



**Всероссийское  
Научное  
Общество  
Кардиологов**

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

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

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

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

ISSN 1560-4071

**Научно-практический  
медицинский журнал**

**РОССИЙСКИЙ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ**

**Russian Journal of Cardiology**

**№ 4 (60)**

**2006**

**Главный редактор – Люсов Виктор Алексеевич, тел. 375-1230.**

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

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией.

**Каталог «Роспечать»:** 79210 — для индивидуальных подписчиков, 81196 — для предприятий и организаций.

**Объединенный каталог «Пресса России»:** 42432 — для индивидуальных подписчиков, 42433 — для предприятий и организаций.

**Зарубежная подписка:** To enter subscription it is necessary to address to one of the partners of JSC «МК-Periodica» in your country or to JSC «МК-Periodica» directly: <http://www.periodicals.ru>

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

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



## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

- 7 Александровский А.А., Колпаков Е.В., Романов М.Д., Морозов М.Ю., Кузнецик Т.А., Лещанкина Н.Ю., Кельдюшова О.С., Матвеева М.В., Рындина А.В., Арюкова Л.В.  
Ревматизм сегодня — региональная характеристика

### A BREAKTHROUGH ARTICLE

- 7 Alexandrovsky A.A., Kolpakov E.V., Romanov M.D., Morozov M.Yu., Kuznechik T.A., Leshchankina N.Yu., Kel'dyushova O.S., Matveeva M.V., Ryndina A.V., Aryukova L.V.  
Rheumatism today is a regional problem

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 13 Бокерия Л.А., Маликов В.Е., Арзуманян М.А., Владыцкая О.В., Сукоян Г.В.  
Взаимосвязь между продукцией активных форм кислорода и состоянием эндотелиальной системы у больных ишемической болезнью сердца со сниженной сократительной функцией
- 20 Денисова Т.П., Череватова О.М.  
Влияние анемического синдрома на частоту аритмии у больных гериатрического профиля
- 24 Мкртчян В.Р.  
Особенности изменений электрофизиологических показателей по данным суточного ЭКГ, и велоэргометрии при вегетативно-дисгормональной кардиопатии различного генеза
- 31 Сейидов В.Г., Фисун А.Я., Евсюков В.В., Любчук И.В., Бобырев С.Е., Арутюнов Э.В.  
Сравнение отдаленных результатов эндоваскулярного лечения и коронарного шунтирования в течение 5 лет наблюдения

### ORIGINAL STUDIES

- 13 Bokeria L.A., Malikov V.E., Arzumanyan M.A., Vladytskaya O.V., Sukoyan G.V.  
Oxygen active form production and endothelial system status in coronary heart disease patients with reduced contractility function
- 20 Denisova T.P., Cherevatova O.M.  
Anemic syndrome influence on arrhythmia incidence in geriatric patients
- 24 Mkrtychyan V.R.  
Twenty-four hour ECG electrophysiology parameters and veloergometry in autonomic dys hormonal cardiopathy of various genesis
- 31 Seyidov V.G., Fisun A.Ya., Evsyukov V.V., Lyubchuk I.V., Bobyrev S.E., Arutyunov E.V.  
Comparing long-term results of endovascular intervention and coronary bypass surgery in five-year follow-up

### МАРКЕРЫ ДИАГНОСТИКИ

- 37 Фурман Н.В., Киселев А.Р., Довгалецкий П.Я.  
Значение определения уровня D-димера плазмы крови для диагностики тромбоэмболии легочной артерии
- 41 Гуревич М.А., Тазина С.Я., Кабанова Т.Г.  
Диагностическое и прогностическое значение определения С-реактивного белка при инфекционном эндокардите

### DIAGNOSTIC MARKERS

- 37 Furman N.V., Kiselev A.R., Dovgalevsky P.Ya.  
Plasma D-dimer level value in pulmonary artery thromboembolia diagnostics
- 41 Gurevich M.A., Tazina S.Ya., Kabanova T.G.  
Diagnostic and prognostic value of C-reactive protein in infective endocarditis



## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- 45** Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В., Тимофеева Т.Н., Иванов В.М., Капустина А.В., Деев А.Д.  
Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации

- 51** Гайнулин Ш.М., Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н.  
Сочетаемость коррегируемых факторов риска у больных с артериальной гипертонией, выявленной при целевой диспансеризации

### EPIDEMIOLOGY

- 45** Shalnova S.A., Balanova Yu.A., Konstantinov V.V., Timofeeva T.N., Ivanov V.M., Kapustina A.V., Deev A.D.  
Arterial hypertension: prevalence, awareness, anti-hypertensive pharmaceutical treatment, treatment effectiveness in Russian population

- 51** Gaynulin Sh.M., Lazebnik L.B., Drozdov V.N.  
Modifiable risk factor associations in patients with target dispensation-diagnosed arterial hypertension

### КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- 54** Стаценко М.Е., Шербакова Т.Г., Осипова А.О.  
Органопroteкция и качество жизни пожилых больных с артериальной гипертонией при терапии индапамидом

- 60** Терещенко С.Н., Жиров И.В.  
Сравнительная эффективность различных форм нитроглицерина в купировании астматических ангинозных приступов

- 64** Сычев Д.А., Игнатиев И.В., Андреев Д.А., Пошукаева Л.Г., Колхир П.В., Жукова Э.Э., Кукес В.Г.  
Значение фармакогенетических исследований гликопротеина-Р для индивидуализации фармакотерапии дигоксином: новый подход к старой проблеме

- 69** Мамедов М.Н.  
Опыт комбинированной антигипертензивной терапии у больных с метаболическим синдромом

- 75** Ткачева О.Н., Барабашкина А.В., Разгуляева Н.Ф., Васильева А.В.  
Перспективы оптимизации фармакотерапии артериальной гипертонии в период беременности

### CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- 54** Statsenko M.E., Shcherbakova T.G., Osipova A.O.  
Organoprotection and quality of life in elderly hypertensive patients receiving indapamide treatment

- 60** Tereshchenko S.N., Zhirov I.V.  
Comparative effectiveness of various nitroglycerine forms in treating asthmatic angina attacks

- 64** Sychev D.A., Ignatiev I.V., Andreev D.A., Poshukaeva L.G., Kolkhir P.V., Zhukova E.E., Kukes V.G.  
Glycoprotein P pharmacogenetic assessment role in digoxin pharmacotherapy individualization: a new approach for an old problem

- 69** Mamedov M.N.  
Combined antihypertensive therapy in metabolic syndrome patients

- 75** Tkacheva O.N., Barabashkina A.V., Razgulyaeva N.F., Vasilyeva A.V.  
Pharmacotherapy perspectives for arterial hypertension in pregnancy



## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

### LITERATURE REVIEWS

- 83 *Попов В.В.*  
Комплексный подход к оценке электрической нестабильности миокарда у больных ишемической болезнью сердца

- 83 *Popov V.V.*  
Complex approach to myocardial electric instability in coronary heart disease patients

### ПРЕСС-РЕЛИЗ

### PRESS RELEASE

- 91 Метаболический синдром с точки зрения эндокринолога и кардиолога

- 91 Metabolic syndrome from endocrinologists and cardiologists' point of view

### ИНФОРМАЦИЯ

### INFORMATION

- 95 III Всероссийская научно-практическая конференция  
«Актуальные вопросы диагностики и лечения метаболического синдрома»  
21-22 ноября 2006 г., Москва

- 95 III All-Russian scientific and clinical conference  
«Actual issues in diagnostics and treatment of metabolic syndrome», November 21-22, Moscow

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

Издатель: ООО «Силицея-Полиграф»

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

## ПРИВЕТСТВИЕ УЧАСТНИКАМ РОССИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА КАРДИОЛОГОВ 2006 г.

Дорогие коллеги, участники конгресса, иностранные гости, авторы и читатели журнала!

Главный научный форум года снова собрал нас вместе, и я от имени редколлегии и редакционного совета «Российского кардиологического журнала» и от себя лично рад приветствовать ученых, врачей, представителей фармацевтических компаний, принявших участие в нем.

С удовлетворением хочется отметить, что наш форум имеет уже 10-летнюю историю, и для нас стало традиционным профессиональное общение кардиологов научных школ г.г. Екатеринбурга, Казани, Курска, Новосибирска, Нижнего Новгорода, Перми, Ростова-на-Дону, Санкт-Петербурга, Самары, Саратова, Томска, Тюмени, Уфы, Челябинска.

Высоко-профессиональная атмосфера наших съездов и конгрессов надолго остается в памяти участников упомянутых встреч. Обмен новой научной информацией, обсуждение планов и перспектив кардиологической науки, возможностей клинической фармакотерапии, прямой контакт с представителями компетентных и интеллектуально развивающихся кардиологических школ России всегда был их основным мотивом.

Научный авторитет лидеров упомянутых школ стал основой развития отечественной кардиологии, достижения которой получили признание и за рубежом.

В XXI веке кардиология России гармонично развивается.

Ряд научных разработок российских кардиологов и состояние некоторых кардиологических и кардиохирургических клиник не уступают международному уровню. В кардиологии постепенно набирает силу процесс внедрения кардиохирургических методов диагностики и лечения с использованием высоких медицинских технологий – коронарографий, эндоваскулярных операций, АКШ и др.

Несмотря на недостаточное финансирование, разрабатываются методы профилактики и лечения основных болезней системы кровообращения с целью реального снижения заболеваемости, инвалидизации в трудоспособном возрасте, смертности, которые пока занимают позиции печального лидерства по сравнению с таковыми в ЭРС.

Национальный конгресс кардиологов, собравший специалистов из всех уголков России, призван помочь им в широком обмене современной научной информацией, осмыслить достижения российской кардиологии.

На конгрессе нам предстоит большая совместная работа по многим неотложным проблемам практической и теоретической кардиологии. Необходимо оценить эффективность проводимых в России государственных программ по борьбе с ИБС, артериальной гипертензией, нарушениями сердечного ритма и проводимости, острой и хронической сердечной недостаточностью, цереброваскулярными болезнями.

Требуют неотложного решения проблемы, связанные с метаболическим синдромом, некоронарогенными поражениями миокарда.

Предстоит выработать наиболее рациональные подходы к проведению широких интервенционных эпидемиологических исследований на разнотипных популяциях страны.

От всей души желаю участникам и организаторам конгресса продуктивной работы, удачных творческих решений и генерирования новых идей. Благодарю авторов нашего журнала – научных работников и врачей – за творческое сотрудничество и желаю им здоровья и энтузиазма в благородной борьбе за жизнь пациентов.

Главный редактор РКЖ,  
академик РАЕН, заслуженный деятель науки РФ,

Первый президент ВНОК профессор



В.А.Люсов

## ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

### РЕВМАТИЗМ СЕГОДНЯ — РЕГИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Александровский А.А.<sup>1</sup>, Колпаков Е.В.<sup>2</sup>, Романов М.Д.<sup>1</sup>, Морозов М.Ю.<sup>3</sup>, Кузнецик Т.А.<sup>1</sup>, Лещанкина Н.Ю.<sup>1</sup>, Кельдюшова О.С.<sup>1</sup>, Матвеева М.В.<sup>1</sup>, Рындина А.В.<sup>1</sup>, Арюкова Л.В.<sup>1</sup>

Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева<sup>1</sup>, Городская клиническая больница № 4<sup>3</sup>, Саранск; НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ и СР РФ<sup>2</sup>, Москва

#### Резюме

*Считается ли изучение ревматизма сегодня актуальной темой? Существует мнение, что — «не очень!». Однако в развивающихся странах, население которых составляет 2/3 мировой популяции, ревматизм, пороки сердца и стрептококковая инфекция верхних дыхательных путей представляют все еще нерешенную проблему. Даже в США угроза ревматизма не ликвидирована, что и было доказано вспышкой названной патологии среди солдат-новобранцев и в школах некоторых штатов в конце 80-х годов. Также подтверждает сказанное огромное число операций протезирования клапанов сердца во всех странах. А вот показания для этих операций нуждаются в уточнении. Это касается как тяжелых больных, имеющих СН 4, так и легких пациентов с бессимптомным течением порока. Россия по распространенности ревматизма входит в группу лидеров, уступая первенство лишь Китаю, Индии и некоторым странам Тихоокеанского бассейна. В Мордовии заболеваемость ревматизмом и пороками сердца у взрослых выше, а у детей значительно ниже, чем в Российской Федерации в среднем. Данные об очаговой инфекции в детском и подростковом возрасте позволяют предположить, что, возможно, одна из причин установленной диспропорции — в недостаточной подготовке педиатров и врачей общелечебной сети по ревматологии.*

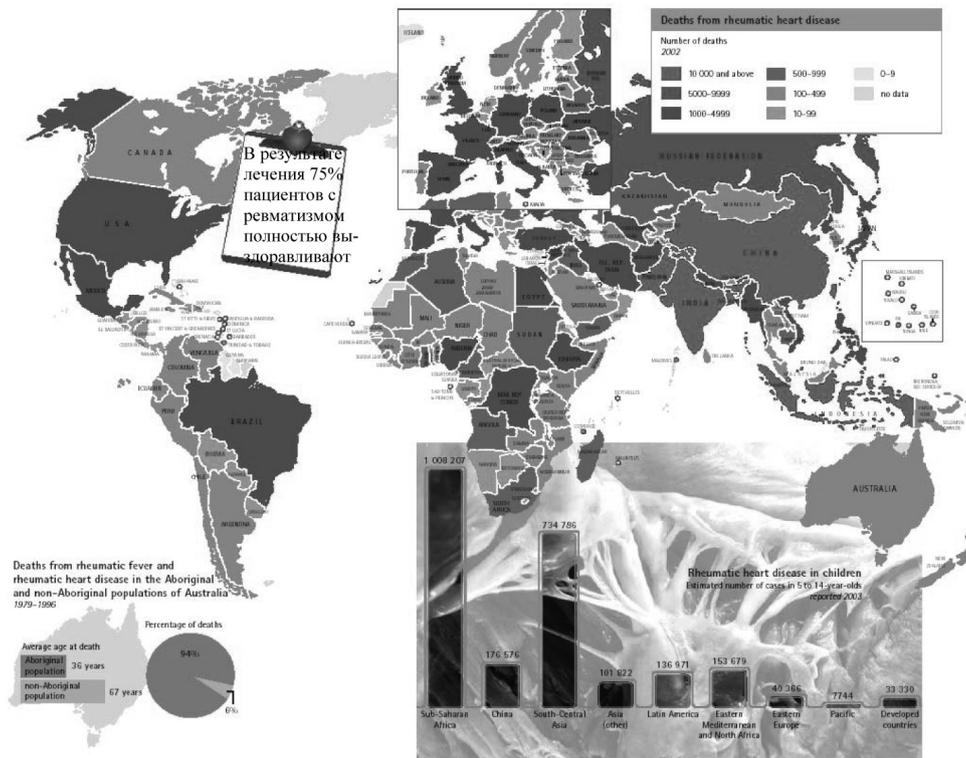
*Итак, проблема ревматизма существует, в России и в Мордовии, в том числе. Ее особенности следует изучать и далее. Эффективной организационной структурой для первичной и вторичной профилактики могут оказаться современные телемедицинские центры с мощной лабораторно-инструментальной диагностической базой, ревматологическими регистрами и информационно-справочным электронным порталом.*

**Ключевые слова:** ревматизм, пороки сердца, эпидемиология, лечение, профилактика, телемедицина.

Несмотря на то, что заболеваемость ревматизмом в последние десятилетия как будто снижается, проблема эффективной борьбы с ним остается актуальной. Тема ревматизма, клапанных пороков сердца и стрептококковой инфекции верхних дыхательных путей имеет особенно большое значение в развивающихся странах. Вопрос тем более важен, что население этих стран составляет 2/3 мировой популяции [3, 14, 23, 35, 26, 35, 42, 46, 52]. Нельзя не обратить внимания на статистику. Ежегодная заболеваемость ревматизмом в развитых странах в настоящее время менее 1,0/100.000, но в развивающихся — коэффициенты иные: от 1,0 в Коста-Рике до 100 в Судане и даже до 150/100.00 в Китае. Привлекает внимание разброс данных у школьников в западной тихоокеанской области: в Новой Зеландии ревматическое поражение сердца установлено у 6,5 коренного населения (Маори), у 0,9 — не Маори, в Северной Австралии — 6, а в сравнительно близко расположенном Самоа — 77,8/100000. В Индии из 229829 обследованных детей ревматические пороки составили 0,68/1000 [44]. В соседнем Пакистане (в одном из сельских районов) распространенность ревматизма 5,7/1000 [60]. Наиболее полно и наглядно заболеваемость ревматизмом в мире представлена в Атласе ВОЗ (рис. 1) [25,43,59]. Совершенно не согласуются с приведенными сведениями результаты Фремингамского

изучения 1696 здоровых мужчин (м.) и 1893 женщин (ж.) в возрасте  $54 \pm 10$  лет, подвергнутых ультразвуковому исследованию для диагностики возможных пороков сердца. Митральная недостаточность средней и тяжелой степени обнаружена у 19,0% м. и 19,1% ж., трехстворчатая — у 14,8% м. и 18,4% ж., аортальная — у 13% м. и 8,5% ж. В каждом следующем десятилетии жизни частота митральной регургитации увеличивается в 1,3 раза, трехстворчатой — в 1,5, а аортальной — в 2,3 раза [63].

Эти данные еще раз подтверждают возможность бессимптомного течения порока сердца у значительного количества лиц, считающихся практически здоровыми [24,45]. Правда, есть и противоположные данные И.В.Самородской, что в РФ в 2003 г. среди болезней системы кровообращения заболеваемость ревматическими болезнями составила 1,3%, а доля смертности — 1% [17]. Складывается впечатление, что отчеты из поликлиник и больниц не отражают в полной мере истинное распространение разбираемой патологии в популяции. Надо сказать, что клапанная регургитация 1-2 ст. часто встречается в заключениях ультразвукового исследования сердца. Под влиянием врача функциональной диагностики кардиолог тоже невнимательно оценивает установленный симптом, считая его вариантом нормы. Такой подход чреват врачебной ошибкой,



**Рис. 1.** Ревматизм и ревмокардит в мире.

(в цвете данную картодиаграмму можно рассмотреть в Интернет. Адрес: <http://www.who.int>, затем в первой части: Part one: cardiovascular disease нажать вторую строчку – Rheumatic fever .... [pdf 884 kb]. Печатается с разрешения: Department of Knowledge Management. World Health Organization, July, 13, 2005.

так как, например, у больных ИБС умеренная регургитация считается предвестником наступления скорой смерти или, как минимум, неотложной госпитализации в связи с усугублением СН [48]. Имеется справедливое мнение, что при дифференциальной диагностике клапанной некомпетентности малых градаций у пациентов со структурно нормальным сердцем необходимо применять не гемодинамические характеристики обнаруженного явления, а данные по самим клапанам, в частности, индекс толщины и протяженности утолщения передней митральной створки. Согласиться или не согласиться с физиологическим происхождением обнаруженного признака можно только после холтеровского исследования ЭКГ, лабораторных «ревматических» проб и повторного, через 2-3 месяца и позже, эхокардиографического исследования [3]. Как правило, подобное углубленное обследование не проводится, и формирующийся клапанный порок просматривается. Вообще, диагноз считается более надежным, когда он подтверждается и лабораторно-инструментальными данными, и заключением патологоанатома. Вот почему за «твердую» конечную точку эпидемиологических исследований обычно принимают, прежде всего, смертность больных, когда двоякое толкование исхода болезни исключается.

В 2000 г. показатель смертности от ревматической лихорадки в мире был 5,5; в Юго-Восточной Азии –

7,6; в Африке – 4,5; в Европе – 4,3 (Rheumatic Fever ..., 2004). Так, в 2000 г. в Великобритании от ревматизма умерли 1788 чел./58 млн. населения, коэффициент смертности – 3,1 [57]. В 2004 г. в США аналогичный показатель был 3489/280 млн. населения, коэффициент смертности – 1,2 [42]. В России в 1998 г. ревматизм был причиной смерти 8687 чел./140 млн. жителей, коэффициент смертности – 6,0 [21]. Несколько раньше, в 1994 г., распространенность ревматических пороков сердца у взрослых россиян составила 230,8, у подростков – 43,8, у детей – 8,8 на 100.000 населения. В 1997 г. эти цифры оказались 217,9; 63,9; 12,0, соответственно: у взрослых – снижение, у подростков и детей – рост(!) [5]. В 2002 г. острая ревматическая лихорадка впервые в жизни установлена у 1,9, хронические ревматические болезни сердца – у 10,0, в т.ч. ревматические пороки клапанов – у 7,0/100.000 населения. Год назад, в 2001, показатели были немного больше: 2,1; 11,2; 7,1, соответственно [10].

Если смертность от ревматизма занимает 7-е место (1,1-0,8%) в группе болезней органов кровообращения, стоит ли внимания указанная проблема? Вот коронарной болезнью и цереброваскулярной патологией занимаются тысячи, если не миллионы, врачей. По ревматизму работ значительно меньше. Но, по данным Института кардиологии РК НПК МЗ и СР РФ, ревматические пороки сердца занимали 3-е место (18,4%) в группе

главных причин хронической сердечной недостаточности [1]. По последним сведениям, они переместились на 2-е место в этиологии ХСН, особенно в сочетании с ИБС и АГ [16]. И, наконец, в недавней публикации из Татарстана сообщается, что среди поликлинических больных, имеющих хроническую сердечную недостаточность, ревматические пороки сердца являются одной из ведущих причин данного осложнения (35,48%) наряду с сахарным диабетом (38,18%) и ИБС (36,0%) [22]. Среди причин смерти пожилых людей кальцинированный аортальный стеноз стоит на 2-м месте [8]. Известные американские кардиологи считают, что тяжелая аортальная и митральная регургитация — самые частые факторы риска сердечной недостаточности и внезапной кардиальной смерти [30]. Данная ситуация дополняется Ю.Н. Беленковым и В.Ю. Маревым в их интернет-книге: «С современных позиций наличие клапанного порока сердца в подавляющем проценте требует обязательного хирургического лечения, а наличие стенозов клапанов является прямым показанием к операции вне зависимости от приводящих причин (возраст, длительность болезни, степень декомпенсации)» [2]. Мнения российских авторитетов согласуются с рекомендациями клиники Мейо, что клапанная недостаточность с тяжелыми или умеренными симптомами — это показание к скорейшей операции. Агрессивный подход при клапанных пороках часто оправдан. Иначе у таких больных наблюдается высокая смертность, большое число осложнений [7, 20, 36, 50]. Очень ярко показания к операции у больных с тяжелой декомпенсацией изложены в методических рекомендациях американского комитета по диспансеризации пациентов с клапанной болезнью сердца (совместное издание американского университета кардиологии и американской кардиологической ассоциации: 44 стр. текста, 51 таблица. Авторы его — 20 известных кардиологов — ревматологов: R. Bonow, V. Carabello et al.): «If the patients in NYHA Functional Class IV heart failure, surgery should not be denied because the outlook without surgical intervention is grave» — больным с клапанными пороками, имеющими СН 4, нельзя отказывать в операции; иначе для них одна перспектива — могила! [28]. Стоит напомнить, видимо, мало известный в России факт, что корпорация Сант Джуд Медикал 2 ноября 2004 г. праздновала юбилей: в Японии был использован 1,5-миллионный механический искусственный клапан SJM. А 1-й был имплантирован в США 3 октября 1977 г. [33,55]. Конструктивный «родственник» Сант Джуд Медикал — Пензенский завод МедИнж в январе 2004 г. отметил 10-летие своего искусственного клапана, не уступающего протезам SJM. Есть еще Медтроник в

США, Nova Cor в Кемерово и др. Вывод однозначен: искусственные клапаны востребованы в больших количествах, хотя МедИнж-2 стоит 530 евро (около 20 тыс. руб.), SJM — дороже. Значительные средства надо платить за операцию. Так, в клинике Emory (Атланта, США) стоимость плановой имплантации митрального клапана составляет 23,890\$. Если эта процедура дополняется аорто-коронарным шунтированием, цена возрастает до 33,216\$. В неотложных ситуациях «чистое» протезирование митрального клапана оценивается в 31,981\$, а сочетание с АКШ — 40,535\$ [66]. Анализ трендов в этой же клинике показал, что длительность госпитализации для аортального протезирования уменьшилась с 1992 по 1997 г. с 13,4 до 8,0 дней, а стоимость — от 37,047 до 21,856\$. Для митрального протезирования эти цифры, соответственно: 15,6 — 8,1 дней и 45,072 — 21,747\$ [66,67]. В России подобные операции близки по ценам — около 600.000 рублей.

Итак, большинство кардиологов и кардиохирургов «За» раннее оперативное лечение пороков сердца. Операция 1) устраняет или уменьшает СН, 2) предупреждает катастрофы и необратимые процессы — внезапную смерть, инфаркт миокарда, тромбоэмболии, кардиосклероз и др., 3) продлевает жизнь [32]. Для больных с СН решение одно — оперировать. Но как быть при бессимптомном течении болезни? (см. выше данные Singh JP, et al., мнение Ю.Н. Беленкова и др.). Никогда не будет так, что у пациента, не имеющего жалоб и других признаков декомпенсации, сердечная хирургия улучшит самочувствие. Нужны недвусмысленные доказательства, что у подобных лиц операция имеет смысл в расчете на будущие благоприобретения [29]. Для России и Мордовии в т.ч., данная проблема является важной. Что говорить об асимптоматических больных с пороками и условиями выполнения противопоказанной им пробы с физической нагрузкой на тредмиле или при минимальных проявлениях болезни обсуждать с больным риск операции против консервативного лечения, ориентируясь на желание больного и цифры смертности при оперативном или консервативном лечении?! В последнем случае они в несколько раз больше [24,31,45]. Значительному количеству пациентов с СН 3-4 в российских регионах оперативное лечение недоступно. Невольно вспоминается фраза из американских «Летописей внутренней медицины», что в развивающихся странах большое число кардиохирургических процедур у молодых лиц с ревматизмом — это попытка выгнать пол при открытом водопроводном кране. Надо сначала этот кран закрыть, т.е. создать условия и внедрить первичную и вторичную профилактику ревматизма [53].

• именно Сант Джуд медикал (SJM), а не Св. Йуда, как это иногда пишут; русская транскрипция названия корпорации и клапана получена от самой фирмы по e-mail.

Таблица 1

**Заболеваемость ревматизмом в столице и в районах Республики Мордовия (РМ) в 2003 г. (на 1000 населения) [12]**

	Заболеваемость ревматизмом			В т.ч., диагноз ревматизма установлен впервые в жизни		
	Саранск	Районы	РМ	Саранск	Районы	РМ
Взрослые	4,0	4,3	4,2	0,1	0,1	0,1
Подростки	0,2	0,8	0,6	0	0,3	0,2
Дети	0,1	0,1	0,1	0	0,1	0,1

Таблица 2

**Заболеваемость хроническим фарингитом, назофарингитом, синуситом, ринитом в столице и в районах Республики Мордовия (РМ) в 2003 г. (на 1000 населения) [12]**

	Заболеваемость хроническим фарингитом, назофарингитом и др.			В т.ч., диагноз установлен впервые в жизни		
	Саранск	Районы	РМ	Саранск	Районы	РМ
Взрослые	19,8	7,3	12,0	3,5	2,2	2,7
Подростки	11,1	24,7	19,5	2,9	12,2	8,7
Дети	7,0	16,2	12,9	0,9	9,5	6,3

Повсеместно регистрируется вспышка ревматизма у детей и подростков. По данным ВОЗ в разных странах Планеты страдают ревматизмом 12 млн. чел., причем 2/3 из них составляют дети 5-15 лет. Указывается, что заболеваемость ревмокардитом может достигать 15/1000 (или 1500/100000) в школьном возрасте, и такой активный процесс может длиться и второе, и третье десятилетие жизни (видимо, вялотекущий или латентный) [3, 25, 39, 43, 53, 59]. Эпидемиология подтверждает хорошо известный в недалеком прошлом тезис: пороки сердца у взрослых – это следствие ревматического дебюта в юности, нередко нераспознанного или плохо леченного, который часто даже забывается пациентами [11, 13, 40]. Соответствующие данные по Мордовии представлены в табл. 1.

В мире заболеваемость детей ревматизмом выше, чем в Мордовии. Можно было бы приветствовать такое положение, если бы не данные о хронических очагах инфекции (табл. 2-4) – общепризнанных факторах риска ревматизма. Сюда нужно добавить сведения о нездоровых зубах: процент нуждающихся в санации полости рта в Саранске у взрослых – 40,9, у детей – 40,1, в районах – 46,2 и 41,8, в республике – 43,9 и 41,2, соответственно. Около 3% «просмотренных» острых стрептококковых фарингитов могут осложниться ревмокардитом и, по крайней мере, 1/3 острых атак ревматизма – это следствие нелеченной стрептококковой инфекции [34].

Почему имеется диспропорция между приведенными данными: сравнительно большими показателями очаговой инфекции и очень низкой заболеваемостью ревматизмом – это предмет дальнейших исследований. Маловероятно, что 2086 больных ревматическими пороками сердца, находящиеся, по сведениям Минздрава РМ, на диспансерном учете, заболели ревматизмом

после 17 лет. Имеет смысл процитировать строки из Государственного доклада ... : «Значительные различия в показателях заболеваемости обусловлены не только особенностями половозрастной структуры населения в отдельных районах, уровнем специализированной, в т.ч. кардиологической, помощи, но и качеством диагностики» [10]. Дополняет сказанное анализ американских педиатров причин вспышки ревматизма в 80 годах среди солдат-новобранцев на военной базе в Калифорнии и среди детей в 3 штатах: Юта, Огайо и Пенсильвания. Причем чаще заболевали дети из обеспеченных семей: свой дом, полноценное питание, доступность квалифицированной медицинской помощи. Отрицательную роль приписывают врачебному фактору: молодые доктора не встречали больных с ревматизмом в своей практике, не предполагали возможности носительства патогенного стрептококка школьниками, не знали о профилактическом и лечебном значении пенициллина при тонзиллитах [4,65,68]. Комитет экспертов-ревматологов ВОЗ указывает, что низкая осведомленность о болезнях в обществе ведет к частым повторным атакам ревматизма, более частым и тяжелым клапанным поражениям. Отсюда – повторяющиеся госпитализации и необходимость в дорогой кардиохирургической помощи [59]. Например, пациенты с ревматизмом занимают в Монголии 30%, в Эфиопии 34,8%, в Индии 50,6% кардиологических коек [64].

И еще одно методологическое замечание по проблеме: диалектическая противоречивость концепции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Принято считать, что большая распространенность этих внешних и внутренних неблагоприятных особенностей, присущих отдельному индивидууму и влияющих на него, суммируется в популяции и прямо пропорциональна заболеваемости и смертности от болез-

Таблица 3

**Заболеваемость хроническими болезнями миндалин, паратонзиллярными абсцессами в столице и в районах Республики Мордовия (РМ) в 2003 г. (на 1000 населения) [12]**

	Заболеваемость хроническими болезнями миндалин и др.			В т.ч., диагноз установлен впервые в жизни		
	Саранск	Районы	РМ	Саранск	Районы	РМ
Взрослые	4,0	3,6	3,8	0,6	0,9	0,8
Подростки	23,4	25,7	24,8	2,2	8,0	6,4
Дети	40,6	25,9	31,2	16,3	9,5	12,0

Таблица 4

**Заболеваемость хроническим отитом в столице и в районах Республики Мордовия (РМ) в 2003 г. (на 1000 населения) [12]**

	Заболеваемость хроническим отитом			В т.ч., диагноз хронического отита установлен впервые в жизни		
	Саранск	Районы	РМ	Саранск	Районы	РМ
Взрослые	6,8	5,5	6,0	1,2	1,3	1,3
Подростки	4,6	9,8	7,8	0,1	3,1	3,0
Дети	3,2	6,6	5,4	0,3	3,8	2,5

ней органов кровообращения в конкретной стране и регионе. Однако появляется все больше исследовательских работ, разрушающих сложившуюся парадигму. Доказательством могут служить статьи, приобретающие свойства классических, о «французском парадоксе» и о низкой смертности от инфаркта миокарда в испанской провинции Герона [49,52]. В первой устанавливается очевидный факт, что во Франции и Великобритании факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, курение, холестерин и др.) практически одинаковы, а смертность от ИБС в Англии у мужчин в 4 раза, а у женщин – в 6 раз больше. В Испании обнаружена большая распространенность факторов риска (даже больше, чем в США), но невысокая смертность от инфаркта миокарда (в 2 раза меньше, чем в Америке) [51]. Выше-упомянутый Атлас ревматизма, данные по Франции, Англии и Испании, очень большое количество других публикаций – все источники констатируют огромную вариабельность заболеваемости и смертности не только на межконтинен-

тальном, межгосударственном, но и на областном, и даже районном уровнях [6, 9, 12, 18, 19, 27, 37, 38, 41, 47, 54, 56, 61, 62, 69]. Вывод однозначен: работ много, данные противоречивы, проблема должна исследоваться и далее. Нужны современные российские стандарты и методические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ревматизма и ревматических пороков сердца. Возможно, решение указанной проблемы будет легче осуществить с помощью телемедицинских центров, рассматривая их в комплексе (диагностика, повышение квалификации, высокий уровень обследования, регистры хронических заболеваний и т.д.).

*Работа выполнена в рамках Гранта Минобразования РФ: «Концепция и стандарт диспансеризации больных с приобретенными пороками сердца до и после оперативного вмешательства на клапанах» (в соответствии с Приказом Минобразования РФ № 238 от 23 января 2004 г. «О результатах конкурса по научной программе «Университеты России» на 2004-2005 гг.»).*

### Литература

- Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т. Эпидемиология и прогноз хронической сердечной недостаточности // Русский медицинский журнал 1999; 7(2).
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности // Consilium-medicum 2001.
- Белов Б.С. Острая ревматическая лихорадка на рубеже веков // Русский Медицинский Журнал 1999; 7 (18).
- Белов Б.С. Современные подходы к антибактериальной терапии А-стрептококкового тонзиллита. Инфекции и антимикробная терапия 2000; 2(2).
- Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Хирургия сердца и сосудов в РФ. М., НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева, 1998: 44.
- Гаджиев Г.Э. Об особенностях питания населения в регионах, полярных по распространенности артериальной гипертензии // Российский кардиологический журнал 2002; 5: 84-86.
- Гендлин Г.Е., Сторжжаков Г.И., Мелехов А.В. и др. Физическая активность больных с искусственными клапанами сердца в отделенном послеоперационном периоде // Сердце 2004; 2 (8): 84- 87.
- Гиляревский С.В., Орлов В.А., Соколов В.В. и др. Кардиохирургические операции у восьмидесятилетних больных: достижения и проблемы // Российский кардиологический журнал 2003; 2: 77-86.
- Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь: причины распространения, новое понимание патогенеза, выбор лечения. Кремлевская медицина // Кремлевский вестник 1999; 2.
- Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2002 г. // Здравоохранение Российской Федерации 2004; 1: 3-18.
- Дземешкевич С.Л. Болезни митрального клапана: основы и тенденции в лечении. Атмосфера // Кардиология 2004; 2: 23-24.
- Здоровье населения Мордовии и деятельность учреждений здравоохранения в 2002-2003 г. (статистические материалы). Саранск 2004: 195.
- Коваленко В.Н., Несукай Е.Г. Приобретенные пороки сердца: механизмы развития и принципы лечения сердечной недоста-

- точности //Український кардіологічний журнал 2001; 6.
14. Лыскина Г.А., Шишов А.Я. Ревматизм у детей: современное состояние проблемы// Русский медицинский журнал 2000; 1 (1).
  15. МКБ X: Класс IX- Болезни системы кровообращения (I00-199).
  16. Преображенский Д.В., Столярова И.И., Сидоренко Б.А. и др. Особенности лечения хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией// Consilium medicum 2004; 6 (11): 810-815.
  17. Самородская И.В. Сердечно-сосудистая заболеваемость и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации// Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 3 (Часть II): 94-100.
  18. Смирнова Е.А., Якушин С.С. Распространенность и лечение хронической сердечной недостаточности среди населения Рязанской области// Сердечная недостаточность 2004; 19. 6 (28): 289 – 291.
  20. Стародубов В.И., Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Концепция Федерального атласа «Региональные факторы и особенности состояния здоровья детского населения Российской Федерации». Здравоохранение Российской Федерации 2004; 6: 3-5.
  21. Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Латышева Е.В. Больные с клапанными пороками сердца – лечение у терапевта до и после хирургической коррекции// Сердечная недостаточность 2002; 6 (16): 300-5.
  22. Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М.В. и др. Смертность от основных болезней системы кровообращения в России. Аналитический обзор данных Госкомстата, Минздрава России, ВОЗ и экспертных оценок по проблеме // Российский кардиологический журнал 2005; 1: 5-15.
  23. Шакирова Р.М., Галявич А.С., Камалов Г.М. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в Республике Татарстан и их взаимосвязь с симптомами хронической сердечно-сосудистой недостаточности // Сердечная недостаточность 2005; 6 (2): 72-73.
  24. Школьников М.А. Сердечно-сосудистые заболевания детского возраста на рубеже XXI века// Consilium medicum 1999; 1(6).
  25. Amato MCM, Moffa PJ, Werner KE, Ramirez JAF. Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing// Heart 2001; 86: 381 – 386.
  26. Atlas of Heart Diseases and Stroke 2004. Available from URL: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/resources/atlas/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/) , далее: Rheumatic fever and rheumatic heart disease.
  27. Azpitarte J, Alonso AM, Garcia Gallego F, Gonzalez Santos JM, Pare C, Tello A. Guidelines of the Spanish Society of Cardiology on valve heart disease// Rev Esp Cardiol. 2000; 53(9): 1209-78.
  28. Bobak M, Marmot M. East-West mortality divide and its potential explanations: propose research agenda// BMJ 1996; 312: 421.
  29. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC. et al. Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease// Circulation 1998; 98: 1949-1984.
  30. Borer JS, Hochreiter C, Herrold EM. et al. Prediction of Indications for Valve Replacement Among Asymptomatic or Minimally Symptomatic Patients With Chronic Aortic Regurgitation and Normal Left Ventricular Performance// Circulation 1998; 97: 525-534.
  31. Borer JS, Bonow RO. Contemporary Approach to Aortic and Mitral Regurgitation// Circulation 2003; 108: 2432.
  32. Chamber J, Das P. Treadmil exercise in apparently asymptomatic aortic stenosis// Heart 2001; 86: 361-362.
  33. Cheitlin MD. Finding ‘Just the Right Moment’ for Operative Intervention in the Asymptomatic Patient with Moderate to Severe Aortic Regurgitation// Circulation 1998; 97: 518-520.
  34. Celebrating our 1,500,000 Implant Worldwide. Available from URL: <http://www.sjm.com/1.5millionimplant/>
  35. Dajani AS, Bisno AI, Chung KJ. et al. Prevention of Rheumatic Fever. A Statement for Health Professionals by the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, The American Heart Association// Circulation 1988; 78: 1082-1086.
  36. Dajani A, Taubert K, Ferrieri P. et.al. Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis and Prevention of Rheumatic Fever. A Statement for Health Professionals// Pediatrics 1995; 96: 758-764.
  37. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Schaff HV. et al. Mortality and Morbidity of Aortic Regurgitation in Clinical Practice// Circulation 1999; 99: 1851-1857.
  38. Ebrachim S, Smith GD. Ecological studies are a poor means of testing etiological hypotheses// BMJ 1998; 317: 678.
  39. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries// Eur. Heart J. 2001; 22: 554-572.
  40. Graber MA, Toth PP, Herting RL. University of Iowa Family Practice Handbook. 3rd Edition A Mosby Handbook. Available from URL: <http://www.vh.org/Providers/ClinRef/FPHandbook/FPCContents.html>

Остальные источники – № 41 – 69 можно получить у авторов: alexandrovsky@freemail.mrsu.ru

### Abstract

*Is rheumatism an actual problem today? Some would say, unlikely. But in developing countries, whose share in the world population is two-thirds, rheumatism, heart valve disease, and streptococcus infection of upper respiratory tract, remain problems still unsolved. Even in the U.S., rheumatism threat still exists, proved by late 1980s outbreak in military recruits and schoolchildren. In all countries, the number of heart valve prosthetic surgeries is very high. At the same time, indications for this intervention should be clarified, especially for patients with Stage IV heart failure and asymptomatic patients. Rheumatism prevalence in Russia is the highest after China, India and some Pacific Region countries' rates. In Mordovia, incidence of rheumatism and heart valve pathology for adults is higher, and for children is significantly lower than overall rates for Russian Federation. Data on focal infection in children and adolescents raise an issue of possible role of inadequate rheumatology training among pediatric service and primary health care professionals.*

*Therefore, rheumatism problem remains actual, in Russia and Mordovia as well, and should be studied further. Modern telemedicine centers, with updated laboratory and instrumental equipment, rheumatology registries, and informational electronic portal, might become an effective organizational basis for primary and secondary prevention.*

**Keywords:** rheumatism, heart valve pathology, epidemiology, treatment, prevention, telemedicine.

Поступила 18/03-2006

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПРОДУКЦИЕЙ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА И СОСТОЯНИЕМ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА СО СНИЖЕННОЙ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИЕЙ

Бокерия Л.А., Маликов В.Е., Арзуманян М.А., Владыцкая О.В., Сукоян Г.В.\*

Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им.А.Н.Бакулева РАМН, Москва; Республиканский научно-исследовательский центр медицинской биофизики и внедрения новых биомедицинских технологий\*, Тбилиси

Эндоthелиальные клетки сердца – и коронарные (микрососудистые), и эндокардиальные – продуцируют большое количество молекул, влияющих на сократительную функцию миокарда: эндотелин-1, оксид азота и простагландины [4, 5, 10]. Следовательно, изменения в функции эндотелия сердца, индуцированные физическим или гуморальным стимулом, образуют важный регулирующий элемент работоспособности сердца [11-13]. Другими эффектами высвобождающихся в эндотелии сердца кардиоактивных субстанций в привычных *in vitro* and *in vivo* условиях, являются позитивный инотропный и пролонгируемый сократительный [18]. На сердечной мышце, изолированном сердце и сердце *in situ* в грудной клетке показано, что селективное повреждение коронарного или микрососудистого эндотелия незамедлительно ведет к негативному инотропному эффекту и необратимым отрицательным инотропным эффектам на цикл сокращение-расслабление [19]. Остается нерешенной проблема взаимодействия высвобождаемых в эндотелии сердца оксида-азота, простагландинов и эндотелина-1 друг с другом, ранее неизвестными факторами или механизмами, участвующими в позитивном инотропном и пролонгируемом сократительном эффектах [17-20].

