J. H. Karam [33] и др. придерживаются точки зрения о единой этиологии всей группы заболеваний, связанных с метаболическим синдромом или, как его часто называют, с «синдромом X».

Атеросклероз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа и ожирение признаны мультифакториально обусловленными, т.е. связанными как с наследственным (генетическим) предрасположением, так и с воздействиями среды.

В семьях больных атеросклерозом, гипертонической болезнью, инсулиннезависимым сахарным диабетом, ожирением наблюдается накопление аналогичных заболеваний, наряду с повышенной частотой атерогенных нарушений

липидного обмена и снижения толерантности к глюкозе при проведении пробы на толерантность к глюкозе. Это дает основания считать наследственное предрасположение важным фактором, способствующим возникновению рассматриваемых видов патологии.

Однако массовое распространение этих заболеваний именно в XX веке, в условиях цивилизации, свидетельствует о большой роли внешней среды в их развитии. Можно полагать, что определенные условия среды могут, как способствовать, так и препятствовать проявлению неблагоприятной наследственности.

При полигенном в целом наследственном предрасположении к заболеванию ведущую роль, тем не менее, может играть какой-то основной ген или группа генов, различно между собой взаимодействующих.

Известно, что на ранних этапах развития человека его питание было нерегулярным. В этих условиях возможность депонирования избыточного количества жиров и углеводов в случае их поступления с пищей была важным приспособительным механизмом, позволяющим переживать периоды скудного питания и голодания. При этом большую роль должна была играть способность усвоения углеводов и жиров, а также наличие развитой жировой ткани для депонирования энергетических запасов.

Указывается [32], что отложение временных энергетических запасов в виде триглицеридов является важнейшей ролью жировой ткани.

Существенно также, что на первых этапах развития человеческого сообщества быт человека характеризовался достаточно четким распределением ролей мужчины и женщины. Мужчина шел на охоту, женщина хранила домашний очаг, производила на свет и выкармливала детей. Естественно, при этом мужчине требовались более сильные мышцы, что должно было обусловить преимущественное развитие мышечной ткани. Женщина для кормления потомства должна была в большей степени быть приспособлена откладывать энергетические запасы, т.е. иметь развитую жировую ткань, что служило защитой новорожденных от голода при отсутствии или скудости питания.

В более поздние периоды добывание пищи осуществлялось уже не столько охотой, сколько развитием земледелия и скотоводства, также требовавших больших физических затрат. При этом изобилия пищи у большинства людей не было. Поддерживался определенный баланс между калорийностью пищи и энергозатратами.

За очень короткий в масштабах эволюции период времени человечество в значительной своей части перешло к

обильному питанию без естественных ранее периодов голодания и значительных расходов мышечной энергии, связанных с добыванием пищи и суровыми условиями жизни.

Можно полагать, что современный человек, и в первую очередь мужчина, имеющий, обычно, менее развитую, по сравнению с женщиной, жировую ткань, расплачивается ИБС и инфарктом миокарда за сытость в сочетании с не востребуемостью своей мышечной энергии.

Но это факты, лежащие на поверхности. А какие процессы могут быть в основе физиологических, биохимических изменений, приведших к эпидемии «болезней цивилизации» в XX веке?

Широкое распространение в популяции какого-либо генотипа имеет место в том случае, когда этот генотип дает его обладателю селективные преимущества перед индивидуумами, не обладающими таким генотипом, например, способность выживать в экстремальных условиях, в частности в условиях голода. Как уже сказано, такой способностью мог обладать человек, усваивающий избыточные количества пищи в случае их поступления и имеющий возможность откладывать впрок запасы в виде жировых отложений. Для этого было необходимо своевременное выделение адекватно большого количества инсулина, обеспечивающего усвоение углеводов и жиров. Индивидуумы, обладающие такой способностью, могли иметь селективные преимущества, способствующие распространению в популяции генов, определяющих соответствующие особенности.

В результате происшедших изменений в балансе между энергетическими затратами и калорийностью пищи к инсулярному аппарату при привычно избыточном питании постоянно предъявляются повышенные требования. Инсулин вырабатывается в большом количестве и, таким образом, имеет место хроническая гиперпродукция инсулина в ответ на регулярное избыточное потребление пищевых продуктов.

Мы полагаем, что именно **хроническая гиперинсулинемия и другие сопряженные с ней гормональные изменения являются ключевым звеном так называемых атерогенных метаболических сдвигов в основной массе случаев.**

Сходные соображения лежат в основе теории J.V. Neel [36], в соответствии с которой особые гены (гены бережливости - thrifty gene), позволяющие человеку эффективно использовать ограниченные пищевые ресурсы, в условиях изобилия пищи приводят к развитию сахарного диабета. Эта теория нашла своё подтверждение в работах W.Knowler e. a. [34] и P.Zimmet e. a. [49], продемонстрировавших резкое возрастание частоты сахарного диабета 2-го типа среди коренного населения Северной Америки и Тихоокеанских островов в условиях урбанизации и пищевого изобилия.

В 1962 г. J.V. Neel связывал действие гипотетических «генов бережливости» с развитием сахарного диабета, имея в виду, прежде всего, возможную роль гомозиготности по мутантному гену (мутантным генам) в детерминации сахарного диабета у детей и вероятность мягкого

проявления гетерозиготности по тем же генам у взрослых. Т. е., в соответствии с точкой зрения Neel, «Thrifty Genotype» имеет отношение главным образом к моногенно обусловленным формам сахарного диабета.

Исследования, проведенные в последующие годы, позволяют с аналогичных позиций рассмотреть генетическую обусловленность мультифакториально обусловленных заболеваний: атеросклероза, сахарного диабета 2-го типа (вероятно, большая часть случаев) и других составляющих метаболического синдрома.

Предположение о важной роли инсулина в атерогенезе высказывалось неоднократно [10, 21, 23, 48]. Сейчас наличие гиперинсулинемии при атеросклерозе, сахарном диабете 2-го типа, ожирении и артериальной гипертензии доказано клиническими и экспериментальными исследованиями [40, 44, 45]. Гиперинсулинемия в результате популяционных исследований признана важнейшим фактором риска этих заболеваний [29, 30, 40]. Экспериментальные исследования на животных демонстрируют связь гиперинсулинемии и атерогенеза [27]. У родственников больных ИБС выявляется склонность к гиперинсулинемии как по уровню базального иммунореактивного инсулина, так и по его содержанию в ходе пробы на толерантность к глюкозе, в том числе нередко у молодых практически здоровых лиц [15].