В результате эндотелиальная дисфункция развивается как дисбаланс между высвобождаемыми сосудами релаксирующими и сокращающими факторами, между медиаторами коагуляции и декоагуляции, между ингибиторами и активаторами факторов роста и в конечном итоге в инициации или ингибировании различных сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипертензию, гиперлипидемию, атеросклероз, стенокардию, диабетическую ангиопатию, реперфузионные повреждения и сердечную недостаточность. В какой степени эндокардиальные эндотелиальные факторы вовлечены в развитие нарушения сократительной работоспособности сердца, клеточный рост и другие функции сердца через дисбаланс высвобождения эндотелина-1, оксида азота, простагландинов, и др. остается неизвестным [21, 26].

Активные формы кислорода (АФК) непрерывно образуются в любой живой клетке и в миокарде в частности, а их гиперобразование или нарушение механизмов утилизации (нейтрализации) согласно современным представлениям играют важную роль в патогенезе различных болезней, типа гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета гипоксии-ишемически-реперфузионных, аритмических нарушениях, внезапной смерти, путем повреждения эндотелиальных клеток [19, 21]. Кроме того, описана роль АФК в физиологической эндотелий-медируемой регуляции сосудистого тонуса [8]. Таким образом, эндотелиальные клетки могут выступать и как мишени, и как источники АФК, а взаимодействие между АФ и эндотелием играет важную роль как в поддержании нормальной активности, так и нарушении гомеостаза сердечно-сосудистой системы.

#### Материал и методы

Обследовано 60 больных с ИБС, рефрактерными формами стенокардии со сниженной сократительной функцией, сердечной недостаточностью I-IV ФК по NYHA, которые находились на стационарном лечении в НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева в связи с недостаточным эффектом медикаментозного лечения. Критериями включения в исследование были: возраст от 33 до 68 лет, ИБС со сниженной сократительной функцией, стенокардия напряжения и покоя, в том числе рефрактерные ее формы, показания к проведению хирургической реваскуляризации миокарда, наличие признаков недостаточности кровообращения. Критериями исключения служили: отсутствие рефрактерной стенокардии, сохранная фракция выброса левого желудочка, предшествующая реваскуляризация миокарда интервенционными методами. Все больные были осведомлены о проводимом исследовании и дали устное согласие на его проведение в соответствии со специальным протоколом.

Средний возраст больных, вошедших в исследование составил  $50,7 \pm 4,8$  лет, средняя продолжительность постановки диагноза ИБС –  $46 \pm 10$  месяцев. У всех обследованных больных в анамнезе отмечается

Таблица 1

Результаты стресс-ЭхоКГ с добутамином у обследованных больных

Показатель	Контрольная группа			Основная группа		
	исходно	малые дозы	стресс дозы	исходно	малые дозы	стресс дозы
КДР, см	6,8±0,4	7,3±0,1	7,6 ±0,1	7,0±0,5	6,8±0,1	7,0±0,1
КСР, см	5,4±0,4	4,1±0,1	5,8±0,1	5,55±0,2	3,9±0,2	5,9±0,1
КДО, мл	265±19	262±7	268±8	283±19	281±8	285±7
КСО, мл	149±14	145 ±6	155±6	163±14	154±5	169±2
ОФВ, %	38,0±0,5	41,1±0,44	35,2±0,8	36,1±0,6	39,3±0,5	33±0,3
ИНСС	2±0,1	1,9±0,1	2,1±0,1	2,02±0,1	2,0±0,1	2,09±0,1

инфаркт миокарда (в том числе повторный инфаркт миокарда отмечался у 46% больных) и в 25% случаев – с развитием постинфарктной аневризмы левого желудочка. Артериальная гипертензия сопутствовала ИБС у 72% пациентов. У 66% больных выявлены желудочковые экстрасистолы различных градаций по Лауну. Атеросклеротическое поражение в других артериальных бассейнах встречались у 62% пациентов.

В состоянии покоя у пациентов обеих групп выявлены ишемические изменения на ЭКГ (депрессия сегмента ST и/или инверсия зубца T) вне приступа стенокардии. Зубец Q регистрировался в 93,3 в контрольной и в 96,7% — в основной группе. Гипертрофия миокарда на ЭКГ встречалась у 66,7 и 70%, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолы при синусном ритме отмечались у 13,3% и 16,7% и 20 и 26,7% в контрольной и в основной группах соответственно. Нарушения проводимости в виде А-V блокады 1 ст. отмечались у 6,6 и 6,6 %, полная блокада левой ножки пучка Гиса отмечались в 3,3%, неполная — в 6,6 и 10%, и неполная блокада правой ножки пучка Гиса — в 3,3 и 6,6% случаев в контрольной и основной группах соответственно. По развитию типичного для больного ангинозного приступа проба с дозированной физической нагрузкой (ВЭМ) была положительной в 75% и 80%, ишемические изменения на ЭКГ зарегистрированы у 83,3% и 86,7%, нарушения ритма зафиксированы в 6,7% и 10% случаев в контрольной и основной группах соответственно. Порог толерантности к физической нагрузке у больных обеих групп был практически равнозначен ( $50,5 \pm 4,2$  и  $48,6 \pm 5,1$  Вт,  $p > 0,5$ ). У 45% больных проведение нагрузочной пробы было сопряжено с риском. Таким образом, больные основной и контрольной групп имели тяжелую степень коронарной недостаточности. Среднее число стенозирующего поражения коронарных артерий, по данным коронароангиографического исследования, составило  $3,23 \pm 0,20$ , общее число локальных стенозов — 191. Среднее число окклюзий коронарных артерий было  $1,1 \pm 0,1$ ; всего окклюзий — 60.

Проведенная по показаниям добутаминовая стресс-ЭхоКГ показала, что малые дозы в среднем по группе составили  $6,4 \pm 0,8$  мкг/кг/мин и  $6,8 \pm 0,54$  мкг/кг/мин в контрольной и основной группах соот-

ветственно. Стресс дозы составили  $19,4 \pm 0,89$  и  $20,2 \pm 0,42$  мкг/кг/мин соответственно. По значению стресс-дозы пациенты обеих групп имели тяжелую степень коронарной недостаточности (табл. 1).

Изменения основных линейных и объемных размеров и фракции выброса ЛЖ пациентов обеих групп на разных стадиях пробы были однонаправленными. На малых дозах происходит увеличение в разной степени ФВ левого желудочка за счет уменьшения конечно-систолических объемов при относительно неизменных конечно-диастолических размерах. На стресс-дозах происходит увеличение конечно-систолических объемов и уменьшение ФВ ЛЖ в обеих группах. Сегментарная сократимость миокарда левого желудочка при инфузии добутамина на малых дозах улучшалась в обеих группах. Незначительное восстановление кинетики в отдельных сегментах в контрольной и основной группах объясняется наличием большого процента необратимого рубцового поражения миокарда.

Таким образом, в обеих группах больных сегменты с необратимой дисфункцией преобладали над количеством сегментов с обратимой дисфункцией, количество нормокинетичных сегментов на малых дозах добутамина было больше, чем асинергичных сегментов. Число дискинетичных сегментов остается в обеих группах на всех стадиях пробы неизменным. Число гипо- и акинетичных сегментов на малых и стресс-дозах меняется в обеих группах. По результатам пробы выявлено, что необратимая дисфункция наблюдалась в 45% сегментов, обратимая дисфункция — в 20% в контрольной группе, в 50% и 20% случаев в основной группе.

Правый тип кровоснабжения, по данным коронароангиографического исследования, был отмечен у большинства больных обеих групп: 86% и 88%, в контрольной и основной группах соответственно; сбалансированный тип — у 4% и 5%, левый тип — у 10% и 7%. У всех обследованных было многососудистое поражение, локализованное в ПМЖВ (30-100%), ВТК — 17-60%, ПКА — 25-90% и реже ствол ЛКА — 6-23%, ДВ — 10-36%, А. Intermedia — 2-10% и ЗМЖВ ПКА — 5— 20% случаев в обеих группах. Среднее число стенозов составило  $3,06 \pm 0,38$  в контрольной и

Таблица 2

Сегментарная сократимость миокарда левого желудочка

Показатель	Контрольная группа	Основная группа
Общее количество сегментов	720 –100%	720-100%
Нормокинез	259 –36%	254 -35%
Гипокинез	238 –33%	242 – 34%
Акинез	187 –26%	187 – 26%
Дискинез	36 –5%	36 – 5%

3,2±0,19 – в основной группе. Гемодинамически значимое стенозирование ОВ чаще встречалось у больных основной группы. Индекс нарушения сегментарной сократимости был высок в обеих группах за счет преобладания асинергичных сегментов над нормокинетическими, большого процента а– и дискинетических сегментов, что обусловлено большим количеством больных с аневризмой ЛЖ (табл. 2). В связи с выраженной клиникой коронарной недостаточности, тяжелым поражением коронарных артерий, необходимостью восстановления перфузии миокарда всем обследованным больным была показана операция аортокоронарного шунтирования.

Все пациенты, включенные в исследование, длительно находились на традиционной терапии: нитраты пролонгированного действия в 100% случаев, ингибиторы АПФ – в 70%, β-адреноблокаторы – в 35%, диуретики – в 40%, антагонисты кальция в 30%, сердечные гликозиды – в 10%, антиаритмические препараты – в 5%. Причиной обращения пациентов в хирургическую клинику явилось наличие недостаточного эффекта от получаемой терапии: 90% отмечали только частичный эффект от медикаментозного лечения, 10% – отсутствие должного эффекта. В стационаре все больные

проходили подготовку, так как данная группа пациентов представляла собой тяжелую категорию с достаточно высоким риском вмешательства. Предоперационная подготовка включала в себя коррекцию метаболических нарушений, активное лечение скрытой и явной сердечной недостаточности, стабилизацию гемодинамики и коронарной недостаточности медикаментозными средствами. Коррекция метаболических дисфункций заключалась в инфузии поляризующей смеси, калиевых растворов по необходимости. Стабилизация коронарной недостаточности достигалась путем инфузии препаратов нитроглицерина, присоединением к лечению всех классов коронаролитиков, так как при поступлении не все пациенты, например, получали β-адреноблокаторы (35%), блокаторы кальциевых каналов (30%). Признаки имеющейся сердечной недостаточности (средний ФК по NYHA составил 2,2±0,2) послужили поводом к добавлению 30% больных ингибиторов ангиотензина II (остальные 70% их уже принимали до поступления в стационар). Активное лечение диуретиками проводилось и в отсутствие симптомов высокого функционального класса сердечной недостаточности под обязательным контролем уровня электролитов в крови и коррекцией при их нарушении.

В основной группе больных в дополнение к вышеуказанной терапии был применен кардиотонический препарат рефрактерин (adenocinum plus), обладающий одновременно антигипоксической и антиоксидантной активностями [1, 2] в дозе 2 флакона (120 мг х 2) внутривенно капельно в 100 мл физиологического раствора в течение 7 дней до операции.

Венозную кровь из локтевой вены забирали по стандартной методике утром натощак не ранее чем через 12 часов после последнего приема пищи. У всех больных наблюдалась относительно небольшая дислипотеинемия (концентрация общего холестерина – ОХС – в среднем 6,3±0,2 ммоль/л, содержание триглицеридов – в пределах 1,88±0,13 ммоль/л). Группу практически здоровых добровольцев составили 12 человек в возрасте от 31 до 55 лет без клинически значимых признаков нарушений сердечно-сосудистой деятельности, согласно документированным данным клинических ЭКГ, ЭхоКГ исследований, а также отрицательным результатам велоэргометрической пробы, и нормолипидемией (ОХС крови – 5,15±0,35 ммоль/л, триглицериды – 1,30±0,25 ммоль/л). Активность НАДФН-оксидазы лимфоцитов определяли по методу Umeki S. [22]. Общую активность НАДФН-ИЗЦДГ определяли с использованием коммерчески апробированной тест-системы Sigma Diagnostics Bio Red с использованием бычьего альбумина в качестве стандарта, за единицу активности принимали количество фермента, расщепляющего 1 мкмоль субстрата в мин

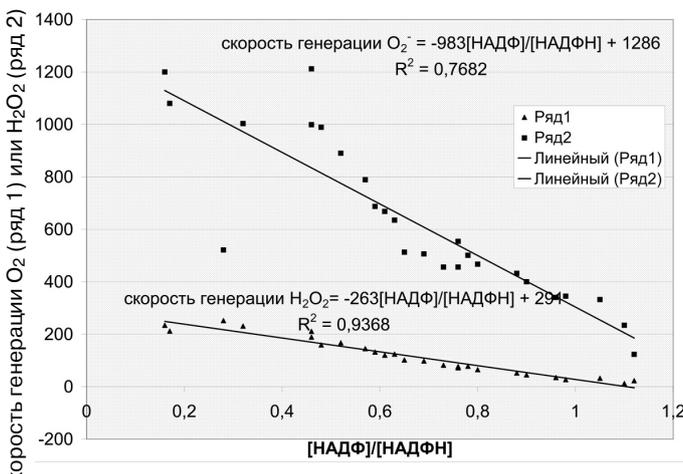


Рис. 1. Взаимосвязь между изменением редокс-потенциала системы энергетического обеспечения и скоростью образования активных форм кислорода у больных ИБС со сниженной сократительной функцией.

Таблица 3

Показатели системного АД, ЧСС, ФК стенокардии и ХСН до операции АКШ

Показатель	Общая группа	Контрольная группа		Основная группа	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АД сист., мм рт. ст.	148 ± 8	147 ± 7	135 ± 5	149 ± 8	128 ± 5 •
АД диаст., мм рт. ст.	82 ± 3	82 ± 3	84 ± 3	82 ± 3	76 ± 5
ЧСС, уд/мин	85 ± 5	85 ± 5	80 ± 4	89 ± 5	72 ± 3 •
Индекс Опые, уд/мин мм рт.ст. 10 <sup>-2</sup>	12,6 ± 1,2	12,5 ± 1,2	10,8 ± 1,0	13,3 ± 1,2	9,2 ± 0,8 • • #
ФК стенокардии	3,15 ± 0,3	3,15 ± 0,08	2,87 ± 0,13 •	3,25 ± 0,13	2,2 ± 0,2 • •
Одышка (учащенное дыхание- ортопноэ, 1-5 баллов)	3,0 ± 0,3	3,0 ± 0,3	2,5 ± 0,2 •	3,0 ± 0,3	2,0 ± 0,2 • • #
ЧДД в мин	25 ± 2	24 ± 2	20 ± 2	26 ± 2	18 ± 2 •
Хрипы в легких (единичные в н/отделах- влажные по всем полям)	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,3	1,0 ± 0,2 •	1,5 ± 0,3	Отсутствуют
Отеки (пастозность голени – полостные отеки, 1-3 балла)	1,4 ± 0,2	1,35 ± 0,15	0,6 ± 0,4 •	1,55 ± 0,13	Отсутствуют
Печень(+1см – 1 балл)	2 ± 0,2	2 ± 0,2	1,7 ± 0,3	2 ± 0,2	1,0 ± 0,2 • #
ФК СН по NYHA	Отсутствует	2,2 ± 0,2	2,1 ± 0,2	2,2 ± 0,2	1,6 ± 0,2
Na, ммоль/л	135 ± 9	140 ± 6	139 ± 11	140 ± 12	138 ± 7
K, ммоль/л	4,8 ± 0,3	4,1 ± 0,3	4,4 ± 0,4	4,2 ± 0,2	4,6 ± 0,2
HA, пг/мл	120 ± 40	575 ± 35	520 ± 130	600 ± 102	235 ± 65 • #

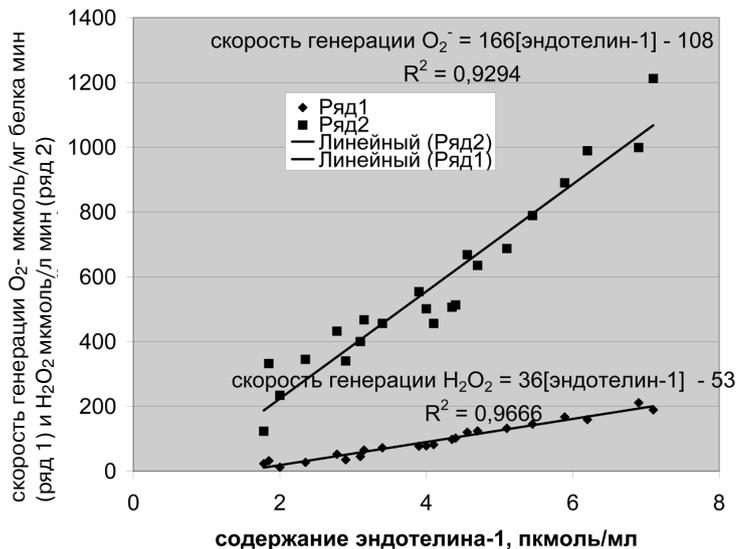
**Примечание:** • – сравнение с состоянием до лечения в той же группе, # – сравнение контрольной и основной групп, один знак – p < 0,05; два – p < 0,01; три – p < 0,001.

при 37°C [6]. Содержание H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> определяли флуоресцентным методом по интенсивности дихлордигидрофлуоресцеина, как описано Miura H., Bosnjak J.J., Ning G., et al. [14]. Определение содержания эндотелина-1 проводили после предварительного замораживания плазмы сразу после взятия крови при -70°C и хранили при этой температуре до исследования с использованием коммерчески апробированной тест-системы R&D Systems for Human endothelin-1 Immunoassay (Великобритания). Содержание сосудистого эндотелиального фактора роста определяли с использованием коммерчески апробированной тест-системы VEGF ELISA kit (Quantikine human VEGF; R&D Systems, Minneapolis, MN, U.S.A.). Погрешность результатов тестов не превышает 5%. Статистическую обработку результатов проводили по компьютерной программе STAT Soft, корреляционный анализ – методом наименьших квадратов. Существенность различий средних оценивали с использованием t критерия Стьюдента.

**Результаты исследования**

У больных ИБС со сниженной сократительной функцией постоянно происходящие медикаментозные реперфузионные повреждения и их наслоение на процессы, лежащие в основе биоэнергетической недостаточности, приводят к персистированию окислительного стресса

[24], замыканию порочного круга развития и поддержания дисфункции миокарда. Проводимая традиционная терапия не ведет к значительному уменьшению выраженности энергетической недостаточности (табл. 3, 4) – не снижается индекс Опые и не восстанавливается редокс-потенциал системы энергетического обеспечения. Индекс Опые, отражающий потребность миокарда в кислороде, под воздействием рефрактерина приближается к нормальному (9,2 ± 0,8



**Рис. 2.** Взаимосвязь между изменением уровня эндотелина-1 и скоростью генерации активных форм кислорода у больных ИБС со сниженной сократительной функцией.

Таблица 4

Изменение показателей структурно-функционального состояния миокарда в зависимости от вида терапии

Показатель	Все больные до лечения	Контрольная группа		Основная группа	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
КДР, см	6,9±0,6	6,8±0,4	6,6±0,2	7,0±0,5	6,1±0,3·#
КСР, см	5,5±0,4	5,4±0,4	5,28±0,18	5,55±0,2	4,8±0,2·#
КСО, мл	156 ± 14,1	149 ± 14,0	140±11,0	163 ± 14,2	130±10,2·
КДО, мл	274 ± 19,1	265 ± 19,2	256 ± 15,0	283 ± 19,3	244± 8,1·
ФУ, %	18,1 ± 0,9	18,3 ± 0,8	18,9±0,2	17,9 ± 0,7	19,1±0,6
ОФВ, %	38,1±1,1	38,0±0,5	39,3±1,5	36,1±0,6	43,2±1,4·

уд/мин мм рт. ст., табл. 3). В результате в контрольной группе в периоде подготовки больных к АКШ происходит снижение выраженности одышки (при балльной оценке) на 17%. Включение в терапию кардиотропного средства рефрактерина, оказывающего мощное воздействие на систему энергетического обеспечения, повышающего редокс-потенциал системы энергетического обеспечения, причем как НАД/НАДН (регулирующие процессы синтеза АТФ) – на 18% (в контрольной не изменяется), так и НАДФ/НАДФН (в большей степени обуславливающий интенсивность биосинтетических процессов) – на 54%. В значительно большей степени при применении рефрактерина уменьшаются застойные явления в легких и печени, однако корреляционная зависимость между застойными явлениями в легких и ФК ХСН менее выражена ( $r = 0,63, p < 0,05$ ) и вовсе отсутствует в случае гепатомегалии ( $r = 0,47, p > 0,05$ ), периферических отеков ( $r = 0,51, p > 0,02$ ) и ЧСС ( $r = 0,23, nd$ ). Под воздействием рефрактерина застойные явления в малом и большом круге кровообращения уже при коротком курсе (7 дней) уменьшаются вплоть до полного исчезновения, причем значительно быстрее, чем в контрольной группе. Таким образом, под воздействием рефрактерина в отличие от группы больных, получавших традиционную терапию, на стадии подготовки к операции происходит более выраженное снижение интенсивности симптомов сердечной недостаточности и повышение ФВ левого желудочка.

Предоперационная консервативная терапия больных контрольной группы не привела к существенно улучшению показателей гемодинамики: не происходит существенного изменения КДР и КСР ЛЖ и ПЖ, КДО и КСО ЛЖ, УО, ФВ ЛЖ. Миокард у данной категории больных проявляет полную рефрактерность к мощной по составу традиционной терапии. Более выраженный клинический эффект в основной группе, в отличие от контрольной, сопровождался адекватным улучшением центральной гемодинамики: КДО и КДР левого желудочка в основной группе уменьшились на 14 и 13%, а КСО и КСР – на 21 и 14% (табл. 4). В результате ФВ ЛЖ достоверно повысилась на 19,6% (на 3,4% – в контрольной группе). Достоверное снижение КСО в основной группе лишней раз подтверждает постулат о том, что, конечно-систолический объем ЛЖ является важнейшим прогностическим критерием и наиболее чувствительным показателем ответа центральной гемодинамики на терапевтическое воздействие у больных ИБС.

Важным фактором, лежащим в основе улучшения под воздействием 7-дневного курса рефрактерина редокс-потенциала, является повышение соотношения между окисленными и восстановленными формами пиридиновых нуклеотидов – НАД/НАДН на 17,6 и НАДФ/НАДФН на 39,1%, содержания НАД – на 45,3%, НАДФ – на 52,8%, а также суммы пиридиновых нуклеотидов (табл. 5). Применение традиционной терапии у больных ИБС со снижен-

Таблица 5

Состояние системы энергетического обеспечения в периоде подготовки больных ИБС со сниженной сократительной функцией к операции АКШ

Показатель	Норма	Контрольная группа		Основная группа	
		исходно	перед операцией	исходно	перед операцией
НАД, нмоль/мл	21,9±2,1	12,5±1,0···	13,0±1,1·	10,5±1,1···	15,8±1,2·#
НАДН, нмоль/л	22,1±2,1	16,5±1,1·	17,5±1,4·	15,6±1,3·	19,7±1,8·#
НАД/НАДН	0,99±0,08	0,76±0,06··	0,74±0,04·	0,74±0,03·	0,80±0,04·
НАДФ, нмоль/л	22,9±1,4	11,3±1,1···	10,8±1,2·	10,6±1,0··	16,2±1,2·#
НАДФН, нмоль/л	24,4±2,3	19,5±1,0	19,9±1,1	17,6±1,3··	19,4±1,9
НАДФ/НАДФН	0,94±0,07	0,58±0,05·	0,54±0,04·	0,60±0,03	0,84±0,04·#
Сумма пиридиновых нуклеотидов, нмоль/мл	91,3±1,9	59,8±1,3··	61,2±1,0··	55,4±1,5··	71,1±1,7·#

**Примечание:** сравнение различий средних: ·· – с нормой, ·· – с контрольной группой исходно, # – с исходными показателями основной группы.

Таблица 6

**Содержание эндотелина-1 и АФК, а также активности НАДФН-изоцитратдегидрогеназы и НАД(Ф)Н-оксидазы в периоде подготовки больных ИБС с исходно сниженной сократительной функцией левого желудочка к операции АКШ**

Показатель	Норма	Контрольная группа		Основная группа	
		Исходно	Перед операцией	Исходно	Перед операцией
НАДФ-Изоцитратдегидрогеназа, ед/мг белка	4,6±0,5	2,8±0,3	3,0±0,4	2,3±0,2	3,8±0,3·
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , мкмоль/л мин	335±42	628±43	579±34	657±56	444±55
Скорость генерации O <sub>2</sub> <sup>-</sup> , мкмоль/мг белка мин	46±6	117±13·	108±18·	129±19··xx++	67±15xxx+++ #
Активность НАДФН-оксидазы, нмоль НАДФН/мг белка мин	143±23	205±13	189±15	265±21	163±12·
Эндотелин-1, пкмоль/мл	1,80±0,20	4,06±0,21	3,85±0,25	4,56±0,22···	2,51±0,20
Эндотелиальный фактор роста, пг/мл	115±21	85±11	80±13	78±10	103±11

**Примечание:** · – сравнение с группой практически здоровых добровольцев, х – с контрольной группой, # – до и после лечения: один знак - p < 0,05, два – < 0,01, три – < 0,001.

ной сократительной функцией не привело к улучшению показателей САС и не сопровождалось сдвигом в сторону повышения адаптационных возможностей системы антиоксидантной защиты и характера гликолиза в сторону аэробного (отношение НАД/НАДН остается низким).

Повышение редокс-потенциала под влиянием терапии рефрактерином указывает на активацию эндогенных путей утилизации кислорода в клетке и повышение синтеза АТФ. Восстановление в определенной степени дыхательной цепи митохондрий, в свою очередь, ведет к снижению продукции супероксидного аниона и снижению активности НАДФН-оксидазы фагоцитарного типа, как второго основного механизма образования АФК и, как следствие, к повышенному образованию эндотелина-1 (табл. 6). Следовательно, гармоничное подавление эндотелина-1 и активности ренина является маркером оптимальной терапии и происходит только после улучшения деятельности энергетических систем и восстановления их способности в утилизации циркулирующего кислорода в крови для синтеза АТФ, а также в предохранении формирования свободных радикалов.

Потенциальными источниками продукции супероксидного аниона в сосудах являются НАД(Ф)Н-зависимые оксидазы, ксантинооксидаза, липоксигеназа и NO-синтаза [15, 16]. При этом, несмотря на то, что НАД(Ф)Н-зависимые оксидазы присутствуют и в гладкой мускулатуре, и в клетках эндотелия, а индуцированное ими гиперобразование O<sub>2</sub> играет важную роль в прогрессировании атеросклероза, практически не исследовалась зависимость между активностью НАД(Ф)Н-зависимых оксидаз и супероксидного аниона [7, 23, 25]. Ключевую роль в прогрессировании оксидативного стресса играет нарушение дыхательной цепи митохондрий: снижается активность НАДФН-ИЗЦТДГ, что указывает на тяжелое, необратимое поражение цепи окислительного фосфорилирования и снижение редокс-потенциала НАДФ/

НАДФН (табл. 6). Редокс-состояние клеток, как кардиомиоцитов, так и лейкоцитов, зависит от редокс-потенциала НАДФ/НАДФН, играющего ключевую роль в запуске механизма гиперпродукции АФК и вазоконстрикторных изоформ эндотелинов [20, 24]. По-видимому, редокс-потенциал регулирует синтез эндотелинов через участие в механизмах депонирования оксида азота (НАДФН и НАДФН-оксидазы расположены в эндотелиоцитах в непосредственной близости от участков образования пероксинитрила в клетке) [17, 26], не говоря уже о вторичной опосредованной регуляции через метаболические процессы [19]. При этом между скоростью генерации АФК и редокс-потенциалом системы энергетического обеспечения (рис. 1), а также между уровнем образования АФК и уровнем эндотелина-1, как маркера функциональной активности эндотелиальной системы, существует тесная корреляционная взаимосвязь (рис. 2). Митохондриальная дисфункция при этом играет первостепенную роль и в патогенезе гипертрофии миокарда, поскольку хроническое нарушение метаболизма и оксидативного статуса являются факторами, вторично повреждающими системы энергетического обеспечения клетки, кардиомиоцита. В цикле Кребса наиболее подверженной воздействию АФК и их комплексов с оксидом азота является НАДФИЗЦДГ [3, 6].

Включение в терапию больных ИБС со сниженной сократительной функцией в периоде подготовке к операции рефрактерина, содержащего β-ацетилдигоксин, оксифедрин, НАД, инозин + цитохром С и оказывающего выраженное антигипоксическое, антиишемическое и антиоксидантное действие, способствует развитию коллатералей, неоваскуляризации путем активации сосудистого эндотелиального фактора роста при ишемии (табл. 6).

Содержание эндотелина-1 в плазме крови больных ИБС со сниженной сократительной функцией превышает нормальный уровень на содержание вазоконстрикторного фактора эндотелия, эндотелина-1,

гиперпродукция которого отмечается в ответ на гистотоксическую гипоксию, повышено на 63% (в норме  $2,9 \pm 0,4$  пкг/мл). После трехмесячного курса стандартной терапии содержание эндотелина I снижается на 23,8%. Одновременно компенсаторно активируется активность сосудистого эндотелиального фактора роста на 42,4% (табл. 6). Увеличение образования сосудистого эндотелиального фактора роста (строго вблизи коронарных артерий, но не капилляров), которое происходит при нелетальной гипоксии (гипоксии средней тяжести), указывает на компенсаторную

активацию процесса ангиогенеза. В настоящее время появились исследования, рассматривающие возможность введения экзогенного сосудистого эндотелиального фактора роста как стимулятора неоваскуляризации [7]. При этом предполагается, что при гипоксии повышается и сродство фактора к рецепторам. Ранее была установлена стимуляция эндотелиального сосудистого фактора роста в ответ на аденозин и в самих эндотелиальных клетках, а в регуляцию процесса вовлечено содержание оксида азота и циклического АМФ [4].

### Литература

1. Бокерия Л.А., Маликов В.Е., Арзуманян М.А. и др. Динамика изменения активности системы антиоксидантной защиты крови у больных ИБС с дисфункцией левого желудочка до и после операции АКШ// Российский кардиологический журнал. 2004. №6. С.38-42.
2. Джанашия П.Х., Владыцкая О.В., Богданова Е.Я. и др. Применение рефрактерина в комплексной терапии больных с сердечной недостаточностью //Российский кардиологический журнал. 1999. №2. С.34-40.
3. Benderdour M., Charron G., Comte B. et al. Decreased cardiac mitochondrial NADP-isocitrate dehydrogenase activity and expression: a marker of oxidative stress in hypertrophy development//Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2004; 287:H2122-H2131
4. Brutsaert DL, Andries LA. The endocardial endothelium//Am. J. Physiol. 1992;263:H985-H1021.
5. Brutsaert DL, Meulemans AL, Sipido KR et al. Effects of damaging the endocardial surface on the mechanical performance of isolated cardiac muscle // Circ Res. 1988;62:357-366.
6. Comte B., Vincent G., Bouchard B., et al. Reverse flux through cardiac NADP-isocitrate dehydrogenase under normoxia and ischemia// Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2002; 283:H1505-H1514
7. Griendling K.K., Sorescu D., Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase. Role in cardiovascular disease//Circ.Res. 2000. Vol. 86. P.491-500.
8. Guzik T.J., West N.T.J., Black E., et al. Vascular Superoxide production by NAD(P)H oxidase//Circ. Res. 2000; 86:e85-e90.
9. Heymes C., Bendall J.K., Ratajczak P., et al. Increased myocardial NADPH oxidase activity in human heart failure// J. Am. Coll. Cardiol. 2003; 41:2164-2171.
10. Lefer AM, Lefer DJ. Endothelial dysfunction in myocardial ischemia and reperfusion: role of oxygen-derived free radicals// Basic. Res. Cardiol. 1991; 86(suppl 2):109-116.
11. Mebazaa A, Martin LD, Robotham JL et al. Right and left ventricular cultured endocardial endothelium produces prostacyclin and PGE2// J. Moll. Cell. Cardiol. 1993;25:245-248.
12. Mebazaa A, Mayoux E, Maeda K et al. Paracrine effects of endocardial endothelial cells on myocyte contraction via endothelin//Am. J. Physiol. 1993; 265:H1841-H1846.
13. Mebazaa, G. W. De Keulenaer, X. Paqueron, et al. Activation of Cardiac Endothelium as a Compensatory Component in Endotoxin-Induced Cardiomyopathy: Role of Endothelin, Prostaglandins, and Nitric Oxide//Circulation. 2001; 104(25): 3137 - 3144.
14. Miura H., Bosnjak J.J., Ning G., et al. Role for hydrogen peroxide in flow-induced dilation of human coronary arterioles// Circ. Res. 2003; 92:e31-e40.
15. Nakazono K, Watanabe N, Matsuno K, Sasaki J et al. Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? // Proc Natl Acad Sci USA. 1991; 88:10045-10048.
16. Ray R., Shah A.M. NADPH oxidase and endothelial cell function // Clinical Science 2005; 109:217-226.
17. Ramaciotti C, McClellan G, Sharkey A et al. Cardiac endothelial cells modulate contractility of rat hearts in response to oxygen tension and coronary flow// Circ Res. 1993; 72:1044-1064.
18. Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and disease//J. Cardiovasc. Pharmacol. 1993; 22(suppl 4):S1-S14.
19. Shah AM, Lewis MJ, D. L. Brutsaert. Cardiac Endothelial-Myoacardial Signaling: Its Role in Cardiac Growth, Contractile Performance and Rhythmicity Physiol Rev. 2003; 83(1): 59 - 115.
20. Tesfamariam B, Cohen RA. Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose // Am. J. Physiol. 1992; 263:H321-H326.
21. Yucel D., Senes M., Topkaya D.C. et al. Oxidative/Nitrosative stress in chronic heart failure: a critical review// Turk. J. Biochem. 2006; 31(2):86-95.
22. Umeki S. Human Neutrophil cytosolic activation factor of the NADPH oxidase // J. Biol. Chem. 1990; 9(3): 5049-5054.
23. Warnholtz A., Munzel T. The failing human heart: another battlefield for the NAD(P)H oxidase? // J.Am.Coll Cardiol. - 2003 V.41. P.2172-2174.
24. West N.T.J., Guzik T.J., Black E. et al. Enhanced Superoxide production in experimental venous bypass graft intimal hyperplasia: role of NAD(P)H oxidase // Arterioscler. Thromb.Vasc. Biol. 2001; 21:189-194.
25. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis // Lancet. 1994; 344:793-795.
26. Zweier JL, Kuppusamy P, Lutty GA. Measurements of endothelial cell free radical generation: evidence for a central mechanism of free radical injury in postischemic tissues//Proc Natl Acad Sci USA. 1988; 85: 4046-4050.

Поступила 22/03-2006

## ВЛИЯНИЕ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ЧАСТОТУ АРИТМИИ У БОЛЬНЫХ ГЕРИАТРИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Денисова Т.П., Черватова О.М.

Саратовский государственный медицинский университет, кафедра геронтологии и гериатрии

Высокая распространенность патологии внутренних болезней в пожилом и старческом возрасте свидетельствует о тесной взаимосвязи старения, гипоксии и патологии [10]. Анемический синдром – состояние, часто встречающееся в старших возрастных группах, которое может маскировать признаки серьезных фоновых заболеваний или быть причиной дисфункции множества систем из-за хронической гипоксии. Многочисленные данные свидетельствуют о резком возрастании сердечно-сосудистых заболеваний в старости, являющихся основной причиной смертности и инвалидизации людей старших возрастных групп [10, 13]. Влияние гипоксии при анемическом синдроме на патологию сердечно-сосудистой системы в старших возрастных группах представляет интерес в связи с особенностями ее течения в сложившихся условиях. Нарушение сердечного ритма является одним из чувствительных маркеров как функционального, так и органического поражения сердечной мышцы [6, 7, 8].

Цель исследования: определение частоты возникновения и характера нарушений ритма сердца у больных зрелого, пожилого, старческого возраста и долгожителей в условиях анемического синдрома.

### Материалы и методы

Проведен анализ наблюдений за 11140 больными, находившимися на стационарном лечении в Саратовском областном госпитале ветеранов войн за 5 лет (1999 – 2003 гг). Больные в зависимости от возраста были разделены на следующие группы (ВОЗ, 1995): I – зрелого возраста (40-59 лет), II – пожилого возраста (60-74 года), III – старческого возраста (старше 75 лет) и IV – долгожителей (старше 90 лет). В каждой группе выделялись подгруппы в зависимости от наличия анемического синдрома или его отсутствия. Анемический синдром (АС) определялся согласно критериям ВОЗ (1977) [1] и рекомендации Американского общества нефрологов (1999 г). Диагноз АС ставился при уровне гемоглобина ниже

120 г/л независимо от гендерных признаков. Всем больным проводилось электрокардиографическое исследование в 12 стандартных отведениях. Путем случайной выборки из общей когорты больных выделены 180 человек, которым проводилось Холтеровское мониторирование ЭКГ в течение 24 часов с помощью аппарата Кардиотехника-4000 ИНКАРТ Санкт-Петербург. Обнаруженные нарушения ритма дифференцировались следующим образом: экстрасистолы предсердные редкие (от 40 до 100 в сутки), предсердные частые (более 100 в сутки), желудочковые редкие (от 40 до 100 в сутки), желудочковые частые (более 100 в сутки). Учитывались наличие мерцательной аритмии постоянной формы, количество пароксизмов мерцания предсердий, суправентрикулярной тахикардии (СПВТ), пароксизмов желудочковой тахикардии (5 желудочковых комплексов и более) в сутки [7].

### Результаты и обсуждение

В зависимости от возраста и наличия АС все больные были разделены на группы (табл. 1). Среди больных пожилого и старческого возраста АС встречался у 794 человек (11,1%), при этом распространенность АС среди больных пожилого возраста – 9,5%, среди больных старческого возраста – 11,8%, среди долгожителей – 22,7%. Распространенность АС среди больных зрелого возраста, т.е. до 60 лет, составила 13,8% (рис. 1)

Данные в целом соответствуют литературным данным о распространенности АС в России (15,6%) [4, 6], но несколько противоречат исследованиям Шустова В.Я. (1988) об увеличении количества АС в г. Саратове и Саратовской области [9]. Распределение больных по характеру нарушения сердечного ритма представлено в табл. 2.

Среди всех 11140 больных аритмия встречалась в 30,3% случаев, причем экстрасистолы, независимо от топика, – в 20,6%, мерцание предсердий – в 9,7% случаев. Частота мерцательной аритмии среди лиц

Таблица 1

Распределение больных различного возраста по наличию или отсутствию анемического синдрома

Возраст	Зрелый		Пожилой		Старческий		Долгожители		Всего	
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Наличие АС										
Количество больных	548	3423	242	2302	542	4040	10	34	1342	9799
Проценты	40,8	34,9	18	23,6	40,5	41,2	0,7	0,3	100	100

Таблица 2

**Частота различных форм нарушения сердечного ритма в зависимости от возраста и наличия анемического синдрома**

Возраст	Зрелый		Пожилой		Старческий		Долгожители		Всего	
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Количество больных	548	3423	242	2302	542	4040	10	34	1342	9799
Наличие АС	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Аритмии	221	876	73	446	274	1475	4	8	572	2805
%	40,3	25,6	30,2	19,4	50,6	36,5	40,0	23,5	42,6	28,6
Мерцательная аритмия и трепетание предсердий	52	284	19	152	64	505	2	2	137	943
%	9,5	8,3	7,9	6,6	11,8	12,5	20,0	5,9	10,2	9,6
Экстрасистолия	169	592	54	294	210	970	2	6	435	1862
%	30,8	17,3	22,3	12,8	38,7	24,0	20,0	17,6	32,4	19,0

старше 60 лет по данным как отечественных, так и зарубежных исследователей, колеблется от 5,9% до 11% [5, 7, 11, 12]. В исследовании Кушаковского М.С. нарушения ритма в виде экстрасистолии у лиц старше 70 лет колеблется от 10% до 26% [7]. Данные о встречаемости аритмического синдрома в виде экстрасистолии и мерцательной аритмии у зрелых и старших возрастных групп в целом в доступной нам литературе отсутствуют.

У больных с АС нарушения ритма сердца встречались в 42,6% случаев, что существенно больше, чем в группе больных без АС. В последней группе аритмии встречались в 28,6%. В основном увеличение аритмического синдрома в группе больных с пониженными цифрами гемоглобина происходило за счет роста количества экстрасистолий. Частота встречаемости мерцательной аритмии в этой группе больных статистически недостоверно отличалась от встречаемости ее у больных с нормальными цифрами гемоглобина. При анализе указанных выше параметров в различных возрастных группах обследуемых выявлены следующие тенденции:

1) у больных с АС, независимо от возраста, нарушения ритма встречались чаще, нежели в группе больных с нормальными цифрами гемоглобина;

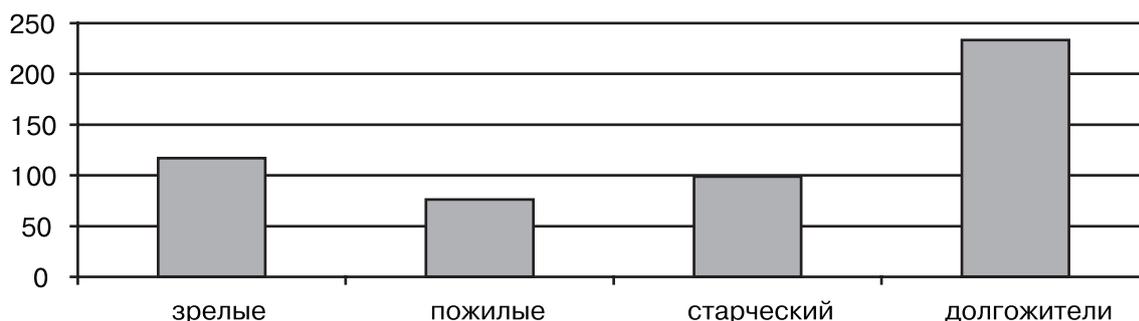
2) у больных старческого возраста с пониженным уровнем гемоглобина нарушения ритма сердца доходили до 50,6%, т.е., наблюдались практически у каждого второго; у больных этой же группы, но с нор-

мальным уровнем гемоглобина – только в 36,5%, т.е. у каждого третьего.