**В результате несбалансированного с энерготратами потребления пищи и в условиях гиперинсулинемии функционально приспособленная для депонирования жировая ткань оказывается перегруженной липидами.** Образно говоря, склады переполнены. Эта перегруженность, вероятно, может иметь место и у лиц без заметных признаков ожирения, т.к. способности к депонированию, в соответствии с данными ряда авторов, индивидуальны и генетически детерминированы [2, 17, 28, 32, 43].

Весьма возможно, что индивидуальные возможности депонирования лимитированы количеством, максимально достижимым размером и функциональными особенностями различных типов жировых клеток. Об этом, в частности, свидетельствует существование гипертрофического (характеризующегося увеличением размера жировых клеток и умеренным нарастанием общей массы тела) и гиперпластического (при увеличенном числе жировых клеток и значительном нарастании массы тела) типов ожирения [2, 24]. Именно первый тип ожирения, при котором возможности депонирования ограничены, видимо, в большей степени, сопровождается наиболее выраженными нарушениями углеводного и липидного обмена [28], а также более частым развитием артериальной гипертензии [16].

Для усвоения клетками различных тканей липидов и углеводов, наряду со специфическими рецепторами этих соединений, на поверхности клеток должно быть достаточное количество свободных рецепторов инсулина. **Именно перегруженность клеток липидами и/или углеводами, по-видимому, влечет за собой снижение числа свободных специфических рецепторов, в том числе и рецепторов инсулина, что может являться естественной защитной реакцией клеток.** Т. е., опять же, образно говоря, двери складов закрываются при их

переполнении. Именно со снижением числа рецепторов инсулина, а также с уменьшением их функциональных возможностей связывают развитие общей инсулинорезистентности [1, 22, 39, 44].

Понятно, что **при достаточно продолжительном избыточном питании и при исчерпанных возможностях естественного депонирования неизбежно должна нарастать концентрация в крови липидов и углеводов.** Возможно, именно в связи с такого рода нарушениями во все более раннем возрасте увеличивается частота дислипопропротеидемий и гипергликемии.

Необходимость сохранения гомеостаза и оптимальных для кровоснабжения органов и тканей реологических свойств крови требует удаления из крови избыточных количеств липидов и углеводов. Этот процесс, в свою очередь, определяет включение всех возможных защитных систем организма и, по-видимому, может осуществляться различными путями.

Известно, что некоторые клетки (купферовские клетки печени, макрофаги и др.) поглощают избыточные количества липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП) при их перекисном окислении. Поглощение модифицированных ЛПНП с помощью «скэвенджер-рецепторов» позволяет клетке аккумулировать большие количества ЛПНП, чем при соединении нативных ЛПНП с высоко аффинными рецепторами.

Модифицированные ЛПНП и ЛПОНП приобретают антигенные свойства и инициируют развитие аутоиммунных реакций, которым в настоящее время придается существенное значение в атерогенезе [13, 14]. Но какие бы механизмы не были задействованы, одной из значимых (особенно в клиническом отношении) возможностей удаления из крови избыточных количеств липидов является их отложение в самой сосудистой стенке. Возникновению таких отложений способствует вышеупомянутое образование липоперекисей, характеризующихся повышенной атерогенностью [20].

Стенки сосудов являются инсулиночувствительными [26, 38]. Можно полагать, что **гиперинсулинемия, обеспечивая восстановление гомеостаза, способствует при этом проникновению липидов в стенки артерий, т.е. развитию атероматоза.** Это подтверждают достаточно многочисленные экспериментальные исследования на животных, а также тот факт, что активная инсулинизация, направленная на борьбу с микроциркуляторными нарушениями у больных сахарным диабетом, может, по мнению ряда авторов, парадоксально, а с нашей точки зрения естественно, повышать риск поражения крупных сосудов [27, 37, 42].

**Развитие атероматоза сосудов - это заключительный этап атерогенных нарушений.**

Вероятно, последовательность нарушений такова: *хроническая гиперинсулинемия в ответ на систематически избыточное питание; переполнение липидами (триглицеридами) жировой ткани; снижение числа рецепторов инсулина, как защитная реакция клетки, и - отсюда - инсулинорезистентность; развитие гипер- и дислипидопропротеидемии и гипергликемии; отложение липидов в стенке артерий.*

Появление в стенке артерий аномальных липидных отложений вызывает развитие реакций иммунологической защиты в самой сосудистой стенке - аутоиммунные реакции, т.к. скопления липидов в стенке сосудов являются в данной ситуации чужеродными для организма образованиями. Этим может объясняться формирование пенистых, содержащих липидные вакуоли, клеток из макрофагов, являющихся обязательной составной частью атеромы, а также морфологическое сходство процесса атероматоза с картиной асептического воспаления.

Иными словами, организм, защищая себя, восстанавливая гомеостаз и в крови, и в тканях, создает своего рода «порочный круг», имеющий своим следствием развитие атеросклероза.

Представляют интерес данные последних лет о высоком риске атеросклеротических заболеваний у лиц с недостаточной массой тела. У них отмечается такая же высокая частота ИБС, как и у лиц с ожирением [5].

Оптимальными в отношении и заболеваемости, и смертности от сердечно-сосудистой патологии, по различным статистическим данным, оказались величины индекса Кетле от 21 до 28. Вероятно, именно в этом диапазоне метаболические процессы в наибольшей степени сбалансированы. В целом наихудшие показатели заболеваемости и смертности имели место у людей с индексом Кетле менее 21 и более 28.

Можно думать, что недостаточное развитие жировой ткани лимитирует депонирование энергетических запасов и при несбалансированном питании создает предпосылки для метаболических нарушений может быть даже скорее, чем у лиц с развитой жировой клетчаткой, возможности которой, однако, тоже не безграничны.

Известно, что атеросклероз и его осложнения (ИБС, инфаркт миокарда, инсульт) нередко развиваются у лиц с умеренными нарушениями липидного обмена и даже при «нормальных» уровнях липидных показателей крови. Здесь следует вспомнить, что критерии нормы определяются при популяционных обследованиях сообществ людей, живущих в современную эпоху. Мы не знаем уровней липидов крови первобытного человека. Но есть все основания думать, что распределение в популяции интересующих нас показателей в значительной степени сдвинуто в сторону патологии у современного человека, по сравнению с его пра-родителями.