Как видно из представленных данных, нарушения сердечного ритма у больных с АС встречаются в 1,5 раза чаще, чем у больных, имеющих нормальные цифры гемоглобина (рис. 2)

При дальнейшем анализе частоты аритмии у больных разного возраста (зрелого, пожилого, старческого и у долгожителей) установлено, что последняя нарастает параллельно возрасту – от зрелого к старческому (рис.3). Максимальный процент аритмий в нашем исследовании зарегистрирован у больных старческого возраста, что совпадает с данными наблюдения японских исследователей, которые определили увеличение частоты нарушений сердечного ритма в виде экстрасистолии у пациентов пожилого и старческого возраста [13].

Анализ полученных данных ставит вопрос о механизмах формирования аритмического синдрома в условиях анемии. Кажется несомненным участие в этом хронической гипоксии – причины как АС, так и старения. Однако этому противоречит выявленный нами факт снижения частоты стенокардии у лиц с пониженными цифрами гемоглобина, представленный в табл. 3. Этот факт подтверждается литературными данными [2, 6]. Очевидно, что в формировании аритмического синдрома принимают участие и другие механизмы. В частности, метаболическая и электрофизиологическая гетерогенность мио-



**Рис. 1.** Сравнительная характеристика наличия анемического синдрома в различных возрастных группах.

Таблица 3

**Частота встречаемости болевого синдрома при ишемической болезни сердца у лиц старших возрастных групп в зависимости от наличия анемического синдрома**

Возраст	Зрелый		Пожилый		Старческий		Долгожители		Всего	
Количество больных	548	3423	242	2302	542	4040	10	34	1342	9799
Наличие АС	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Стенокардия	53	1065	76	1423	177	2982	5	11	311	5481
%	9,7	31,1	31,4	61,8	32,7	73,8	50,0	32,4	23,2	55,9

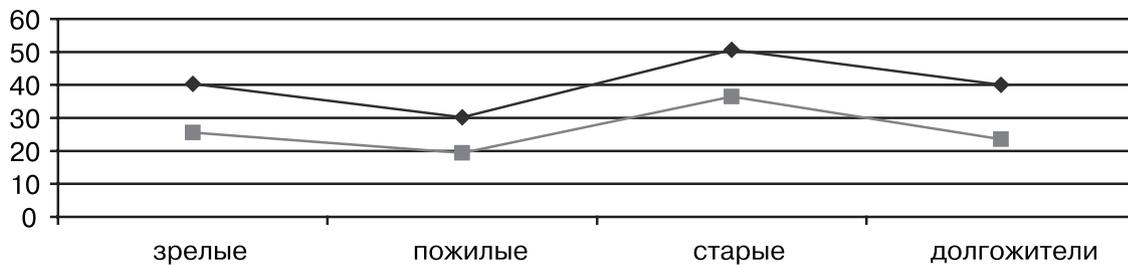


Рис.2. Частота встречаемости нарушений ритма у больных гериатрического профиля.

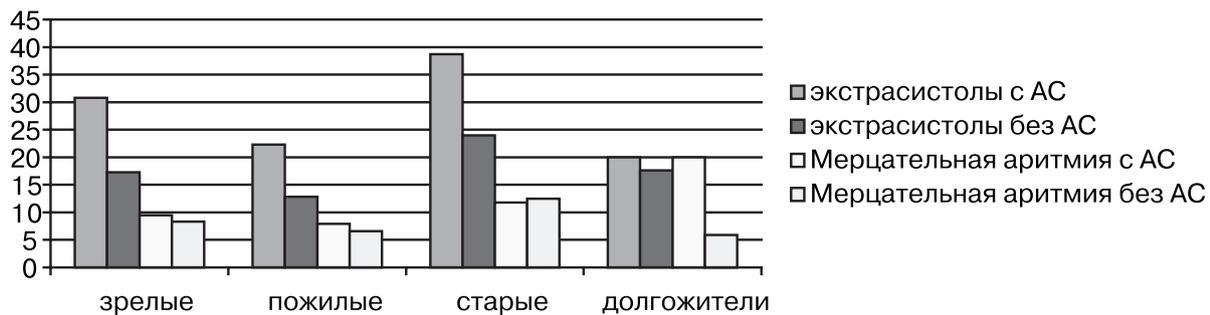


Рис.3. Частота встречаемости экстрасистолии и мерцательной аритмии у больных старших возрастных групп.

карда, появляющаяся при развитии сенильного сердца. Прогрессирующий склероз миокарда, очаговая атрофия мышечных волокон с явлениями белково-липидной дистрофии, гнездная гипертрофия мышечных волокон, дилатация сердца являются его основными патолого-анатомическими признаками [8]. Увеличение количества нарушений сердечного ритма, встречающиеся чаще у лиц пожилого и старческого возраста, несомненно, связаны с влиянием АС, что и было доказано в ходе исследования. Однако ухудшается проводимость по специализированной проводящей системе сердца, что обусловлено ее замещением фиброзной тканью, а также жировой и амилоидной инфильтрацией [7, 8]. В этих условиях АС и хроническая гипоксия оказывают негативное влияние на миокард в виде увеличения количества нарушений ритма в 1,5 раза. Изучение АС, в частности клеток красной крови, их объема, насыщения гемоглобином, а также установление корреляционных взаимосвязей с биоэлектрической активностью

сердца является весьма интересной проблемой, которая составляет предмет наших дальнейших исследований.

**Выводы**

1. Высокая частота встречаемости аритмического синдрома в общетерапевтической практике – 30,3% среди всех обследованных лиц – доказывает его высокую клиническую значимость.
2. Установлено зависимое от возраста увеличение нарушений сердечного ритма.
3. Среди лиц с АС частота нарушений сердечного ритма в 1,5 раза выше, чем в группе лиц с нормальным уровнем гемоглобина.
4. В формировании аритмического синдрома у лиц старших возрастных групп принимает участие не только хроническая гипоксия, но и, с высокой степенью вероятности, формирование сенильного сердца с появлением метаболической и электрофизиологической гетерогенности миокарда.

## Литература

1. Борьба с алиментарной анемией: железодефицитная анемия. Доклад группы ВОЗ, №580. – Женева, 1977.
2. Волков В.С. Об изменениях ЭКГ в покое и во время физической нагрузки у больных железодефицитной анемией / В.С.Волков, Н.П.Кириленко // Клини. мед. – 1986. – Т.64.– №5. – С.64-66.
3. Воробьев А.И. Поражение сердца и сосудов при заболеваниях системы крови и лучевой болезни: Болезни сердца и сосудов. Руководство для врачей / Под ред. Е.И.Чазова. – М.: Медицина, 1982. – С.451-472.
4. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике//М.: Ньюдиамед, 2001. - 168с.
5. Кардиология /Под ред. акад. РАМН Ю.П. Никитина. – Новосибирск: Сиб. мед. агентство, 2001. – 160с.
6. Кириленко Н.П. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных железодефицитной анемией: Автореферат дис. ... д-ра мед.наук . Н.П.Кириленко. – М., 1995. – 23с.
7. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Нарушения сердечного ритма и проводимости. – СПб.: ИКФ “Фолиант”, 1999. – 640 с.
8. Руководство по геронтологии /Под ред. акад. РАМН, проф. Н.Н. Шабалина. – М.: Цитадель-трейд, 2005.- 800с.
9. Шустов В.Я. Клиническая гематология// Саратов: Изд-во СГМУ, 1991. – 240с.
10. Balducci L. Epidemiology of Anemia in the Elderly: Information on Diagnostic Evaluation / L. Balducci // J. Am. Geriatr. Soc. – 2003. – Vol.51 (Suppl.3). – P.3-9.
11. Chatap G., Giraud K, Vincent J.P. Atrial Fibrillation in the Elderly. Facts and Managements // Drug Aging.– 2002.– Vol.19(11).– P. 819-846.
12. Go A.S. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults // JAMA.– 2001.– Vol.285.– P. 2370-5.
13. Kikuchi M., Inagaki T., Shinagawa N. Five-year survival of older people with anemia: Variation with hemoglobin concentration // J. Am. Geriatr.Soc. – 2001. – Vol.49. – P.1226-1228.

Поступила 7/04-2006

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

The screenshot shows the website **cardio.medi.ru** in a Microsoft Internet Explorer browser. The page title is "Сайт для врачей-кардиологов". The main content area contains several news items:

- На 28 Международной конференции по инсульту** доктором Альбертсом (Mark Alberts) были представлены результаты проспективного клинического исследования по сравнению антитромбоцитарного эффекта обычной и уменьшенной дозы аспирина и кишечнорастворимой формы. Согласно его заключению, у пациентов, принимающих аспирин в низкой дозе (81mg) или в кишечнорастворимой форме для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, существенно чаще функция тромбоцитов остается неизменной в сравнении с 325 мг "обычного" аспирина. [The 28th International Stroke Conference Abstract P291.](#)
- Диета, рекомендуемая Европейским кардиологическим обществом и Европейским обществом атеросклероза.**
- Стеловые клетки: новые клеточные технологии в медицине** В январском выпуске The Lancet опубликовано два сообщения о результатах интракардиальной инъекции аутологичных стволовых клеток костного мозга (КМСК) больным, страдающим тяжелой стенокардией или перенесшим инфаркт миокарда. [Подробнее...](#)
- В декабрьском номере журнала *Circulation* 2002;106:3143-3421 опубликована финальная версия третьей редакции рекомендаций экспертов Американской Образовательной Программы по Холестерину по выявлению, оценке и лечению высокого уровня холестерина крови у взрослых (NCEP Adult Panel Treatment III). [Основные положения в русском переводе здесь...](#)
- В декабре в журнале Американской медицинской ассоциации [JAMA 2002;288:2981-2997] были в представлены долгожданные результаты одного из крупнейших клинических исследований по лечению гипертонической болезни ALLHAT, в котором приняло участие более 40 000 пациентов. [Подробнее...](#)
- Очередная сессия Американской ассоциации сердца прошла 17-20 ноября в Чикаго. Основные материалы на русском языке [здесь...](#)
- В Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с 18 по 22 ноября проходил очередной VIII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов.

The right sidebar lists "Сердечно-сосудистые средства" (Cardiovascular drugs) with a list of categories and specific drug names:

- Ингибиторы АПФ: Каптоген, Коверекс, Мозек, Моноприл, Тензиомил, эналаприл, Берлиприл 5, Инворил, Корприл, Эналаприл-акрил
- Антагонисты рецепторов ангиотензина: Атаван, Телветан
- Бета-адренблокаторы: Акриптол, Анаприлин, Атенолол-акрил, Бискен, Коргара, Небивет ретард, Обидан, Санлоном
- метопролол

## ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПО ДАННЫМ СУТОЧНОГО ЭКГ И ВЕЛОЭРГОМЕТРИИ ПРИ ВЕГЕТАТИВНО-ДИСГОРМОНАЛЬНОЙ КАРДИОПАТИИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

*В.Р. Мкртчян*

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

### Резюме

*Цель — выявление особенностей электрокардиографических изменений и реакции на нагрузку у больных ВДК различного генеза.*

*В исследование было включено 175 женщин с вегетативно-дисгормональной кардиопатией (ВДК) различного генеза: 52 женщины с патологическим климаксом в менопаузе, 45 больных миомой матки, 36 женщин — с предменструальным и 42 — с посткастрационным синдромом. ЭКГ регистрировалась в положении лежа в 12 отведениях. Холтеровское суточное мониторирование ЭКГ проводилось на системе «ИКАР», велоэргометрия — в положении сидя на велоэргометре «Формула» фирмы Биомедика. Применялась методика непрерывной ступенчато возрастающей физической нагрузки. С 25 Вт каждые три минуты мощность нагрузки увеличивалась на 25 Вт.*

*Независимо от генеза ВДК, ни в одной группе, по данным ЭКГ, не наблюдалось значимого учащения ЧСС и скорости процессов де- и реполяризации. Наиболее часто встречаемыми ЭКГ-изменениями во всех четырех группах были сглаженный, сниженный или инверсированный зубец Т только в левых или — диффузно — во всех грудных отведениях. Частота изменений зубца Т составляла от 35,71 до 40,38 %. Больные кардиопатией при миоме матки переносили достоверно более высокие нагрузки, чем при искусственно вызванной менопаузе. У всех больных кардиопатией имела место адекватная реакция ЧСС и систолического АД на нагрузку. Прирост диастолического АД при предменструальном синдроме вдвое превышал данный показатель в других группах. На высоте нагрузки отмечалось улучшение процессов реполяризации, зачастую вплоть до полной нормализации. Наиболее часто суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия встречалась у больных кардиопатией при миоме матки и несколько реже — при предменструальном синдроме. Лишь проведение ЭКГ, холтеровского мониторирования и велоэргометрии дает наиболее полное представление о состоянии электрофизиологических процессов в миокарде при кардиопатии любого генеза и не позволяет исключить ни одно из них из комплексного обследования данной категории больных.*

**Ключевые слова:** вегетативно-дисгормональная кардиопатия, суточное мониторирование ЭКГ, велоэргометрия.

Одним из широко распространенных некоронарогенных заболеваний сегодня является вегетативно-дисгормональная кардиопатия (ВДК). Известно, что заболевают и теряют трудоспособность при этом лица среднего возраста, достигшие периода профессиональной зрелости, которые могли бы еще долго и плодотворно трудиться. Поэтому данная проблема является не только медицинской, но и социальной, и экономической [3,7,8].

Особенностью ВДК является то, что этот клинический синдром проявляется на фоне различных заболеваний: патологического климакса, фибромиомы матки, предменструального, посткастрационного синдромов и дисфункции яичников, не связанной с возрастной перестройкой, что говорит об имеющейся общности патогенетических механизмов, приводящих к синдрому ВДК [2,3]. Они проявляются и электрофизиологическими изменениями, которые описаны в большом количестве работ, посвященных ЭКГ-проявлениям кардиопатии. Однако в большинстве работ описываются данные ЭКГ, велоэргометрии и холтеровского мониторирования ЭКГ при кардиопатии

определенного генеза [1-9]. Нам не встретилось в литературе сравнительной оценки ЭКГ-изменений при ВДК различного генеза. Целью работы было выявить особенности электрокардиографических изменений и реакции на физическую нагрузку у больных ВДК различного генеза.

### Материал и методы

В исследование были включены 175 женщин с диагнозом ВДК различного генеза, средний возраст — 49,92 года. Первую группу составили 52 женщины в возрасте от 34 до 65 лет, средний возраст — 52,04 года, с диагнозом патологический климакс в менопаузе с явлениями ВДК. Во вторую группу вошли 45 больных миомой матки в возрасте от 40 до 55 лет, средний возраст — 48,33 года, с ВДК. В третью группу были включены 36 женщин с предменструальным синдромом с признаками ВДК в возрасте от 28 до 52 лет, средний возраст — 45,67 года. Четвертую группу больных с посткастрационным синдромом с явлениями ВДК составили 42 женщины в возрасте от 47 до 70 лет, средний возраст — 52,86 года.

Таблица 1

## Результаты ЭКГ данных, полученных в четырех сравниваемых группах

ЭКГ показатели	Патологический климакс		Миома матки		Предменструальный синдром		Посткастрационный синдром		Достоверность различий по критерию Стьюдента для выборок различного объема					
	n	M±m	n	M±m	n	M±m	n	M±m	p1-2	p1-3	p1-4	p2-3	p2-4	p3-4
ЧСС (сокр/мин)	52	74,7±1,97	45	66,5±1,39	36	69,5±1,85	42	74,8±2,03	0,002	0,06	0,9	0,1	0,001	0,05
Q-T (сек)	52	0,38±0,004	45	0,40±0,001	36	0,39±0,006	42	0,38±0,006	0,0001	0,05	0,3	0,05	0,006	0,45

В исследование включались больные, находившиеся на стационарном лечении в разных отделениях 3-го корпуса ЦКБ МПС, часть больных проходила обследование и лечение в амбулаторных условиях на кафедре клинической фармакологии и терапии на базе той же больницы, исследования гормонального профиля проводились в МСЧ №60 г. Москвы.

Постановка диагноза ВДК проводилась на основании данных клинической картины, анамнеза, электрофизиологических изменений по данным ЭКГ, холтеровского суточного мониторирования ЭКГ и велоэргометрии. Во время обследования больные не получали лекарственных средств, большинству никогда не проводилась заместительная гормональная терапия, лишь трое получали половые гормоны более чем за полгода до начала обследования.

ЭКГ регистрировалась в положении лежа в 12 отведениях. Холтеровское суточное мониторирование ЭКГ проводилось на системе «ИКАР», велоэргометрия – в положении сидя на велоэргометре «Формула» итальянской фирмы Биомедика. Применялась методика непрерывной ступенчато возрастающей физической нагрузки: с 25 Вт каждые три минуты мощность нагрузки увеличивалась на 25 Вт.

Анализ результатов исследования проводился с использованием современных методов вариационной статистики. Достоверность различия средних значений оценивалась по критерию Стьюдента. В тех случаях, когда целесообразно было сравнивать характер распределения индивидуальных данных, использовались непараметрические критерии: хи-квадрат ( $\chi^2$ ) и точный метод Фишера (ТМФ). Все расчеты проводились по алгоритмам, предложенным С. Гланцем (1999).

### Результаты

Результаты ЭКГ данных, полученных в четырех сравниваемых группах, представлены в табл. 1.

Средняя частота сердечных сокращений была нормальной во всех группах, хотя между группами и отмечались статистически значимые различия. Из приведенных в таблице данных видно, что ЧСС у больных ВДК при патологическом климаксе и посткастрационном синдроме была выше, чем в группах с миомой матки и предменструальным синдромом. В то же

время анализ Q-T показал полное соответствие данного интервала частоте сердечных сокращений при патологическом климаксе и посткастрационном синдроме, что подтверждается и отсутствием статистически значимых различий Q-T между данными группами. Обращает на себя внимание наличие достоверных различий в длительности Q-T интервала между группами с миомой матки и предменструальным синдромом, между которыми не было различий в ЧСС и отсутствие различий в длительности Q-T при предменструальном и посткастрационном синдромах. Вероятнее всего, эти изменения длины Q-T при предменструальном синдроме обусловлены изменением скорости вхождения и выхода из клетки ионов калия и кальция, что, видимо, требует дополнительных исследований. Однако, обобщая полученные данные, можно заключить, что, независимо от генеза ВДК, ни в одной из групп, по данным ЭКГ, не наблюдалось значимого учащения ритма и скорости процессов деполяризации и реполяризации.

Изменения сегмента S-T встречались исходно лишь у одной больной с посткастрационным синдромом в отведениях V3-6, в остальных группах изменений сегмента S-T у обследованных больных не отмечалось.

Значительно чаще во всех четырех группах выявлялись нарушения процессов реполяризации в виде сглаженного, инверсированного или сниженного зубца T: у 21 (40,38%) больной в группе с патологическим климаксом, у 15 (33,33%) – с миомой матки, у 10 – (38,46%) с предменструальным и у 15 (35,71%) – с посткастрационным синдромом. Анализ частоты встречаемости изменений зубца T электрокардиограммы показал отсутствие значимых различий между четырьмя группами ( $\chi^2 = 1,554$ ,  $p = 0,917$ ). Не было отличий во встречаемости данного признака и между каждыми двумя группами.

Изменения зубца T наблюдались у обследованных больных либо в отведениях VI-6, либо в левых грудных отведениях, ни в одном случае нами не отмечены описанные изменения изолированно в правых грудных отведениях.

Нарушения проводимости наблюдались редко лишь в трех группах, в группе с предменструальным синдромом нарушений проводимости по ножкам

Таблица 2

**Средние уровни максимальной ступени и мощности физической нагрузки у больных кардиопатией различного генеза**

Группы	n	Средняя максимальная ступень нагрузки (M±m)	Средняя максимальная мощность нагрузки (M±m)
Патологический климакс	36	86,11±5,122 (σ = 30,73)	451,0±40,43 (σ = 242,6)
Миома матки	30	92,5 ±5,107 (σ = 27,97)	507,5±40,67 (σ = 221,0)
Предменструальный синдром	20	87,5±4,624 (σ = 20,68)	450,0±46,58 (σ = 208,3)
Посткастрационный синдром	27	83,33±3,269 (σ = 16,98)	379,4±28,66 (σ = 148,9)

пучка Гиса не было. В группе с патологическим климаксом у одной больной была постоянная блокада правой ножки, у одной – левой ножки и еще у одной больной – передней ветви левой ножки пучка Гиса. В группе с миомой матки у трех женщин имела место блокада правой ножки. В группе с посткастрационным синдромом – у одной была блокада правой ножки пучка Гиса, у другой – переходящий CLC синдром.

По данным ЭКГ, у 2 больных с патологическим климаксом и у одной с посткастрационным синдромом отмечалась желудочковая экстрасистолия. Однако нарушения ритма сердца нами анализировались не по данным однократно снятой ЭКГ, а по холтеровскому суточному мониторингованию ЭКГ.

Велоэргометрическую пробу прекращали при достижении субмаксимальной нагрузки, либо из-за отказа больного от дальнейшего проведения пробы из-за усталости. Ни в одном случае проба не была прервана из-за возникновения болевого синдрома в сердце или горизонтальной депрессии сегмента S-T более чем на 1,5 мм.

ЧСС и АД регистрировали до нагрузки на высоте каждой ступени нагрузки и до восстановления ЧСС и АД после нагрузки. ЭКГ регистрировали до и в процессе всей нагрузки, а также в восстановительном периоде.

Средние максимальные ступень и мощность физической нагрузки, по данным велоэргометрии, у больных ВДК различного генеза представлены в табл. 2.

Достоверных различий средних значений максимальной ступени переносимой физической нагрузки между всеми четырьмя группами не выявлено, хотя средняя максимальная ступень нагрузки была выше при миоме матки, чем в остальных группах, а при посткастрационном синдроме она имела наименьшее значение. Достоверно данное различие проявилось при анализе средней максимальной мощности нагруз-

ки между двумя указанными группами (p=0,014). Различий в мощности переносимой нагрузки между другими группами выявлено не было. Таким образом, больные кардиопатией при миоме матки переносили достоверно более высокие нагрузки, чем больные кардиопатией при искусственно вызванной менопаузе. ЧСС до и на высоте нагрузки представлены в табл. 3.

Как видно из приведенных в таблице данных, во всех четырех группах отмечалось достоверное повышение ЧСС на высоте нагрузки по сравнению с исходным уровнем и среднее ЧСС на высоте нагрузки достигало субмаксимальных значений при всех четырех причинах кардиопатии.

Анализ ЧСС до нагрузки выявил наименьшее значение в группе с миомой матки: оно было достоверно ниже, чем при патологическом климаксе (p = 0,05) и при посткастрационном синдроме (p = 0,039). В группах больных с кардиопатией при патологическом климаксе, предменструальном и посткастрационном синдромах среднее ЧСС исходно превышало 85 в минуту, что свидетельствует о наличии у перечисленных больных исходной тахикардии, видимо, в связи с предстоящей диагностической пробой, т.к., по данным ЭКГ, в покое различий между группами не было.

При максимальной нагрузке наименьший прирост ЧСС наблюдался при посткастрационном синдроме: ЧСС при данном синдроме была достоверно ниже, чем при патологическом климаксе (p = 0,004), миоме матки (p = 0,031) и предменструальном синдроме (p = 0,0001). Максимальный прирост ЧСС наблюдался при предменструальном синдроме – ЧСС при нем была достоверно выше, чем при миоме матки (p = 0,018).

Процент прироста ЧСС на высоте нагрузки по сравнению с исходным составил в группе с патологическим климаксом 60,0%, миомой матки – 69,2%, предменструальным синдромом – 66,67% и посткаст-

Таблица 3

**ЧСС до и на высоте максимальной физической нагрузки по данным велоэргометрии (M±m)**

Группы	n	ЧСС до нагрузки	ЧСС на высоте нагрузки	Достоверность различий (p)
Патологический климакс	36	85,92±2,404 (σ = 14,43)	137,5±2,589 (σ = 15,54)	0,0001
Миома матки	30	79,20±2,322 (σ = 12,72)	134,0±2,342 (σ = 12,83)	0,0001
Предменструальный синдром	20	85,20±3,072 (σ = 13,74)	142,4±2,324 (σ = 10,39)	0,0001
Посткастрационный синдром	27	85,67±1,933 (σ = 10,04)	127,8±1,432 (σ = 7,439)	0,0001

Таблица 4

**Систолическое артериальное давление до и на высоте физической нагрузки ( $M \pm m$ , мм рт.ст.)**

Группы	n	Систолическое АД до нагрузки	Систолическое АД на высоте нагрузки	p
Патологический климакс	33	125,2±3,169 ( $\sigma = 18,2$ )	167,7±4,255 ( $\sigma = 24,44$ )	0,0001
Миома матки	24	128,1±2,755 ( $\sigma = 13,5$ )	186,2±5,869 ( $\sigma = 28,75$ )	0,0001
Предменструальный синдром	18	115,6±2,884 ( $\sigma = 12,23$ )	162,1±3,844 ( $\sigma = 16,31$ )	0,0001
Посткастрационный синдром	27	126,3±4,05 ( $\sigma = 21,04$ )	161,8±5,429 ( $\sigma = 28,21$ )	0,0001

рационным синдромом – 48,82%, что соответствовало уровням максимально переносимой нагрузки при кардиопатии различного генеза.

Показатели систолического АД до и на высоте нагрузки представлены в табл. 4.

Как видно из приведенных в таблице данных, при всех четырех причинах кардиопатии отмечался достоверный прирост среднего систолического АД на высоте нагрузки. До нагрузки систолическое АД было достоверно ниже в группе с предменструальным синдромом по сравнению с патологическим климаксом ( $p = 0,051$ ), миомой матки ( $p = 0,0004$ ), посткастрационным синдромом ( $p = 0,058$ ). На высоте нагрузки наибольшее давление отмечалось в группе больных кардиопатией при миоме матки, оно было достоверно выше, чем при патологическом климаксе ( $p = 0,011$ ), предменструальном синдроме ( $p = 0,003$ ), посткастрационном синдроме ( $p = 0,004$ ).

Прирост систолического артериального давления по группам составил 33,94% в группе с патологическим климаксом, 45,3% – с миомой матки, 40,2% – с предменструальным и 28,1% – с посткастрационным синдромом.

Учитывая, что больные кардиопатией при миоме матки переносили большую нагрузку, чем с кардиопатией другого генеза, наибольший прирост в данной группе ЧСС и систолического АД можно считать физиологически оправданным. В то же время, больные с посткастрационным синдромом выдерживали меньшую нагрузку и прирост ЧСС и систолического АД на нагрузку в данной группе был меньшим. Сказанное свидетельствует о том, что у всех больных кардиопатией, независимо от ее генеза, имела место адекватная реакция ЧСС и систолического АД на нагрузку.

Динамика диастолического АД представлена в табл. 5.

Как видно из приведенных данных, во всех четырех группах наблюдался достоверный прирост диастолического АД на высоте нагрузки.

Исходно диастолическое АД в группе с предменструальным синдромом было достоверно ниже, чем при патологическом климаксе ( $p = 0,051$ ), миоме матки ( $p = 0,004$ ), посткастрационном синдроме ( $p = 0,058$ ).

На высоте нагрузки диастолическое АД было достоверно выше при миоме матки по сравнению с больными кардиопатией при патологическом климаксе ( $p=0,011$ ), предменструальном синдроме ( $p = 0,003$ ), посткастрационном синдроме ( $p = 0,004$ ). Однако более высокий подъем диастолического АД в группе с миомой матки оправдан, так как в данной группе был достоверно более высокий уровень нагрузки. С другой стороны, в группе с предменструальным синдромом при исходно достоверно более низком уровне диастолического АД его прирост на высоте нагрузки был выше, чем в других группах, хотя больные данной группы выполняли ту же нагрузку, что и при патологическом климаксе и посткастрационном синдроме. Прирост диастолического АД составил в группе с патологическим климаксом 13,22%, миомой матки 16,37%, предменструальным синдромом – 32,41%, посткастрационным синдромом – 11,9%. Как видно, прирост диастолического АД при предменструальном синдроме вдвое превышал данный показатель в других группах, что свидетельствует, вероятно, о большем росте периферического сопротивления на нагрузку у больных кардиопатией при предменструальном синдроме.

Реакция на нагрузку оценивалась по динамике зубца Т и сегмента S-T электрокардиограммы. Ни в одном случае не было выявлено горизонтального смещения сегмента S-T более 1,5 мм на высоте нагрузки. У обследованных больных ни в одном случае не выявлялось и косовосходящего или нисходящего смещения S-T. Вся динамика на высоте нагрузки проявлялась изменениями зубца Т. Динамика изменений зубца Т до и на высоте нагрузки представлена в табл. 6.

Таблица 5

**Диастолическое артериальное давление до и на высоте физической нагрузки ( $M \pm m$ , мм рт.ст.)**

Группы	n	Диастолическое АД до нагрузки	Диастолическое АД на высоте нагрузки	p
Патологический климакс	33	125,2±3,169 ( $\sigma = 18,2$ )	167,7±4,255 ( $\sigma = 24,44$ )	0,0001
Миома матки	24	128,1±2,755 ( $\sigma = 13,5$ )	186,2±5,869 ( $\sigma = 28,75$ )	0,0001
Предменструальный синдром	18	115,6±2,884 ( $\sigma = 12,23$ )	162,1±3,844 ( $\sigma = 16,31$ )	0,0001
Посткастрационный синдром	27	126,3±4,05 ( $\sigma = 21,04$ )	161,8±5,429 ( $\sigma = 28,21$ )	0,0001

Таблица 6

**Характеристика зубцов Т электрокардиограммы до и на высоте физической нагрузки по данным велоэргометрической пробы**

Группа	n	До нагрузки		На высоте нагрузки	
		Количество ЭКГ с нормальными зубцами Т	Количество ЭКГ с патологией зубцов Т	Количество ЭКГ с нормальными зубцами Т	Количество ЭКГ с патологией зубцов Т
Патологический климакс	37	17	20	32	5
Миома матки	30	18	12	30	0
Предменструальный синдром	20	18	2	20	0
Посткастрационный синдром	27	21	6	24	3

На высоте нагрузки отмечалось улучшение процессов реполяризации, часто вплоть до полной нормализации зубцов Т. Сравнение количества больных с нормальными и патологическими зубцами Т до и на высоте нагрузки показало, что во всех группах было достоверное улучшение реполяризации на фоне нагрузки. В группе больных кардиопатией с патологическим климаксом до нагрузки нормальные Т были у 17 больных, после – у 32 ( $\chi^2 = 11,84, p=0,001$ ), в группе с миомой матки до – у 18, на высоте нагрузки – у 30 ( $p = 0,0001$ ), у больных кардиопатией с предменструальным и посткастрационным синдромом динамика не была достоверной, т.к. исходно в этих группах патология зубцов Т встречалась реже, чем в двух приведенных ранее группах. Если до нагрузки группы достоверно отличались между собой по количеству больных с патологией зубца Т ( $\chi^2 = 13,650, p = 0,004$ ), то на высоте нагрузки во всех группах доминировало число больных с нормальными Т и отличий между группами не выявлялось ( $\chi^2 = 6,860, p = 0,10$ ).

Анализ длительности восстановительного периода показал, что ЧСС и АД во всех четырех группах возвращались к исходному уровню на протяжении 3-6 минут, в то время как улучшение процессов реполяризации сохранялось более 10 минут и у большинства больных не возвращалось к исходному состоянию в течение более длительного периода времени.

Холтеровское суточное мониторирование ЭКГ проводилось на отечественных аппаратах системы «Икар» с регистрацией ЭКГ в двух отведениях, с компьютерной обработкой данных и регистрацией 164 фрагментов за 24 часа наблюдения. В табл. 7

представлены данные о количестве больных с наличием желудочковых и суправентрикулярных экстрасистол, а также пароксизмов фибрилляции предсердий и суправентрикулярной тахикардии.

Наиболее часто во всех четырех группах встречалась суправентрикулярная экстрасистолия. Анализ частоты ее встречаемости при кардиопатии различного генеза показал отличия, близкие к достоверным ( $\chi^2 = 7,628, p = 0,071$ ). При миоме матки суправентрикулярная экстрасистолия встречалась достоверно чаще, чем при патологическом климаксе ( $\chi^2 = 5,019, p = 0,025$ ) и при посткастрационном синдроме ( $\chi^2 = 4,541, p = 0,033$ ). Статистически значимых различий между другими группами выявлено не было.

Достоверность различий в частоте желудочковых экстрасистол была близка к значимой между четырьмя группами ( $\chi^2 = 7,732, p = 0,067$ ). Анализ встречаемости между каждым двумя группами выявил, что при кардиопатии на фоне патологического климакса желудочковая экстрасистолия была достоверно реже, чем на фоне миомы матки ( $\chi^2 = 4,063, p = 0,04$ ) и предменструального синдрома ( $\chi^2 = 4,857, p = 0,028$ ). Отличий между другими группами не определялось.

Различий в частоте кратковременных эпизодов фибрилляции предсердий между группами не было ( $\chi^2 = 7,029, p = 0,093$ ). Пароксизмы отсутствовали у больных кардиопатией при предменструальном синдроме. Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия имела место лишь у 3 больных с миомой матки и у 2 – с предменструальным синдромом и отсутствовала у больных с патологическим климаксом и посткастрационным синдромом. У одной

Таблица 7

**Количество больных кардиопатией с наличием нарушений ритма по данным холтеровского суточного мониторирования ЭКГ**

Группа	n	Желудочковая экстрасистолия	Суправентрикулярная экстрасистолия	Фибрилляция предсердий	Пароксизмальная тахикардия
Патологический климакс	48	18	34	3	-
Миома матки	39	24	36	6	3
Предменструальный синдром	34	22	28	-	2
Посткастрационный синдром	42	21	30	6	-

Таблица 8

**Показатели состояния процессов реполяризации у больных кардиопатией различного генеза**

Группы	n	Наличие нарушений реполяризации	Нарушения реполяризации, не связанные с физической нагрузкой	Постоянные нарушения реполяризации в течение суток
Патологический климакс	48	26	21	5
Миома матки	39	15	12	3
Предменструальный синдром	34	24	22	2
Посткастрационный синдром	42	18	15	3

больной в группе с патологическим климаксом отмечались эпизоды синатриальной блокады и еще у одной — преходящие нарушения атриовентрикулярной проводимости. Анализ графиков ЧСС выявил выраженную склонность к тахикардии в дневное время при предменструальном и посткастрационном синдромах.

Состояние процессов реполяризации у больных кардиопатией представлено в табл.8.

Отмечались достоверные различия во встречаемости нарушений процессов реполяризации между группами ( $\chi^2 = 8,980$ ,  $p = 0,038$ ). Анализ между каждой двумя группами показал, что нарушения реполяризации при предменструальном синдроме встречались достоверно чаще, чем при миоме матки ( $\chi^2 = 6,299$ ,  $p = 0,012$ ) и посткастрационном синдроме ( $\chi^2 = 4,777$ ,  $p = 0,029$ ). Между остальными группами достоверных различий не выявлялось. Нарушения реполяризации у большинства больных носили непостоянный характер и не были связаны с физической нагрузкой, причем у многих они особенно часто появлялись в ночное время. И лишь у небольшой части больных они были постоянными в течение всех суток.

Нами проведен анализ выявляемости нарушений процессов реполяризации по данным ЭКГ и холтеровского суточного мониторирования ЭКГ для оценки необходимости проведения последнего у данной категории больных. Результаты представлены в табл. 9.

Нарушения реполяризации по данным суточного мониторирования ЭКГ выявлялись в большом % случаев во всех четырех группах, особенно у больных кардиопатией при предменструальном синдроме и патологическом климаксе. Кроме того, мониторирование ЭКГ позволяло уточнить стабильность данных нарушений и проследить их связь

с физической нагрузкой и болевыми ощущениями в области сердца, которой ни в одном случае не выявлено.

**Обсуждение**

Наиболее часто встречаемыми изменениями ЭКГ во всех четырех группах были сглаженный, сниженный или инвертированный зубец Т только в левых или диффузно во всех грудных отведениях (от 35,71 до 40,38 %).

Результаты велоэргометрии показывают, что больные кардиопатией при миоме матки переносят достоверно более высокие нагрузки, чем больные кардиопатией при искусственно вызванной менопаузе. Анализ ЧСС до нагрузки выявил наименьшее его значение в группе с миомой матки, а у больных с кардиопатией при патологическом климаксе, предменструальном и посткастрационном синдромах среднее ЧСС исходно превышало 85 в минуту, что свидетельствует о наличии у перечисленных больных исходной тахикардии. Процент прироста ЧСС на высоте нагрузки соответствовал уровням максимально переносимой нагрузки при кардиопатии различного генеза.

При всех четырех причинах кардиопатии отмечался достоверный прирост среднего систолического АД на высоте нагрузки. До нагрузки систолическое АД было достоверно ниже в группе с предменструальным синдромом. На высоте нагрузки наибольшее давление отмечалось в группе больных кардиопатией при миоме матки. Учитывая, что больные кардиопатией при миоме матки переносили большую нагрузку, чем с кардиопатией другого генеза, наибольший прирост ЧСС и систолического АД в данной группе можно считать физиологически оправданным. В то же время, больные с посткастрационным синдромом выдерживали меньшую

Таблица 9

**Нарушения процессов реполяризации по данным ЭКГ и холтеровского суточного мониторирования ЭКГ (%)**

Группа	Нарушения реполяризации по ЭКГ данным (%)	Нарушения реполяризации по данным холтеровского суточного мониторирования ЭКГ (%)
Патологический климакс	40,38	54,16
Миома матки	33,33	38,46
Предменструальный синдром	38,46	70,59
Посткастрационный синдром	35,70	37,50

нагрузку, и прирост ЧСС и систолического АД на нагрузку в данной группе был меньшим. Сказанное свидетельствует о том, что у всех больных кардиопатией, независимо от ее генеза, имела место адекватная реакция ЧСС и систолического АД на нагрузку.

Прирост диастолического АД при предменструальном синдроме вдвое превышал данный показатель в других группах, что свидетельствует, вероятно, о большем росте периферического сопротивления на нагрузку у больных кардиопатией при предменструальном синдроме.

У больных кардиопатией при всех исследованных заболеваниях на высоте нагрузки отмечалось улучшение процессов реполяризации, часто – вплоть до полной нормализации зубцов Т на ЭКГ. Если до нагрузки группы достоверно отличались между собой по количеству больных с патологией зубца Т ( $\chi^2 = 13,650$ ,  $p = 0,004$ ), то на высоте нагрузки во всех группах доминировало число больных с нормальными зубцом Т, и отличий между группами

не выявлялось. Восстановление изменения зубцов Т до исходного уровня во всех четырех группах продолжалось более 10 минут.

По полученным нами данным, наиболее часто нарушения ритма, особенно суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия, у больных кардиопатией встречается при миоме матки, и несколько реже – при предменструальном синдроме. Холтеровское суточное мониторирование было абсолютно необходимым для выявления нарушений ритма во всех группах больных. В то же время, оно не позволяло до конца уточнить характер реакции ЭКГ и показателей гемодинамики на физическую нагрузку, для чего требовалась велоэргометрия.

Таким образом, лишь проведение комплексного обследования – ЭКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ и велоэргометрии – дает наиболее полное представление о состоянии электрофизиологических процессов в миокарде у больных кардиопатией различного генеза.

### Литература

1. Кулаков В.И., Сметник В.П. Руководство по климактерию. М, изд. Медицинское информационное агентство, 2001, 685с.
2. Иванов А.И. Вегетативно-дигормональная миокардиодистрофия. М., ЦОЛИУВ, 1979, 18 с.
3. Воробьев А.И., Шишкова Т.В., Коломойцева И.П. Климактерическая кардиопатия. Кардиалгии М., Медицина. 1980 с.97-168
4. Попов В.Г., Розова Н.К., Аксенова Г.А., Грибунов Ю.П. Варианты клинической картины и течения вегетативно-дигормональной дистрофии миокарда // Тер. архив, 1982, №3, с.9-14.
5. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М. «МЕДпресс-информ» 2003, 296 с.
6. Кузнецов С.В., Федорова О.А. Диагностика и лечение вегетативно-дигормональной миокардиодистрофии у больных с предменструальным и климактерическим синдромами // Кардиология, 1973, №5, с.28-35.
7. Гуревич М.А. Дифференциальная диагностика некоронарогенных заболеваний миокарда и ишемической болезни сердца // Справочник поликлинического врача, 2004, Т. 03, № 4.
8. Куликова Н.Г. Социально-гигиенический и клинический подходы в дифференциальной диагностике климактерической миокардиодистрофии // Тер. архив, 1998 деп. рукопись 09.04.98 5с.
9. Терешкин Г.И., Звенигородский И.Н., Попков С.А. и др. Результаты велоэргометрической пробы у больных с климактерической кардиомиодистрофией до и после применения заместительной гормональной терапии / В сб. Актуальные вопросы клинической железнодородной медицины: Опыт диагностики и лечения больных, М., 1997, с.408-409.