Намеченная линия обменных нарушений, вероятно, является отнюдь не единственным следствием гиперинсулинемии. Скорее всего, гиперинсулинемия может лежать в основе целого каскада метаболических изменений, провоцирующих разнонаправленные метаболические сдвиги. В частности, это могут быть изменения коагуляционных свойств крови, связанных с гиперинсулинемией прямо или опосредованно. Известно, что атерогенным изменениям липидного обмена сопутствуют сдвиги показателей свертывающей системы крови в сторону гиперкоагулянтности [6, 19], которые (особенно концентрация фибриногена крови) рассматриваются в ряду важнейших факторов риска атеросклеротической патологии [31].

Очевидно, что нарушения гомеостаза, включающие атерогенные сдвиги липидного обмена и развивающиеся параллельно изменения свёртывающих свойств крови в сторону гиперкоагулянтности, неизбежно влияют на реологические свойства крови. Это не может не отражаться на состоянии венозного и капиллярного кровотока.

До последнего времени в центре внимания исследователей, занимающихся проблемой атеросклероза, были изменения, закономерно обнаруживаемые у больных в артериях. Однако инструментальное обследование больных атеросклерозом, а также их родственников, в том числе не имеющих в момент обследования симптомов атеросклеротического поражения артерий, обнаруживает высокую частоту хронической венозной недостаточности и нарушений микроциркуляции [19].

Наряду с данными о высокой частоте атерогенных сдвигов липидного обмена и склонности к гиперкоагулянтности у больных и их родственников, по сравнению с контрольной группой лиц из семей с неотягощенной наследственностью [6, 8], это позволяет думать, что атерогенные нарушения обмена приводят к патологии всей сосудистой системы, отделы которой реагируют на различной степени изменения биохимии крови в соответствии со своими функциональными и морфологическими особенностями. Атеросклеротические поражения артерий являются при этом финальной частью более общей патологии сосудистой системы.

В кардиологической клинике не столь редки случаи ИБС, в том числе инфаркта миокарда, без атеросклеротического поражения магистральных коронарных артерий. Эти случаи связаны, обычно, с микроциркуляторными нарушениями кровообращения в мышце сердца. Показано, что у больных с микроциркуляторной ИБС часто выявляется гиперинсулинемия, как и у больных с атеросклеротическими коронарными поражениями [30].

С нашей точки зрения, гиперинсулинемия может выступать индуктором цепи последовательных метаболических нарушений, находящих свое конечное клиническое выражение в виде различных поражений сердечно-сосудистой системы, из которых важнейшим и наиболее тяжелым является атеросклероз магистральных артерий сердца, мозга, нижних конечностей.

### Литература

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Я.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. - СПб.: Изд-во СПб. ГМУ. 1999.
2. Бейол Е.А., Оленева В.А., Шатерников В.А. Ожирение. М.: Медицина. 1986.
3. Благосклонная Я.В., Алмазов В.А., Красильникова Е.И. Общность патогенетических механизмов ишемической болезни сердца и инсулиннезависимого сахарного диабета, профилактика, лечение. //Кардиология. 1996. №5. С. 35-39.
4. Гогин Е.Е., Сененко А.Н., Тюрин Е.И. Артериальные гипертензии. Л.: Медицина. 1978. С. 18-19; 81-83.
5. Гундаров И.А., Матвеева С.В. Недостаточная масса тела как фактор риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. / Тер. архив. 2000. №1. С. 72-74.
6. Давиденкова Е.Ф., Колосова Н.Н., Либерман И.С. Медико-генетическое консультирование в системе профилактики ишемической болезни сердца и инсультов. Л.: Медицина. 1979.
7. Давиденкова Е.Ф., Либерман И.С. Генетика сахарного диабета. Л.: Медицина. 1988.
8. Давиденкова Е.Ф., Либерман И.С. Строев Ю.И. и др. Показатели липидного обмена и системы перекисного окисления липидов у мужчин с учётом наследственной предрасположенности к атеросклеротической сосудистой патологии. //Кардиология 1991. №8. С. 41-44.
9. Давиденкова Е.Ф., Либерман И.С., Шафран М.Г. Генетические и патогенетические механизмы атеросклероза. //Клиническая медицина. 1990. №10. С.23-31.
10. Дильман В.М. Четыре модели медицины. Л.: Медицина. 1987.

11. Евсиков Е.М., Люсов В.А., Байкова О.А. Шапарова Ж.Б., Кугаенко Н.О. Характер сосудистых поражений и чувствительность к гипотензивной терапии у больных артериальной гипертензией с ожирением и базальной гиперинсулинемией. // Российский кардиологический журнал.- 2001.- № 1.- С. 13-19.
12. Зимин Ю.В. Артериальная гипертензия при сахарном диабете: особенности патогенеза и лечения (обзор). //Тер. архив. 1998. №10. С.15-20.
13. Иммунореактивность и атеросклероз. //Под ред. А.Н.Климова. Л.: Медицина. 1986.
14. Климов А.Н., Денисенко А.Д. О роли иммунных комплексов липопротеид-антитело в атерогенезе. //Успехи совр. биол. 1988. Т.106. Вып.2. №5. С. 279-289.
15. Ковалёв Ю.Р., Дзеранова Н.Я. Проба на толерантность к глюкозе и уровень иммунореактивного инсулина у родственников больных коронарным атеросклерозом. //Тер. архив. 1984. №1. С. 76-81.
16. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь. СПб.: Изд-во АО «Сотис». 1995.
17. Лейтес С.М., Лаптева Н.Н. Очерки по патофизиологии обмена веществ и эндокринной системы. М.: Медицина. 1967. С. 99-137.
18. Либерман И.С. Генетическая и патогенетическая связь сахарного диабета и сосудистой патологии. //Российский кардиологический журнал.- 1997.- № 6.- С. 3-10.
19. Либерман И.С., Иванов С.Н., Виноградова Т.В., Авенирова Е.Л. Сравнительное исследование периферического кровообращения, липидного обмена и гемокоагуляции в семьях больных атеросклерозом и сахарным диабетом. //Тер. архив. 1998. №10. С. 10-15.
20. Липовецкий Б.М. Клиническая липидология. СПб.: Наука. 2000.
21. Липовецкий Б.М., Шлимович П.Б. О взаимосвязи липидного и углеводного обменов с гиперинсулинемией при атеросклерозе коронарных артерий. //Кардиология. 1975. №7. С. 101-106.
22. Парфёнова Н.С. Метаболический синдром. // Российский кардиол. журнал. 1998. №2. С.42-48.
23. Стаут Р.У. Гормоны и атеросклероз. Пер. с англ. М.: Медицина. 1985.
24. Шхвацабая И.К. Ишемическая болезнь сердца. М.: Медицина. 1975.
25. Baillie G.M., Sherer J.T., Weart C.W. Insulin and coronare artery disease: is syndrome X the unifying hypothesis? Review //Annals of pharmakotherapy. 1998 feb. Vol. 32. №2. P. 233-247.
26. Bar K.S., Peacock M.L., Shanchemar R.I. e. a. Differential binding of insulin to human arterial and venous endothelial cells. //Diabetes. 1980. Vol.29. P. 991-995.
27. Barnard R.J., Faria D.J., Menges J.E., Martin D.A. Effects of high-fat, sucrose diet on serum insulin and related atherosclerosis risk factors in rats. //Atherosclerosis. 1993 may. Vol 100. №2. P. 229-236.
28. Bjorntorp P. Obesity //Med. Prisma. 1972. Bd. 5. S. 1-39.
29. Bonner G. Hyperinsulinemia, insulin resistance and hypertension. Review. // J.Cardiovasc. Pharmacol. 1994. Vol. 24.Suppl.2. P. 839-849.
30. Brunelli C., Spallarossa P.,Cordera R. Caponnetto S. Hyperinsulinemia and cardiovascular risk. Review. //Cardiologia. 1994 dec. Vol. 39. №12. Suppl.1. 163-168.
31. Daae L.N., Kierulf P., Landaas S., Urdal P. Cardiovascular risk factors interactive of lipids, coagulation and fibrinolysis [review]// Scandinavian J. of clinical and laboratory investigation.- Suppl. 1993. Vol.215. P. 19-27.
32. Jensen M.D. Diet effects on fatty acid metabolism in lean and obese humans. Review. // Am. J. of clinical nutrition. 1998 mar. Vol. 67. Suppl.3. P. 531S - 534S.
33. Karam J.H. Type 2 diabetes and syndrome X. Pathogenesis and glycemic management. Review. //Endocrinology & metabolism clinics of North America. 1992 jun. Vol. 21.№2.P. 329-350.
34. Knowler W.C., Pettitt D.J., Bennett P.H., Williams R.C. Diabetes mellitus in the Pima Indians: Genetic and evolutionary considerations. //Am. J. Phys. Anthropol.- 1983.- Vol. 62.- № 1.- P. 107-114.
35. Matsuoka T., Kajimoto Y., Watada H.e.a. Glucation-dependent, reactive oxygen species-mediated suppression of the insulin gene promotor activity in HIT cells. // J. clin. investig. 1997 jan. Vol.99. №1. 144-150.
36. Neel J.V. Diabetes Mellitus: A «Thrifty» Genotype Rendered Detrimental by «Progress»? //Am. J. Hum. Genet.- Vol.14.- №4.- P. 353-362.
37. Okumura K., Kukuchi M., Matsui H. e.a. Abnormal arachidonate distribution in low- density lipoprotein and thoracic aorta in hyperinsulinemia. //Metabolism: clinical & experimental.1995 jun. Vol.44. №6.P. 806-811.
38. Peeifle B., Ditschuneit H. Two separate receptors for insulin and insulinlike growth factors on arterial smooth muscle cells.//Exp. Clin. Endocrinol. 1983.Vol.8. №3.P. 280-286.
39. Reaven J.M. Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease. //Diabetes. 1988. Vol. 37. P.1595-1607.
40. Standl E. Hyperinsulinemia and atherosclerosis. Review. Clinical and Investigative Medicine.- //Medicine clinique et Experimentale. 1995 aug. Vol. 18. №4. P. 261-266.
41. Stern M.P. Diabetes and cardiovascular disease. The «common soil» hypotehesis. Review.//Diabetes. 1995 apr. Vol. 44. №4. 369-374.
42. Stern M.P. Do non-insulin-dependent diabetes mellitus and cardiovascular disease share common antecedents? Review. //Annals of internal medicine. 1996 jan. Vol. 124. №1. Pt. 2. P. 110-116.
43. Stunkard A., Sorensen T., Hanis C. e.a. An adoption study of human obesity.//New. Engl. J. Med. 1986. Vol.314. №4. P. 193-198.
44. Valek J. Insulin resistance, hypertension and atherosclerosis. // Casopis Lekarů Ceskych. 1994. Vol. 133. №15. P. 451-454. Aug.1.
45. Walton C., Lees B., Crook D. e.a. Relationships between insulin metabolism, serum lipid profile, body fat distribution and blood pressure in healthy men. //Atherosclerosis. 1995. Vol. 118. P. 35-43.
46. Weaver J.U., Koppelman P.G., Hitman G.A. Central obesity and hyperinsulinemia in women are associated with polymorphism in the 5' flanking region of the human insulin gene. // Eur. J. Clin. Investig. 1992 apr. Vol. 22. №4. P. 265-270.
47. Yildiz N., Diedrich T., Knepel W. Nuclear protein binding and functional activity of a variant insulin gene in non-insulin-dependent diabetes mellitus. //Experimental & clinical Endocrinology &Diabetes. 1996. Vol. 104. №3. P. 218-227.
48. Yudkin J. Sucrose, insulin and coronary heart disease. //Am. Heart J. 1970. Vol.80. P. 844-846.
49. Zimmet P., Serjeantson S., King H. e.a. The genetics of diabetes mellitus. // Austr. a. N. Z. J. Med.- 1986.- № 3.- P. 419-424

Поступила 18/10-2001

\* \* \*

## ВАЛЕРИЙ ИВАНОВИЧ ШУМАКОВ (К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Исполнилось 70 лет со дня рождения и 45 лет врачебной, научной, педагогической и общественной деятельности академика Валерия Ивановича Шумакова.