### Abstract

*The aim of the study was to specify electrocardiography changes and physical stress reactions in patients with autonomous dyshormonal cardiopathy (ADC) of various genesis.*

*In total, 175 ADC women were included: with menopause and pathological climax (n=52), myoma uteri (n=45), premenstrual syndrome, PMS (n=36), and postcastrational syndrome (n=42). Twelve-lead ECG was registered in supine position, 24-hour ECG monitoring was performed with ICAR system, veloergometry (in seated position) – with Formula veloergometer (Biomedica). Workload was increased permanently and gradually: starting from 25 Vt, by 25 Vt every 3 minutes.*

*According to ECG data, no group, regardless of ADC genesis, demonstrated significant heart rate (HR) increase or depolarization/repolarization rates. The most typical ECG changes for all 4 groups were decreased or inverted T waves in left chest leads only or in all chest leads (prevalence 35, 71-40, 38%). Myoma patients tolerated physical stress better than women in artificial menopause. All ADC patients demonstrated adequate HR and systolic blood pressure (CPB) reaction to physical stress. Diastolic BP increase for PMS women was twice as high as in other groups. At the workload peak, repolarization processes improved, in some cases normalizing. Supraventricular and ventricular extrasystolia was most prevalent in myoma and PMS patients. Only ECG, Holter monitoring and veloergometry in complex give complete data on myocardial electrophysiology in cardiopathy of any genesis. Therefore, no single test can be excluded from this diagnostic complex.*

**Keywords:** Autonomous dyshormonal cardiopathy, 24-hour ECG monitoring, veloergometry.

Поступила 7/04-2006

## СРАВНЕНИЕ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ И КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ В ТЕЧЕНИЕ 5 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ

Сейидов В.Г.<sup>1</sup>, Фисун А.Я.<sup>1</sup>, Евсюков В.В.<sup>1</sup>, Любчук И.В.<sup>2</sup>, Бобырев С.Е.<sup>3</sup>, Арутюнов Э.В.<sup>2</sup>

Владивостокский государственный медицинский университет<sup>1</sup>; Военно-морской клинический госпиталь ТОФ<sup>2</sup>, Владивосток; Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ<sup>3</sup>, Москва; Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова<sup>3</sup>, Рязань

### Резюме

*Проведено сравнение отдаленных результатов ангиопластики и коронарного шунтирования в течение 5 лет наблюдения и оценено влияние дислипидемии, диабета и системного воспаления на рецидив стенокардии в течение 5 лет после операции.*

*В период с 1989 по 2005 год были проанализированы отдаленные результаты 5-летнего наблюдения 793 больных после коронарного шунтирования и 272 больных после ангиопластики. Статистический анализ выполнен с помощью пакета программ Analysis ToolPak – VBA.*

*Через 5 лет после оперативного лечения, по сравнению с госпитальным периодом, происходит значительное увеличение количества больных с рецидивом стенокардии. На частоту рецидива стенокардии в отдаленном периоде после операции влияет повышение общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, альфалипопротейда, С-реактивного белка, наличие сахарного диабета.*

*По сравнению с консервативным лечением, при оперативном лечении улучшается качество жизни и снижается ФК стенокардии и летальность. В течение 5 лет наблюдения повторное эндоваскулярное вмешательство по эффективности не уступает коронарному шунтированию, однако при этом необходимо предусматривать возможность выполнения 2-6 повторных процедур ангиопластики.*

**Ключевые слова:** ангиопластика, эндоваскулярное лечение, коронарное шунтирование, отдаленные результаты.

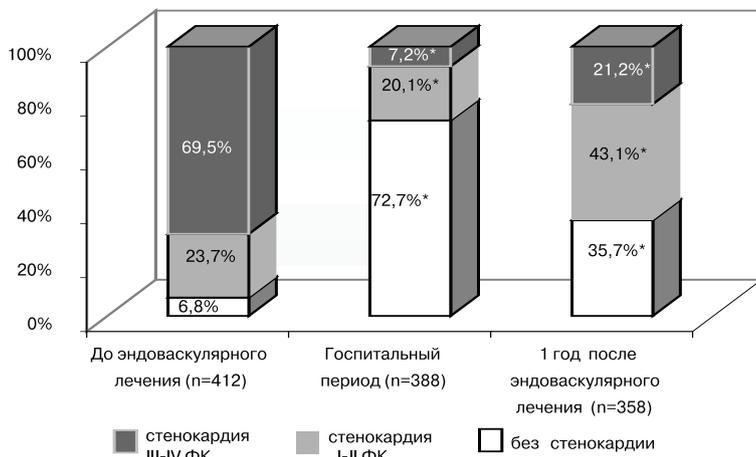
В течение последних 15 лет отмечается отчетливая тенденция в предпочтении хирургических методов лечения (аортокоронарное, маммарокоронарное шунтирование, эндоваскулярное лечение) тяжелых форм ИБС над консервативным лечением [2,10]. Альтернативой коронарному шунтированию в настоящее время является чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) и интракоронарное протезирование с использованием внутрисосудистых стентов [1]. ЧТКА имеет ряд преимуществ перед КШ: меньшая травматичность и смертность, отсутствие серьезного анестезиологического пособия, более короткий срок госпитализации, быстрое восстановление активности больного, возможность повторных вмешательств [10-12]. Имеются также и существенные ограничения ангиопластики: анатомическая недоступность ряда поражения коронарных артерий, высокая частота рецидива стенокардии, неоднозначность отдаленных результатов ЧТКА [2,3,5,8]. Коронарное шунтирование является более предпочтительным перед эндоваскулярным лечением в случае протяженного стеноза коронарной артерии более 20 мм, трехсосудистом поражении и поражении ствола левой коронарной артерии [1,8,12]. В 1962 г. Sabiston D. выполнил аутовенозное аортокоронарное шунтирование (АКШ), а в 1964 г. Колосовым В.И. была выполнена операция реваскуляризации мио-

карда путем маммарокоронарного шунтирования. Принятая сейчас во всем мире техника аортокоронарного шунтирования, обеспечивающая восстановление адекватного коронарного кровотока, была предложена Favalaro R. в 1968 г. [7,9]. Возросшее за последние годы число прооперированных пациентов позволяет изучить отдаленные результаты операций у различных категорий больных [4,6,13].

Целью настоящего исследования было сравнение отдаленных результатов эндоваскулярного лечения и коронарного шунтирования, оценка влияния дислипидемии, артериальной гипертензии, сахарного диабета, маркеров системного воспаления на клинические проявления ИБС через 5 лет после оперативной реваскуляризации миокарда.

### Материал и методы

На базе кардиологического отделения и отделения инфаркта миокарда Военно-морского клинического госпиталя ТОФ г. Владивостока, кардиологического отделения Военно-морского госпиталя г.Петропавловск-Камчатский с 1989 по 2005 год было обследовано и подготовлено к эндоваскулярному лечению 1704 больных. Коронарография выполнена в центральных лечебных учреждениях Вооруженных Сил РФ (ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 3-ЦВКГ им. А.А. Вишневого, 32-й ЦВМКГ, ВМедА им. С.М. Кирова), а также во



**Рис. 1.** Клинические проявления ИБС в течение 1 года после всех вмешательств.

Всероссийском кардиологическом научно-производственном комплексе МЗ РФ, научном центре сердечно-сосудистой хирургии РАМН им. А.А. Бакулева, 15-й городской клинической больнице г. Москвы, НИИ кровообращения им. Е.Н. Мешалкина. По результатам данных коронарографии выполнена оперативная реваскуляризация миокарда. Контрольную группу составили 168 пациентов, отказавшихся от предложенного оперативного вмешательства и лечившихся только консервативно. В связи с диффузным характером поражения коронарных артерий 46 пациентам оперативная реваскуляризация миокарда не выполнялась. Остальным 1490 больным проведена оперативная реваскуляризация миокарда. Из них 1078 пациентам выполнено коронарное шунтирование в условиях холодной медикаментозной кардиopleгии и искусственного кровообращения с использованием микрохирургической техники, а 412 – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика. Все больные – мужчины, средний возраст которых составил  $54,4 \pm 12,2$  года.

Следует отметить, что данное исследование анализирует отдаленные результаты эндоваскулярного лечения, выполненного не в рамках одного лечебного учреждения (или одной операционной бригады), а в разных лечебных учреждениях Центрального региона РФ и у пациентов обширной территории – Приморского края и Камчатки, что примерно соответствует реальной ситуации для отдаленных регионов РФ.

Через 1 год после эндоваскулярного лечения были обследованы больные (161), которым имплантировали 180 проволочных стентов без покрытия, и 197 больных, которым было выполнено 226 процедур ангиопластики. Отдаленные результаты интракоронарных вмешательств через 5 лет ( $60 \pm 8,3$  мес) проанализированы у 273 пациентов: у 147 пациентов после ангиопластики и у 126 пациентов после стентирования

коронарных артерий. В течение первого года ( $12 \pm 3,9$  мес) после коронарного шунтирования было обследовано 1009 больных и 152 пациента, лечившихся консервативно. Через 5 лет ( $60 \pm 7,2$  мес.) после коронарного шунтирования было обследовано 793 пациента и еще 81, лечившихся консервативно.

Для статистической обработки данных использовали стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних и стандартных ошибок. Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ . Выживаемость больных оценивали по методу Каплана-Мейера. Все статистические расчеты выполнены

с помощью пакета программ Analysis ToolPak-VBA, входящего в состав надстроек электронной таблицы Microsoft Excel-2000.

### Результаты

После выполнения всех видов эндоваскулярного лечения (рис. 1) по сравнению с догоспитальным периодом произошло значительное уменьшение числа больных со стенокардией III-IV ФК – с 69,5% до 7,2% и увеличение числа пациентов без симптомов стенокардии – с 6,8% до 72,7% ( $p < 0,05$ ).

Через 1 год после эндоваскулярного лечения по сравнению с госпитальным периодом происходит значительное снижение результатов лечения. Отмечается уменьшение числа пациентов без симптомов стенокардии с 72,7% до 35,7%, существенное увеличение количества больных, имеющих стенокардию I-II ФК – с 20,1% до 43,1% и стенокардию III-IV ФК – с 7,2% до 21,2% ( $p < 0,05$ ). В группе больных, перенесших ангиопластику, по сравнению с группой пациентов, которым выполнено коронарное стентирование, отмечалось достоверно большее количество больных со стенокардией III-IV ФК – 27,4% и 13,7% ( $p < 0,05$ ) и в 2 раза меньшее число пациентов без симптомов стенокардии – 27,4% и 45,9% ( $p < 0,05$ ). Количество больных со стенокардией I-II ФК достоверно не отличалось – 45,2% и 40,4% ( $p > 0,05$ ). Через год при проведении контрольной коронарографии у 75,6% пациентов после стентирования коронарных артерий и у 59,7% пациентов после ангиопластики был выявлен хороший ангиографический результат процедуры ( $p < 0,05$ ). Рестеноз (сужение просвета артерии в месте выполнения процедуры более чем на 50%) был выявлен в 20,5% случаев в группе стентирования и в 34,1% случаев в группе ангиопластики ( $p < 0,05$ ); окклюзия – в 3,9% и 6,2%, соответственно ( $p > 0,05$ ).

Проведена оценка влияния морфологии пораже-

ния коронарных артерий на частоту развития рестеноза через год после операции (рис. 2). Было получено достоверное увеличение частоты рестеноза у пациентов в группе стентирования и ангиопластики при поражениях типа С – 41,9% и 59,1%, по сравнению с поражениями типа А – 16,9% и 28,6% ( $p < 0,05$ ). Таким образом, на частоту рестеноза в отдаленном периоде после эндоваскулярного лечения значительно влияет исходная морфология поражения коронарных артерий. При С-типе поражения КА, по сравнению с А-типом, рестеноз встречается в 2-2,5 раза чаще, независимо от способа эндоваскулярного вмешательства.

Несмотря на значительное ухудшение результатов эндоваскулярного лечения через 1 год после операции, оно имеет неоспоримые преимущества по сравнению с консервативным лечением. Группа консервативного лечения характеризовалась менее благоприятным клиническим течением ИБС: стенокардия III-IV ФК наблюдалась у подавляющего большинства больных – 77,0%, а без симптомов стенокардии было только 4,6% пациентов. Чаше наблюдался инфаркт миокарда – 12,4%, по сравнению с группой больных, которым выполнена ангиопластика – 2,5% и стентирование КА – 2,4% ( $p < 0,05$ ). Летальность в группе больных консервативного лечения также была достоверно выше (9,5%) по сравнению с группами эндоваскулярного лечения – 2,0% и 1,9% ( $p < 0,05$ ).

Через 5 лет после всех видов эндоваскулярного лечения (рис. 3), по сравнению с результатами годовичного наблюдения, происходит значительное ухудшение результатов, отмечается статистически достоверное уменьшение числа пациентов без симптомов стенокардии – с 35,7% до 19,8% и увеличение количества больных, имеющих стенокардию III-IV ФК – с 21,2% до 37,4% ( $p < 0,05$ ). Достоверных различий в количестве пациентов со стенокардией I-II ФК не выявлено – 43,1% и 42,8%. Таким образом, после эндоваскулярного лечения в период от 1 до 5 лет происходит уменьшение количества пациентов без симптомов стенокардии и увеличение количества больных со стенокардией III-IV ФК около 4% в год. В группе больных, перенесших стентирование коронарных артерий, по сравнению с группой пациентов, которым выполнена ангиопластика, отмечалось достоверно меньшее число больных со стенокардией III-IV ФК – 29,4% и 44,2% и большее – пациентов без симптомов стенокардии – 25,4% и 15% ( $p < 0,05$ ).

Несмотря на ухудшение клинических результатов эндоваскулярного лечения через 5 лет после операции, оно имеет значительные

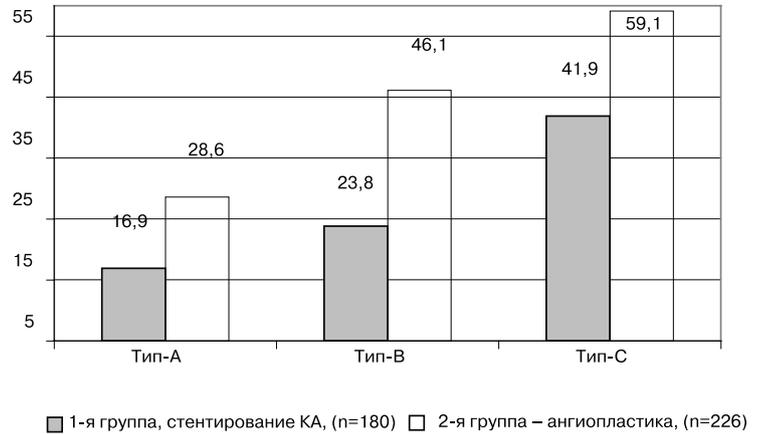


Рис. 2. Влияние морфологии поражения КА, по классификации АНА&АСС (1988, 1993 г.), на частоту развития рестеноза (окклюзии) через 1 год после операции.

преимущества по сравнению с консервативным лечением. После эндоваскулярного лечения 19,8% больных были свободны от стенокардии, в то время как при медикаментозном лечении только 2,5% не имели приступов стенокардии при привычной физической нагрузке ( $p < 0,01$ ). В группе консервативного лечения отмечалось значительное преобладание лиц с тяжелыми функциональными классами стенокардии (3-4 ФК) – 82,7%, по сравнению с пациентами, подвергшимся эндоваскулярному вмешательству – 37,4% ( $p < 0,05$ ). Также в ней достоверно чаще наблюдался инфаркт миокарда и летальность за 5 лет наблюдения была выше – 33,8% по сравнению с группой стентирования – 11,9%, ангиопластики – 13,8% и всей группой эндоваскулярного лечения – 12,9% ( $p < 0,05$ ). Достоверных различий в летальности в зависимости от вида эндоваскулярного лечения через 5 лет после операции не получено.

До коронарного шунтирования пациенты имели в основном III-IV ФК стенокардии – 74,2%, что было сопоставимо с группой больных консервативного ле-

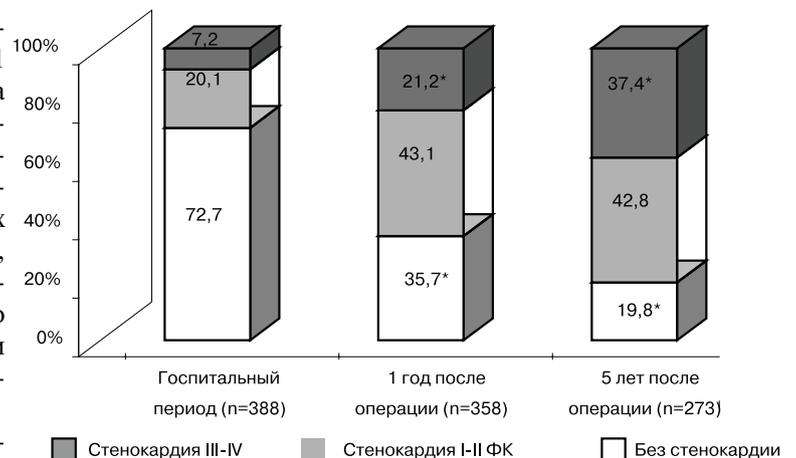
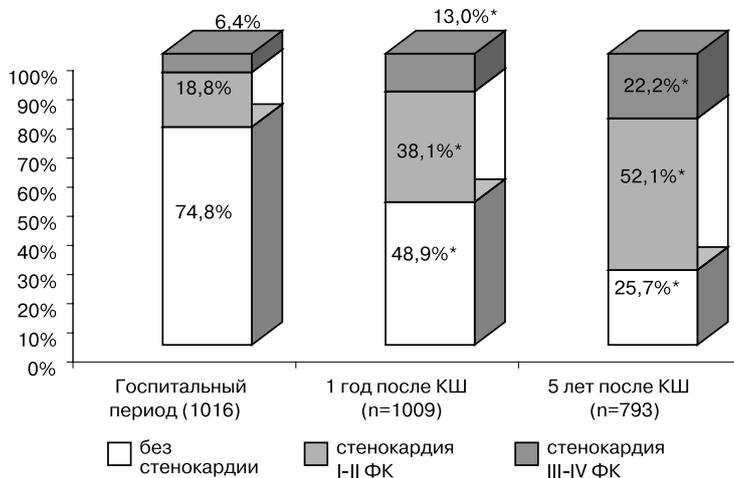


Рис. 3. Клинические проявления ИБС через 5 лет после всех видов эндоваскулярного лечения (\* –  $p < 0,05$ ).



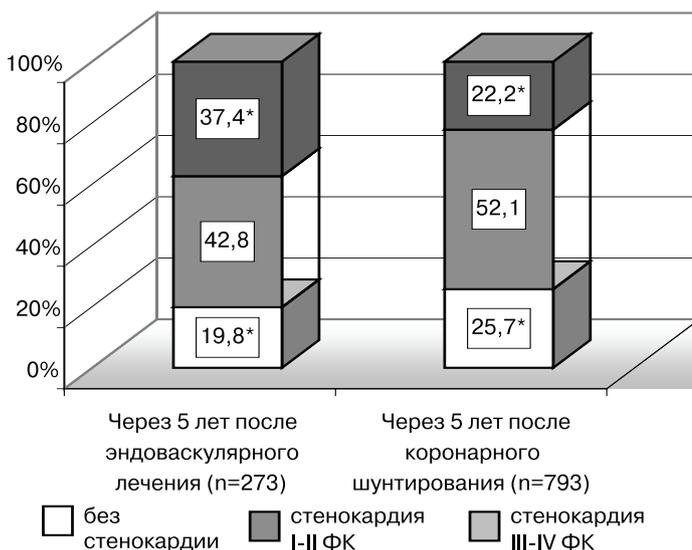
**Рис. 4.** Клинические проявления ИБС в течение 5 лет после всех видов коронарного шунтирования (\* - достоверность  $p < 0,05$ ).

чения. I-II ФК стенокардии наблюдался у 20,2% больных; без приступов стенокардии было всего 5,6%. Через 1 месяц после коронарного шунтирования у подавляющего большинства больных отсутствовали симптомы стенокардии – 74,8%, стенокардия I-II ФК наблюдалась у 18,8%, стенокардия III-IV ФК – у 6,4%. В группе больных консервативного лечения на стационарном этапе лечения большая часть больных имела стенокардию высокого функционального класса, ангинозные боли полностью прекратились лишь у 10,2% пациентов, стенокардия I-II ФК наблюдалась у 33,4%, III-IV ФК – у 56,4% больных. По сравнению с госпитальным периодом через 1 год после коронарного шунтирования результаты операции ухудшились, отмечалось достоверное уменьшение числа больных без симптомов стенокардии с

74,8% до 48,9%, увеличение числа больных, имеющих стенокардию I-II ФК, с 18,8% до 38,1%, а также увеличение количества больных со стенокардией III-IV ФК с 6,4% до 13,0% ( $p < 0,05$ ). В эти сроки перенесли инфаркт миокарда 2,1% больных, умерло от коронарных инцидентов – 0,9%. По сравнению с результатами годовичного наблюдения (рис.4), через 5 лет после коронарного шунтирования отмечалось достоверное уменьшение числа больных, не имевших симптомов стенокардии, с 48,9% до 25,7%, увеличение числа больных имеющих стенокардию I-II ФК – с 38,1% до 52,1%, а также достоверное увеличение количества больных с III-IV ФК с 13,0% до 22,2% ( $p < 0,05$ ). Таким образом, через 5 лет после операции произошло почти двукратное увеличение числа больных, имеющих стенокардию.

Через 1 год после коронарного шунтирования не выявлено достоверных различий в рецидиве стенокардии в зависимости от применяемого анастомоза. Через 5 лет в группе больных с венозными анастомозами по сравнению с группой больных, которым был установлен наряду с венозными еще и один артериальный шунт, чаще наблюдалась стенокардия III-IV ФК – 25,5% и 14,4% и меньше было пациентов без симптомов стенокардии – 21,7% и 35,2% ( $p < 0,05$ ). Эти данные отражают большую «физиологичность» артериальных анастомозов. В то же время число пациентов со стенокардией 1-2 функционального класса, частота инфаркта миокарда, повторная госпитализация, летальность, порог нагрузки, время нагрузки по данным ВЭМ, объемные показатели левого желудочка, локальная и общая сократимость миокарда в обеих группах достоверно не отличались. Это подтверждает тот факт, что оба метода оперативной реваскуляризации миокарда достаточно эффективны на протяжении 5 лет после коронарного шунтирования.

Мы сравнили отдаленные результаты через 5 лет наблюдения у 273 пациентов после эндоваскулярного лечения и у 793 пациентов после коронарного шунтирования (рис. 5). После коронарного шунтирования отмечают более благоприятные результаты по сравнению с эндоваскулярным вмешательством. Достоверно реже наблюдался рецидив стенокардии III-IV ФК – 22,2% и 37,4% ( $p < 0,05$ ), и было больше пациентов без симптомов стенокардии при привычных нагрузках – 25,7% и 19,8% ( $p < 0,05$ ). При этом достоверных различий в частоте перенесенных инфарктов миокарда, формирования сердечной недостаточности более I ФК, повторных госпитализаций и летальности за 5 лет наблюдения не выявлено ( $p > 0,05$ ).



**Рис. 5.** Клинические проявления ИБС при эндоваскулярном лечении и коронарном шунтировании через 5 лет после операции (n=1066) (\* -  $p < 0,05$ ).

Несмотря на то, что при коронарном шунтировании, по сравнению с эндоваскулярным лечением, в отдаленном периоде рецидив стенокардии отмечается реже, при ангиопластике имеется возможность выполнения повторных процедур при развитии рестеноза. Поэтому представляет значительный интерес сравнение отдаленных результатов коронарного шунтирования и эндоваскулярного лечения в группе больных, которым были выполнены повторные процедуры при появлении клинических показаний (рис. 6). Нуждались в повторных эндоваскулярных вмешательствах в течение 5 лет наблюдения 51,7% пациентов, однако по различным объективным и субъективным причинам повторные эндоваскулярные вмешательства выполнены только у 17,2% пациентов. Среднее количество повторных эндоваскулярных процедур на одного больного в течение 5 лет составило  $2,2 \pm 0,5$  в группе стентирования и  $2,8 \pm 0,6$  в группе ангиопластики.

При сравнении отдаленных клинических результатов лечения в группе больных повторных процедур эндоваскулярного лечения с группой коронарного шунтирования видно, что достоверных различий в рецидиве стенокардии за 5 лет наблюдения нет. Оба метода в равной степени эффективны, однако в группе эндоваскулярного лечения на каждого пациента в течение 5 лет было выполнено  $2,6 \pm 0,6$  повторных процедур эндоваскулярного вмешательства.

Таким образом, сравнивая отдаленные результаты коронарного шунтирования и эндоваскулярного лечения в группе больных повторных эндоваскулярных вмешательств, последнему следует отдать предпочтение ввиду его меньшей травматичности. Эндоваскулярное лечение должно быть предпочтительнее при наличии технических возможностей его выполнения с учетом особенностей коронарного русла и изначально должно предполагать возможность выполнения повторных процедур.

Мы проанализировали влияние дислипидемии на характер течения ИБС после оперативной реваскуляризации миокарда. Через 1 год и 5 лет после эндоваскулярного вмешательства выявлена достоверная зависимость между повышенным уровнем общего холестерина, липопротеида (а), холестерина низкой плотности и рецидивом стенокардии III-IV ФК. В нашем исследовании не выявлено достоверных различий между уровнем триглицеридов, липопротеидов высокой плотности и клиническими проявлениями ИБС в отдаленном периоде после эндоваскулярного лечения и коронарного шунтирования.

При эндоваскулярном лечении хирургическое вмешательство вызывает активацию местного и сис-

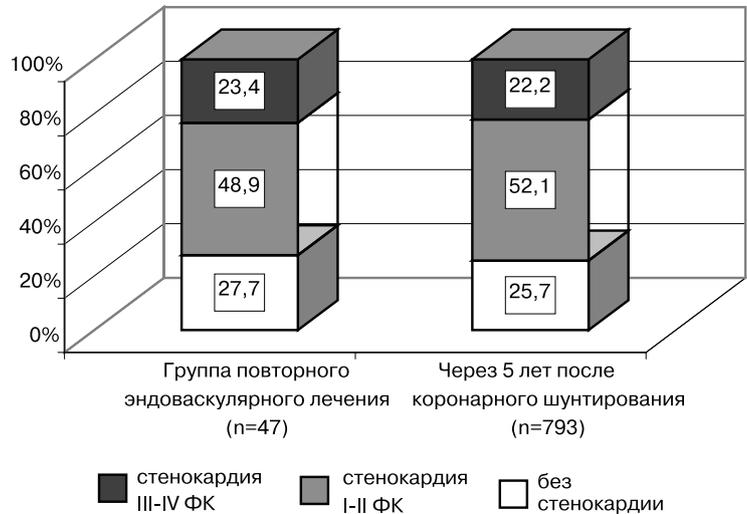


Рис. 6. Клинические проявления ИБС в группе больных повторного эндоваскулярного лечения и коронарного шунтирования в течение 5 лет после операции (n=840) ( $p > 0,05$ ).

темного воспаления. Мы проанализировали влияние различных факторов системного воспаления на течение ИБС у больных в отдаленном периоде после операции. Через 1 год и 5 лет после эндоваскулярного вмешательства и коронарного шунтирования отмечается достоверное повышение уровня СРБ в группе больных с рецидивом стенокардии по сравнению с группой больных без стенокардии ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о более выраженном системном воспалительном процессе в течение всего периода наблюдения в группе больных с рецидивом стенокардии.

Из всех пациентов, которым была выполнена оперативная реваскуляризация миокарда, сахарный диабет наблюдался у 22%. В связи с этим актуальным является изучение отдаленных результатов оперативного лечения у данной категории пациентов. Через 1 год после операции не выявлено влияния сахарного диабета на частоту рецидива стенокардии, толерантность к нагрузке, частоту инфаркта, ОНМК и летальность. Через 5 лет после операции в группе с сахарным диабетом отмечалось больше больных с рецидивом стенокардии III-IV ФК, и была выше летальность.

### Обсуждение

В течение последних 10 лет отмечается отчетливая тенденция в предпочтении эндоваскулярных методов лечения тяжелых форм ИБС коронарному шунтированию [8,9,12]. Однако при этом на первый план выходит проблема рестенозов после эндоваскулярных вмешательств и ухудшение отдаленных клинических результатов [4,10]. В нашем исследовании отмечалась достаточно высокая частота развития рестенозов через 1 год после эндоваскулярного вмешательства: у 20,5% больных после стентирования и у 34,1% – после ангиопластики. Через 5 лет наблюдения при эндо-

**Заключение**

васкулярном лечении больше, чем при коронарном шунтировании, увеличивается число больных с рецидивом стенокардии. Однако в группе повторного эндоваскулярного вмешательства оно не уступает по эффективности коронарному шунтированию. При этом необходимо предусматривать возможность выполнения 2,6 повторных процедур ангиопластики в течение 5 лет.

Анализ влияния дислипидемии на отдаленные результаты оперативной реваскуляризации миокарда продемонстрировал наличие достоверной корреляции между уровнем общего холестерина, холестерина низкой плотности, липопротеида (а) и рецидива стенокардии. В группе больных с сахарным диабетом через 5 лет после операции обнаружено достоверное увеличение пациентов с рецидивом стенокардии, повышение летальности, частоты инфарктов миокарда и инсультов.

Несмотря на то, что через 5 лет после оперативного лечения клинические результаты значительно ухудшаются, тем не менее, они все-таки значительно лучше по сравнению с консервативным лечением. При оперативном лечении улучшалось качество жизни и уменьшалось число больных со стенокардией III-IV ФК и летальность. Необходимо отдавать предпочтение стентированию коронарных артерий перед ангиопластикой, особенно при морфологическом С-типе поражения коронарных артерий, дислипидемии и сахарном диабете. В течение 5 лет наблюдения повторное эндоваскулярное вмешательство по эффективности не уступает коронарному шунтированию, однако при этом необходимо предусматривать возможность выполнения 2,6 повторных процедур ангиопластики.

**Литература**

1. Абугов С.А., Пурецкий М.В., Руденко П.А. и др. Результаты эндоваскулярного стентирования бифуркационных стенозов у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. - 1998.-№8.- С.7-11.
2. Араблинский А.В. Транслюминальная баллонная ангиопластика у больных с многососудистым поражением коронарного русла // Клиническая медицина.-2001.-N I.-С. 14-18.
3. Бабунашвили А.М., Кавтеладзе З.А., Дундуа Д.П. и др. Зависимость непосредственного успеха транслюминальной коронарной ангиопластики от локализации и характера атеросклеротического поражения в коронарной артерии // Кардиология. - 1998.- №8.- С. 18-27.
4. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения.- Санкт-Петербург.-1999.- С.200-237.
5. Лупанов В.П. Вторичная профилактика ИБС. //РМЖ -2005 г. том 13.- №11.- С. 747-750.
6. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология. Успехи неудачи, перспективы // Кардиология.-1996.- N3.- С.4-8.
7. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике // Кардиология. - 1999.- N2.- С.4-10.
8. Сидельников А.В.. Сравнительная оценка отдаленных результатов стентирования коронарных артерий проволочным стентом Crossflex и транслюминальной баллонной ангиопластики у больных ИБС : Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Науч.-практ. центр интервенц. кардиоангиологии.- М., 2002. - 27 с.
9. Соловьев Г.М. Операции на коронарных артериях при ишемической болезни сердца без искусственного кровообращения // Кардиология. - 1998.- N8.- С.4-7.
10. Чазов Е.И. Проблемы лечения больных ишемической болезнью сердца // Тер. архив. - 2000.- N9.- С.5-9.
11. De Scheerder., Chevalier B., Vassanelli C. et al. European freedom stent registry //Eur. Heart J.-1997.-Vol.18.-P.156.
12. Geerling J. Сравнение результатов коронарного шунтирования и коронарной ангиопластики //Cell Therapy.- 2005.- №10.- P.28-30.
13. King S.B., Lembo N.J., Weintraub W.S. et al. For the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery // N. Engl. J. Med.-1994.-Vol. 331 .-P. 1044-1050.

**Abstract**

*A comparison of long-term angioplasty vs coronary bypass surgery results, together with assessment of dyslipidemia, diabetes mellitus, and systemic inflammation effects on recurrent angina rate, was performed during a five-year follow-up period.*

*In 1989-2005, long-term results for 793 coronary bypass patients and 272 angioplasty patients, followed up for 5 years, were analyzed. Statistical analysis was performed with Analysis ToolPak – VBA.*

*Comparing to in-hospital period, in 5 years after the intervention, the number of patients with recurrent angina substantially had increased. Long-term recurrent angina rates were influenced by increased levels of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, alpha-lipoprotein, C-reactive protein, and diabetes mellitus.*

*Comparing to conservative treatment, intervention was associated with quality of life improvement, decreased angina rate and mortality. During five-year follow-up, endovascular re-intervention is as effective as coronary bypass surgery, but the need for possible 2-6 angioplasty should be taken into account.*

**Keywords:** Angioplasty, endovascular intervention, coronary bypass surgery, long-term results.

*Поступила 29/06-2006*

## МАРКЕРЫ ДИАГНОСТИКИ

### ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ D-ДИМЕРА ПЛАЗМЫ КРОВИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Фурман Н.В., Киселев А.Р., Довгалецкий П.Я.  
ФГУ Саратовский НИИ кардиологии Росздрава

Тромбоземболия легочной артерии (ТЭЛА) является частым и потенциально опасным для жизни состоянием (летальность при нераспознанной ТЭЛА около 30%, при распознанной – 2-8%, а доля среди госпитальной смертности – 12-15%), диагностика которого представляет определенные трудности для практикующего врача [5, 29].

Симптомами, которые должны вызвать подозрение на возможность наличия ТЭЛА, являются боль в груди, боль в плече, спине, одышка, боль при дыхании, кровохаркание, аритмия или любые другие необъяснимые симптомы в груди. Очевидно, что подобные симптомы могут наблюдаться, например, и при инфаркте миокарда и целом ряде других состояний (табл. 1). Классическая триада: кровохарканье, одышка и боль в груди присутствует меньше чем у 20% пациентов, у которых диагноз ТЭЛА был подтвержден в последующем ангиопульмонографией, в то же время, наличие одышки, тахипноэ и боли в груди у пациентов без заболеваний сердца или легких в анамнезе, позволяет правильно диагностировать ТЭЛА в 97% случаев [11, 15].

В результате оценки клинических проявлений можно сделать заключение о низкой, умеренной или высокой вероятности наличия ТЭЛА у данного пациента, а для подтверждения или исключения данного диагноза в большинстве случаев необходимо провести несколько неинвазивных тестов (примененные по отдельности тесты не обладают достаточно высокой чувствительностью и специфичностью) или ангиопульмонографию [28, 31].

В последние годы в целом ряде исследований проведена оценка значения определения D-димера плазмы крови, являющегося производным фибрина в ходе его деградации, с точки зрения диагностики тромбоза глубоких вен и ТЭЛА [1, 2, 3].

Таблица 1

#### Состояния, требующие дифференциальной диагностики с ТЭЛА

- Инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия
- Пневмония, бронхит, обострение ХОБЛ
- Острая сердечная недостаточность
- Бронхиальная астма
- Перикардит
- Первичная легочная гипертензия
- Перелом ребра, пневмоторакс
- Синдром Титце, артралгия и миалгия, тревожные состояния

Принято считать, что концентрация D-димера, определенная в цельной крови или плазме, отражает активность процесса тромбообразования и системы тромболизиса, притом, что его определение является технически простым тестом.

Уровень D-димера может определяться различными факторами (табл. 2) [29].

К непатологическим факторам, способствующим повышению уровня D-димера, относятся, например, курение, пожилой возраст, послеоперационные состояния и инвазивные манипуляции, такие как постановка периферического интравенозного катетера.

К патологическим факторам, определяющим концентрацию D-димера в крови, относятся: травматические повреждения, преэклампсия, злокачественные новообразования, инфекционные процессы, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, артериальные и венозные тромбоземболии, фибрилляция предсердий, острый коронарный синдром, острые желудочно-кишечные кровотечения.

Результаты теста определения D-димера у госпитализированных пациентов зачастую оказываются ложно-положительными из-за его повышения вследствие коморбидных состояний и тромбозов, не связанных с ТЭЛА [26]. У пожилых пациентов специ-

Таблица 2

#### Факторы, способствующие повышению уровня D-димера плазмы крови

- |   |
|---|
| <p><i>Непатологические</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• курение</li> <li>• пожилой возраст</li> <li>• послеоперационные состояния</li> <li>• инвазивные манипуляции, (например, постановка периферического интравенозного катетера)</li> </ul> <p><i>Патологические</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Травматические повреждения</li> <li>• Преэклампсия</li> <li>• Злокачественные новообразования</li> <li>• Инфекционные процессы</li> <li>• Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания</li> <li>• Артериальные и венозные тромбоземболии</li> <li>• Фибрилляция предсердий</li> <li>• Острый коронарный синдром</li> <li>• Острые желудочно-кишечные кровотечения</li> </ul> |
|---|

фичность определения уровня D-димера как диагностического теста снижается до критических значений [16].

Кроме признанного всеми значения определения уровня D-димера для диагностики острых венозных тромбозов в клинической практике [2, 6, 23], определение данного показателя может иметь определенное значение для оценки риска инфаркта миокарда в популяции относительно здоровых людей [7, 24] и даже ишемической болезни сердца в целом, наличия ишемической болезни [17], повышенный уровень D-димера может определяться у родственников первой степени родства больных с верифицированной ишемической болезнью сердца [20] и ассоциироваться с повышенным приблизительно в 5 раз риском тромбозомболических осложнений у пациентов с протезированными клапанами сердца [10], быть маркером повышенного риска смерти у пациентов с первичной легочной гипертензией [27].

В данном контексте уровень D-димера представляет собой отражение генетических факторов прокоагуляции, наличие субклинического атеросклероза сосудов или наличие основных нарушений в системе гемостаза, которые предрасполагают к развитию острых тромбозов.

Существенным ограничением к применению определения уровня D-димера в плазме крови в клинической практике является тот факт, что у пациентов с наличием в анамнезе явлений процессов тромбообразования в бассейне глубоких вен нижних конечностей содержание D-димера в плазме крови повышено относительно общей популяции, даже при отсутствии острых процессов тромбообразования, в то время как у пациентов, получавших ранее лечение по поводу тех или иных тромбозов, уровень D-димера может оставаться в пределах нормы даже при развитии массивных острых тромботических процессов по причине исходно сниженной его концентрации. Тем не менее, значение определения повышенного уровня D-димера для оценки вероятности венозных тромбозов достаточно велико, особенно в сочетании с ультразвуковыми методами исследования [2, 6, 9].

Поэтому изолированное повышение уровня D-димера, согласно современным представлениям, не может служить однозначным критерием для постановки диагноза ТЭЛА. Несмотря на то, что чувствительность теста определения D-димера плазмы крови по отношению к диагностике ТЭЛА высока, особенно при тромбозии крупных ветвей или легочного ствола (до 90%) [8], его специфичность невысока, поэтому, по современным рекомендациям, определение уровня D-димера может использоваться для исключения с высокой степенью достоверности диагноза ТЭЛА (при его величине менее  $500 \mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$ ), [1, 3, 4, 21, 22].

Таблица 3

Наиболее характерные симптомы ТЭЛА

Симптомы и признаки	Встречаемость, %
Одышка	82
ЧДД>20 в минуту	60
ЧСС>100 в минуту	40
Боль в грудной клетке	49
Кашель	20
Синкопальные состояния	14
Кровохарканье	7

Таким образом, хотя уровень D-димера является важным диагностическим критерием для исключения возможного диагноза ТЭЛА, но для подтверждения данного диагноза использования только одного теста на D-димер недостаточно для адекватной оценки клинического состояния больного, так как нормальный уровень D-димера не позволяет полностью исключить возможность наличия ТЭЛА, вследствие того, что чувствительность уровня D-димера к образованию тромба малого размера недостаточно высока, поэтому в случае, если клиническая симптоматика (табл. 3) позволяет врачу предполагать данный диагноз, то лучше склониться в пользу проведения лечебных мероприятий, показанных при ТЭЛА [8, 12, 18].

При подозрении на немассивную ТЭЛА (нет не связанного с развитием аритмии, гиповолемии или сепсиса снижения давления на 40 мм рт. ст. в течение 15 мин и более) возможно использование следующего диагностического алгоритма, предусматривающего оценку клинической вероятности ТЭЛА, определение уровня D-димера и проведение венозной компрессионной ультрасонографии, скинтиграфии легких и ангиопульмонографии в зависимости от полученных результатов (рис.1) [23, 28]. В случае массивной ТЭЛА необходимо проведение эхокардиографии для исключения другой причины шока, а компьютерная томография, скинтиграфия легких и трансэзофагеальная эхокардиография могут проводиться для подтверждения диагноза после стабилизации пациента.

Для оперативного определения тактики ведения пациента с подозрением на ТЭЛА можно использовать, например, клинический алгоритм, основанный на сочетании ряда клинико-анамнестических признаков (табл. 4) [30, 31] – таких, как клинические признаки и симптомы тромбоза глубоких вен нижних конечностей, частота сердечных сокращений более 100 ударов в минуту, резкое ограничение физической активности в течение трех дней или оперативные вмешательства в последние 4 недели, диагноз тромбоза глубоких вен нижних конечностей или ТЭЛА в анамнезе, переливания крови в анамнезе, онкологические заболевания, в результате оценки которых

Таблица 4

Алгоритм определения вероятности наличия ТЭЛА у пациента (в баллах)

Признаки	Баллы
Клинические признаки и симптомы тромбоза глубоких вен нижних конечностей (припухлость и боль при пальпации в области проекции глубоких вен)	3
Частота сердечных сокращений более 100 ударов в минуту	1,5
Резкое ограничение физической активности в течении трех дней, или оперативные вмешательства в последние 4 недели	1,5
Диагноз тромбоза глубоких вен нижних конечностей или ТЭЛА в анамнезе	1,5
Переливания крови в анамнезе	1
Онкологические заболевания	1
Диагноз тромбоэмболии более вероятен, чем альтернативный диагноз, основываясь на клинической симптоматике больного	3
Клиническая вероятность ТЭЛА:	
низкая	<2
средняя	2- 6
высокая	>6

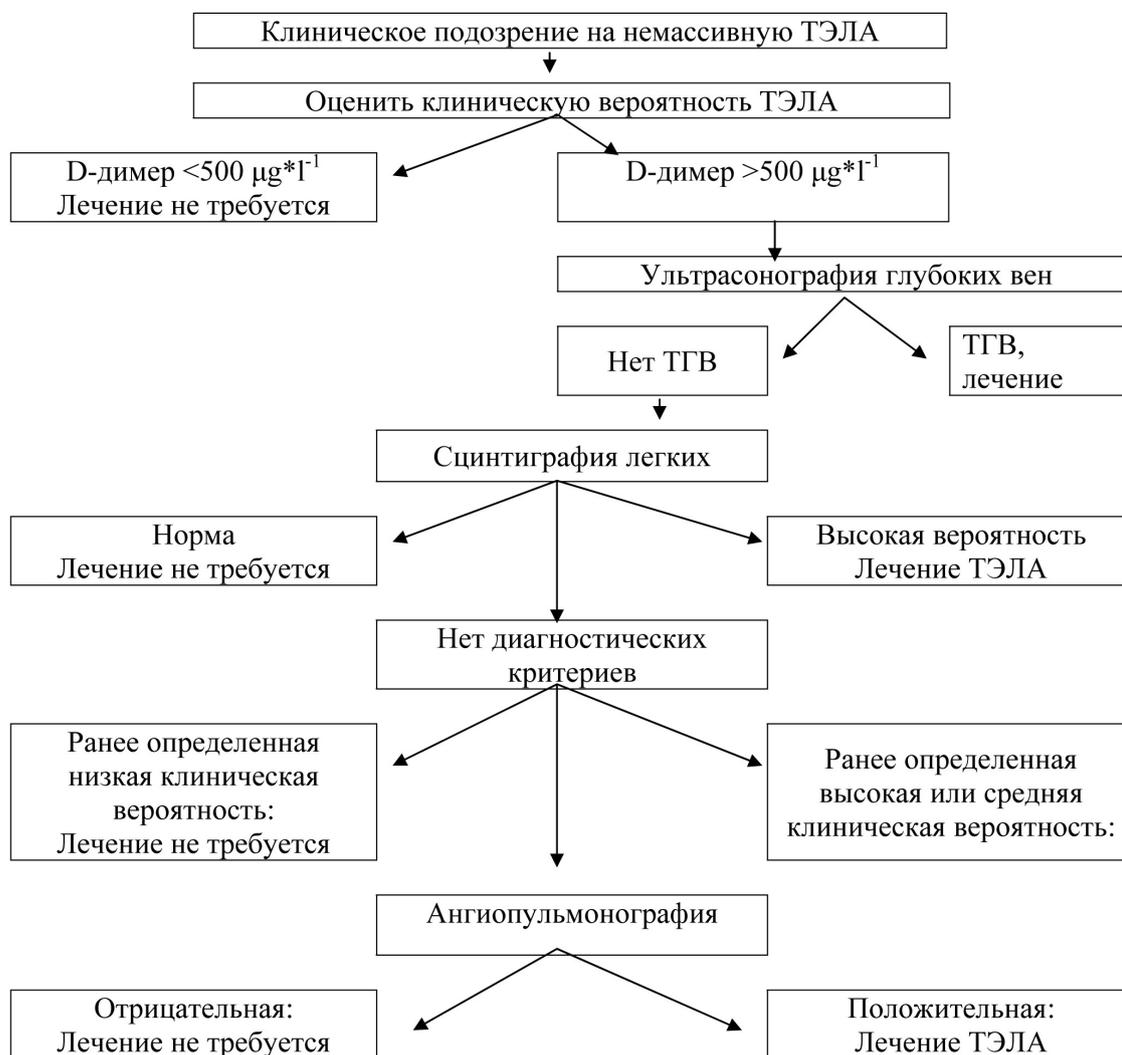


Рис. 1. Возможный диагностически-лечебный алгоритм при подозрении на немассивную ТЭЛА (ТГВ - тромбоз глубоких вен нижних конечностей)

можно сделать заключение о низкой, умеренной или высокой вероятности наличия ТЭЛА у данного пациента. При проверке этого алгоритма в клинической практике была показана его достаточно высокая диагностическая точность и воспроизводимость при использовании разными врачами.

Так как для подтверждения или исключения данного диагноза в большинстве случаев необходимо будет провести несколько тестов, позволяющих с высокой долей вероятности правильно диагностировать ТЭЛА (венозную компрессионную ультрасонографию, сцинтиграфию легких и ангиопульмонографию) [28], проведение которых зачастую невозможно по целому ряду причин (отсутствие оборудования, высокая стоимость и т.д.), применение указанного выше

клинического алгоритма одновременно с определением уровня D-димера плазмы крови позволяет упростить диагностическое обследование пациента при поступлении в стационар и ускорить принятие решения относительно тактики ведения больного, особенно при проведении дифференциальной диагностики ТЭЛА и инфаркта миокарда в палатах (отделении) интенсивной терапии.

Сочетание низкой вероятности ТЭЛА по клиническим данным с низким уровнем D-димера позволяет исключить диагноз ТЭЛА с достаточно большой надежностью (вероятность 99,5%) [25, 30], при этом наличие ХОБЛ у пациента с подозрением на ТЭЛА не оказывает влияния на диагностическое значение этих тестов [13].

### Литература

1. Becker D.M., Philbrick J.T., Bachhuber T.L. et al. D-Dimer testing and acute venous thromboembolism // *Arch. Intern. Med.*, 1996; 156: 939–946.
2. Bernardi E., Prandoni P., Lensing A.W.A. et al. D-dimer testing as an adjunct to ultrasonography in patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study // *BMJ* 1998;317:1037–40
3. Bounameaux H., de Moerloose P., Perrier A. et al. Plasma measurement of D-Dimer as a diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: an overview // *Thromb. Haemost.*, 1994; 71: 1–6.
4. Brown M.D., Lau J., Nelson R.D. et al. D-Dimer Test in the Diagnosis of Pulmonary Embolism: A Metaanalysis // *Clinical Chemistry*, 2003 49:11;1846–1853.
5. Carson J.L., Kelley M.A., Duff A., et al. The clinical course of pulmonary embolism // *N. Engl. J. Med.*, 1992; 326: 1240–1245.
6. Cushman M., Folsom A.R., Wang L. et al. Fibrin fragment D-dimer and the risk of future venous thrombosis // *Blood*. 2003;101(4):1243–1248).
7. Danesh J., Whincup P., Walker M., et al. Fibrin D-dimer and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis // *Circulation*, 2001; 103: 2323–2327.
8. De Monye W., Sanson B.-J., et al. Embolus Location Affects the Sensitivity of a Rapid Quantitative D-dimer Assay in the Diagnosis of Pulmonary Embolism // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 2002; 165: 345–348.
9. Fancher T.L., White R.H., Kravitz R.L. Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis: systematic review // *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38226.719803.EB (published 21 September 2004).
10. Giansante C., Fiotti N., Calabrese S., La Verde R. et al. D-Dimer and Anticoagulation in Patients With Mechanical Prosthetic Heart Valves A 2-Year Follow-up // *Arterioscler., Thromb. Vasc. Biol.* 1997;17:1320–1324.
11. Ginsberg J. S.. Management of venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.*, 1996; 335: 1816–1828.
12. Harrison K.A., Haire W.D., Pappas A.A., et al. Plasma D-dimer: a useful tool for evaluating suspected pulmonary embolus // *J. Nucl. Med.*; 1993, 34(6): 896–898.
13. Hartmann I.C., Hagen P.J., Melissant C.F. et al. Diagnosing Acute Pulmonary Embolism Effect of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on the Performance of D-dimer Testing, Ventilation / Perfusion Scintigraphy, Spiral Computed Tomographic Angiography, and Conventional Angiography // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2000 Vol 162. pp 2232–2237.
14. Heffner A.C., Kline J.A. Role of the Peripheral Intravenous Catheter in False-positive D-dimer Testing // *Acad. Emergency Med.*; 8(2): 103–106.
15. Hirsh J., Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a statement for healthcare professionals // *Circulation*, 1996; 93: 2212–2245.
16. Killewich L.A., Bedford G.R., Beach K.W. et al. Diagnosis of deep venous thrombosis. A prospective study comparing duplex scanning to contrast venography // *Circulation*, 1989; 79: 810–814.
17. Koenig W., Rothenbacher D., Hoffmeister A. et al. Plasma Fibrin D-Dimer Levels and Risk of Stable Coronary Artery Disease Results of a Large Case-Control Study // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1701–1705.
18. Kutinsky I., Blakley S., Roche V. Normal D-Dimer Levels in Patients With Pulmonary Embolism // *Arch. Intern. Med.*, 1999; 159: 1569–1572.
19. Shitrit D.; Bendayan D.; Bar-Gil-Shitrit, A. et al. Significance of a Plasma D-dimer Test in Patients With Primary Pulmonary Hypertension // *CHEST* 2002; 122:1674–1678).
20. Task Force Report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism // *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1301–1336.
21. Wakai A, Gleeson A, Winter D. Role of fibrin D-dimer testing in emergency medicine // *Emerg Med J* 2003;20:319–325
22. Wells P.S., Anderson D.R., Rodger M. et al. Excluding Pulmonary Embolism at the Bedside without Diagnostic Imaging: Management of Patients with Suspected Pulmonary Embolism Presenting to the Emergency Department by Using a Simple Clinical Model and D-Dimer // *Ann. Intern. Med.* 2001;135:98–107.
23. Wells P.S., Ginsberg J.S., Anderson D.R., et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism // *Ann. Intern. Med.*, 1998; 129: 997–1005.

Поступила 16/02-2006

## ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ

Гуревич М.А., Тазина С.Я., Кабанова Т.Г.

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского МЗ и СР РФ

### Резюме

*В последние годы количество больных ИЭ неуклонно растет, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения его диагностических критериев. В работе представлены данные о роли С-реактивного белка в диагностике ИЭ. Показано, что высокая концентрация С-протеина свидетельствует о выраженных инфекционно-токсических проявлениях заболевания, часто ассоциируется с первичным ИЭ, тяжелым поражением миокарда, ИЭ правых камер сердца. Динамическое измерение уровня СРБ у больных с ИЭ позволяет контролировать эффективность терапии, может использоваться для оценки прогноза заболевания*

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит, С-реактивный белок, первичный инфекционный эндокардит, инфекционный эндокардит правых отделов сердца, тяжелое поражение миокарда.

Проблема инфекционного эндокардита (ИЭ) охватывает широкий круг различных областей медицины – клиническую кардиологию и кардиохирургию, морфологию и микробиологию, связана с вопросами иммунологии, инфекционной патологии, лабораторной диагностики.

Особое место среди многих клинико-лабораторных тестов занимает С-реактивный белок (СРБ). Это связано не только с его свойствами отражать активность воспалительного процесса, но и с выявленным в последние годы влиянием на риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

СРБ известен более 70 лет, когда О. Avery выделил белок, способный вступать в реакцию преципитации с С-полисахаридом пневмококков [1]. Синтез СРБ происходит в печени, главным образом под воздействием интерлейкина-6 [11]. Другие провоспалительные цитокины, в первую очередь, интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли- $\alpha$  опосредованно участвуют в синтезе этого белка. Уровень СРБ быстро и многократно увеличивается при воспалениях различной природы и локализации, паразитарных инфекциях, травмах и опухолях, сопровождающихся воспалением и некрозом тканей [5].

За последнее десятилетие были разработаны высокочувствительные методы определения СРБ: нижняя граница области определения концентраций этого белка составляет 0,5 мг/л. С такой чувствительностью может улавливаться не только острый воспалительный процесс, но также и хроническое, низкой степени выраженности эндогенное воспаление [6]. Данные популяционных исследований свидетельствуют о том, что уровень СРБ от 3 до 10 мг/л связан с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. По-

вышение СРБ коррелирует с большей частотой острых инфарктов миокарда и мозговых инсультов, внезапной смертью, рецидивами нестабильной стенокардии, является фактором риска рестеноза после аорто-коронарного шунтирования или ангиопластики, ассоциируется с развитием сахарного диабета, его сердечно-сосудистыми осложнениями, неблагоприятным прогнозом [3,4,7,8]. Если уровень СРБ выше 10 мг/л, то наиболее вероятно он связан с наличием травмы, острого или подострого воспаления. По данным S Lindback et al.[9], А.С. McCartney et al.[10], СРБ является маркером воспаления при ИЭ, отражающим активность процесса. Однако до настоящего времени нет исследований, посвященных диагностической роли СРБ при ИЭ, его прогностической значимости. В связи с этим, целью настоящего исследования явилось изучение возможности использования СРБ в диагностике ИЭ и оценке риска его осложнений, уточнение роли СРБ в прогнозе эффективности консервативного лечения.

### Материал и методы

Обследовано 29 пациентов с ИЭ (20 мужчин и 9 женщин). Возраст больных колебался от 18 до 72 лет, составив в среднем  $38,5 \pm 14,8$  лет. У 62% больных ИЭ развился на интактных клапанах сердца – первичный ИЭ. Число случаев вторичного ИЭ, возникшего на фоне предшествующего поражения клапанного аппарата, составило 38%. Диагноз ИЭ основывался на диагностических критериях, предложенных D. Durack в 1994 году. Контрольную группу составили 36 практически здоровых лиц в возрасте от 21 до 38 лет. СРБ в сыворотке крови определяли с помощью латекс-теста.

Таблица 1

**Корреляция диагностических признаков и С-реактивного белка у больных с инфекционным эндокардитом**

Название признака	Коэффициент корреляции(r)	
Температура	0,57	Клиника
Эмболии в легкие	0,43	
СОЭ	0,55	Лабораторные показатели
Лейкоциты	0,35	
Желудочковая экстрасистолия	0,37	ЭКГ
Предсердная парасистолия	0,66	
Блокада правой ножки пучка Гиса	0,33	
Деструктивная пневмония	0,43	Рентгенография грудной клетки
Поражение миокарда	0,60	
Фибриноген	0,40	Коагулограмма
Исход заболевания	0,67	

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA фирмы StatSoft, Inc., (США) и BIOSTAT версии 3,03 фирмы Mc Graw-Hill, Inc. (США). Обработка материала предусматривала получение комбинационных таблиц, графиков и аналитических показателей: структуры (р), средних величин (М) и стандартных отклонений ( $\pm$  sd).

**Результаты и обсуждение**

С целью изучения роли СРБ при ИЭ использовали корреляционный анализ, позволивший выявить набор симптомов, взаимосвязанных с уровнем СРБ. Известно, что корреляция измеряет зависимость между двумя множествами показателей. Корреляционный анализ позволяет определить, изменяются ли два множества данных совместно.

В табл. 1 представлены значимые коэффициенты корреляции с признаком «СРБ». Учитывая знаки и величины коэффициентов корреляции этой таблицы, можно констатировать связь СРБ с показателями СОЭ ( $r=0,55$ ), лейкоцитов ( $r=0,35$ ), фибриногена ( $r=0,37$ ), что указывает на взаимосвязь общих показателей инфекции, отражающих активность воспалительного процесса. Положительная корреляция СРБ

и лихорадки ( $r=0,57$ ) подтверждает важную роль СРБ как маркера инфекционно-токсического процесса.

По нашим данным, изменение уровня СОЭ и СРБ у больных ИЭ происходит неодинаково. Оба показателя резко возрастают в начале заболевания, в дальнейшем характер их изменений будет зависеть от эффективности терапии. При успешном лечении уровень СРБ быстро снижается, достигая нормальных значений к 6-10 суткам, в то время как СОЭ снижается только спустя 2-4 недели (рис.1). Таким образом, быстрая нормализация уровня СРБ позволяет использовать этот тест для наблюдения за течением болезни и для контроля эффективности терапии.

Возможность использовать С-протеин с целью оценки эффективности лечения подтверждена также с помощью сравнительного анализа величин СРБ у здоровых людей, у больных с ИЭ – при поступлении в стационар и перед выпиской. Нормальные показатели концентрации СРБ, рассчитанные в контрольной группе, составили  $2,27 \pm 0,57$  мг/л. При поступлении у больных ИЭ отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение уровня СРБ до  $49,5 \pm 26,1$  мг/л. По окончании комбинированного курса лечения концентрация СРБ уменьшилась, составив  $15 \pm 6,4$  мг/л.

Прямая корреляционная зависимость отмечена

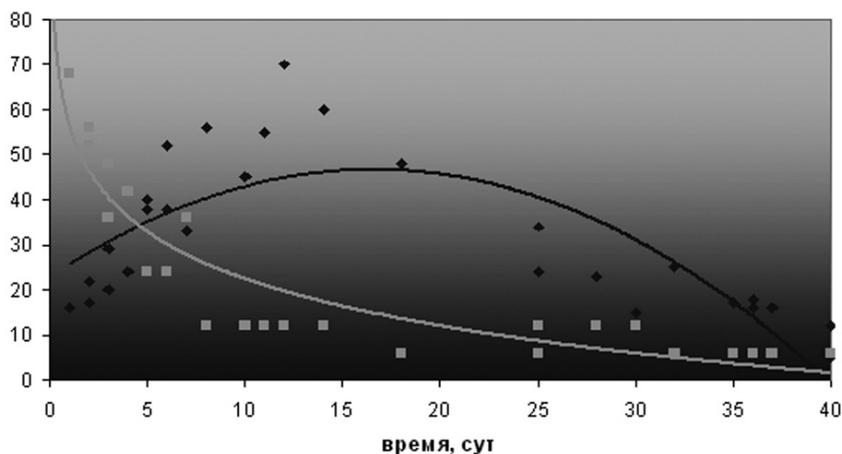


Рис. 1. Динамика уровня СРБ и СОЭ на госпитальном этапе у больных ИЭ.

Таблица 2

## Показатели концентрации СРБ у больных ИЭ до и после лечения

Показатель	Первичный ИЭ	Вторичный ИЭ	p
СРБ при поступлении, мг/л	71,8 ? 6,2	13,1 ? 10,0	0,0001
СРБ при выписке, мг/л	19,1 ? 7,0	6,9 ? 2,3	0,003

между СРБ и эмболиями в легкие ( $r=0,43$ ), деструктивной пневмонией ( $r=0,43$ ) (табл.1). Эти симптомы преимущественно встречаются при ИЭ правых камер сердца – наиболее трудно диагностируемом заболевании. Такую клиническую картину легко объяснить, если учесть, что в основе лежит поражение трикуспидального клапана. Патогенная флора, вегетируя на его створках, периодически попадает в микроциркуляторное русло легких, приводя к возникновению двусторонней, абсцедирующей пневмонии. Длительное время пневмония может являться основным проявлением ИЭ, что обусловлено особенностями морфологии трикуспидального клапана и характером гемодинамики в правых отделах сердца. Поражение инфекционным процессом трикуспидального клапана долго не сопровождается появлением патологических шумов, так как размеры клапанного отверстия велики, а давление в правом желудочке в 5 раз меньше, чем в левом. Даже при частичном разрушении трехстворчатого клапана возникающая трикуспидальная недостаточность относительно невелика и больные ее переносят. У таких больных, как правило, отсутствуют значимые нарушения гемодинамики, патологические шумы при аускультации сердца. Исследование СРБ у пациентов с подозрением на ИЭ правых камер сердца становится наиболее актуальным.

СРБ является значимым показателем для диагностики поражения миокарда. По нашим данным, патология сердечной мышцы при ИЭ утяжеляет течение заболевания, влияет на лечебную тактику, ухудшает прогноз [2]. Между тем, диагностика данной патологии представляет большие трудности, что обусловлено стертой и полиморфизмом симптоматики, отсутствием патогномичных лабораторных критериев, наличием сопутствующего септического процесса, клапанного порока. Учитывая знаки и величины корреляции, представленные в табл.1, можно утверждать, что важными диагностическими критериями выраженного поражения миокарда являются: желудочковая экстрасистолия ( $r=0,37$ ), предсердная парасистолия ( $r=0,66$ ), СРБ ( $r=0,43$ ).

Отмечена положительная корреляция между СРБ и признаком «исход» ( $r=0,67$ ), что свидетельствует о

самостоятельной прогностической значимости С-протеина.

Сравнивая величину СРБ у больных с первичным и вторичным ИЭ, можно отметить, что первичный ИЭ характеризуется достоверно более высокими показателями С-протеина (табл.2). Это обусловлено преобладанием при первичном ИЭ острых форм заболевания, протекающих с выраженными септическими проявлениями: фебрильной лихорадкой, тромбоэмболическими осложнениями, формированием гнойных отсеков в различных органах и тканях. По окончании комбинированного курса лечения концентрация СРБ достоверно снижалась, однако необходимо отметить, что в группе пациентов с первичным ИЭ концентрация СРБ не достигла нормальных значений.

Полученные данные позволяют предположить, что показатели С-протеина в динамике могут быть полезными в диагностике трудных случаев ИЭ и в определенной степени прогностически значимыми.

## Выводы

1. Определение уровня СРБ является информативным лабораторным тестом, который должен проводиться всем больным ИЭ.
2. СРБ отражает степень активности ИЭ – высокая концентрация С-протеина свидетельствует о выраженных инфекционно-токсических проявлениях заболевания.
3. При длительном течении ИЭ СРБ имеет меньшее диагностическое значение, т.к. при этом на первый план выступают иммунопатологические изменения.
4. Тяжелое поражение миокарда, первичный ИЭ и ИЭ правых камер сердца чаще ассоциируются с высоким уровнем СРБ, что позволяет рассматривать С-протеин как диагностический критерий первичной формы заболевания.
5. Динамическое измерение уровня СРБ у пациентов с ИЭ позволяет контролировать эффективность терапии, необходимость ее коррекции и может использоваться для оценки прогноза ИЭ.

### Литература

1. Бутюгов А.А. Взаимодействие реактантов острой фазы воспаления и цитокинов с бактериальными токсинами. Автореф. дис. канд. мед. наук.-Санкт-Петербург,1998.
2. Гуревич М.А., Тазина С.Я. Особенности современного инфекционного эндокардита // Русский медицинский журнал –1998-№16-с.1024-1035.
3. Насонов Е.Л., Панюкова Е.Н., Александрова Е.Н. С-реактивный белок – маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные) // Кардиология– 2002– №7-с.53-59.
4. Фомин В.В., Козловская Л.В. С-реактивный белок и его значение в кардиологической практике // Consilium-medicum-2003– т.5, №5-с.247-250.
5. Шевченко О.П. Высокочувствительный анализ С-реактивного белка и его применение в кардиологии // Лабораторная медицина-2003-№6-с.35-41.
6. Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation // N. Engl. J. Med.– 1999 -Vol. 340-P.448 – 454.
7. Koenig W, Sund M., Frohlich M. et.al. C-reactive protein a sensitive marker of inflammation, predict future risk of coronary heart disease initially healthy middle-aged men. Results from MONICA. Ausburg Cohort study, 1984 to 1992 //Circulation -1999 -Vol.99-P.237-242.
8. Libby P., Ridker P.M. Novel inflammatory markers of coronary risk // Circulation -1999 -Vol.100-P.1148-1150.
9. Lindback S., Hellgren U., Julander I. et al. The value of C-reactive protein as a marker of bacterial infection in patients with septicemia / endocarditis and influenza // Scand. J. Infect. Dis. –1989-vol.21 (5) –p. 543-549.
10. McCartney A.C., Orange G.V., Pringle S.D. et al. Serum C reactive protein in infective endocarditis // J. Clin. Pathol.-1988–vol.41(1)-p.44-48.
11. Woods A., Brull D.J., Humphries S.E. et al. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6 // Eur. Heart. J.-2000-Vol.21-P.1574-1583.

### Abstract

*The number of patients with infective endocarditis (IE) has been growing in the recent years, justifying further studies on diagnostic IE criteria. The article is devoted to C-reactive protein role (CRP) in IE diagnostics. It has been demonstrated that high CRP level is a marker of serious infective and toxic disease manifestations, associated with primary IE, severe myocardial damage, right heart chamber IE. Dynamic CRP measurement helps to control therapy effectiveness and assess clinical prognosis in IE patients.*

**Keywords:** Infective endocarditis, C-reactive protein, primary infective endocarditis, right heart chamber infective endocarditis, severe myocardial damage.

*Поступила 10/07-2006*

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

### АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ, ПРИЕМ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В., Тимофеева Т.Н., Иванов В.М., Капустина А.В., Деев А.Д.  
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

#### Резюме

*Представлены результаты первого обследования, проведенного в рамках целевой Федеральной программы – «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации».*

*Материалом послужили случайные репрезентативные гнездовые выборки из неорганизованного мужского и женского населения в возрастном диапазоне от 15 до 75 лет и старше, проживающего в семи Федеральных округах (отклик составил более 80%). В целом стандартизованная по возрасту распространенность АГ в РФ составила 39,5% (среди женщин выше, чем среди мужчин – 40,4% против 37,2%). Осведомленность о наличии АГ – 77,9% (выше среди женщин – 80,3 %, против 75% у мужчин). Лечатся 59,4% населения (лучше – женщины – 63,1% против 53,1% среди мужчин), причем эффективно 21,5% (22,5% женщин и 20,5% мужчин). На первое место по числу назначений вышли ингибиторы АПФ (ИАПФ) – 70,7 %.*

**Ключевые слова:** дескриптивная эпидемиология, артериальная гипертензия, распространенность, осведомленность, эффективность терапии, ингибиторы АПФ, федеральные округа.

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной проблемой государственных, медицинских и общественных организаций в индустриально развитых странах в связи с высокой заболеваемостью, инвалидностью и смертностью среди населения. Материалы эпидемиологических исследований показали, что в большинстве стран Западной Европы, Северной Америки, Австралии, Японии и др. отмечается снижение смертности и инвалидности от ССЗ в связи с внедрением и проведением профилактических программ [12, 13], в то время как в Российской Федерации (РФ) в течение последних 10-15 лет наблюдался рост этих показателей. [3]. Причем, эпидемиологическая ситуация в России наряду с высокой смертностью характеризуется еще и «омоложением» этой патологии среди населения. Известно, что средняя продолжительность жизни мужчин в России снизилась до 57 лет, отодвигая Россию на одно из последних мест в мире по средней продолжительности жизни среди мужского населения [10]. В настоящее время в России на долю ССЗ в структуре общей смертности приходится более 55% [6]. Артериальная гипертензия (АГ) является основным фактором риска (ФР), определяющим прогноз заболеваемости и смертности от ССЗ среди населения России. В работе представлены результаты первого обследования, проведенного в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» и приказа МЗ №440 от 19.09.2003 «О разработке сис-

темы мониторинга за эпидемиологической ситуацией, связанной с артериальной гипертензией среди населения 19-64 лет».

Целью настоящего исследования стало изучение распространенности АГ среди населения РФ, осведомленности больных о наличии заболевания, приёма антигипертензивных препаратов (АГП) и эффективности лечения.

#### Материал и методы

Материалом для настоящего исследования послужили случайные репрезентативные гнездовые выборки из неорганизованного мужского и женского населения, проживающего в семи Федеральных округах (ФО) РФ. Формирование выборки осуществлялось в три этапа. На первом этапе из всех территориальных лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) – поликлиник, центральных районных больниц, случайно отбирались 10, обслуживающих на подведомственной территории в среднем по 30 тыс. населения. В каждом ЛПУ были отобраны по 4 врачебных участка, обслуживающих 1,5-2,5 тысячи населения, из которых случайно отобрали 25 квартир (домохозяйств), в которых проживало, приблизительно, 50 человек разного пола. Были обследованы все взрослые лица, достигшие 15-летнего возраста. Следовательно, при отклике не менее 80% численность обследованных в регионе должна составить около 1600 чел. Для регионов с численностью населения свыше 1,5 миллионов человек число отбираемых ЛПУ увеличивалось про-

Таблица 1

**Стандартизованная по возрасту распространенность АГ по Федеральным округам, типу поселения и полу в возрастном диапазоне от 15 до 75 лет и старше \***

ФО	Тип поселения, пол												всего		
	мужчины						женщины								
	городское			сельское			городское			сельское			±		
	n	X ± m%		n	X ± m%		n	X ± m%		n	X ± m%				
ДФО	402	30,3	2,2	51	37,2	4,9	576	32,3	1,3	57	29,1	4,7	1090	32,3	1,1
ПФО	1967	38,9	1,4	1641	44,0	1,6	2599	42,3	0,9	1906	45,8	1,1	8117	43,2	0,6
СЗФО	794	42,3	1,6	258	35,3	3,9	1349	43,5	1,1	402	34,7	1,6	2803	41,2	0,8
СФО	1146	39,7	1,3	152	17,0	2,9	1784	44,7	0,9	243	35,9	2,5	3326	42,5	0,7
УФО	1844	35,6	1,3	630	36,8	1,9	2331	35,7	1,1	1024	39,5	1,7	5833	36,2	0,7
ЦФО	2780	34,7	0,9	1200	28,7	1,9	4037	39,0	0,6	1662	37,3	1,1	9681	36,5	0,4
ЮФО	409	47,7	2,4	84	57,6	5,4	937	43,2	1,5	157	42,7	3,5	1594	45,9	1,2
Всего по РФ	9342	37,4	1,3	4016	36,9	2,0	13613	40,3	0,9	5451	40,5	1,4	32444	39,5	0,6

**Примечание:** \* – Европейский стандарт населения.

порционально отношению населения региона к 1,5 млн. Для формирования представительной выборки в каждом регионе использовался список районов данного региона с общей численностью городского и сельского населения по данным последней переписи 2002 года. Для проведения обследования были сформированы: Федеральный Центр динамического контроля (ФЦДК) артериального давления (АД) на базе ГНИЦ ПМ МЗ и СЗ РФ. Межрегиональные Центры (б) динамического контроля (МРЦДК) АД: на базе ГНИЦ ПМ МЗ и СЗ РФ (г. Москва); Санкт-Петербургского НИИ кардиологии (г. Санкт-Петербург), Саратовского НИИ кардиологии (г. Саратов), Академии последипломного образования г. Челябинск; Томского НИИ кардиологии (г. Томск), Института последипломного образования специалистов здравоохранения (г. Хабаровск). Региональные центры динамического контроля (РЦДК) АД созданы на базе областных (региональных) органов здравоохранения. Территориальные Центры динамического контроля (ТЦДК) сформированы на базе территорий, согласившихся на проведение мониторинга эпидемиологической ситуации в отношении АД. Со всеми участниками программы перед началом исследования проводились семинарские занятия по методикам формирования выборки, измерению АД и сбору информации по временным статистическим формам: 140-1/у; 140-2/у и 140-3/у.

Результаты обследования регистрировались в специально разработанную учетную форму 140-1/у, в которой учитывались социально-демографические характеристики (возраст, пол, образование, профессия), наличие инвалидности от ССЗ. Регистрировались следующие факторы риска: сведения о курении, употреблении алкоголя, физической активности, концентрации в крови общего холестерина. Антропометрические данные включали измерение роста и веса. Вопросник о наличии АГ включал: осведомленность пациента, прием

гипотензивных препаратов с указанием класса. При обследовании уровень АД измерялся дважды на правой руке. При оценке результатов учитывалось средние значения двух измерений. Регистрировалась частота пульса за 30 сек. Учитывалось состояние органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний: гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), наличие ретинопатии и других болезней сосудов; наличие ИБС, цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), сахарного диабета, болезней почек и почечной недостаточности. Диагноз включал: стадию АГ и степень риска с учетом состояния органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний. Для больных АГ оценивалась эффективность терапии с учетом целевого уровня АД ( $\leq 140/90$  мм рт. ст.). Кроме того, учитывался объем профилактических мероприятий для лиц с АГ в отношении табакокурения, питания и физической активности. Материалы поступали в ФЦ сбора, накопления, обработки данных. В настоящей работе представлены результаты обследования репрезентативной выборки в количестве 32 444 человек с откликом более 80%.

**Результаты и обсуждение**

В целом стандартизованная по возрасту распространенность АГ в РФ составила 39,5% (табл. 1). Следует отметить, что полученные результаты оказались весьма близки к соответствующим данным обследования населения Нижегородской области, проведенного в 1998 году, где распространенность АГ составила 36,7% [8]. В то же время, по литературным данным, отмечается существенная географическая вариабельность этого показателя. Так, среди населения Томска и Москвы распространенность АГ составила: 46; 42,1 и 49% соответственно [2, 5]; тогда как при обследовании населения Якутска частота АГ была существенно ниже – 25,5 и 29% соответственно [4].

Распространенность АГ по России среди мужского и женского населения составила 37,2 и 40,4% соот-

Таблица 2

Стандартизованная по возрасту осведомленность о наличии заболевания среди лиц с АГ по Федеральным округам, типу поселения и полу в возрастном диапазоне от 15 до 75 лет и старше\*

ФО	Тип поселения, пол														всего	
	мужчины						женщины						±			
	городское			сельское			городское			сельское						
	n	X ± m%		n	X ± m%		n	X ± m%		n	X ± m%					
ДФО	120	73,7	5,5	17	54,3	8,8	181	91,8	3,1	20	48,3	8,9	344	73,5	4,8	
ПФО	808	66,1	3,4	697	82,5	2,4	1212	70,2	2,3	927	85,2	2,8	3649	77,2	1,6	
СЗФО	381	82,8	2,7	94	85,5	6,0	753	75,6	5,6	176	79,3	7,3	1407	80,0	3,5	
СФО	461	77,2	3,9	28	79,9	11,3	889	83,0	2,4	105	90,4	3,4	1488	79,4	3,1	
УФО	707	51,1	3,2	234	84,1	2,9	931	58,5	4,9	453	87,5	4,0	2330	62,9	2,0	
ЦФО	1011	83,6	2,2	316	82,7	3,7	1847	87,0	1,7	611	87,8	1,9	3788	84,9	1,6	
ЮФО	217	74,0	3,8	51	96,4	2,0	498	92,9	1,3	83	92,4	3,7	862	86,7	1,9	
Всего по РФ	3711	71,8	3,1	1451	83,1	3,2	6318	78,2	2,8	2387	86	3,2	13868	77,9	2,1	

Примечание: \* – Европейский стандарт населения.

ветственно (рис. 1). Сопоставляя результаты нашего исследования с данными десятилетней давности, полученными при обследовании национальной выборки из неорганизованного населения России, следует отметить, что у мужчин за истекший период распространенность АГ достоверно снизилась (37,2% против 39,3% соответственно,  $p < 0,01$ ), тогда как у женщин этот показатель практически не изменился (40,4% против 41,1% соответственно,  $p > 0,05$ ) [9]. Анализируя данные по ФО, обращает внимание, что более высокая частота АГ отмечается в Южном и Приволжском ФО (ЮФО и ПФО): 45,9 и 43,2% соответственно, и существенно более низкая – среди населения Дальневосточного ФО (ДФО) (32,3%). Возможно, низкая распространенность АГ в ДФО объясняется тем, что этот округ представлен только одним Хабаровским краем.

Отмечается определенный половой диморфизм – распространенность АГ среди женщин выше, чем среди мужчин – 40,4% против 37,2%, что ассоциируется с соответствующими материалами других популяционных работ [7]. В то же время, по данным международного проекта «МОНИКА», распространенность АГ среди мужчин и женщин в динамике за период с 1984 по 1993 гг. была практически одинакова, однако в 2001 г. среди мужчин 35-64 лет она была достоверно выше [3].

Мужчины, проживающие в городах РФ, страдали артериальной гипертонией в 37,4% случаев. При этом в ЮФО частота АГ была в 1,5 раза выше, чем в ДФО (47,7 и 30,3% соответственно  $p < 0,01$ ). Результаты согласуются как с материалами 10 – летней давности национальной выборки населения России, так и с результатами 25 – летней давности, полученными при обследовании мужского населения 17 городов бывшего СССР, где распространенность АГ составила 38,6 и 37,4% соответственно [3, 9]. Более низкая рас-

пространенность АГ была отмечена в конце 90-х годов прошлого века при обследовании мужчин, проживающих в 4-х городах Московской области – 30,3% [1].

Среди мужчин, проживающих в сельской местности, частота АГ составила 36,9%, причем в ЮФО этот показатель был в 4 раза выше, чем в Сибирском ФО (СФО): 57,6 и 17,0 % соответственно,  $p < 0,001$ . Следует отметить, что частота АГ у мужчин не зависела от типа поселения, тогда как по результатам обследования национальной выборки России распространенность АГ у мужчин в сельской местности была достоверно выше, чем в городах [9].

Среди женщин, проживающих в городской и сельской местности, распространенность АГ также была практически одинакова (40,3 и 40,5% соответственно,  $p > 0,05$ ), тогда как по материалам национальной выборки России распространенность АГ у женщин в сельской местности была выше, чем в городе: 42,3 и 40,3% соответственно [9]. Распространенность АГ среди городских женщин колебалась от 44,7% в СФО до 32,3% в ДФО, среди сельских – от 45,8% в ПФО до 29,1% в ДФО.

В табл. 2 представлены стандартизованные по возрасту показатели, характеризующие осведомленность больных АГ о наличии заболевания. В среднем по РФ она составила 77,9%. Сравнивая наши результаты с данными 10-летней давности, следует отметить, что осведомленность выросла почти в 2 раза: у мужчин – с 37,1 до 75% ( $p < 0,001$ ), у женщин – с 58,9 до 80,3 % ( $p < 0,001$ ) [9]. Вместе с тем, необходимо иметь в виду, что опрос в нашем исследовании проводили медицинские работники, что может приводить к определенному завышению результата, в то время как 10 лет назад интервьюеры не имели медицинского образования. При этом информированность женского населения как в нашем, так и в других исследованиях, остается выше, чем у мужчин [4, 9]. Более высокая ин-

Таблица 3

Стандартизованная по возрасту доля принимающих антигипертензивные препараты среди лиц с АГ по Федеральным округам, типу поселения и полу в возрастном диапазоне от 15 до 75 лет и старше\*

ФО	Тип поселения, пол														
	мужчины						женщины						всего		
	городское			сельское			городское			сельское			±		
	n	X ± m%		n	X ± m%		n	X ± m%		n	X ± m%				
ДФО	120	45,9	5,6	17	25,9	11,4	181	76,9	5,0	20	55,8	8,5	344	52,2	3,4
ПФО	808	55,9	3,4	697	53,6	3,0	1212	69,7	2,5	9и 27	74,3	3,0	3649	63,5	1,8
СЗФО	381	54,9	3,4	94	63,0	5,5	753	74,1	5,8	176	83,2	3,5	1407	63,0	3,6
СФО	461	56,5	4,0	28	54,6	12,8	889	69,5	2,7	105	87,9	3,0	1488	64,1	3,1
УФО	707	26,4	2,8	234	51,4	6,0	931	28,5	1,4	453	67,2	4,5	2330	35,1	1,8
ЦФО	1011	61,1	2,5	316	51,9	4,4	1847	74,8	2,1	611	77,0	2,3	3788	66,7	1,7
ЮФО	217	75,2	3,8	51	90,1	4,9	498	69,1	6,2	83	83,3	5,3	862	72,5	3,9
Всего по РФ	3711	52,5	1,3	1451	54,5	1,9	6318	59,4	2,0	2387	72,8	2,0	13868	59,4	0,9

Примечание: \* – Европейский стандарт населения.

формированность о наличии артериальной гипертензии среди мужчин и женщин была выявлена в популяционном исследовании 4-х городов Московской области, которое также проводилось медицинскими работниками, – 86,3 и 99,7% соответственно [1]. Следует отметить, что по уровню информированности о наличии АГ наши данные в последние годы стали близки к данным зарубежных исследователей [11].

Среди мужчин, проживающих в городе, осведомленность о наличии АГ составила 71,8%. Более высокая информированность отмечена в Центральном и Северо-западном ФО (ЦФО и СЗФО) (83,6% и 83,1% соответственно), тогда как в Уральском ФО (УФО) она значительно ниже (52,1%,  $p < 0,01$ ). Среди мужчин, проживающих в сельской местности, осведомленность о наличии АГ по Российской Федерации в целом была достоверно выше, чем в городе – 83,1%. Самая высокая информированность выявлена в ЮФО, в то время как в ДФО она ниже почти в полтора раза – 96,4 и 54,3% соответственно ( $p < 0,01$ ).

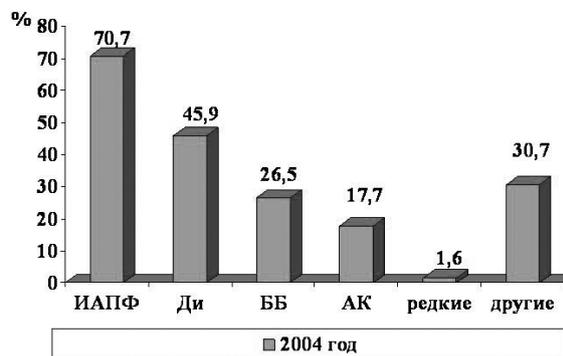
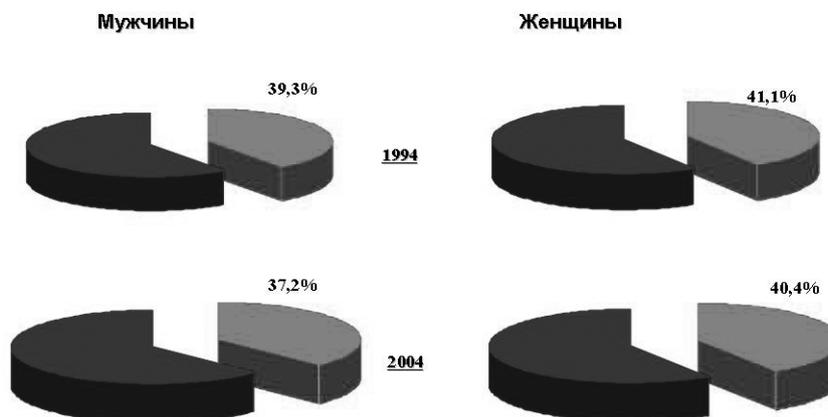


Рис. 2 Препараты для лечения АГ в России

Осведомленность среди женщин, проживающих в городе, в среднем составила 78,2%; наиболее высокая – в ЮФО и ДФО: 92,9 и 91,8% соответственно, ( $p < 0,01$ ). Сравнивая наши данные с результатами национальной выборки, следует отметить, что 10 лет назад в сельской местности женщины были гораздо хуже ос-



\*1994 – национальная выборка; 2004 – мониторинг АД

Рис. 1 Динамика распространенности артериальной гипертензии в России.

Таблица 4

Стандартизованная по возрасту доля эффективно лечащихся лиц с АГ среди лиц, принимающих препараты, по Федеральным округам, типу поселения и полу в возрастном диапазоне от 15 до 75 лет и старше •

ФО	Тип поселения, пол														
	мужчины						женщины						всего		
	городское			сельское			городское			сельское			±		
	n	X ± m%		n	X ± m%		n	X ± m%		n	X ± m%				
ДФО	65	38,1	6,7	2	0	0	144	23,7	4,8	13	20,3	12,2	231	26,9	4,7
ПФО	502	22,5	3,0	392	16,2	5,1	974	21,4	4,1	730	25,5	4,2	2602	22,4	2,6
СЗФО	261	19,8	4,9	62	15,0	4,4	620	22,4	4,4	143	20,9	4,5	1088	20	3,4
СФО	298	39,4	6,0	14	17,5	13,4	721	20,6	2,1	88	12,1	4,7	1128	24,7	3,5
УФО	201	17,7	3,4	122	28,6	5,2	350	24,5	3,7	323	32,6	6,7	1001	26,1	4,8
ЦФО	712	17,7	4,9	175	21,5	7,0	1562	18,2	2,8	480	17,1	3,2	2932	18,1	3,6
ЮФО	165	23,3	3,1	45	3,2	2,3	386	25,7	3,9	68	7,5	4,1	678	21,3	3,5
Всего по РФ	2213	21,6	2,0	831	17,6	2,8	4761	21,9	1,5	1856	24,1	2,8	9663	21,5	3,4

**Примечание:** • – Европейский стандарт населения.

ведомлены о наличии у них АГ, чем горожанки (49% против 62,%) [9]. За истекший период осведомленность женщин, проживающих в сельской местности, увеличилась и стала, как и у мужчин, выше, чем в городе – 86%. Обращает на себя внимание довольно низкая информированность сельских женщин ДФО – 48,3%, тогда как среди жительниц города в этом же регионе она выше почти в 2 раза, что, возможно, объясняется проводимыми в городе Хабаровске программами по профилактике артериальной гипертензии.