В.И. Шумаков родился в Москве 9 ноября 1931 г. В 1956 г. окончил 1-й Московский медицинский институт с отличием. В 1956-1959 гг. – аспирантура при кафедре оперативной хирургии 1 ММИ. В 1959 г. – защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Хирургическое исправление недостаточности митрального клапана». 1959-1963 гг. – младший научный сотрудник академической группы академика Б.В. Петровского. 1963-1966 гг. – старший научный сотрудник Всесоюзного научного центра хирургии. В 1965 г. защитил докторскую диссертацию на тему: «Протезирование клапанов сердца». 1966-1969 гг. – заведующий лабораторией искусственного сердца и вспомогательного кровообращения, а с 1969-1974 гг. – руководитель отдела трансплантации и искусственных органов ВНЦХ. С 1974 г. – директор Научно-исследовательского института трансплантологии и искусственных органов.

В.И. Шумаков со студенческой поры посвятил себя хирургии и самой трудной ее отрасли – хирургии заболеваний сердца во всех ее аспектах. Начал он с разработки оригинальной операции коррекции пороков митрального клапана. В то время кардиохирурги нуждались в клапанных протезах сердца и В.И. Шумаков, по поручению Б.В. Петровского, войдя в научный и практический союз с предприятиями ВПК, создал высококачественные отечественные протезы клапанов сердца. С середины 60 гг. встала новая задача для кардиохирургов – создание аппарата «Искусственное сердце» и вспомогательного кровообращения. Во главе этой проблемы у нас в стране стал В.И. Шумаков.

Академик Б.В. Петровский стоял у истоков новой медицинской специальности – клинической трансплантологии. По его инициативе в 1969 г. был создан НИИ Трансплантации органов и тканей АМН СССР.

В 1974 г. В.И. Шумаков возглавил этот институт. С этой поры Институт занял ведущее место в мировой практике клинической трансплантологии, кардиохирургии, создания и применения искусственных органов. В.И. Шумаков является одним из основоположников клинической трансплантологии в нашей стране, создателем науки об искусственных органах временно или постоянно, частично или полностью замещающих нарушенные функции жизненно важных органов человека (сердца, легких, почек, поджелудочной железы). Эти искусственные органы разработаны на всех этапах конструирования, экспериментальной



апробации, внедрения в клиническую практику и серийное производство.

В.И. Шумаков – хирург широкого профиля, впервые в нашей стране успешно выполнил пересадку сердца, печени и поджелудочной железы, а также двухэтапную пересадку сердца. Впервые в нашей стране применил в клинической практике искусственные желудочки сердца и искусственное сердце. Более 30 лет регулярно выполняет операции по пересадке почек, в течение 15 лет – по трансплантации сердца. В.И. Шумаков возглавляет кафедру «Физика живых систем» Московского физико-

технического института, где им основана высшая школа подготовки разносторонних специалистов в области медицины и биоинженерии.

В.И. Шумаков – автор трех научных открытий, более 20 монографий, более 450 научных работ, более 200 изобретений, как в клинической медицине, так и на стыке медицины и точных наук. В.И. Шумаковым подготовлено более 50 докторов и 120 кандидатов медицинских и биологических наук. Научная деятельность В.И. Шумакова отличается широтой творческих устремлений, исключительной четкостью изложения мысли, глубоким и всесторонним изучением патогенеза заболевания, а его рекомендации по тактике всегда обоснованы с патогенетических и физиологических позиций. Наиболее значимые научные работы В.И. Шумакова: «Моделирование физиологических систем организма», «Методы, режимы и оптимальное управление процессами консервации и восстановления деятельности сердечного трансплантата», «Вспомогательное кровообращение», «Искусственное сердце», «Искусственные органы», «Физиологические проблемы трансплантологии и применение искусственных органов», «Трансплантация печени», «Трансплантация островковых клеток поджелудочной железы», «Модификация хирургической техники пересадки сердца» и др.

В.И. Шумаков – президент межрегиональной общественной организации «Научное общество трансплантологов», председатель Научного совета по трансплантологии и искусственным органам при Президиуме РАМН, главный трансплантолог МЗ РФ, председатель Экспертного совета МЗ РФ, главный редактор журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов», Ответственный редактор раздела «Медицинская техника» БМЭ, член правления Всероссийского общества сердечно-сосудистых хирургов, член международного общества хирургов, почетный член Французского общества трансплантологов, член международного общества искусственных органов, член международного общества

пересадки сердца и легких, член международного общества трансплантологов, член Американского общества торакальных хирургов, член Американского общества искусственных органов, член Европейского общества искусственных органов, член Европейского общества сердечных и торакальных хирургов, член Европейского общества сердечно-сосудистых хирургов. В течение 20 лет с советской стороны является координатором работ в рамках Межправительственного соглашения между СССР и США по искусственному сердцу и вспомогательному кровообращению.

Валерий Иванович Шумаков – действительный член Академии наук РФ, действительный член Академии медицинских наук РФ, действительный член Академии Медико-технических наук РФ, действительный член Российской Академии естественных наук, почетный доктор Российской военно-медицинской академии.

В. И. Шумаков имеет диплом Всемирной организации интеллектуальной собственности ООН, три золотых медали ВДНХ, золотую медаль им. Я. Пуркинэ хирургического общества Чехии. Имя «Хирург Валерий Шумаков» присвоено звезде созвездия Скорпион. В.И. Шумаков – Лауреат и носитель золотой медали международной награды академика Б.В. Петровского «Выдающемуся хирургу мира». Российским Медицинским обществом награжден орденом № 001 «За искусство врачевания», а международным межакадемическим союзом награжден «Звездой Вер-

надского» 1 степени. В.И. Шумаков- лауреат премий имени Петра Великого, награжден орденом Святого Константина Великого. Американский биографический институт назвал В.И. Шумакова «Человеком уходящего тысячелетия» с вручением медали.

В.И. Шумаков - Лауреат государственной премии СССР и Лауреат премии правительства РФ.

В.И. Шумаков имеет звание «Героя Социалистического Труда», «Заслуженного изобретателя РСФСР». Он награжден орденом «За заслуги перед Отечеством» 3-й и 2-й степени. Валерий Иванович Шумаков награжден званием «Почетный гражданин г. Москвы».

Валерий Иванович - человек высочайшей культуры и большой эрудиции, энциклопедического склада ума. Он всегда делится своим огромным опытом с молодежью, радуется успехам своих учеников, которые возглавляют научные и клинические отделения, как в институте, так и в регионах России и странах СНГ.