В РФ антигипертензивные препараты (АГП) принимают чуть более половины больных АГ – 59,4% (табл. 3). Имеются определенные географические различия в лечении: более высокие показатели отмечены в ЮФО (72,5%), тогда как в Уральском ФО лечится лишь треть больных АГ (35,1%). Следует отметить, что среди женского населения наблюдается не только более высокая осведомленность, но и более высокие показатели приема гипотензивных препаратов: 63,1 против 53,1% у мужчин. Частота приема АГП среди мужчин, как в городе, так и в сельской местности, была практически одинакова – 52,5 и 54,5% соответственно, в то время как по результатам обследования национальной выборки десятилетней давности охват лечением среди сельских мужчин был ниже, чем в городе [9]. Более высокий показатель приема АГП отмечен в ЮФО: 75,2% и 90,1% в городской и сельской местности соответственно, тогда как на Урале лечились только 26,4% горожан и 51,4 сельчан. Среди женщин, страдающих АГ, приём антигипертензивных препаратов был выше в сельской местности, чем в городе: 72,8 и 59,4% соответственно ( $p > 0,05$ ). У горожанок более высокий показатель отмечен в ДФО – 76,9%, более низкий в УФО – 28,5%. Среди сельских женщин самый низкий показатель отмечен, как и среди мужчин, в ДФО – 55,8%, в то время как в СФО принимали препараты 87,9% больных гипертензией женщин.

Какие же препараты применяются в лечении АГ? Первое место по числу назначений занимают ингибиторы АПФ, которые были рекомендованы 70,7% больных, второе – диуретики 45,9% (рис. 2). Чаще, чем раньше, врачи стали назначать бета-блокаторы и антагонисты кальция: 26,5 и 17,7% соответственно. Группа «другие», в которую вошли и препараты раувольфии, составила 30,7%, в то время как по данным исследования, проведенного в Нижегородской области в 1998 году, только один адельфан занимал 55,1% из общего числа назначений [8]. В то же время начали применять современные препараты центрального действия, такие как физиотенз, кардура, альбарел, и современные препараты класса антагонистов рецепторов ангиотензина II – лозартан, козаар и другие. Однако следует отметить, что назначение этих групп препаратов носит скорее единичный характер (1,6%).

В РФ среди тех, кто принимает АГП, эффективно лечится каждый пятый больной АГ – 21,5% (табл.4). Полученные результаты отстают от данных по эффективности лечения в Англии (29%) и в США (34%) [12, 13].

Более высокие показатели эффективности нами отмечены в УФО и ДФО: 26,1 и 26,9% соответственно. Среди лечащихся мужчин лечатся эффективно 20,5%, в городе лучше, чем в сельской местности – 21,6 против 17,6%. У проживающих в городе мужчин более высокие показатели отмечены в СФО – 39,4%, тогда как в УФО и ЦФО – только по 17,7%. В ЮФО отмечается существенная разница: в городе эффективно лечатся 23,3%, в то время как в сельской местности всего лишь 3,2%. Среди женщин в целом контролируют АД 22,5%: в городе – 21,9%, в селе – 24,1%. Следует отметить, что, подобно мужчинам, у женщин в городах ЮФО в 3 раза выше эффективность лечения, чем в сельской местности: 25,7 против 7,5%. Среди лечащихся женщин наиболее высокий показа-

тель эффективности наблюдается в сельской местности УФО – 32,6%.

Таким образом, по материалам обследования, проведенного в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации», распространенность АГ среди населения за последние 10 лет практически не изменилась. Следует отметить, что возросли как осведомленность

больных АГ о наличии заболевания, так и доля лиц, принимающих АГП. Эти показатели выше у женщин, чем у мужчин. Сельские жители, в большей степени женщины, лучше осведомлены о наличии у них АГ и лечатся чаще, чем горожане. В то же время эффективность лечения среди женщин в сельской местности лишь немногим выше, чем в городе, а среди мужчин более эффективно лечатся горожане.

### Литература

1. Бритов А.Н., Елисеева Н.А., Деев А.Д. и др. Рост факторов риска ССЗ по результатам проспективного (15-летнего) популяционного исследования организованной московской популяции / Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов. Санкт-Петербург 2002, с 60.
2. Карпов Р.С., Трубачева И.А., Перминова О.А. Популяционные аспекты сердечно-сосудистых заболеваний у взрослого населения г. Томска // Кардиоваскулярная терапия и профилактика - 2004, №4, с.15-24.
3. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Тимофеева Т.Н. и др. Распространенность артериальной гипертензии и ее связь со смертностью и факторами риска у мужчин в городах различных регионов// Кардиология. – 2001, №4, с.39-42 .
4. Корнильева И.В., Иванов К.И., Шальнова С.А., Деев А.Д. Артериальная гипертензия в Якутии: распространенность, информированность. Российск. Нац. Конгресс кардиологов. Матер. конгр. «От исследований к стандартам лечения» Москва - 2003. с. 169.
5. Лазебник Л.Б., Гайнулин Ш.М., Дроздов В.Н. и др. Организационные мероприятия по борьбе с артериальной гипертензией в Москве //Российск. мед. ж. - 2003, №5, с.5-10.
6. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России // Кардиоваск. тер. и проф. - 2002, №3, с.4-8.
7. Павлов А.А., Жадин П.М. Распространенность вариантов артериальной гипертензии и характеристика амбулаторной фармакотерапии гипертонической болезни / Сборник тез. Российского национального конгресса кардиологов. Санкт-Петербург 2002; с. 303.
8. Фомин И.В., Мареев В.Ю., Щербинина Е.В. и др. Анализ эффективности лекарственной терапии у больных артериальной гипертензией в Нижегородской области (по результатам Регистра 1998 г.) // Кардиология. - 2000, №8, с 34-6.
9. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль// Проф. забол. и укр. здоровья. 2001, №2, с.3-7.
10. Школьников В.М., Милле Ф., Валлен Ж. Ожидаемая продолжительность жизни и смертность населения России в 1970-1993 годах: анализ и прогноз. – М.,1995.
11. De Henaau S., De Smet P., De Basquer, et al. Detection, treatment and control of arterial hypertension trends and determinants study// Can J. Cardiol. 1997; V13: Suppl B: 1256.
12. Primates P, Brookes M, Poulter NR. Improved hypertension management and control. Results from the health survey for England 1998//Hypertension 2001; 38: 827-32.
13. The seventh report of the joint National Committee on Prevention, Evaluation, Detection and Treatment of High Blood Pressure. The JNS 7 Report // JAMA 2003, 289 (19), 2560-72.

### Abstract

*The first-wave results of the Federal Program «Arterial Hypertension Prevention and Treatment in the Russian Federation» are presented.*

*Randomized representative cluster samples from non-organized male and female population aged 15-75+ years, residing in seven Federal Regions, have been studied (response rate above 80%). Overall age-adjusted prevalence of arterial hypertension (AH) in Russia was 39,5% (in females, F, 40,4%, in males, M, 37,2%). AH awareness was as high as 77,9% (F 80,3 %, M 75%). Treatment rate was 59,4% (F 63,1%, M 53,1%), and effective treatment rate – just 21,5% (F 22,5%, M 20,5%). ACE inhibitors are the most frequently administered antihypertensive drugs (70,7%).*

**Keywords:** Descriptive epidemiology, arterial hypertension, prevalence, awareness, treatment effectiveness, ACE inhibitors, federal regions.

*Поступила 16/05-2006*

## СОЧЕТАЕМОСТЬ КОРРЕГИРУЕМЫХ ФАКТОРОВ РИСКА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, ВЫЯВЛЕННОЙ ПРИ ЦЕЛЕВОЙ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ

Гайнулин Ш.М., Лазебник Л. Б., Дроздов В.Н.

Департамент здравоохранения г. Москвы, организационно-методический отдел по терапии

Артериальная гипертония (АГ) является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Распространенность АГ в европейской части России, по данным эпидемиологического исследования ЭПОХА-АГ, в 2003 году составила 39,7%, число больных АГ увеличивается в возрастных группах до 60 лет и в последующем снижается за счет факторов дожития [1]. У лиц с высоким артериальным давлением в 3-4 раза чаще развивается ишемическая болезнь сердца и в 7 раз чаще – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)[2]. По данным Ардашева В.Н. и соавт., в течение 7 лет у 25% больных с АГ развивается острый инфаркт миокарда (ОИМ)[3]. Внезапная коронарная смерть, ОНМК являются основными причинами смерти больных с АГ, доля этих заболеваний среди причин смерти в данной группе больных составляет 83,5% [4]. Сейчас особо остро стоит вопрос о необходимости коррекции факторов, усугубляющих тяжесть течения АГ (Intersalt Cooperative Research Group, 1988). Целый ряд факторов риска – возраст старше 55 лет, повышенная масса тела, низкий уровень физической активности, гиперлипидемия, повышенная активность ренин-ангиотензиновой и адренергической систем – связаны с гипертрофией левого желудочка [5], что значительно ухудшает прогноз больных АГ. Снижение заболеваемости АГ и ССЗ возможно только в результате проведения профилактических мероприятий, основанных на знании распространенности факторов риска этих заболеваний среди населения.

В г. Москве, во исполнение ряда постановлений правительства (см. приказы Комитета здравоохранения в течение 1996-1999 гг.), в том числе приказа «О реализации комплексной программы «Целевая диспансеризация населения г. Москвы на 1998-1999 гг.», объявлена подпрограмма «Целевая диспансеризация населения по выявлению сердечно-сосудистых заболеваний». Цель данной подпрограммы – создание

системы ранней диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы с целью адекватного пожизненного лечения указанной патологии, профилактики прогрессирования и развития осложнений в виде ОИМ и ОНМК.

За 6 лет (1998 -2004 гг.) было обследовано 3 млн 272 тыс. 272 мужчин и женщин в возрасте 35-55 лет, факторы риска обнаружены у 1 млн 986 тыс. 412 (60,7%) лиц, обратившихся в КДК. Количество больных с различными факторами риска и доля каждого фактора риска от общего числа пациентов и числа пациентов с факторами риска представлены в табл. 1.

Как отражено в табл. 1, у населения г. Москвы в возрасте от 35 до 55 лет чаще всего встречались: повышенный ИМТ-31,9% от числа лиц, прошедших диспансерное обследование, табакокурение – 25,5%, повышенное АД –19,9%. Распространенность таких факторов риска как гиперхолестеринемия и гипергликемия у 6,7% и 5,1% соответственно.

Данные факторы риска (ФР) фигурировали в качестве как единственного ФР, так и как составляющие множественного риска ССЗ.

Повышенный уровень АД как единственный фактор риска отмечался у 188 тыс. 382 человек, что составляет 14,5% от всех пациентов с 1 фактором риска. Пациентов, имеющих повышенное АД, как единственный фактор риска среди всех лиц с повышенным АД, было 28,9%. Гораздо чаще повышенное АД являлось составляющим фактором множественного риска у 71,1% пациентов, имеющих повышенное АД, в то время как повышенный ИМТ и табакокурение как факторы, составляющие множественный риск, встречались у 44,1% и 45,8% от числа имеющих данный ФР.

На рис.1 представлена доля различных сочетаний факторов риска, включающих АД, среди пациентов, у которых в результате диспансеризации было выявлено повышение АД. Из 651 тыс. 332 пациентов с повы-

Таблица 1

Факторы риска, выявленные в ходе целевой диспансеризации населения по выявлению сердечно-сосудистых заболеваний в 1998 – 2004 гг.

	Повышенное АД	Гипергликемия	Гиперхолестеринемия	Повышенный ИМТ	Табакокурение
Число пациентов	651322	166216	220473	1043467	833355
Доля лиц от общего числа посетивших КДК	19,9%	5,1%	6,7%	31,9%	25,5%
Доля лиц от общего числа пациентов с факторами риска	32,7%	8,36%	11,04%	52,5%	41,9%

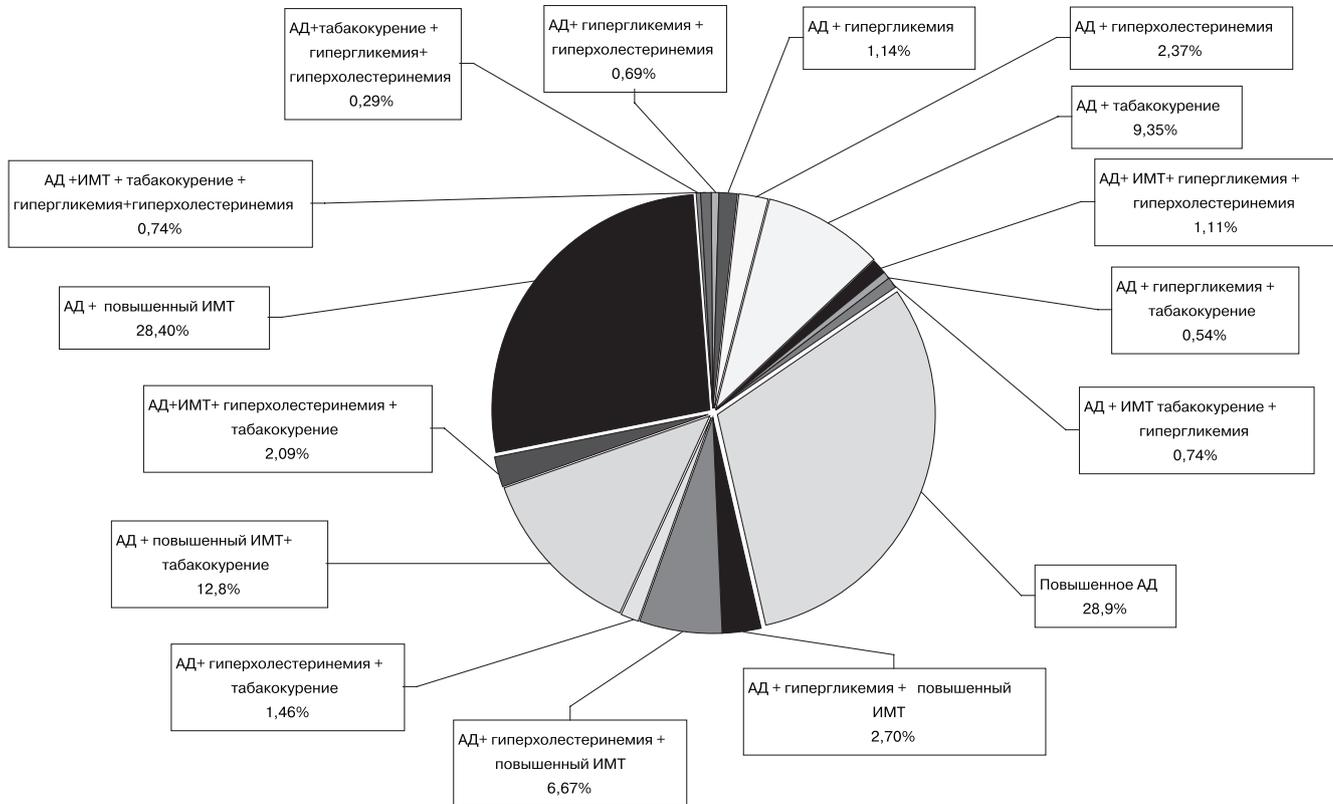


Рис. 1. Доли различных сочетаний ФР, выявленных в процессе целевой диспансеризации, у больных с АГ.

шенным АД 28,9% имели повышенный уровень АД как единственный фактор риска; 28,4% – повышенное АД и повышенный ИМТ; 12,8% – повышенное АД, ИМТ и табакокурение; 9,35% – повышенное АД и табакокурение; 6,67% пациентов с повышенным АД и повышенным ИМТ имели повышение уровня холестерина крови. Эти пять подгрупп больных составляли 86,1% от всех больных с повышенным АД. На остальные сочетания факторов риска и АД приходилось менее 14%; доля таких сочетаний в группе пациентов с повышенным АД колебалась от 2,7% для пациентов с повышенным АД, гипергликемией и повышенным ИМТ; и до 0,29% – для пациентов с повышенным АД, табакокурением, гипергликемией и гиперхолестеринемией.

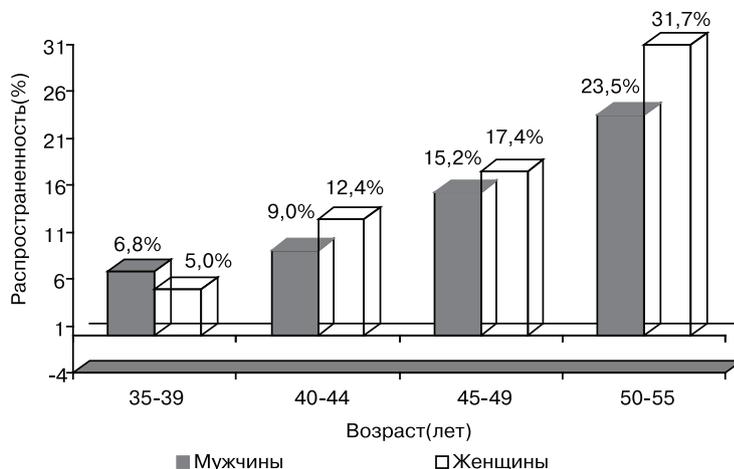
У мужчин наибольшую распространенность представляет сочетание: повышенное АД, высокий ИМТ + табакокурение. Среди обследованных в КДК мужчин таких пациентов было 4,3%. Повышенное АД как единственный ФР отмечен у 3,2%, повышенное АД + табакокурение – у 2,8% обследованных, а сочетание АД и высокого ИМТ – у 2,4%. Сочетание повышенного АД с метаболическими факторами риска – такими, как гипергликемия и гиперхолестеринемия, не превышали 1%. Наиболее часто встречались следующие сочетания ФР:

- повышенное АД + высокий ИМТ + гиперхолестеринемия + табакокурение – 0,58%;

- повышенное АД + гиперхолестеринемия + высокий ИМТ – 0,51%;
- повышенное АД + гиперхолестеринемия + табакокурение – 0,48%;
- повышенное АД + гиперхолестеринемия – 0,34%.

Остальные возможные сочетания ФР встречались редко – у 0,28%–0,07% обследованных в КДК мужчин.

У женщин, в отличие от мужчин, распространенность ФР, сочетанных с АД, была выше. Если у мужчин ФР, сочетанные с АД, встречались в 13,6% случаев, то у женщин – в 16,6%. В 2 раза чаще среди женщин отмечалось повышенное АД как единственный фактор риска – 7,5%. Почти в 3 раза чаще у женщин встречалось сочетание повышенного АД и высокого ИМТ – 7%. Среди женщин было меньше лиц со следующими сочетаниями ФР: АД + табакокурение + высокий ИМТ – 1%, повышенное АД + табакокурение – 0,75%. У женщин чаще встречалось сочетание метаболических ФР – гиперхолестеринемии и гипергликемии – с повышенным АД: так, сочетание повышенное АД + высокий ИМТ + гиперхолестеринемия отмечалось у 1,6% женщин, повышенное АД + гиперхолестеринемия – у 0,89%, повышенное АД + гипергликемия + высокий ИМТ – у 0,65%. У мужчин подобные сочетания ФР встречались достоверно реже – в 0,51%, 0,34%, 0,28% случаев соответственно.



**Рис. 2.** Распространенность наиболее часто встречаемых сочетаний факторов риска, включающих АД, у мужчин и женщин различного возраста.

Другие возможные сочетания ФР среди женщин имели место еще реже — в 0,29 – 0,03% случаев от обследованных в КДК женщин.

Возраст обследованных пациентов также оказывал влияние на ФР, включающие АД, как у мужчин, так и у женщин (рис. 2).

В возрастной группе 35-39 лет распространенность наиболее часто встречаемых сочетаний ФР, включающих АД, у мужчин выше (6,8%), чем у женщин (5%), что составляет 12% и 13%, соответственно, от распространенности всех ФР ССЗ в данном возрасте. Это свидетельствует о том, что, несмотря на меньшую распространенность сочетаний этих ФР у женщин, доля их в совокупном риске ССЗ несколько выше, чем у мужчин. В следующей возрастной группе у мужчин распространенность возрастает незначительно, а у женщин увеличивается более чем в 2 раза — до 12,4%— и превышает распространенность данных сочетаний ФР у мужчин. В возрастных группах 45-49 и 50-55 лет имеет место значительный рост ФР, включающих АД, как у мужчин, так и у женщин, причем распространенность у женщин превышает тако-

ую у мужчин. В возрастной группе 50-55 лет распространенность наиболее часто встречаемых сочетаний факторов риска, включающих АД, составляет 23,5% у мужчин и 31,7% — у женщин, что составляет 32% и 44,5%, соответственно, от всей распространенности ФР ССЗ в данном возрасте. Таким образом, с возрастом доля сочетаний факторов риска, включающих АД, возрастает у мужчин в 2,7 раза, у женщин — в 3,4 раза.

Полученные в ходе целевой диспансеризации по раннему выявлению ССЗ данные о распространенности повышенного АД, как фактора риска, свидетельствуют:

- повышенное АД является одним из ведущих факторов риска у населения уже в возрасте 35-55 лет;
- повышенное АД чаще, чем другие факторы риска, сопряжено со множественным риском ССЗ;
- выявленная разница в распространенности повышенного АД между мужчинами и женщинами в зависимости от возраста позволяет разработать целевую программу профилактики для мужчин и женщин различных возрастных групп.

### Литература

1. Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Мареев Ю.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в европейской части Российской Федерации. Данные исследования ЭПОХА, 2003 г. // Кардиология. -2004, №11, с. 50-53.
2. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Романова Н.Е. и др. Гипертоническая болезнь в пожилом возрасте: распространенность, клиническое значение и медикаментозная терапия // Кардиология. — 1999, № 12, с.71-75.
3. Ардашев В.Н., Фурсов А.Н., Конев А.В. и др. Прогнозирование развития инфаркта миокарда у больных гипертонической болезнью // Российский кардиологический журнал — 2004, № 2 (46), с. 11-15.
4. Алексеева Л.А., Вахлаков А.Н., Сергеева Е.В. и др. Фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые осложнения у больных гипертонической болезнью при многолетнем наблюдении // Кардиология. — 2002, — №4, с. 23-28.
5. Cook J.R., Glick H.A., Gerth W. et al. The cost and cardioprotective effects of enalapril in hypertensive patients with left ventricular dysfunction // Am.J. Hypertension . — 1998 Dec, 11(12): 1433-41.

Поступила 18/07-2006

## КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

## ОРГАНОПРОТЕКЦИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПРИ ТЕРАПИИ ИНДАПАМИДОМ

Стаценко М.Е., Щербакова Т.Г., Осипова А.О.

Волгоградский государственный медицинский университет, МУЗ ГКБ №3, Волгоград

## Резюме

Оценивали динамику показателей суточного мониторирования артериального давления, структурно-функциональных параметров сердца, вариабельности ритма сердца (ВРС), функции почек, углеводного, жирового и пуринового обмена веществ, уровня калия крови, а также когнитивно-мнестической функции и качества жизни (КЖ) в процессе 12-недельной монотерапии индапамидом (Индап, «ПРО. МЕД. ЦС Прага», Чехия) артериальной гипертензии у больных пожилого возраста.

В исследование были включены 25 больных в возрасте от 60 до 74 лет с артериальной гипертензией (АГ) I-II степени. Всем пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эхокардиографическое исследование, изучалось функциональное состояние почек, ВРС, биохимические показатели, оценивалось КЖ и когнитивно-мнестические функции исходно и через 12 недель терапии.

Целевой уровень офисного АД достигнут у 86 % больных. Исследование СМАД продемонстрировало достоверное снижение систолического АД за сутки, день и ночь, диастолического АД в ночное время (исходное —  $68,9 \pm 1,79$  мм рт. ст., после лечения —  $63,74 \pm 1,83$  мм рт. ст.), нормализацию суточного профиля АД. В процессе 12-недельного лечения масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) уменьшилась с  $224,31 \pm 12,83$  г до  $209,11 \pm 9,58$  г, что составило 7 %. Достоверно снизился уровень суточной микроальбуминурии (исходно —  $189 \pm 21,2$  мг/сут., после лечения —  $123 \pm 20,3$  мг/сут.;  $p < 0,05$ ). Встречаемость истощенного ФПР уменьшилась на 4,8 %. Лечение Индапом существенно не повлияло на вегетативный гомеостаз. Биохимические показатели углеводного, липидного и пуринового обмена в процессе лечения индапом достоверно не изменились. Наблюдалось незначительное снижение уровня калия в крови ( $4,61 \pm 0,12/4,17 \pm 0,12$  соответственно). По результатам опросника MOS SF-36 уровень качества жизни у пациентов до лечения индапом составил  $45,9 \pm 3,0$ , после лечения —  $47,9 \pm 3,2$  баллов. На фоне проведенной терапии Индапом отмечалось улучшение когнитивно-мнестических функций (балл шкалы отсроченного воспроизведения увеличился на 22%).

Индап является высокоэффективным антигипертензивным препаратом для лечения больных пожилого возраста с АГ I-II степени, обладающим органопротекторными свойствами и улучшающим качество жизни.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, пожилые, органопротекция, качество жизни, индап.

Данные Всероссийской переписи населения 2002 года свидетельствуют об увеличении среднего возраста населения нашей страны. Артериальная гипертензия (АГ) является одной из актуальных проблем современной медицины и геронтологии. Анализ национальной репрезентативной выборки свидетельствует о том, что в России распространенность артериальной гипертензии (АД  $> 140/90$  мм рт. ст.) после 60 лет превышает 60 %, а после 80 лет приближается к 80 % [1].

Артериальная гипертензия занимает ведущее место среди факторов риска (ФР) таких серьезных осложнений, как мозговой инсульт и инфаркт миокарда. Весьма существенная роль принадлежит АГ в возникновении ишемии миокарда, нарушений ритма сердца, сердечной декомпенсации, причиной которой является гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) [2].

Артериальная гипертензия является наиболее частым фактором повреждения почечных структур у лиц

старше 60 лет, приводящим к гломерулосклерозу и развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) [3]. В США и странах Западной Европы артериальная гипертензия среди причин терминальной стадии ХПН занимает второе место после сахарного диабета [4].

Нефротропное действие антигипертензивных средств необходимо оценивать с учетом как прямого их воздействия на почечные структуры, так и во взаимодействии с изменением морфофункциональных параметров сердца, суточного профиля АД, состоянием вегетативного гомеостаза [5].

На сегодняшний день целью антигипертензивной терапии является не только снижение уровня артериального давления, но и коррекция функционального состояния органов-мишеней (сердце, почки, головной мозг). Важной характеристикой гипотензивного препарата является отсутствие неблагоприятного воздействия на липидный, углеводный и пуриновый

Таблица 1

**Клиническая характеристика больных**

Число больных	25
Мужчины/женщины	3/22
Средний возраст, лет	67,9 ± 1,1
Давность АГ, лет	14,8 ± 2,2
Изолированная систолическая АГ	10 человек (40%)
Систола - диастолическая АГ	15 человек (60%)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/ м <sup>2</sup>	28,47 ± 0,84
ИМТ > 25 кг/ м <sup>2</sup>	19 человек (76%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	1 человек (4%)
ОНМК в анамнезе	3 человека (12%)
Наличие экстрасистолии	7 человек (28%)
Сердечная недостаточность I ФК (по NYHA)	11 человек (44%)
Сердечная недостаточность II ФК (по NYHA)	14 человек (56%)

обмен, а также уровень электролитов крови, в частности калия.

Многие современные антигипертензивные средства обладают сравнимой эффективностью в отношении контроля уровня АД, предупреждения преждевременной смерти и общей выживаемости больных. В этой ситуации особое значение приобретает такой интегральный критерий оценки эффективности препарата как качество жизни (КЖ) больного [6].

Целью нашего исследования было оценить динамику показателей суточного мониторирования артериального давления, структурно-функциональных параметров сердца, вегетативного статуса, функции почек, углеводного, жирового и пуринового обмена веществ, уровня калия крови, а также когнитивно-мнестической функции и качества жизни больных пожилого возраста в процессе 12-недельной монотерапии артериальной гипертензии индапамидом.

**Материал и методы**

В исследование были включены 25 больных в возрасте от 60 до 74 лет с артериальной гипертензией (АГ) I-II степени. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Из исследования исключались больные с симптоматической АГ, обменной (сахарный диабет, подагра) и воспалительной (пиелонефрит, гломерулонефрит) нефропатией, с нестабильной стенокардией и стенокардией напряжения III-IV ФК, постоянной формой мерцательной аритмии, перенесших инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6 месяцев до включения в исследование, пороками сердца, сердечной недостаточностью III-IV ФК по NYHA, аутоиммунными и эндокринными заболеваниями, печеночной недостаточностью, злокачественными новообразованиями, непереносимостью индапамида в анамнезе.

Всем больным за 3-е суток (диуретики – за 7 суток) до исследования отменялись гипотензивные

препараты; период наблюдения – через 4 и 12 недель терапии.

Всем пациентам проводилось суточное мониторирование АД при помощи аппарата АВРМ-04 фирмы «Meditech» (Венгрия) с осциллометрической регистрацией АД. Анализировались показатели систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления за сутки, день и ночь, показатели вариабельности АД, индексы времени и индексы площади, суточный индекс (СИ), пульсовое АД, а также величина и скорость утреннего подъема систолического и диастолического АД.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводили по общепринятой методике на аппарате «VOLUSON 530-D» (США). Оценивали конечный диастолический (КДР) и систолический (КСР) размеры левого желудочка (ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), задней стенки (ТЗС) левого желудочка, размеры левого предсердия, фракцию выброса (ФВ) левого желудочка и показатели, характеризующие диастолическую функцию ЛЖ. По формуле R.V. Devereux вычисляли массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и ее индекс (ИММЛЖ).

Функциональное состояние почек оценивалось по уровню креатинина сыворотки крови, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в пробе Реберга-Тареева, путем определения почечного функционального резерва (ФПР), микроальбуминурии (МАУ).

Вариабельность ритма сердца исследовалась при записи коротких, 5-минутных участков ЭКГ (аппаратно-программный комплекс «Варикард-1.0», Россия) утром в состоянии покоя и при проведении активной 5-минутной ортостатической пробы.

Уровни калия, мочевой кислоты, глюкозы, холестерина и триглицеридов в крови определяли в начале и в конце 12-недельного курса терапии.

Оценку качества жизни проводили согласно опроснику MOS SF-36. Параметры когнитивно-мнестической функции оценивались с использованием

Таблица 2

**Влияние Индапа на показатели СМАД у пожилых больных с АГ**

Показатели	Исходно	Через 3 месяца лечения	Δ%
САД сутки	138,26 ± 1,67	127,79 ± 2,16	-7,58•
ДАД сутки	76,26 ± 1,94	73,1 ± 1,82	- 4,21
САД день	143,1 ± 1,45	133,05 ± 2,21	-6,99•
ДАД день	80,3 ± 2,12	78,11 ± 1,97	-2,75
САД ночь	130,63 ± 3,08	117,47 ± 2,69	-10,07•
ДАД ночь	68,9 ± 1,79	63,74 ± 1,83	-7,49•
ВСАД сутки	16,47 ± 0,61	16,21 ± 0,94	- 1,6
ВДАД сутки	11,63 ± 0,60	11,89 ± 0,73	2,26
ИВСАД сутки	67,11 ± 4,08	41,84 ± 5,2	-37,7•
ИВДАД сутки	38,11 ± 5,86	24,26 ± 5,47	- 36,33
ИВСАД день	65,21 ± 4,06	43,11 ± 5,45	- 33,9•
ИВДАД день	34,47 ± 6,09	25,79 ± 5,99	- 25,19
ИВСАД ночь	71,47 ± 5,54	38,68 ± 6,82	- 45,9•
ИВДАД ночь	44,63 ± 7,2	21,11 ± 5,63	- 52,71•
ИПСАД сутки	286,53 ± 29,58	141,79 ± 24,10	- 50,51•
ИПДАД сутки	87,53 ± 18,04	58,47 ± 16,79	- 33,19
ИПСАД день	272,53 ± 25,65	145,58 ± 25,43	- 46,58•
ИПДАД день	83,89 ± 19,94	57,47 ± 17,05	- 31,49
ИПСАД ночь	328,21 ± 58,60	126,74 ± 35,93	- 61,39•
ИПДАД ночь	106,74 ± 18,6	53,90 ± 18,7	- 49,5•
ЧСС сутки	69,84 ± 1,71	71,32 ± 1,63	2,11
ПАД сутки	62,11 ± 2,23	54,89 ± 1,98	-11,61•
СУП САД	25,4 ± 3,06	22,5 ± 3,04	-11,37
СУП ДАД	21,1 ± 1,90	14,7 ± 1,80	- 30,64•

**Примечание:** • –  $p < 0,05$ ; Δ – степень изменения показателя в %.

краткой шкалы исследования психического статуса – MMSE (Mini-mental scale examination) до и после проведенной терапии [7].

Все пациенты получали препарат Индап («ПРО. МЕД. ЦС Прага», Чехия) в суточной дозе 2,5 мг (1 капсула) 1 раз в сутки (утром).

Результаты исследования обрабатывались при помощи пакета статистических программ MS EXCEL 2003, реализованных на PC IBM Pentium III. Данные представлены в виде  $M \pm m$ . Разница показателей между группами оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента, при необходимости использовались непараметрические методы статистики. Достоверными считали различия при значении  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение**

При терапии Индапом пациентов пожилого возраста с АГ I-II степени целевой уровень офисного АД достигнут через 4 недели у 46 % больных, через 12 недель – у 86 %

Анализ показателей СМАД выявил достоверное снижение САД за сутки (исходное –  $138,26 \pm 1,67$  мм рт. ст.; после лечения –  $127,79 \pm 2,16$  мм рт. ст.) в дневные и ночные часы, ДАД в ночное время (исходное –  $68,9 \pm 1,79$  мм рт. ст., после лечения –  $63,74 \pm 1,83$  мм рт. ст.) (табл. 2). Повышенная вариабельность АД тесно коррелирует с повреждением органов мишеней, в

связи с чем одним из требований к антигипертензивному препарату является отсутствие неблагоприятного влияния на вариабельность АД [1]. На фоне лечения Индапом не отмечено достоверного изменения вариабельности как САД (ВСАД), так и ДАД (ВДАД).

Зафиксировано достоверное уменьшение показателей «нагрузки давлением» – индекса времени САД (ИВСАД) за сутки, день и ночь – на 37,7%, 33,9% и 45,9% соответственно; индекса времени ДАД (ИВДАД) – на 52,71% и индекса площади ДАД (ИПДАД) – на 49,5 % в ночные часы.

При оценке суточного профиля как САД, так и ДАД, выявлено заметное увеличение процента лиц с величиной суточного индекса более 10% (рис. 1, 2). Для пациентов с АГ это прогностически более благоприятно, так как именно отсутствие ночного снижения АД является причиной органических поражений [8].

По окончании лечения наблюдалось достоверное снижение скорости утреннего подъема ДАД ( $21,1 \pm 1,9$  – исходный,  $14,7 \pm 1,8$  – конечный показатель). Скорость утреннего подъема САД уменьшилась на 11%. Зарегистрированная динамика свидетельствует об уменьшении риска развития сердечно-сосудистых катастроф в утренние часы на фоне терапии Индапом.

После 12-недельной терапии Индапом выявлена отчетливая тенденция к уменьшению полостных раз-

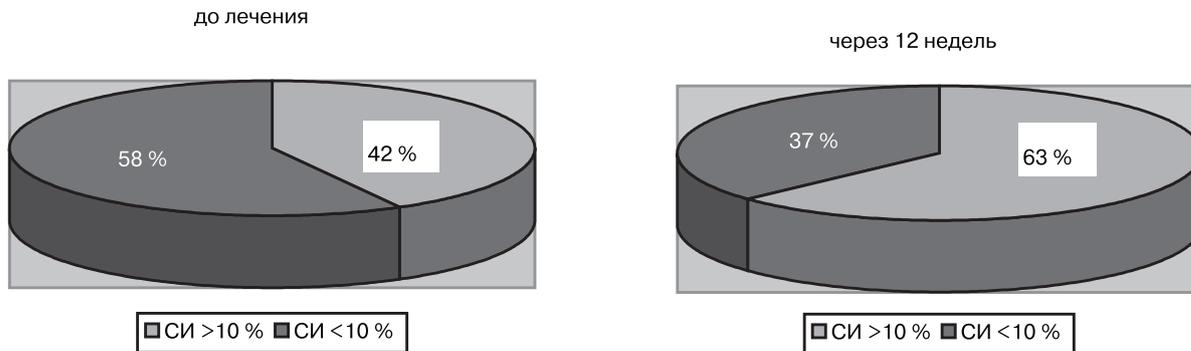


Рис. 1 Динамика суточного профиля САД на фоне терапии индапамом.

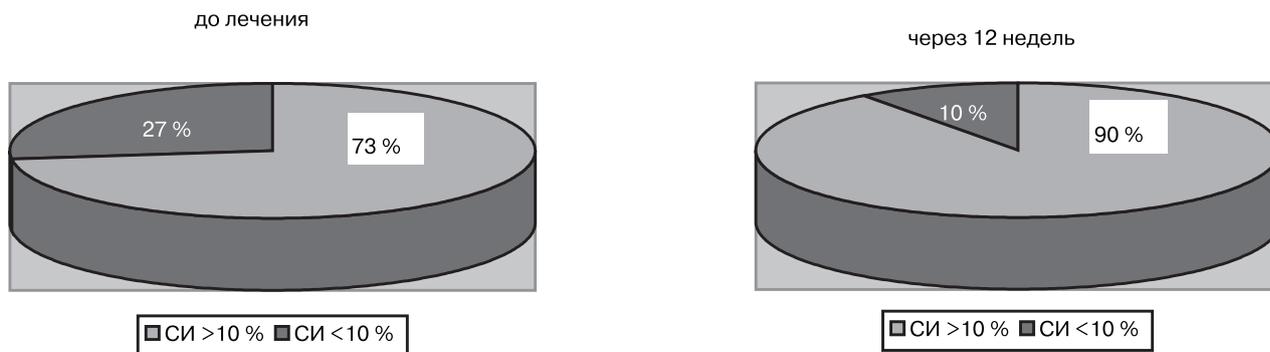


Рис. 2. Динамика суточного профиля ДАД на фоне терапии индапамом.

**Примечание:** достоверность различий с показателями до лечения –  $p < 0,05$ .

меров левого желудочка, достоверная для конечного систолического размера (исходно КСР –  $34,5 \pm 0,07$ , в конце терапии –  $32,3 \pm 0,06$  мм), достигнуто достоверное сокращение размера полости левого предсердия с  $35,4 \pm 0,70$  до  $33,3 \pm 0,54$  мм. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) уменьшился со  $129,75 \pm 6,6$  г/м<sup>2</sup> до  $121 \pm 4,93$  г/м<sup>2</sup>, что составило 7 %. Исходно 28% больных имели нормальную геометрию левого желудочка (НГ). Концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГ) и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГ) выявлялись у 24% и 43% пациентов соответственно, а концентрическое ремоделирование ЛЖ (КР) – у 5% больных. По окончании терапии Индапом количество больных с нормальной геометрией ЛЖ возросло до 48%, что ассоциировалось с уменьшением процента лиц с прогностически наиболее неблагоприятными типами ремоделирования ЛЖ (КГ– на 6%, ЭГ– на 14%). В 40 % случаев регрессу ГЛЖ сопутствовала нормализация суточного профиля АД.

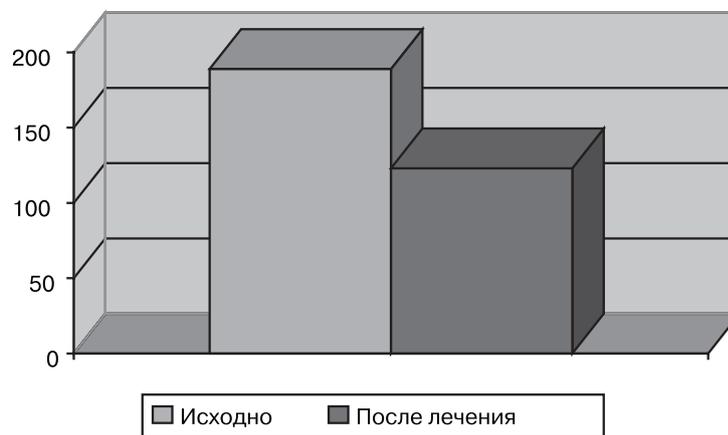
На фоне терапии обнаружено достоверное увеличение фракции выброса левого желудочка (от  $55,5 \pm 1,18$  до  $59 \pm 1,24$  %). Лечение индапом приводило к улучшению диастолической функции левого желудочка (изменения не достоверны).

Достоверных изменений уровня креатинина крови и СКФ не выявлено – последняя исходно составляла  $70 \pm 5,7$ , после лечения –  $73,9 \pm 7,5$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Наиболее ранним маркером поражения почек является микроальбуминурия (МАУ). МАУ принято считать выделение с мочой 30-300 мг альбумина в сутки. Предполагается, что МАУ отражает наличие в организме генерализованной эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе как увеличения риска возникновения и прогрессирования атеросклероза, так и поражения почек с развитием почечной недостаточности [9].

В конце 12-недельного курса лечения зарегистрировано достоверное снижение уровня суточной микроальбуминурии (рис.3). Встречаемость истощенного ФПР после лечения уменьшилась на 4,8 %, что свидетельствует об улучшении внутриклубочковой гемодинамики почек, снижении интрагломерулярной гипертензии.

При анализе показателей ВРС отмечена тенденция к уменьшению параметров, характеризующих симпатическую составляющую, и повышение общей ВРС. Величина среднего квадратичного отклонения ЧСС (СКО) на фоне лечения Индапом увеличилась с  $26,5 \pm 2,1$  до  $27,4 \pm 1,9$  мс. Обращает на себя внимание достоверное уменьшение отношения LF/HF (исходно –  $5,2 \pm 0,75$ ; после лечения –  $2,7 \pm 0,68$ ), что говорит о благоприятном влиянии Индапа на вегетативный гомеостаз больных, и что связывают с уменьшением риска сердечно-сосудистых осложнений [10].



**Рис.3** Динамика суточной микроальбуминурии на фоне 12-недельной терапии индапом.

**Примечание:** достоверность различий с показателями до лечения –  $p < 0,05$ .

Биохимические показатели углеводного, липидного и пуринового обмена в процессе лечения индапом достоверно не изменились. Наблюдалось незначительное снижение уровня калия в крови ( $4,61 \pm 0,12/4,17 \pm 0,12$  соответственно), однако эти изменения укладывались в рамки нормальных значений.

По результатам опросника MOS SF-36, уровень качества жизни пациентов до лечения индапом составлял  $45,9 \pm 3,0$ , после лечения –  $47,9 \pm 3,2$  баллов. При анализе по отдельным шкалам прослеживалась отчетливая позитивная динамика по следующим из них: ролевого физического и эмоционального функционирования (увеличение балла оценки на 7% и 6% соответственно), общего здоровья и жизнелюбия – на 7% по каждой из них.

На фоне проведенной терапии Индапом отмечался рост ряда показателей, отражающих улучшение состояния когнитивно-мнестических функций. Наиболее благоприятная динамика наблюдалась со стороны шкалы отсроченного воспроизведения (увеличение балла оценки на 22%). Важность этого факта определяется тем, что артериальная гипертензия у пожилых людей способствует развитию деменции, которая резко ухудшает качество жизни больных, их социальную адаптацию и существенно повышает затраты на лечение [11].

### Выводы

1. Индап является высокоэффективным антигипертензивным препаратом для лечения больных пожилого возраста с АГ I-II степени, обладающим органопротекторными свойствами. Препарат благоприятно влияет на показатели СМАД: способствует нормализации суточного профиля АД, снижает показатели «нагрузки давлением», не увеличивает вариабельность АД, уменьшает скорость утреннего подъема САД и ДАД.

2. Терапия Индапом в течение 3-х месяцев оказывает органопротекторное действие на морфо-функциональное состояние сердца: сокращаются полостные размеры левого желудочка и левого предсердия, уменьшается ГЛЖ, нормализуется геометрия ЛЖ, улучшается сократительная способность сердечной мышцы, отмечается благоприятное влияние на диастолическую функцию левого желудочка. Терапия Индапом пожилых больных с АГ сопровождается улучшением функционального состояния почек: достоверно снижается уровень МАУ и нормализуется внутриклубочковая гемодинамика.

3. Лечение Индапом в течение 12 недель существенно не влияет на вегетативный гомеостаз. Индап не вызывает значимых изменений липидного, углеводного, пуринового и электролитного обмена. Лечение Индапом ассоциируется с улучшением качества жизни и показателей когнитивно-мнестических функций, что особенно актуально для больных пожилого возраста.

### Литература

1. Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Особенности артериальной гипертензии в старческом возрасте// Consilium medicum 2004; 6(12): 888-893.
2. Вартанян Е.А., Барт Б.Я., Дергунова Е.Н. и др. Структурно-функциональное состояние левых отделов сердца у больных артериальной гипертензией до и в процессе комбинированной антигипертензивной терапии// Кардиоваскулярная терапия и профилактика - 2004; 3(3), ч. II: 56-58.
3. Борисов И.А. Патология почек у лиц пожилого и старческого возраста. Автореферат дис. ...д-ра мед. наук Москва.: 1990. – С. 41.
4. Кобалава Ж.Д., Дмитрова Т.Б. Кардиоренальный синдром// Русский медицинский журнал 2003; 11(12): 699-702.
5. Стаценко М.Е. Нефротропное действие антигипертензивных средств Автореферат дис. ...д-ра мед. наук Волгоград.; 1999. – С. 40.
6. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб.: Издательский дом «Нева»; М.: «ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир», 2002. – С. 320.
7. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. Москва: Геотар-Мед. 2003. – С.150.
8. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Москва.: 1999. – С. 234.
9. Stuveling E.M., Bakker S.J., Hilige H.X. et al. Biochemical risk markers: a novel area for better prediction of renal risk? // Nephrol Dial Transplant- 2005; 20: 497-508.
10. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей риска развития заболеваний – Москва.: Медицина, 1997. – С. 237.
11. Остроумова О.Д., Корсакова Н.К., Баграмова Ю.А. Деменция и артериальная гипертензия у пожилых больных: возможности препарата Физиотенз// Русский медицинский журнал. - 2002; 10 (1(145)): 7-10.

### Abstract

*The authors assessed dynamics of 24-hour blood pressure monitoring (BPM), structural and functional cardiac parameters, heart rate variability (HRV), renal function, carbohydrate, lipid, and purine metabolism, potassium level, as well as cognitive-mnemonic function and quality of life (QoL), during 12-week indapamide monotherapy (Indap, PRO MED CS Praha, Czech Republic) in elderly patients with arterial hypertension (AH).*

*The study included 25 patients aged 60-74 years, with Stage I-II AH. All participants underwent 24-hour BPM, echocardiography, renal function and HRV assessment, measurement of biochemical parameters, QoL and cognitive-mnemonic functions at baseline and after 12 weeks of therapy.*

*Target office BP level was achieved in 86% of the patients. According to 24-hour BPM results, systolic BP significantly decreased in 24 hours, in daytime and nighttime, diastolic BP – in nighttime only (at baseline -  $68,9 \pm 1,79$  mm Hg, after 12-week treatment -  $63,74 \pm 1,83$  mm Hg). Circadian BP profile had normalized. Left ventricular myocardial mass reduced from  $224,31 \pm 12,83$  to  $209,11 \pm 9,58$  g, by 7%. Moreover, 24-hour microalbuminuria significantly reduced – from  $189 \pm 21,2$  to  $123 \pm 20,3$  mg/d ( $p < 0,05$ ). Prevalence of compromised renal functional reserve decreased by 4,8%. Indap therapy did not affect autonomous homeostasis. Biochemical parameters of carbohydrate, lipid, and purine metabolism did not change significantly during indapamide treatment. Potassium level decreased slightly: from  $4,61 \pm 0,12$  to  $4,17 \pm 0,12$  mmol/l. QoL, measured by MOS SF-36 questionnaire, improved from  $45,9 \pm 3,0$  to  $47,9 \pm 3,2$  points. Indap treatment was also associated with cognitive-mnemonic function improvement by 2%.*

*Indap is a highly effective antihypertensive agent for treating Stage I-II AH elderly patients. It also demonstrates organoprotective effects and improves QoL.*

**Keywords:** Arterial hypertension, elderly, organoprotection, quality of life, Indap.

Поступила 28/04-2006

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ НИТРОГЛИЦЕРИНА В КУПИРОВАНИИ АСТМАТИЧЕСКИХ АНГИНОЗНЫХ ПРИСТУПОВ

Терещенко С.Н., Жиров И.В.  
ГОУ ВПО МГМСУ, Москва

За последние несколько десятилетий достигнуты впечатляющие результаты в профилактике и лечении ишемической болезни сердца (ИБС). Внедрение в арсенал кардиолога новых лекарственных средств позволило значительно уменьшить заболеваемость и смертность от ИБС. Вместе с тем, ситуация еще далека от идеальной. Количество пациентов со стабильной стенокардией остается очень высоким, что требует оптимизации плановой лекарственной терапии у данного контингента.

За счет того, что нитраты обладают способностью препятствовать появлению ишемии миокарда или уменьшать ее выраженность, они с успехом применяются для купирования ангинозных приступов или предотвращения их возникновения. В исследовании КИАП (Кооперативная программа по изучению антиангинальных препаратов) показано, что нитраты по эффективности у больных стабильной стенокардией I и II функционального класса (ФК) по крайней мере не уступают бета-адреноблокаторам и антагонистам кальция. При назначении нитратов больным стабильной стенокардией напряжения улучшается переносимость физической нагрузки, снижается количество приступов стенокардии, значимо повышается качество жизни больных.

Однако эффективность нитратов изучалась преимущественно у пациентов с «классическим» течением стабильной стенокардии, приступы которой проявляются загрудинной болью. Но, как известно, существуют другие клинические варианты, в числе которых особое место отводится астматическому.

Целью нашего исследования явилось сравнение эффективности различных форм коротко-действующих нитратов для купирования астматического варианта ангинозного приступа у пациентов со стабильной стенокардией II-III функционального класса.

### Материал и методы

В исследование включено 50 пациентов со стабильной стенокардией II-III функционального класса, у которых ангинозные приступы манифестировали в астматическом варианте. Методом случайных чисел пациенты разделялись на две группы: в первой для купирования ангинозной симптоматики использовали форму коротко-действующих нитратов в виде спрея («Нитроминт», Фармацевтический завод Эгис, Венгрия, 0,4 мг в одной дозе), во второй — таблетки нитроглицерина (Фармамед, Россия, 0,5 мг в таблетке).

В исследование отбирались амбулаторные пациенты, являвшиеся на диспансерный визит по программам добровольного медицинского страхования. Учитывая тот факт, что ряд параметров определялся самими пациентами, отбор проводился из числа лиц, способных к пониманию и тщательному соблюдению инструкций врача. Вследствие того, что первые 46 пациентов, вошедших в исследование, являлись мужчинами, для исключения возможных гендерных различий и сохранения однородности выборки по половому признаку исследователями было принято решение о дальнейшем исключении женщин.

Наличие ИБС определялось по характерным жалобам, анамнезу, результатам ЭКГ-теста с физической нагрузкой. В исследование не включались пациенты с хронической обструктивной болезнью легких, клапанными пороками, бронхиальной астмой, другими клинически значимыми состояниями, известной аллергией или непереносимостью к нитратам, открытоугольной глаукомой.

Критериями астматического варианта приступа стенокардии являлись: резко выраженное затруднение вдоха, возникающее при физическом, эмоциональном напряжении или воздействии неблагоприятных метеоусловий (ветер, холодная температура), отсутствие боли или ощущения нерезкого давления/жжения за грудиной, уменьшение клинической симптоматики на фоне приема нитратов или уменьшения активности пациента.

Инструктаж пациента состоял из объяснения целей исследования, выдачи препарата, обучения определению основных показателей: доз лекарственного средства, необходимого для купирования приступа, времени до полного купирования приступа, количества приступов в неделю, побочных эффектов от приема нитратов. Пациенту выдавалась форма для записей в виде дневника, в котором фиксировалось время начала и окончания приступа, провоцирующие его факторы, количество доз принятого препарата, возникновение побочных эффектов. Срок лечения составил 2 месяца. После окончания лечения результаты доводились до исследователей при повторном посещении или по телефону.

Всем пациентам при отсутствии противопоказаний назначалась следующая стандартная схема терапии ИБС: ацетилсалициловая кислота (125 мг/сут), метопролола тартрат (начальная доза 25 мг/сут с последующим титрованием на 25 мг/сут до достижения

Таблица 1

## Исходная характеристика пациентов, участвовавших в исследовании

Показатель	Группа 1 (n=25), %	Группа 2 (n=25), %
Средний возраст, годы	52,6±2,8	53,1±3,0
Мужчины	100	100
Курение, %: в прошлом - в настоящее время	32-68	28-64
ФК стенокардии, % II-III	78-32	74-36
Перенесенный инфаркт миокарда, %	4	8
Сахарный диабет, %	24	20
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,8±0,6	30,4±1,1
Артериальная гипертензия, %	96	92
Фибрилляция предсердий, %	4	4
Дислипидемия (ЛПНП>160 мг/дл), %	78	81
Раннее развитие ИБС у родственников первой линии (< 55 лет), %	24	32
Сопутствующая терапия, %:		
ИАПФ	28	32
бета-блокаторы	32	28
аспирин	20	24

**Обозначения:** ФК – функциональный класс, ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

целевых значений 100 мг/сут), симвастатин (20 мг/сут). При наличии артериальной гипертензии и сахарного диабета лечение корректировалось соответствующим образом.

Статистическую обработку результатов исследования проводили в программе SPSS for Windows 11.5. В случае представления данных в виде  $M \pm m$ ,  $M$  соответствует среднему арифметическому,  $m$  – стандартной ошибке среднего. При нормальном распределении выборок по гистограмме частот, критериям Колмогорова-Смирнова, Манна -Уитни, по эксцессу и асимметрии достоверность различия оценивали по критерию Стьюдента, при ненормальном – по ранговому критерию Вилкоксона. Для оценки корреляционной взаимосвязи применяли метод Спирмена. Различия средних величин, а также корреляционные связи признавались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Исходная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таким образом, достоверные различия между группами по какому-либо из параметров отсутствовали. Обращает на себя внимание распространенность курения, превышающее показатели для общей популяции, а также частота артериальной гипертензии, достигающая почти 100%. У всех пациентов имелось как минимум два фактора риска (ИБС), у 52% – 3 фактора риска, у 16% – 4 фактора риска.

Несмотря на наличие несомненных признаков ИБС, адекватную антиангинальную терапию получали далеко не все пациенты – исходная частота применения бета-адреноблокаторов была незначительной, при этом наиболее часто использовались атенолол и

пропранолол в недопустимо низкой дозировке.

На рис. 1 представлены данные о времени до достижения полного терапевтического эффекта (купирование астматического ангинозного приступа).

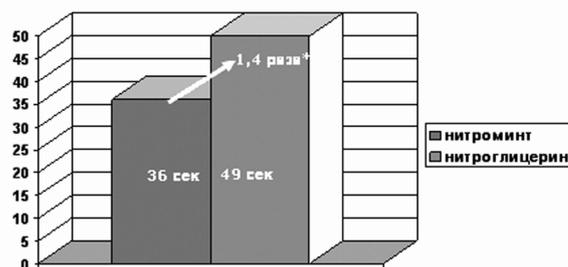
Среднее время до полного купирования ангинозного приступа в группе нитроминта составило  $36,1 \pm 0,8$  с, в группе нитроглицерина –  $49,2 \pm 1,2$  с ( $p < 0,05$ ).

Достоверные различия также были выявлены в отношении количества доз, необходимых для полного терапевтического эффекта (рис. 2).

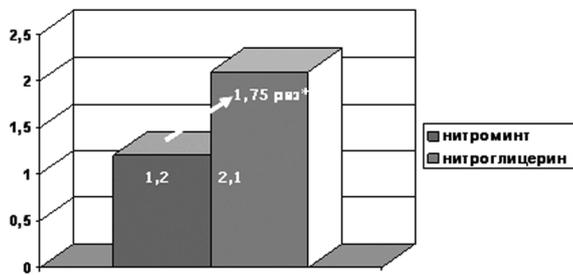
Для полного купирования астматического ангинозного приступа в группе нитроминта потребовалось  $1,2 \pm 0,2$  дозы (нажатия), в группе нитроглицерина –  $2,1 \pm 0,4$  дозы (таблетки) ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, средняя совокупная доза нитроглицерина, необходимая для купирования приступа стенокардии составила в группе спрея  $0,6 \pm 0,16$  мг, а в группе пероральной формы –  $1,05 \pm 0,41$  мг ( $p < 0,01$ ).

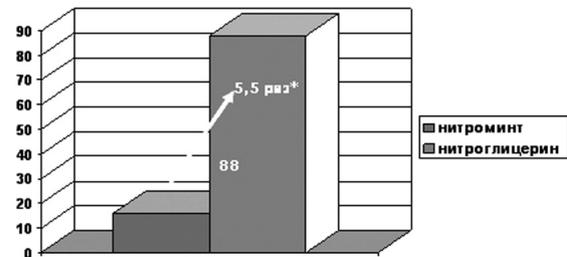
Число пациентов, у которых значимое улучшение (определяемое по мнению пациента) наступило пос-



**Рис. 1.** Время до достижения полного терапевтического эффекта (купирование астматического ангинозного приступа).



**Рис. 2.** Количество доз, необходимое для полного купирования астматического ангинозного приступа.



**Рис. 3.** Частота побочных эффектов.

ле использования одной дозы препарата составило 88% в группе нитроминта и 64% в группе нитроглицерина.

Учитывая порядковый характер переменных «функциональный класс стенокардии», «курение», «артериальная гипертензия», «сахарный диабет» и «количество использованных доз препарата» для более полного изучения различных взаимосвязей проводился линейный регрессионный анализ. При анализе проводилось сравнение средних величин для каждого порядкового значения шкалы. Кривые регрессии подбирали по наибольшей величине достоверности аппроксимации данных на применяемую линию тренда.

Получены данные о наличии высокодостоверной прямой линейной связи между количеством доз препарата в группе нитроглицерина и наличием сахарного диабета (коэффициент аппроксимации 0,7564), артериальной гипертензии (коэффициент аппроксимации 0,6475), фактом курения (коэффициент аппроксимации 0,7745) и обратной линейной связи с фактом исходного использования бета-адреноблокаторов (коэффициент аппроксимации 0,6128).

В группе нитроминта выявлено, что прямая линейная взаимосвязь по всем указанным выше параметрам обладала средней и слабой степенью достоверности, высокодостоверная обратная взаимосвязь (коэффициент аппроксимации 0,8430) выявлена для факта использования бета-адреноблокаторов.

При изучении побочных эффектов получены следующие данные. Обще количество пациентов, у которых на фоне приема нитратов развивались субъективно неприятные ощущения, составило 16% в группе нитроминта и 88% в группе нитроглицерина ( $p < 0,001$ ) (рис. 3).

Наиболее часто это были головная боль, тахикардия, головокружение. Выявлена высокодостоверная линейная взаимосвязь между фактом появления побочных эффектов и совокупной дозой, принятой больным (коэффициент аппроксимации 0,7004).

Из дополнительных факторов, указываемых пациентами в группе нитроминта, следует отметить гигие-

ничность и удобство применения препарата. Тогда как в группе нитроглицерина 16% пациентов указали на недостатки связанные с этими параметрами – выпадение таблеток из контейнера, возникновение приступа во время работы, связанной со значимым загрязнением рук (смена колеса у автомобиля, оклейка обоев и т.д.).

Первое применение нитратов в кардиологии было описано W.Murrell в 1879 г. Приблизительно с этого же времени они прочно заняли свое место в арсенале антиангинальных средств, несмотря на появление бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция и других лекарственных средств. Механизм действия нитратов связан с их венодилатирующими свойствами. При этом происходит депонирование крови в венах и снижается преднагрузка на сердце, снижается диастолическое давление, степень механического стресса на стенки желудочков и уменьшается потребность миокарда в кислороде.

Необходимо помнить, что нитраты эффективны только при правильном алгоритме их назначения.

При стенокардии напряжения I-II ФК обычно нет необходимости в постоянной терапии нитратами. Таким пациентам нитраты короткого действия назначают в качестве «профилактики» перед событиями, способными вызывать появление приступа стенокардии (например, физические или психоэмоциональные перегрузки) [2,3].

Следует отметить, что для нашей выборки была характерна неудовлетворительная исходная терапия стабильной ИБС. Это особенно показательно по факту крайне низкого использования бета-блокаторов или применения неадекватных доз этих средств. Вместе с тем, нами получена высокодостоверная обратная взаимосвязь между применением бета-блокаторов и требуемой дозой нитратов.

С чем же связаны достоверные различия в скорости наступления эффекта и дозе между различными формами нитратов? При применении спрея площадь поверхности, с которой происходит всасывание неизмеримо больше, а сам процесс совершается быстрее и интенсивнее. При этом полностью исключается эф-

факт прохождения препарата через печень, что еще больше увеличивает биодоступность лекарственного средства [1-3].

Дополнительные преимущества спрея (гигиеничность, удобство) в ряде случаев являются весьма значимыми, как например, это происходило в нашей работе.

Еще раз подчеркнута важность коррекции артериальной гипертензии, необходимость борьбы с курением и лечения сахарного диабета у пациентов со стабильными формами ИБС.

Основными побочными эффектами нитратов следует считать явления, связанные с реакцией мозговых сосудов. Это головная боль, реже – головокружения, тошнота. У некоторых больных эти симптомы исчезают или значительно уменьшаются по мере привыкания к нитратам через несколько дней после начала

лечения. В редких случаях приходится прибегать к назначению анальгетиков. Уменьшение общей дозы, необходимой для купирования приступа, снижает частоту возникновения побочных явлений и повышает приверженность пациента к лечению [1-3].

#### **Заключение**

Астматический вариант ангинозного приступа у пациентов со стабильной ИБС успешно купируется нитроглицерином, выпускаемым в виде спрея. Использование этой формы имеет неоспоримые преимущества, связанные с её большей клинической эффективностью, а также лучшей переносимостью. Это существенно влияет на приверженность пациента к лечению по сравнению с таблетированным нитроглицерином.

#### **Литература**

1. Марцевич С.Ю. Современные взгляды на терапию нитратами больных ишемической болезнью сердца// Сердце 2003, 2, 88-90.
2. Данковцева Е. Н., Затеишиков Д. А., Сидоренко Б. А. и др. Применение нитратов в медицине// Фарматека, 2002, 5, 55-62.
3. Марцевич С.Ю. Дебюты ишемической болезни сердца: стратегия диагностики и лечения// Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002; 1; 76-83.

*Поступила 13/03-2006*

## ЗНАЧЕНИЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ГЛИКОПРОТЕИНА-Р ДЛЯ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ДИГОКСИНОМ: НОВЫЙ ПОДХОД К СТАРОЙ ПРОБЛЕМЕ

Сычев Д.А., Игнатьев И.В., Андреев Д.А., Пошукаева Л.Г., Колхир П.В., Жукова Э.Э., Кулес В.Г.  
Филиал «Клиническая фармакология» НЦ Биомедицинских технологий РАМН; Институт клинической фармакологии НЦ ЭСМП Росздравнадзора; кафедра клинической фармакологии ММА им. И.М. Сеченова

### Резюме

*Цель работы – изучение влияния носительства генотипов по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1, кодирующего гликопротеин-Р, на развитие симптомов дигиталисной интоксикации и повышение концентрации дигоксина в плазме крови пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий. 103 больным с постоянной формой мерцательной аритмии проводили определение носительства генотипов по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Равновесную концентрацию дигоксина в плазме крови определяли методом поляризационного флуориммуноанализа у 29 пациентов. Результаты: концентрация дигоксина в плазме крови была выше у пациентов с генотипом ТТ по сравнению с уровнями дигоксина у пациентов с генотипами СС и СТ ( $1,77 \pm 0,17$  vs  $1,17 \pm 0,21$ ,  $p=0,02$  и  $1,77 \pm 0,17$  vs  $1,37 \pm 0,30$ ,  $p=0,037$  соответственно); симптомы гликозидной интоксикации чаще выявлялись у больных – носителей генотипа ТТ по сравнению с больными с генотипами СС и СТ (57% vs 13%,  $p=0,0001$ ,  $OR=6,4$  при  $CI$  в пределах от 1,9 до 21,9). Таким образом, носительство генотипа ТТ по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1, кодирующего гликопротеин-Р, ассоциируется с более частым развитием симптомов гликозидной интоксикации и высокими значениями концентрации дигоксина в плазме крови.*

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, дигиталисная интоксикация, гликопротеин-Р, носительство специфических генотипов, фармакотерапия, дигоксин.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что внедрение в клиническую практику достижений в области фармакогенетики и фармакогеномики является реальной возможностью индивидуализации фармакотерапии [1, 2, 8]. При этом выявление генетических особенностей у пациентов позволяет прогнозировать характер фармакологического ответа, что дает возможность повысить эффективность и безопасность применения лекарственных средств (ЛС) [2], т.к. идентификация соответствующего аллельного варианта, ассоциированного с изменением фармакокинетики и/или фармакодинамики ЛС у больного, требует соответствующей коррекции терапии (доза, кратность введения, путь введения, замена ЛС и т.д.) [1,2].

Дигоксин широко применяется в клинической практике более двухсот лет. В настоящее время дигоксин назначается пациентам с хронической сердечной недостаточностью, с постоянной формой фибрилляции предсердий [3]. Дигоксин, будучи представителем ЛС с узкой терапевтической широтой, в 10-30% случаев вызывает нежелательные лекарственные реакции (НЛР) [5] в виде гликозидной интоксикации [14]. Известно, что риск развития гликозидной интоксикации увеличивается у пациентов пожилого и старческого возраста с гипокалиемией, находящихся в тяжелом состоянии [3, 14]. Существуют также и генетически детерминированные факторы риска раз-

вития гликозидной интоксикации [2]. Именно такими факторами является полиморфизм гена MDR1, кодирующего гликопротеин – Р. Гликопротеин – Р обеспечивает главный транспортный механизм выведения дигоксина: он осуществляет активную секрецию дигоксина в желчь и мочу [1, 2, 8, 10].

Как показали исследования последних лет, наибольшее клиническое значение имеет полиморфный маркер С3435Т гена MDR1, представляющий собой замену в нуклеотидной последовательности в положении 3435 цитозина на тимин [10]. В исследованиях *in vitro* было показано, что у носителей ТТ генотипа отмечается снижение экспрессии гена MDR1 в ряде органов: 12-перстной кишке [11, 12], лимфоцитах [5, 13], почках и печени [6, 12]. Снижение экспрессии гена MDR1 в кишечнике и почках должно приводить к снижению количества гликопротеина-Р в этих органах и, следовательно, к более полному всасыванию и замедленному выведению ЛС-субстратов гликопротеина-Р [10]. В результате, у носителей ТТ генотипа вероятно значительное повышение концентрации ЛС – субстратов гликопротеина-Р в плазме крови и, в частности, дигоксина, что может сопровождаться увеличением риска развития НЛР [7, 9, 15].

Цель исследования: изучение влияния носительства генотипов по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 с развитием симптомов дигиталисной интоксикации и повышением концентрации дигоксина

в плазме крови у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий и разработка на основании полученных данных алгоритма выбора начальной дозы дигоксина в зависимости от результатов фармакогенетических исследований гликопротеина-Р.

#### Материал и методы

В исследование были включены 103 больных с постоянной формой фибрилляции предсердий. Критериями включения в исследование являлись: давность мерцательной аритмии не менее 1 года, прием дигоксина в дозе 0,25 мг/сутки в течение не менее 1 месяца, наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) I-II функционального класса (по NYHA), стабильность состояния в течение не менее 4-х недель перед включением в исследование, подписанное информированное согласие об участии в исследовании. Критериями исключения были: нарушения функции печени, почек, гипокалиемия, ХСН III– IV ФК (по NYHA), пороки сердца (кроме относительной митральной и/или трикуспидальной недостаточности, но не более 2-й степени), острые коронарные синдромы в предшествующие 3 месяца, тяжелые сопутствующие заболевания, сахарный диабет, наличие противопоказаний к назначению дигоксина.

Клиническая характеристика включенных в исследование больных представлена в табл.1.

На момент включения в исследование средняя ФВ ЛЖ составила  $36 \pm 7\%$ , частота сердечных (ЧСС) сокращений в покое –  $72 \pm 9$  уд/мин, уровень калия в плазме крови –  $4,3 \pm 0,4$  моль/л, креатинина –  $0,73 \pm 0,24$  моль/л. Все больные принимали дигоксин в дозе 0,25 мг/сутки (по 0,125 мг 2 раза в сутки – утром и вечером), ацетилсалициловую кислоту, ингибиторы АПФ, диуретики, бета-адреноблокаторы, по показаниям – органические нитраты.

У всех больных выявляли симптомы дигиталисной интоксикации (клиническое обследование, ЭКГ), определяли носительство генотипов по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1. У 29 из 103 больных определяли равновесную концентрацию дигоксина в плазме крови.

Заборы проб крови для определения равновесной концентрации дигоксина осуществляли утром натощак, перед очередным приемом препарата, из кубитальной вены в количестве 10 мл в сухие пробирки с гепарином. Спустя 30 мин пробы крови центрифугировали 10 минут при 3000 об/мин. Плазму объемом 2 мл переносили в пластиковые пробирки, замораживали и хранили при температуре не ниже  $-30^{\circ}\text{C}$ . Концентрацию дигоксина в плазме крови определяли методом поляризационного флуоресцентного иммунологического анализа (Tdx).

Для определения носительства генотипов по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1, кровь по-

Таблица 1  
Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Значение
Всего больных	103
Мужчины	67
Женщины	36
Возраст, лет	$63,5 \pm 4,7$
Длительность фибрилляции предсердий, лет	$1,6 \pm 0,3$
С ИБС	103
со стенокардией	71
с перенесенным инфарктом миокарда	22
С ХСН:	103
I ФК	93
II ФК	10
С артериальной гипертензией	29

мещали в 1,5 мл микропробирки (тип Eppendorf) и добавляли консервант – 0,5 М этилендиаминтетраацетата двунатриевую соль (ЭДТА • Na<sub>2</sub>) с pH 8,5 из расчета 50 мкл раствора консерванта на 1,5 мл крови. ДНК из крови выделяли стандартным фенольным методом [4]. Раствор выделенной ДНК в количестве 2 мкл использовали для полимеразной цепной реакции (ПЦР) в конечном объеме 25 мкл. Последнюю проводили с использованием стандартной Taq-полимеразы («СибЭнзим», Россия) в буфере производителя [7]. Температура отжига составляла  $65^{\circ}\text{C}$ , использованная концентрация хлорида магния – 2мМ. В результате ПЦР синтезировался фрагмент длиной в 280 пар нуклеотидов (п.н.), который затем подвергался рестрикции рестриктазой MboI («Fermentas», Литва) при температуре  $37^{\circ}\text{C}$  в буфере производителя. Разрезался фрагмент, содержащий вариант «С», в то время как фрагмент, содержащий вариант «Т», оставался нерасщепленным. В случае расщепления образовывались фрагменты длиной 133 и 147 п.н. соответственно. Результаты рестрикции анализировали с помощью электрофореза в 2% агарозном геле на стандартном трис-боратном буфере. Визуализацию результатов проводили в ультрафиолетовом свете (312 нм) после окрашивания раствором бромистого этидия.

Последовательности праймеров:

MDR1for 5' – GAT GGC AAA GAA ATA AAG CGA CTG – 3';

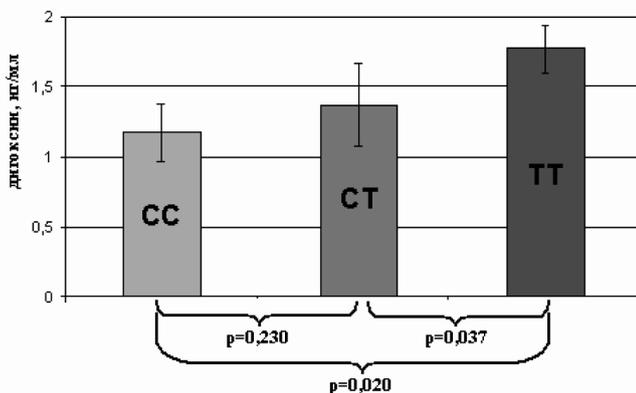
MDR1rev 5' – ACC AGC CCC TTA TAA ATC AAA STA – 3'.

Статистический анализ проводился с использованием статистических пакетов программ Statistica v.5.5A, Biostat. Для определения статистической значимости различий частот генотипов в группах больных применялся точный критерий Фишера. Относительные риски рассчитывались с помощью стандартной программы-калькулятора. Статистическую значимость различий в концентрации дигоксина в плазме крови в группах больных определяли с помощью

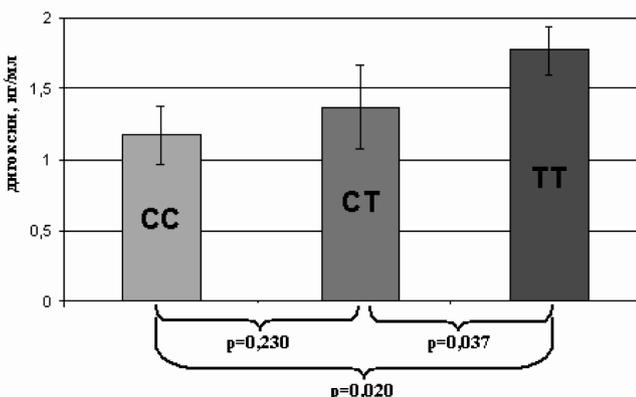
Таблица 2

**Выявленные симптомы гликозидной интоксикации у пациентов, включенных в исследование**

Количество выявленных симптомов гликозидной интоксикации	Число пациентов (n=26)
1	13
2	11
3	2



**Рис. 1.** Концентрация дигоксина в плазме крови пациентов с генотипами CC, CT, TT.



**Рис. 2.** Симптомы гликозидной интоксикации у пациентов из объединенной группы (генотипы CC и CT) и у пациентов с генотипом TT по полиморфному маркеру C3435T гена MDR1.

непараметрического метода Манна-Уитни. Значения чувствительности, специфичности, предсказательной ценности положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов теста рассчитывались по общепринятым формулам.

**Результаты**

В результате клинического и ЭКГ обследования 103 пациентов, у 26 (25%) выявлены 1 и более симптомов гликозидной интоксикации: снижение аппетита, тошнота, рвота, желудочковая экстрасистолия (табл. 2).

Исходя из результатов генотипирования по полиморфному маркеру C3435T гена MDR1, пациенты были разделены на 3 группы:

- пациенты с генотипом CC— 20 человек;
- пациенты с генотипом CT— 55 человек;
- пациенты с генотипом TT— 28 человек.

Из 29 больных, у которых определяли концентрацию дигоксина в плазме крови, генотип CC имели 6 пациентов, CT — 18, TT — 5. Оказалось, что равновесная концентрация дигоксина в плазме крови была выше у пациентов с генотипом TT по сравнению с уровнями последнего у пациентов с генотипами CC и CT ( $1,77 \pm 0,17$  vs  $1,17 \pm 0,21$ ,  $p=0,02$  и  $1,77 \pm 0,17$  vs  $1,37 \pm 0,30$ ,  $p=0,037$  соответственно), рис.1. Можно предположить, что именно повышение концентрации дигоксина в крови пациентов приводило к гликозидной интоксикации. В силу того, что различия в концентрации дигоксина в крови между носителями CC и TT генотипов были статистически незначимыми ( $p=0,23$ ), мы сочли целесообразным при расчете ассоциации полиморфного маркера C3435T объединить эти две группы и вести расчет против генотипа TT.

Из 75 больных с генотипами CC и CT у 10 выявлены симптомы гликозидной интоксикации, а у 65 не выявлены. Из 28 больных с генотипом TT у 16 выявлены симптомы гликозидной интоксикации, а у 12 не выявлены. Симптомы гликозидной интоксикации чаще выявлялась у пациентов с генотипом TT по сравнению с объединенной группой (генотипы CC и CT): 57% vs 13%,  $p=0,0001$  (рис. 2).

Мы изучили возможность выявления генотипа TT по полиморфному маркеру C3435T гена MDR1 для прогнозирования развития симптомов гликозидной интоксикации. Чувствительность выявления генотипа TT для прогнозирования развития симптомов гликозидной интоксикации составила 62%, специфичность— 84%. Прогностическая ценность (PPV) положительного результата в случае выявления генотипа TT составила 57%. Прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) в случае выявления генотипов CC или CT составила 87%; относительный риск (OR) при 95% доверительном интервале = 8,7 (3,2-23,6).

**Обсуждение**

В нашем исследовании мы чаще выявляли симптомы гликозидной интоксикации у больных с TT генотипом. Кроме того, именно у этой группы пациентов регистрировались более высокие значения равновесной концентрации дигоксина в плазме крови, по сравнению с пациентами с генотипами CC и CT. Связь между концентрацией дигоксина в плазме крови и возникновением симптомов гликозидной интоксикации очевидна и доказана в мультицентровом исследовании DIG [14]. Поэтому полученные нами результаты можно объяснить сниженной экспрессией гена MDR1 у пациентов с генотипом TT в кишеч-



**Рис. 3.** Алгоритм выбора начальной дозы дигоксина в зависимости от результатов фармакогенетического исследования гликопротеина-Р: определение носительства генотипов по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1*.

нике, печени и почках. Результаты нашего исследования согласуются с данными Hoffmeyer et al. (2000), Kurata et al. (2002), Verstuyft et al. (2003), которые, анализируя фармакокинетику дигоксина после его однократного приема в исследованиях на здоровых добровольцах, показали, что максимальная концентрация дигоксина в плазме крови, а также площадь под фармакокинетической кривой (AUC) достоверно больше у лиц с TT генотипом по сравнению с индивидуумами, имеющим CC генотип [6, 9, 15]. John et al. (2002) выявили более высокие значения минимальных равновесных концентраций ( $C_{min,ss}$ ) дигоксина у здоровых добровольцев с TT генотипом при его длительном применении [7]. В отличие от перечисленных исследований, в нашей работе участвовали не здоровые добровольцы, а пациенты, длительно применяющие дигоксин, которым показан прием данного ЛС. Следует отметить, что наше исследование имело ряд ограничений, к числу которых можно

отнести следующее: было включено небольшое число пациентов с выявленными симптомами гликозидной интоксикации; не изучались другие полиморфные маркеры гена *MDR1* – такие, как G2677T, G2677A, C1236T; концентрация дигоксина в плазме крови определялась не у всех пациентов. Тем не менее, на основании проведенного исследования нами был предложен алгоритм выбора начальной дозы дигоксина в зависимости от результатов фармакогенетического исследования гликопротеина-Р (рис.3). Однако для подтверждения предложенного гипотетического алгоритма необходимо проведение клинических исследований, в которых бы сравнивались эффективность и безопасность дигоксина при его назначении в средней терапевтической дозе (0,25 мг/сутки) и с учетом генотипа *C3435T*.

### Выводы

1. У пациентов с генотипом TT по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1* отмечаются более высокие значения равновесной концентрации дигоксина в плазме крови по сравнению с пациентами с генотипами CT и CC.
2. У пациентов с генотипом TT по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1* по сравнению с пациентами, не несущими данный генотип (лица с генотипами CT и CC), чаще выявляются симптомы гликозидной интоксикации.
3. Выявление генотипа TT по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1* с чувствительностью 62% и специфичностью 84% позволяет прогнозировать развитие симптомов гликозидной интоксикации у пациентов, принимающих дигоксин в дозе 0,25 мг/сутки.
4. Фармакогенетическое исследование гликопротеина-Р в виде выявления носительства генотипов по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1* является перспективным подходом к индивидуальной фармакотерапии дигоксином.

Литература

1. Кулес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты// М.: Реафарм, 2004, с. 113-120.
2. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике//М.: МИА, 2004. – 303 с.
3. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Шарошина И.А. и др. Место сердечных гликозидов в лечении хронической сердечной недостаточности. Часть I. Клиническая фармакология //Кардиология 2005; 4: 36-44.
4. Budowle B., Baechtel F.S. Modifications to improve the effectiveness of restriction fragment length polymorphism // Appl. Electrophor. - 1990. - Vol. 1. - P. 181-187.
5. Hitzl M, Drescher S, van der Kuip H et al. The C3435T mutation in the human MDR1 gene is associated with altered efflux of the P-glycoprotein substrate rhodamine 123 from CD56+ natural killer cells// Pharmacogenetics. 2001 Jun;11(4):293-8.
6. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo// Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000 Mar 28;97(7):3473-8.
7. Johne A, Kopke K, Gerloff T, et al. Modulation of steady-state kinetics of digoxin by haplotypes of the P-glycoprotein MDR1 gene//Clin. Pharmacol. Ther. 2002 Nov;72(5):584-94.
8. Kerb R. Implications of genetic polymorphisms in drug transporters for pharmacotherapy// Cancer Letters 234 (2006) 4–33.
9. Kurata Y, Ieiri I, Kimura M et al. Role of human MDR1 gene polymorphism in bioavailability and interaction of digoxin, a substrate of P-glycoprotein// Clin. Pharmacol. Ther. 2002 Aug;72(2):209-19.
10. Marzolini, Paus, Buclin, Kim. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): Recent advances and clinical relevance// Clin. Pharmacol. Ther. 2004;75:1.
11. Nakamura T, Sakaeda T, Horinouchi M et al. Effect of the mutation (C3435T) at exon 26 of the MDR1 gene on expression level of MDR1 messenger ribonucleic acid in duodenal enterocytes of healthy Japanese subjects // Clin. Pharmacol. Ther. 2002 Apr;71(4):297-303.
12. Siegmund M, Brinkmann U, Schaffeler E et al. Association of the P-glycoprotein transporter MDR1(C3435T) polymorphism with the susceptibility to renal epithelial tumors// J. Am. Soc. Nephrol. 2002 Jul;13(7):1847-54.
13. Oselin K, Gerloff T, Mrozikiewicz PM et al. MDR1 polymorphisms G2677T in exon 21 and C3435T in exon 26 fail to affect rhodamine 123 efflux in peripheral blood lymphocytes// Fundam. Clin. Pharmacol. 2003 Aug;17(4):463-9.
14. Rathore S. S., Wang Y., Krumholz H. M. Sex-Based Differences in the Effect of Digoxin for the Treatment of Heart Failure// N. Engl. J. Med. 2002; 347:1403-1411, Oct 31, 2002.
15. Verstuyft C, Schwab M, Schaeffeler E et al. Digoxin pharmacokinetics and MDR1 genetic polymorphisms// Eur. J. Clin. Pharmacol. 2003 Apr;58(12):809-12.

Abstract

*The aim of the study was to investigate effects of glycoprotein P-coding gene MDR1 polymorphic marker C3435T on digitalis intoxication symptoms and plasma digoxin concentration increase in patient with persistent atrial fibrillation (AF). In 103 AF patients, genotyping by gene MDR1 polymorphic marker C3435T was performed in polymerase chain reaction (PCR). Balance plasma digoxin concentration was measured by polarizing fluoro-immune assay in 29 participants.*

*Results: Plasma digoxin concentration was higher in TT genotype patients, comparing to CC and CT genotype individuals (1,77±0,17 vs 1,17±0,21, p=0,02; 1,77±0,17 vs 1,37±0,30, p=0,037, respectively). Glycoside intoxication syndromes were more prevalent in TT genotype than in CC and CT genotypes (57% vs 13%, p=0,0001, OR=6,4, CI 1,9-21,9). Therefore, TT genotype of glycoprotein P-coding gene MDR1 polymorphic marker C3435T, was associated more frequent symptoms of glycoside intoxication and higher plasma digoxin levels.*

**Keywords:** persistent atrial fibrillation, digitalis intoxication symptoms, plasma digoxin concentration increase, effects of glycoprotein P-coding gene MDR1 polymorphic marker C3435T.