Отличительными чертами Валерия Ивановича Шумакова являются его личная скромность, доброжелательность, честность, отзывчивость и забота о людях, страждущих и здоровых.

Свое 70-летие В.И. Шумаков встречает в период больших успехов отечественной трансплантологии, кардиохирургии, создания и применения искусственных органов в клинической практике, для развития которых он отдает все свои силы и знания.

## ПРИМЕНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ НИТРАТОВ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

*Полосьяниц О.Б., Мальсагова М.А. (Москва), Ковалев Н.Н. (Кисловодск), Ковалев А.З. (Южно-Сахалинск), Сулейменова Б.А. (Астана), Дмитриенко И.А. (Пятигорск), Турлубеков К.К. (Кокшетау), Прохорович Е.А., Верткин А.Л. (Москва)*

Национальное научно-практическое общество скорой медицинской помощи,  
Московский государственный медико-стоматологический университет

Острый коронарный синдром (ОКС), объединяющий три патологические состояния: нестабильную стенокардию, Q-инфаркт миокарда и не-Q инфаркт миокарда, является одной из основных причин госпитализации и смертности среди пациентов с ишемической болезнью сердца.

Демонстративными являются следующие статистические данные:

- ✓ Ежегодно в мире более 4 миллионов пациентов госпитализируются с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда.
- ✓ Более 900 000 лиц подвергаются операции чрескожной транслюминальной ангиопластики с последующим стентированием или без такового.
- ✓ Только за 2000 год количество обращений на скорую неотложную помощь в г. Москве по поводу ОКС составило 72553, причем более 70% пациентов были госпитализированы в специализированные стационары.

Известно, что в генезе ОКС лежит единая патогенетическая основа – надрыв атеросклеротической бляшки, тромбоз и вазоспазм. Данный общий патофизиологический механизм определил и сходную лечебную тактику, которая состоит в купировании болевого синдрома, ограничении размера очага поражения миокарда, профилактики и лечения осложнений. Среди лекарственных препаратов для лечения ОКС широко используются сублингвальное и парентеральное введение нитратов.

Как показали сравнительные исследования, способ доставки лекарственного вещества в виде спрея позволяет ускорить начало действия и сократить время купирования ангинозного приступа по сравнению с таблетками у пациентов со стабильной стенокардией (Кобалава Ж.Д., 1996). Однако на догоспитальном этапе эта форма не нашла своего широкого применения. В основном, врачами СМП используется парентеральное введение нитропрепаратов, которое требует дополнительных расходов на инфузионные системы, задерживает время начала лечения, некомфортно для пациента и имеет выраженные системные побочные действия.

В рамках программы Национального научно-практического общества скорой медицинской помощи (ННПОСМП) по оптимизации лечения различных патологических состояний на догоспитальном этапе была поставлена цель: определить эффективность сублингвального спрея нитроглицерина и сравнить его действие с парентеральным введением нитроглицерина в условиях единого протокола «НОКС».

Критерием включения в исследование послужило наличие у пациента острого коронарного синдрома: неста-

бильная стенокардия, Q-инфаркт, не-Q-инфаркт миокарда, диагноз которого ставился врачом СМП на основании оценки клинического состояния больного и ЭКГ с использованием критериев, рекомендуемых ВОЗ.

Критерии исключения:

- ✓ Возраст более 75 лет.
- ✓ Индивидуальная непереносимость нитратов.
- ✓ Систолическое АД менее 100 мм. рт.ст.
- ✓ Проявления острой левожелудочковой недостаточности.
- ✓ Нарушения ритма сердца, требующие немедленной коррекции.

Методика исследования заключалась в следующем:

- ✓ Оценка клинического состояния с измерением АД, регистрация ЭКГ.
- ✓ Назначение нитроглицерина в аэрозоле или парентерально.
- ✓ Контроль клинического состояния, оценка болевого синдрома, динамики систолического и диастолического АД (САД и ДАД), ЧСС, ЭКГ через 15, 30 минут.
- ✓ Оценка нежелательных эффектов нитратов.

В качестве базисной терапии ОКС применялись наркотические анальгетики (морфин или промедол), вводился гепарин (болюсом 5000 ЕД внутривенно), давался аспирин (250 мг для разжевывания).

Исследование проводилось на 7 станциях скорой медицинской помощи России и Казахстана. Распределение пациентов по городам выглядит следующим образом:

- Казахстан: Алма-Ата – 5, Астана – 7, Кокшетау – 7;
- Россия : Кисловодск – 20, Пятигорск – 5, Тверь – 3, Южно-Сахалинск - 10 больных.

Таким образом, в исследование было включено 57 больных (34 мужчины и 23 женщины) с ОКС, которым на догоспитальном этапе оказывалась неотложная медицинская помощь. Среди проявлений заболевания у 37 из них имела место нестабильная стенокардия и у 20 – Q или не-Q инфаркт миокарда.

В зависимости от получаемой терапии ингаляционными или парентеральными нитратами - пациенты были разделены на две группы (табл. 1).

В первой группе было 31 пациент (17 мужчин и 14 женщин), средний возраст которых составил  $61,19 \pm 2,3$  год. Нестабильная стенокардия была у 21 пациента, инфаркт миокарда – у 10. По данным анамнеза, артериальной гипертензией страдали 21 человек, ИБС, стенокардией напряжения – 14, а 11 пациентов ранее перенесли инфаркт миокарда.

Средняя длительность болевого синдрома составила  $34,2 \pm 4,4$  мин. Состояние средней тяжести установлено у 22 наблюдаемых больных и у 9 оно было тяжелым. На снятой ЭКГ у 28 больных зафиксирован синусовый ритм, у 3 – мер-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Препарат	Нитроминт n=31		Нирмин n=26	
	абс.	%	абс.	%
Средний возраст (лет)*	61,19±2,3		59,77±5,1	
Мужчин	17	54,8	17	65,4%
Женщин	14	45,2	9	34,6%
Диагноз:				
Нестабильная стенокардия	21	67,7	16	61,5
Инфаркт миокарда	10	32,3	10	38,5
Анамнез:				
Артериальная гипертензия	21	67,7	15	57,7
Инфаркт миокарда	11	35,5	7	26,9
ИБС, стенокардия	14	45,2	10	38,5
Сахарный диабет	2	6,5	0	0
ЭКГ:				
Подъем ST	10	32,3	12	46,2
Среднее количество отведений с подъемом ST*	2,8±0,6		3,2±0,4	
Депрессия ST	13	41,9	15	57,7
Среднее количество отведений с депрессией ST*	3,7±0,4		3,5±0,4	

Примечание: \* - M±m, различия между группами недостоверны.

цательная аритмия, у 10 – наблюдался подъем сегмента ST, у 13 – его депрессия. Нарушения проводимости в виде блокады левой ножки п. Гиса отмечены у 2 пациентов, блокады правой ножки п. Гиса у 1 больного, и атрио-вентрикулярная блокада I степени - также у 1 больного.

Пациентам данной группы был применен нитроглицерин в виде дозируемого аэрозоля (нитроминт, «ЭГИС» АО, Венгерская республика). Используемые дозы: 0,4-0,8 мг (1-2 ингаляции).

Во вторую группу вошло 26 больных (17 мужчин, 9 женщин, средний возраст - 59,77±5,1 год), у 16 из которых была нестабильная стенокардия и у 10 – острый инфаркт миокарда (табл. 1).

Из сопутствующих заболеваний артериальная гипертензия была у 15, предшествующая ИБС, стенокардия – у 10, постинфарктный кардиосклероз – у 7 больных.

Средняя продолжительность болевого синдрома составила 41,3±5,7 мин. Состояние 17 пациентов исходно расценивалось как средней тяжести и 9 – как тяжелое.

Электрокардиографическое исследование исходно показало, что у 23 больных был синусовый ритм, у 3 – мерцательная аритмия; 12 пациентов на ЭКГ имели подъем ST, 15 – его депрессию, 3 – блокаду левой ножки п. Гиса.

Во второй группе был использован нитроглицерин парентерально и применялся раствор для внутривенного введения (нирмин, «Zorka Pharma», Югославия). Используемые дозы 10-15 мг. Скорость введения подбиралась индивидуально, с учетом клинической ситуации и показателей гемодинамики.

Таблица 2

Результаты лечения препаратами

Препарат	Нитроминт n=31		Нирмин n=26	
	Абс.	%	Абс.	%
Купирование боли:				
в течение первых 3 мин от начала лечения	19	61,3	20	76,9
после повторного введения препарата	8	25,8		
более чем через 15 мин после введения препарата			4	15,4
сохранение болевого синдрома	4	12,9	2	7,7
рецидивирование болевого синдрома	1	3,2	0	
Исходно:				
САД (мм рт.ст.)	154,1±3,9		159,4±2,5	
ДАД (мм рт.ст.)	86,2±2,2		88,4±3,1	
ЧСС (уд/мин)	72,7±6,4		74,3±4,1	
Через 15 мин:				
САД (мм рт.ст.)	142,3±2,3*		129,2±6,3*	
ДАД (мм рт.ст.)	76,3±2,9		79,0±3,7	
ЧСС (уд/мин)	79,8±4,3		80,5±3,4	
Через 30 мин:				
САД(мм рт.ст.)	139,2±2,7*		126,7±4,3*	
ДАД (мм рт.ст.)	74,2±3,4		78,3±1,9	
ЧСС (уд/мин)	77,4±2,9		77,8±3,5	
Побочные эффекты:				
Головная боль	7	22,6	10	38,5
Гипотония	2	6,5	3	11,5
Тахикардия	5	16,1	4	15,4
Всего	10	32,3	12	46,2

Примечание: \* различия достоверны по сравнению с исходными показателями (p<0,001)

Таким образом, в целом пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, клиническим проявлениям изучаемой патологии, сопутствующим заболеваниям.

Результаты

В результате лечения у 19 пациентов первой группы использование 1 дозы нитроминта способствовало более быстрому купированию болевого синдрома (менее 3 минут), 12 пациентам потребовалось дополнительное введение 2-й дозы препарата, в том числе четырем - повторное введение наркотических анальгетиков. В одном случае болевой синдром рецидивировал через полчаса после применения препарата (табл. 2).

Под влиянием лечения зафиксировано снижение систолического и диастолического АД, сопровождающееся

некоторым рефлекторным учащением ЧСС.

Среди побочных эффектов в первой группе отмечены: у 7 пациентов – головная боль, у 5 – тахикардия, у 2 – медикаментозная гипотония.

Во второй группе после начала внутривенного введения к концу 3 минуты боль прошла у 20 больных и у 4 – через 15 минут от начала лечения. У двух пациентов до конца наблюдения сохранялся выраженный болевой синдром, несмотря на повторное введение наркотиков.

Так же, как и в первой группе, отмечено снижение как

САД, так и ДАД, которое было более выраженным.

Побочные эффекты в виде головной боли при внутривенном введении нитроглицерина наблюдались у 10 больных, гипотония – у 3-х, тахикардия – у 4.

Таким образом, предварительные результаты исследования свидетельствуют, что у пациентов с ОКС эффективность ингаляционных форм нитратов сопоставима с эффективностью парентеральных форм. Кроме того, нежелательные эффекты при использовании ингаляционных форм нитратов развиваются реже и менее выражены.

*Поступила 16/01-2002*

\* \* \*

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЭРОЗОЛЬНЫХ ФОРМ НИТРОГЛИЦЕРИНА «НИТРОМИНТ» И «НИТРОСПРЕЙ» ПРИ КУПИРОВАНИИ ПРИСТУПОВ СТЕНОКАРДИИ

Щербак А.И.

Городская многопрофильная больница №2, отделение кардиологии №2, Санкт-Петербург

Нитраты традиционно считаются одной из основных групп антиангинальных средств, с успехом применяющихся как для предупреждения приступов стенокардии, так и для их купирования. В последние годы широкое распространение получили аэрозольные формы препаратов нитроглицерина в силу их большей эффективности и более быстрого наступления эффекта при купировании ангинозных приступов.

Целью нашего исследования было сравнение антиангинальной активности и субъективной переносимости двух аэрозольных форм нитроглицерина - препаратов «Нитроминт» фирмы «ЭГИС» и «Нитроспрей» фирмы «ICN» в лечении больных стенокардией напряжения.

В исследование было включено 29 пациентов (21 мужчина и 8 женщин) с прогрессирующей стенокардией и стенокардией малых напряжений (III - IV функционального класса). Средний возраст больных составил  $59,8 \pm 4,3$  года, длительность болезни - 6,4 года. Подавляющее большинство больных поступали в отделение по неотложным показаниям, в исследование включались пациенты, имевшие не менее двух приступов стенокардии в сутки, 19 больных перенесли в прошлом инфаркт миокарда, остальные 10 пациентов имели в анамнезе эпизоды острой коронарной недостаточности. У 13 пациенток имелась сопутствующая гипертоническая болезнь, у 5 - сахарный диабет II типа. В исследование не включались больные с сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по NYHA, артериальной гипотензией (АД сист. менее 100 мм рт. ст.), нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, а также с тяжелыми сопутствующими заболеваниями с нарушением функции внутренних органов. Все больные получали активную антиангинальную терапию, включавшую прямые антикоагулянты, дезагреганты, бета-блокаторы, пролонгированные нитраты (в первые дни госпитализации, также нитроглицерин инфузионно). 18 человек получали ингибиторы АПФ. Характер терапии не менялся в течение всего периода наблюдения. Длительность исследования составляла 10-12 дней до стабилизации состояния больных. Пациентам было рекомендовано купировать возникающие

приступы поочередно препаратом «А» (нитроминт) или «В» (нитроспрей). Больные были проинформированы, что пользуются аэрозольной формой нитроглицерина, однако патентованного названия препарата не знали. Все больные дали устное согласие на участие в исследовании.

Разовая доза аэрозоля нитроглицерина составляла 0,4-0,8 мг (1-2 выброса), в специальном дневнике больные ежедневно отмечали количество приступов стенокардии, их интенсивность, скорость наступления эффекта, эффективность и переносимость препарата, регистрировали побочные эффекты.

Результаты исследования показали, что у большинства больных (24 чел. - 83%) скорость наступления антиангинального эффекта нитроминта существенно выше, чем у нитроспрея (0,7 минуты по сравнению с 1,4 минуты). Начало действия препарата для нитроминта составляло 15-30 сек., для нитроспрея - 60-90 сек. 20 больных (69%) отметили значительно большую эффективность «препарата А» (нитроминт) по сравнению с «препаратом В» (нитроспрей). 17 больных (59%) считали действие нитроминта более устойчивым. Применение разовой дозы нитроминта купировало приступ в 72% случаев; нитроспрей в разовой дозе был эффективен в 51%. У всех больных отмечалась хорошая переносимость препарата (как нитроминта, так и нитроспрея); необходимо отметить, однако, что все больные в исследуемой группе ранее принимали нитраты, не отмечая при этом побочных эффектов. При итоговом опросе 83% больных предпочли продолжение лечения препаратом «А» (нитроминт). Таким образом, в исследованной группе больных нитроминт-аэрозоль превосходил нитроспрей-аэрозоль по выраженности, скорости наступления и устойчивости антиангинального эффекта. Оба препарата обладали хорошей переносимостью (в группе больных, исходно хорошо переносивших таблетированные формы нитратов). Аэрозольные формы нитроглицерина могут считаться актуальными лекарственными средствами в лечении больных нестабильной стенокардией и стенокардией малых напряжений, способствуя стабилизации состояния больных и улучшению качества жизни.



ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО КАРДИОЛОГОВ  
SOCIETY OF CARDIOLOGY OF RUSSIAN FEDERATION

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО № 1

Уважаемый коллега!

Приглашаем Вас принять участие в работе Российского национального конгресса кардиологов “От исследований к клинической практике”, который состоится в Санкт-Петербурге 8-11 октября 2002 года.

ТЕМАТИКА КОНГРЕССА

- ✓ Фундаментальные исследования в кардиологии
- ✓ Новые медицинские технологии в кардиологии
- ✓ Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний
- ✓ Интервенционная кардиология
- ✓ Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- ✓ Проблемы реабилитации кардиологических больных
- ✓ Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- ✓ Совершенствование организации кардиологической службы

В рамках конгресса будет проводиться

- Конкурс молодых ученых. Работы на конкурс подаются участниками в возрасте до 35 лет **без соавторов** с пометкой “На конкурс”.
- Школы по вопросам артериальной гипертензии и нарушениям ритма

Правила оформления тезисов

1. Тезисы должны быть получены Оргкомитетом **не позднее 1 апреля 2002 г. Тезисы, полученные позднее указанной даты и посланные по факсу, рассматриваться не будут.**
2. Объем тезисов – 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times – 12 pts, через 1 интервал. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.
3. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов, с новой строки – учреждение, город.
4. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, заключение. В тексте тезисов не следует приводить ссылки на литературные источники. В названии тезисов не допускаются сокращения.
5. Тезисы принимаются в двух экземплярах и на дискете 3,5”
6. Пожалуйста, вложите в конверт с тезисами *почтовую открытку*, на которой укажите по адресу получателя Ваш адрес для переписки, фамилию, имя, отчество. На обороте открытки укажите название тезисов и фамилии авторов. *Мы просим Вас не забывать об этом, так как открытка с Вашим адресом ускорит получение Вами информации о судьбе тезисов.*

**Тезисы отправлять по адресу: 101953, Москва, Петроверигский пер., 10, ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ, Оргкомитет Конгресса кардиологов.**

Тезисы можно представить в электронном виде в Интернете на Сайте ВНОК: [www.cardiosite.ru](http://www.cardiosite.ru) или вложенным файлом по электронной почте: [info@cardiosite.ru](mailto:info@cardiosite.ru)

**Тезисы, оформленные небрежно, имеющие рукописную правку, загрязнения, дефекты и с нарушением требований, рассматриваться не будут.**

Пример оформления тезисов:

ВЛИЯНИЕ НИКОТИНЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ <i>Иванов И.М., Петров П.П., Сидоров С.С.</i> Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ. Москва
---

Адрес для переписки:

- Правление общества: 101953, Москва, Петроверигский пер., 10, ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ.  
Тел.: (095) 924-45-93, 925-45-44; Факс: (095) 928-50-63; e-mail: [oganolv@online.ru](mailto:oganolv@online.ru)
- Оргкомитет конгресса: 194156, Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, 15, НИИ Кардиологии МЗ РФ  
Тел.: (812) 552-5308, 244-29-19; Факс: (812) 244-29-70; e-mail: [director@ric.spb.su](mailto:director@ric.spb.su)