Поступила 10/07-2006

## ОПЫТ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Мамедов М.Н.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ и СР РФ, Москва

### Резюме

*Исследование предпринято с целью достижения целевого уровня АД у больных с метаболическим синдромом (МС) с применением двух антигипертензивных препаратов, а также изучения их системных метаболических эффектов.*

*В открытое исследование были включены 20 больных (12 женщин и 8 мужчин), средний возраст –  $54 \pm 3$  лет с МС, определенным по критериям III отчета образовательной программы США по холестерину (2001). После отмычного периода всем пациентам был назначен спираприл 6 мг/сут. Через 4 недели, при недостижении целевого уровня АД, добавляли ретардную форму нифедипина 40 мг/сут. В конце 3-месячной терапии у 18 (90%) больных были достигнуты целевые уровни АД, при этом у 11 эффект был получен на фоне монотерапии спираприлом в дозе 6 мг/сут, а 9 больным с МС на промежуточном этапе был назначен нифедипин-ретард 40 мг/сут. В целом, систолическое АД снизилось на 11%, диастолическое – на 14% от исходного уровня. На фоне комбинированной антигипертензивной терапии уровень триглицеридов в крови достоверно понизился на 28%, что сочеталось увеличением концентрации ХС ЛВП на 6%. Содержание общего ХС и ХС ЛНП, а также коэффициента атерогенности практически не изменилось. На фоне антигипертензивной терапии уровни глюкозы натощак и через 2 часа при тесте толерантности к глюкозе остались без изменений, тогда как концентрация иммунореактивного инсулина в крови натощак достоверно снизилась на 34%, за счет чего произошло заметное уменьшение маркера инсулинорезистентности (35%). Переносимость терапии была хорошей, возникшие транзиторные побочные явления не потребовали отмены лечения.*

*Таким образом, комбинация ингибитора АПФ – спираприла и антагониста кальция дигидропиридинового ряда – ретардной формы нифедипина может рассматриваться в качестве одной из эффективных и безопасных комбинаций антигипертензивной терапии у больных с метаболическим синдромом.*

**Ключевые слова:** метаболический синдром, спираприл, ретардная форма нифедипина.

За последние годы опубликованы результаты нескольких крупных проспективных исследований, свидетельствующие о пользе жесткого контроля АД. Именно такая тактика приводит к максимальному снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, целевые уровни АД должны быть ниже 140/90 мм рт. ст., тогда как у лиц с сахарным диабетом и метаболическим синдромом эти величины еще ниже – 130/80 мм рт. ст. [1]. Достижение целевых уровней АД с помощью одного антигипертензивного препарата возможно лишь у 30-40% больных с мягкой и умеренной АГ. Так, в исследованиях ALLHAT, INVEST, LIFE и STOP применение комбинации двух и более препаратов привело к достижению целевых уровней АД в среднем на 78% [2]. По данным исследования РОСА, лечение больных с АГ в России характеризуется частой и не всегда обоснованной сменой препаратов и более редким применением комбинации лекарств, что уменьшает возможность достижения целевого уровня АД и приверженности больных лечению [3].

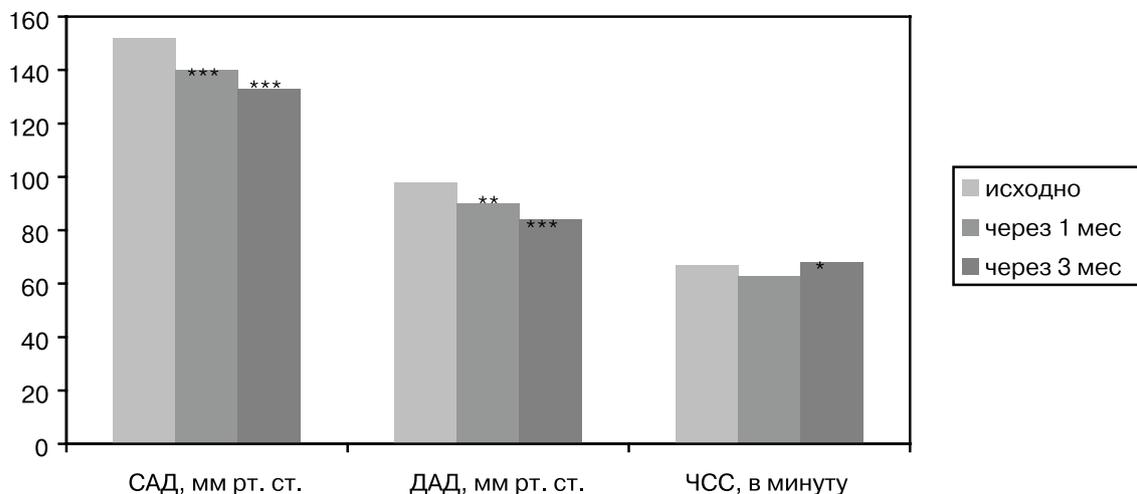
По данным разных авторов, среди больных с АГ метаболический синдром встречается в 27-38% случаев [4, 5, 6]. В исследовании, проведенном в ГНИЦ

ПМ было выявлено, что 62% пациентов с МС имеют АГ I степени и 30% АГ II степени, что сочетается с нарушением циркадного ритма АД и концентрической гипертрофией левого желудочка [6]. Таким образом, антигипертензивная терапия, применяемая у больных с МС, с одной стороны, должна способствовать достижению целевого уровня АД, с другой стороны, обладать органопротективным свойством и метаболически инертным или слабopоложительным действием.

Целью исследования является достижение целевого уровня АД у больных с метаболическим синдромом с применением двух антигипертензивных препаратов, а также изучение их системных метаболических эффектов.

### Материал и методы

Исходно 100 больных АГ и/или ожирением в возрасте 35-59 лет прошли скрининг с целью выявления метаболического синдрома. В ходе исследования у 36 больных было выявлено сочетание трех и более компонентов МС. В дальнейшем 20 пациентов (12 женщин и 8 мужчин) с МС были включены в открытое исследование продолжительностью 12 недель.



**Рис 1.** Динамика уровня АД и ЧСС на фоне антигипертензивной терапии.

**Примечание:** •  $p < 0,05$ , ••  $p < 0,01$ , •••  $p < 0,001$  – достоверность различия по сравнению с исходным уровнем.

Метаболический синдром был установлен по критериям III отчета образовательной программы США по холестерину, 2001 г. Согласно этому определению, наличие у пациента трех и более из пяти нижеперечисленных нарушений позволяет поставить диагноз МС: абдоминальное ожирение – окружность талии у мужчин  $> 102$  см и у женщин  $> 88$  см; АГ при САД  $< 130$  и/или ДАД  $< 85$  мм рт. ст.; высокие уровни триглицеридов  $> 1,7$  ммоль/л; низкая концентрация холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП)  $< 1/1,3$  ммоль/л муж/жен; содержание глюкозы в крови натощак  $< 6,1$  ммоль/л [7].

*Критерии исключения.*

- Сахарный диабет 1 и 2 типов.
- Тяжелые нарушения ритма и проводимости.
- ИБС, стенокардия напряжения III-IV ФК, нестабильная стенокардия.
- Хроническая сердечная недостаточность НК I-III ст, в т. ч. обусловленная перенесенным Q-образующим инфарктом миокарда.
- Бронхиальная астма и дыхательная недостаточность.
- Нарушение мозгового кровообращения.
- Хронические заболевания ЖКТ и мочеполовой системы в стадии обострения.
- Заболевания щитовидной железы.
- Онкологические заболевания.
- Прием контрацептивных препаратов и антикоагулянтов.
- Беременность и период лактации.
- Аллергическая реакция на компоненты действующего вещества спираприла и ретардной формы нифедипина.

До и после исследования было проведено анкетирование всех пациентов по опроснику Роуз и анкете

по инфаркту миокарда с целью выявления АГ, ИБС, наследственной отягощенности по ИБС, инсульту и сахарному диабету; климактерического статуса для женщин, статуса курения, употребления алкоголя, сопутствующих заболеваний и учета принимаемых препаратов.

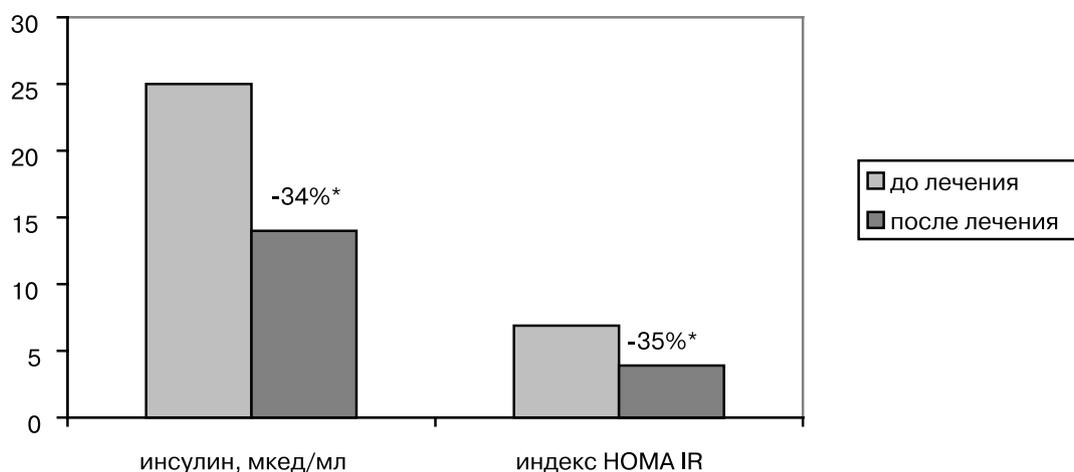
Кроме анкетирования, всем пациентам были проведены клиничко-инструментальные исследования:

– офисное измерение систолического и диастолического АД с точностью до 2 мм рт. ст., а также ЧСС двукратно с 5– минутным интервалом в положении сидя; для анализа использовали среднюю величину из двух измерений;

– измерение роста с точностью до 0,5 см; массы тела с точностью до 0,1 кг; окружности талии с точностью до 0,5 см; индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по известной формуле;

– для анализа липидов производили забор крови из локтевой вены утром натощак, после 12-часового голодания. Содержание общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ммоль/л) в сыворотке определяли с помощью ферментных наборов фирмы «Human» на автоанализаторе «Airone-200» (США). ХС ЛВП (ммоль/л) определяли тем же методом, что и ХС, после осаждения из сыворотки липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) фосфовольфраматом Na с  $MgCl_2$ . ХС ЛНП вычисляли по формуле Friedwald et al.:  $ХС\ ЛНП\ (ммоль/л) = \text{общий ХС} - (ТГ/2,2 + ХС\ ЛВП)$ ;

– определяли показатели углеводного обмена: концентрацию глюкозы (ммоль/л) в плазме венозной крови исследовали глюкозооксидазным методом на глюкометре «Эксан-Г» натощак и через 2 час на фоне теста толерантности к глюкозе (ТТГ) с применением 75 г глюкозы. Содержание иммунореактивного инсулина (мкЕд/мл) в плазме крови натощак определяли с



**Рис 2.** Изменение маркеров инсулинорезистентности на фоне комбинированной антигипертензивной терапии.

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

использованием стандартных радиоиммунных наборов Abbott (США) на автоматическом иммуноанализаторе Ахсум (США) иммуноферментным флюоресцентным поляризационным методом.

Индекс инсулинорезистентности (ИР) рассчитывался по формуле НОМА IR: [инсулин мкед/мл X глюкоза ммоль/л / 22,5]. Значение  $> 2,27$  рассматривалось как наличие ИР [8].

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica», версия 5, разработанная для Microsoft Windows 95. Данные представлены в виде  $M \pm m$ . Достоверность различий оценивали по методу вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента для парных случаев непараметрических распределений. Различия считали достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

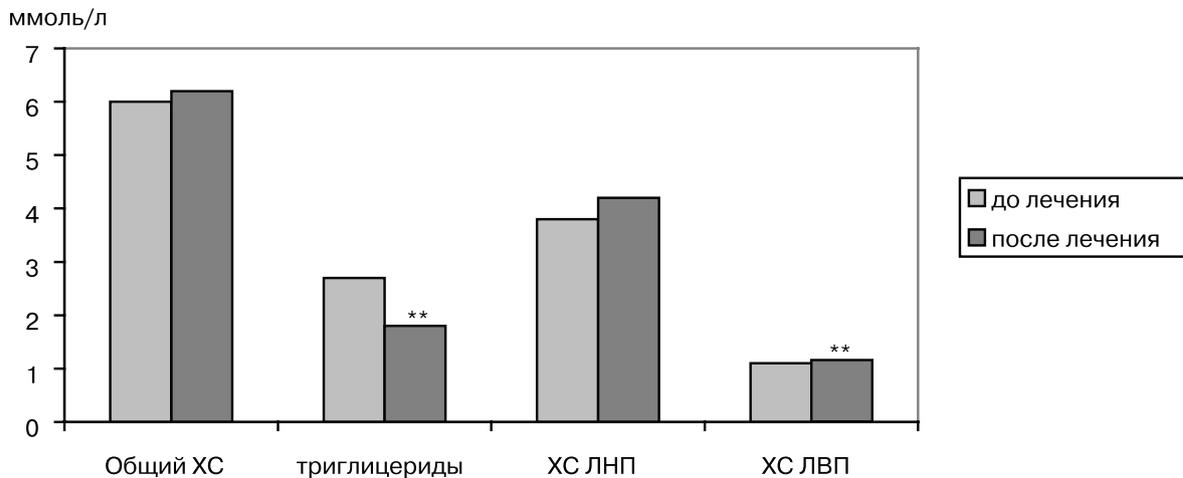
### Результаты и обсуждение

Основной задачей настоящего исследования было достижение целевых уровней АД с применением ступенчатой схемы антигипертензивной терапии. Согласно классификации ВОЗ/МОАГ(1999), три четверти больных с МС имели АГ I степени, а одна четверть – АГ II степени. Наряду с этим у 11 (55%) больных с МС, по данным анамнеза и инструментальных исследований (опросника Роуз, представленным медицинским документам и ЭКГ в покое), выявлена ИБС (перенесенный инфаркт миокарда и/и стенокардия напряжения ФК I-II ст). При этом до исследования антигипертензивную терапию получали 40% больных с МС, липидснижающую – 25% и антиагрегантную – 25%.

Согласно протоколу исследования, на первом этапе пациенты получали спираприл 6 мг/сут, через 4 недели при недостижении целевого уровня АД к базовой терапии добавляли второй препарат – ни-

федипин ретардной формы в дозе 40 мг/сут. На фоне 4-недельной монотерапии спираприлом систолическое АД (САД) достоверно снизилось на 7%, диастолическое АД (ДАД) – на 8,9%, что сочеталось с достижением целевого уровня АД ( $< 130/85$  мм рт. ст.) у 55% пациентов с МС. Добавление нифедипина-ретарда к спираприлу привело к снижению САД на 11% и ДАД – на 14% от исходного уровня. На фоне терапии ЧСС колебался в диапазоне 63-68 уд/ мин. Динамика САД, ДАД и ЧСС представлена на рис. 1.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Всероссийского научного общества кардиологов, ингибиторы АПФ являются препаратами выбора у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом [9, 10]. Это обусловлено, в первую очередь, данными доказательной медицины. В литературе представлены результаты двух исследований (НОРЕ и CAPPP), в которых показаны преимущества ингибиторов АПФ, по сравнению с плацебо, бета – блокаторами и диуретиками в плане снижения риска развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых осложнений [2]. Такой эффект наступает не только за счет снижения АД (все основные группы антигипертензивных препаратов имеют примерно одинаковое действие), но и за счет других механизмов. Двойной путь влияния, а именно – блокирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и усиление калликреин-кининовой системы (ККС) приводит к ряду позитивных изменений: вазодилатации, органопротекции, противовоспалительному эффекту и снижению ИР [11]. Перечисленные эффекты ингибиторов АПФ неодинаково выражены среди препаратов внутри класса, что связано с разновидностью химических групп в активной молекуле и их фармакокинетическими осо-



**Рис. 3.** Динамика показателей липидного спектра у больных с МС.

**Примечание:** \*\* $p < 0,01$  достоверность различия по сравнению с исходным уровнем.

бенностями. Среди современных ингибиторов АПФ спираприл имеет несколько преимуществ. Исследования показывают, что период полувыведения этого препарата является максимальным – 40 часов, что позволяет контролировать АД в течение суток, как за счет снижения дневного АД ( $-14,8/8,4$  мм рт. ст.), так и идентичного снижения ночного АД ( $-14/7,7$  мм рт. ст.) [12]. Однократный прием препарата служит важной мотивацией повышения приверженности пациентов лечению. Еще одним преимуществом спираприла является то, что его метаболиты элиминируются двумя путями: через печень и почки (50/50), что немаловажно для больных с МС, поскольку для последнего характерна полиорганная патология [13]. В проспективном исследовании продолжительностью 36 месяцев было показано, что наряду со снижением АД терапия спираприлом приводит к достоверному снижению индекса массы левого желудочка на 12% [14]. В российском исследовании ПРОЛОГ с продолжительностью 12 месяцев изучалась эффективность спираприла у больных с мягкой и умеренной АГ. В конце исследования в основной группе у 84% больных были достигнуты целевые уровни АД, при этом 60% пациентов получали комбинированную терапию (в основном, спираприл+гипотиазид 12,5-25 мг) [15].

В литературе применение комбинированной антигипертензивной терапии у больных с метаболическим синдромом широко обсуждается. С этой целью изучены комбинации ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II с малыми дозами гидрохлортиазида [16]. В нашем исследовании для достижения целевого уровня АД в качестве второго препарата была использована ретардная форма нифедипина. В экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что антаго-

нисты кальция – дигидропиридины пролонгированного действия – обладают антиатеросклеротическим эффектом, способствуют снижению гипертрофии левого желудочка и микроальбуминурии [17]. В исследованиях ALLHAT, ELSA и STONE было показано, что антагонисты кальция пролонгированного действия не уступают ингибиторам АПФ, диуретикам и бета-блокаторам в плане снижения сердечно-сосудистых осложнений [2]. В исследование INSIGHT у пациентов ( $n=6321$ ) с высоким коронарным риском, получающих нифедипин GITS частота развития диабета оказалась достоверно меньшей по сравнению с диуретиками [2]. Выбор ретардной формы нифедипина обусловлен еще и тем, что у 55% больных с МС была диагностирована ИБС (перенесенный инфаркт миокарда и/или стенокардия напряжения).

По итогам 3-месячного исследования у 18 (90%) пациентов с МС были достигнуты целевые уровни АД. Анализ полученных результатов свидетельствует, что у 11 больных этот эффект был получен на фоне монотерапии спираприлом 6 мг/сут, тогда как на промежуточном этапе 9 больным с МС был назначен нифедипин-ретард 40 мг/сут.

Несмотря на то, что пациенты получили устные рекомендации по изменению образа жизни (соблюдение диеты и регулярные физические нагрузки) на фоне антигипертензивной терапии антропометрические показатели не изменились. Исходно средний вес пациентов был  $89,2 \pm 5,7$  кг, после лечения этот показатель составил  $89,8 \pm 5,6$  кг. Аналогичные данные получены по ИМТ (до исследования –  $32,5 \pm 0,9$  кг/м<sup>2</sup>, после –  $32,8 \pm 0,9$  кг/м<sup>2</sup>) и окружности талии (до исследования –  $104 \pm 2$  см, после –  $104 \pm 3$  см).

На момент включения в исследование у всех пациентов была выявлена ИР ( $>2,27$ , НОМА IR), тог-

да как у 60% пациентов были обнаружены нарушения углеводного обмена: сочетание нарушения толерантности к глюкозе и высокой гликемии натощак (30%); высокая гликемия натощак (20%) и нарушение толерантности к глюкозе (10%).

На фоне антигипертензивной терапии уровни глюкозы натощак (до лечения –  $6,0 \pm 0,3$  ммоль/л, после –  $5,8 \pm 0,3$  ммоль/л) и через 2 часа на фоне ТТГ (до лечения –  $7,0 \pm 0,6$  ммоль/л, после –  $6,7 \pm 0,5$  ммоль/л) практически не изменились. При этом отмечалось достоверное снижение концентрации иммунореактивного инсулина в крови натощак на 34% и маркера инсулинорезистентности (НОМА IR) – на 35%.

Исходно у лиц с МС нарушения липидного обмена имели следующую характеристику: мягкая гиперхолестеринемия (5-6,5 ммоль/л) – у 14 больных; умеренная гиперхолестеринемия (6,5-8 ммоль/л) – у 6 больных; мягкая гипертриглицеридемия (1,7-2,3 ммоль/л) – 7 больных; умеренная гипертриглицеридемия (2,3-4,5 ммоль/л) – у 13 и низкий уровень ХС ЛВП – у 6 больных. Таким образом, у большинства больных выявлена гиперлипидемия II в типа.

Динамика показателей липидного спектра представлена в рис 3. На фоне трехмесячной комбинированной антигипертензивной терапии уровни общего ХС и ХС ЛНП не подверглись достоверным изменениям, тогда как концентрация триглицеридов в крови достоверно снизилась на 28%, что сочеталось с увеличением уровня ХС ЛВП на 6%. Коэффициент атерогенности ( $КА = \frac{\text{общий ХС} - \text{ХС ЛВП}}{\text{ХС ЛВП}}$ ) исходно составил  $4,6 \pm 0,4$ , на фоне лечения практически не изменился –  $4,5 \pm 0,4$ . Полагают, что усиленный синтез эндогенных триглицеридов и апо В (основной структурный и функциональный белок ЛНП) при инсулинорезистентности индуцирован повышенной концентрацией в плазме крови свободных жирных кислот и глюкозы [18, 19]. Очевидно, что снижение маркеров инсулинорезистентности и некоторое улучшение липидного профиля, в первую очередь, связано с действием спираприла. Показано, что ингибиторы АПФ повышают чувстви-

тельность к инсулину за счет снижения уровня ангиотензина II и увеличения содержания кининов, вследствие чего возможно некоторое улучшение липидного профиля у больных с метаболическим синдромом [11].

Одним из важных аспектов применения комбинированной антигипертензивной терапии является ее переносимость. Все пациенты во время исследования были обеспечены дневником для регистрации возможных побочных действий лекарственной терапии. Исследование завершили все 20 больных с МС. В целом, приверженность пациентов лечению была высокой. Пациенты с МС оценили переносимость антигипертензивной терапии как хорошую (85%) и удовлетворительную (15%). В целом у 5 (20%) больных были зарегистрированы различные побочные действия: сердцебиение – у 2 (10%), сухой кашель – у 2 (10%), периферические отеки – у 2 (10%), ощущение жара – у 2 (10%) и головокружение – у 1 (5%). Однако все эти жалобы носили транзиторный характер и не служили причиной отмены назначенного лечения.

#### Выводы

Подводя итоги проведенного исследования, можно сделать следующие выводы. Монотерапия спираприлом приводит к достижению целевого уровня АД у 55% больных с МС и мягкой АГ. Добавление ретардной формы нифедипина к спираприлу увеличивает этот показатель до 90%. Комбинация спираприла и ретардной формы нифедипина наряду с хорошим антигипертензивным эффектом обладает некоторым позитивным метаболическим действием, а именно, снижением инсулинорезистентности, триглицеридов и увеличением ХС ЛВП. Переносимость комбинированной антигипертензивной терапии оказалась хорошей.

Таким образом, комбинация ингибитора АПФ – спираприла и антагониста кальция дигидропиридинового ряда – ретардной формы нифедипина может рассматриваться в качестве одной из эффективных и безопасных комбинаций антигипертензивной терапии у больных с метаболическим синдромом.

Литература

1. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee// J. Hypertens 2003; 21(6): 1011-1053.
2. Valensi P. All in one. Monde Moderne (France) 2004: P. 71-110, 184-209.
3. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. Руководство по артериальной гипертензии. Из-во «Медиа Медика» Москва. 2005: С. 644-655.
4. Rodrigues-Roca G.C., Listerrri-Caro J.L., Alonco-Moreno F.J. Prevalence of metabolic syndrome in the Spanish primary care population with high cardiovascular risk. Evento study// J. Hypertens. 2003; 21(Suppl.4): S173
5. Efstratopoulos A., Voyaki S., Baltas A. Prevalence of metabolic syndrome among Greek hypertensives// J. Hypertens. 2003; 21(Suppl.4): 92
6. Мамедов М.Н., Горбунов В.М., Киселева Н.В. и др. Особенности структурно-функциональных изменений миокарда и гемодинамических нарушений у больных с метаболическим синдромом: вклад артериальной гипертензии в формирование суммарного коронарного риска// Кардиология -2005. т. 45 (11), С.34-40.
7. A Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III)// JAMA. 2001; 285: 2486-97.
8. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling// Diabetes Care 2004; 27(6): 1487-95.
9. International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension// J. Hypertension 1999; 17: 151-183.
10. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр)// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Москва, 2004 (приложение) стр. 5-16.
11. Dzau V. Mechanism of protective affects of ACE inhibition on coronary artery disease// Eur Heart J. 1998; 19: J2-J6.
12. Vreugdenhil G., van Montfrans G.A., Jacobs M.C. et al. // Blood Press 1994; 2 (3): 23-30.
13. Otterstad J.E. et al. // Blood Pressure.1994; 322: 1561 – 1566.
14. Zannad F.et al.// American J. Hypertension. 1996; v. 9 (7): 633-643.
15. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. // Исследование ПРОЛОГ: снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертензией под влиянием антигипертензивной терапии// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005; 4(4) 11.
16. Malacco E., Ruilope L., Kandra A. et al. Consistent efficacy of fixed valsarten+hctz combination therapy vs amlodipine in hypertensiva patients at additional cardiovascular risk with and without metabolic syndrome//J. Hypertension. 2006; Vol 24 (4): S16.
17. Nayler W. Amlodipine, An Overview// Clinical Drug Investigation, 1997; Vol 13. Suppl.1: 1-11.
18. Castelli W. Lipid ,risk factors and ischaemic heart disease// Atherosclerosis 124 Suppl.1996: S1-S9.
19. Piatti P., Monti L., Pontiroli A. Forearm insulin and non insulin mediated glucose uptake and muscle metabolism in man: role of free fatty acids and bood glucose levels// Metab. Clin. Exp. 1991; 40: 926-33

Abstract

*The aim of the study was to achieve target blood pressure (BP) level in metabolic syndrome (MS) patients receiving two antihypertensive medications, in order to compare systemic metabolic effects of the latter.*

*This open study included 20 patients (12 females, 8 males), mean age 54±3 years, diagnosed with MS by NCEP ATP III (2001) criteria. After a wash-out period, all participants were administered spirapril (6 mg/d). Four weeks later, if target BP was not achieved, nifedipine retard was added (40 mg/d). After 3 months of the therapy, in 18 patients (90%) target BP level was achieved: in 11, with spirapril monotherapy (6 mg/d); in other 9 patients, with spirapril and nifedipine retard (40 mg/d). In total, systolic BP decreased by 11%, diastolic BP – by 14% from the baseline levels. Combined antihypertensive therapy was associated with decrease in triglycerides level by 28%, increase in high-density lipoprotein cholesterol (CH) level by 6%. Total CH, low-density lipoprotein CH levels and atherogenicity index remained the same. Fasting and two-hour post-load glucose levels (oral glucose tolerance test) did not change, and fasting immuno-reactive insulin concentration significantly decreased by 34%. As a result, insulin resistance marker level decreased by 35%. The treatment was well-tolerated, transitory adverse effects did not result in therapy withdrawal.*

*Therefore, combination of ACE inhibitor, spirapril, and dihydropyridine calcium antagonist, nifedipine retard, can be regarded as one of effective and safe antihypertensive combinations in MS patients.*

**Keywords:** Metabolic syndrome, spirapril, nifedipine retard.

Поступила 14/04-2006

## ПЕРСПЕКТИВЫ ОПТИМИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

Ткачева О.Н., Барабашкина А.В., Разгуляева Н.Ф., Васильева А.В.

На сегодняшний день общепризнано, что эффективность антигипертензивной терапии определяется не только способностью обеспечить адекватный контроль АД, но и позитивными сосудистыми метаболическими эффектами, позволяющими влиять на патогенетические звенья артериальной гипертензии (АГ) и обеспечивать органопroteкцию [1, 2]. Представляется, что большие перспективы для успешного использования при фармакотерапии АГ в период беременности имеет высокоселективный  $\beta_1$ -адреноблокатор Небилет (небиволол), в полной мере соответствующий указанным требованиям и прекрасно зарекомендовавший себя в кардиологической практике [1, 3]. Важными преимуществами этого препарата, особенно если говорить об АГ в период гестации, являются его способность эффективно корректировать дисфункцию эндотелия (ДЭ) и оказывать позитивное влияние на системную и внутриорганную гемодинамику [4-9]. Применение препарата при беременности разрешено Фармацевтическим комитетом РФ.

Целью нашего исследования явилось наблюдение за эффективностью небиволола при лечении АГ беременных по данным мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы и почек.

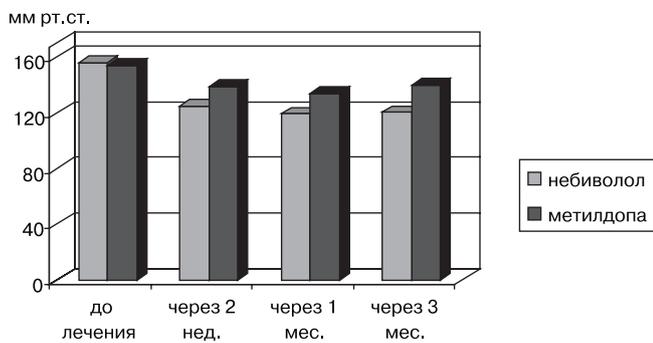
### Материал и методы

В открытое нерандомизированное контролируемое исследование было включено 80 женщин 18-42 лет (Me – 30 лет, интерквартильный размах от 26 до 34 лет) с наличием АГ в период беременности. Группу лечения Небилетом (небиволол) производства компании «Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ») составили 42 беременные 18-40 лет (Me – 30 лет, 25-75%: 27 лет – 33 года); группу лечения препаратом Допегит (метилдопа) производства компании «Эгис» – 24 пациентки 20-42 лет (Me – 30 лет, 25-75%: 26 лет – 33 года); группу сравнения – 14 женщин 22-39 лет, Me – 29 лет (25-75%: 26-34 года), не получавших по различным причинам систематизированной антигипертензивной терапии. Изучение в динамике состояния сердечно-сосудистой системы и почек в течение года после родов у женщин, имевших в период беременности АГ, проведено у 54 пациенток 18-39 лет (Me – 28 лет, 25-75%: 24-32 года). Комплексное обследование осуществлялось через 3, 6, 12 месяцев после родов. Группа наблюдавшихся после родов была неоднородна: подгруппу А составили женщины, получавшие в период гестации антигипертензивную терапию Небилетом, подгруппу Б – пациентки, не принимавшие в период гестации Небилет. В контрольную груп-

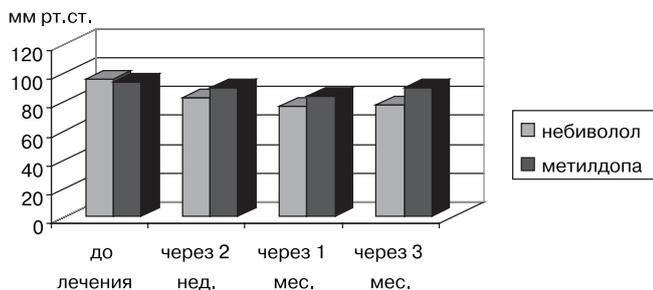
пу вошли 22 практически здоровые небеременные женщины 20-40 лет, Me – 31 год, 25-75%: 26 лет – 34 года.

Набор обследуемых производился в родильном доме и женской консультации Владимирской областной клинической больницы. В ходе исследования использовались классификация и критерии диагностики АГ в период беременности, предложенные американскими экспертами Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, 2000 [10]. В соответствии с указанной классификацией выделяли следующие клинические формы АГ беременных: хроническую гипертензию (ХАГ), гестационную гипертензию (ГАГ), преэклампсию (ПЭ) и преэклампсию, наложившуюся на хроническую гипертензию (ХАГ+ПЭ); АГ диагностировали при уровне АД  $\leq 140/90$  мм рт. ст. Критериями включения в исследование являлись наличие ГАГ или ХАГ, а также II-III триместр гестации. Критерии невключения в исследование: симптоматическая АГ, заболевания почек, протеинурия, пороки сердца, сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани, заболевания крови, ожирение III-IV, психические заболевания. Критериями исключения из исследования являлось выявление побочных неблагоприятных эффектов препаратов Небилет и Допегит и несоблюдение режима приема препарата. Небилет, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата, назначался в дозе 2,5-7,5 мг/сутки, однократно, в режиме монотерапии. Препарат Допегит применялся в суточной дозе 500-1000 мг также в режиме монотерапии.

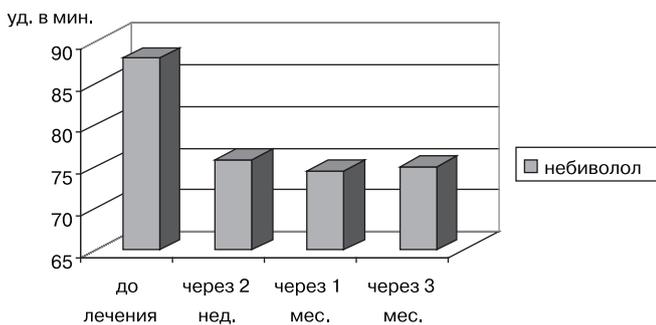
Всем пациенткам основной и контрольной групп проводилось клиническое обследование (анализ жалоб, сбор анамнеза, физикальный осмотр), а также стандартное для лечебно-профилактического учреждения первого уровня лабораторно-диагностическое исследование: контроль АД, клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, анализ мочи по Зимницкому, проба Реберга, электрокардиограмма, ультразвуковое исследование плода с оценкой маточно-плацентарного кровотока, кардиотокография. Кроме того, дополнительно в динамике производилась комплексная оценка состояния сердечно-сосудистой системы и почек. Мониторировались эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии, суточная экскреция альбумина с мочой, внутривисочная гемодинамика (ВПГ), параметры состояния центральной, периферической гемодинамики и миокарда. Оценка изучаемых параметров осуществлялась до



**Рис. 1.** Динамика САД у беременных с АГ на фоне лечения небивололом.



**Рис. 2.** Динамика ДАД у беременных с АГ на фоне терапии небивололом.



**Рис. 3.** Динамика ЧСС у беременных с АГ на фоне терапии небивололом.

включения в исследование, а также на фоне фармакотерапии: через 2 недели, 1 месяц и 3 месяца от начала лечения.

Для оценки ЭЗВД проводили пробу с реактивной гиперемией плечевой артерии. Плечевая артерия визуализировалась при сканировании в продольном сечении на несколько сантиметров выше локтевого сгиба, изменения диаметра сосуда и максимальной линейной скорости кровотока регистрировались с помощью электронного линейного датчика 7 МГц с фазированной решеткой, изображение синхронизировалось с ЭКГ, записывалось на видеокассету. Компрессию при проведении пробы с реактивной гиперемией сохраняли 4 минуты, диаметр плечевой артерии измеряли по видеозаписи в исходном состоянии и через 60 секунд после реактивной гиперемии.

Оценивались следующие количественные параметры: систолическая скорость кровотока в состоянии покоя ( $v_1$ ), систолическая скорость кровотока, измеренная сразу после декомпрессии ( $v_2$ ), диаметр плечевой артерии в состоянии покоя, до проведения пробы ( $d_1$ ), диаметр через 60 с после декомпрессии ( $d_2$ ), прирост диаметра плечевой артерии – ЭЗВД. Методика оценки состояния ВПГ предложена нами ранее для диагностики доклинической стадии диабетической нефропатии [11]. В настоящем исследовании мы анализировали качественные и количественные параметры спектров доплеровского сдвига частот (СДСЧ), зарегистрированных в межлолевых артериях почек. Количественный анализ СДСЧ включал измерение линейных скоростей кровотока: максимальной систолической ( $V_{max}$ ), конечной диастолической ( $V_{min}$ ), усредненной по времени максимальной скорости кровотока (ТАМх). Кроме того, рассчитывались индекс резистивности (индекс периферического сосудистого сопротивления)  $RI = (V_{max} - V_{min}) / V_{max}$  и пульсационный индекс  $PI = (V_{max} - V_{min}) / ТАМх$ . Во всех случаях исследовались обе почки, кровоток изучался, как минимум, в трех артериальных зонах. С целью исследования центральной, периферической гемодинамики и миокарда проводили эхокардиографическое исследование по стандартной методике. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux R., Reichek N., 1977:  $ММЛЖ = 1,04 \cdot [(КДР + ТМЖПд + ТЗСЛЖд)^3 - КДР^3] - 13,6$  г, вычисляли индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ), систолический индекс (СИ), ударный индекс (УИ). Увеличение ИММ диагностировали при значениях свыше  $80 \text{ г/м}^2$  [9], гипертрофию миокарда – при значениях свыше  $110 \text{ г/м}^2$  [2]. Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) рассчитывали по формуле:  $ОПСС = \text{среднее АД} / MO \cdot 80 \text{ дин} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{см}^{-5}$ , где среднее АД =  $ДАД + (САД - ДАД) / 3$  мм рт. ст. Все ультразвуковые исследования проводились с помощью дуплексного сканирования в режиме цветового доплеровского картирования на аппаратах «Acuson 128xp/10с» и «Aloka SSD-4000». Определение суточной экскреции альбумина с мочой выполнялось на биохимическом анализаторе «Spectrum Abbott» (США) колориметрическим методом с помощью набора «Pyrogallol Red Total protein test kit» фирмы «Bio-Rad» (Германия). Статистическую обработку полученных результатов проводили в системе статистического анализа STATISTICA (пакет прикладных программ STATISTICA фирмы StatSoft Inc., США, версия 6.0). Описательная статистика включала следующие показатели: медиана (Me), интерквартильный размах (25-75%); для сравнения групп рассчитывали уровень статистической значимости (p), различия групп при  $p < 0,05$  считали статистически значимыми, при  $p < 0,001$  – статисти-

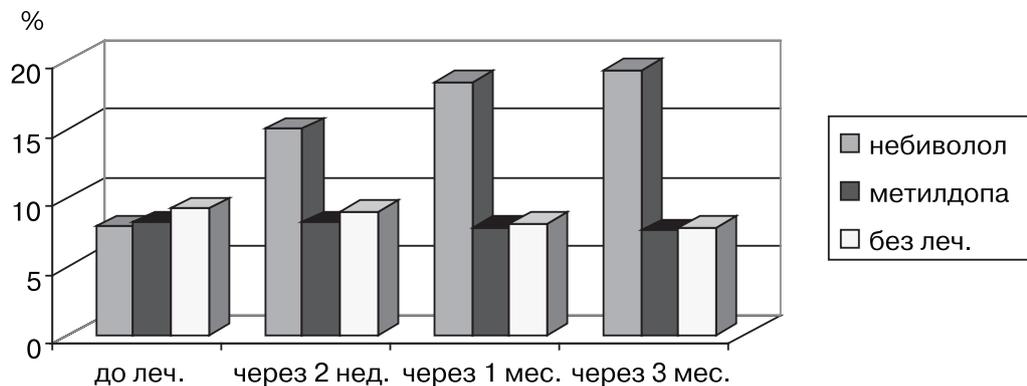


Рис. 4. Динамика ЭЗВД у беременных с АГ на фоне лечения небивололом.

чески высокозначимыми. Сравнение независимых групп по количественному признаку выполнялось с использованием U критерия Манна-Уитни, по качественному – с использованием метода проверки нулевой статистической гипотезы, метода анализа таблиц 2x2 и точного критерия Фишера. Сравнение зависимых групп выполнялось с использованием критерия Вилкоксона для количественных признаков и критерия Мак-Немара для качественных признаков.

#### Результаты и обсуждение

В группе лечения Небилетом приверженность к лечению была высокой, успешно закончили исследование 40 пациенток, две женщины из исследования выбыли. На фоне лечения Небилетом, по данным кардиотокографии и ультразвукового исследования плода, не выявлялось снижения ЧСС плода, а также нарушений фето-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока. В группе лечения Небилетом у всех 40 женщин (100,0%) к настоящему времени произошли срочные роды без осложнений, родился 41 живой ребенок (одна двойня), вес новорожденных составил: Me – 3287 г (25-75%: 2950–3550 г), оценка по шкале APGAR не ниже 7/8 баллов. Умеренно выраженная гипотрофия плода диагностирована в 4 случаях, при этом вес новорожденных был не ниже 2400 г. В группе лечения Небилетом ни у одной беременной не отмечено развития/наслоения ПЭ с возрастанием срока гестации. Дети, родившиеся от женщин, которые лечились в период беременности Небилетом, находятся под наблюдением участковых педиатров и проходят регулярное целенаправленное обследование в Областной детской консультативной поликлинике. Кроме стандартного клинико-диагностического обследования для детей первого года жизни, в комплекс наблюдения включены консультации кардиолога, невропатолога, проведение электрокардиографии, эхокардиографии и нейросонографии. К настоящему времени состояние здоровья, рост и развитие наблюдаемых детей не имеют значимых отклоне-

ний от нормы. За состоянием здоровья 15 детей, первыми родившихся в группе лечения Небилетом, указанное наблюдение проведено уже в течение 18 месяцев.

В группе лечения Допегитом беременность закончилась срочными родами у 17 из 24 женщин (70,8%). Преждевременные роды наступили у 6 женщин, у одной беременной произошел поздний выкидыш. Всего родилось 20 живых детей (одна двойня), два плода погибли антенатально, трое новорожденных умерли в раннем неонатальном периоде. Масса тела детей при рождении, включая мертворожденных, составила: Me – 2712 г (25-75%: 2480–3055 г), с признаками внутриутробной задержки развития плода родились 9 детей. В III триместре у 8 беременных развилась (наслоилась) ПЭ. В группе сравнения беременность закончилась срочными родами у 11 из 14 наблюдавшихся (78,6%). У трех пациенток роды были преждевременными. Живых детей родилось 12, два ребенка из двойни погибли в раннем неонатальном периоде, антенатальная гибель плода произошла у одной беременной. Вес новорожденных, включая мертворожденного, составил в целом по группе: Me – 2753 г (25-75%: 2510–3112 г). Признаки гипотрофии плода отмечены в 6 случаях, развитие/наслоение ПЭ – у 5 женщин.

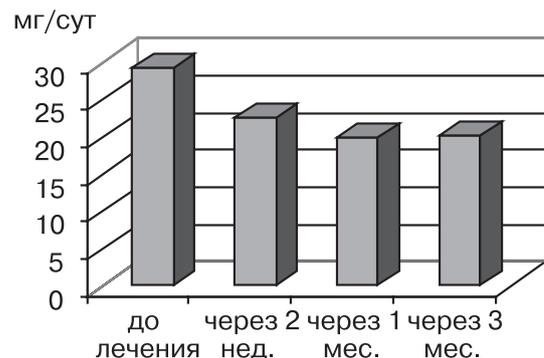


Рис. 5. Динамика суточной экскреции альбумина с мочой у беременных с АГ на фоне терапии небивололом.

Таблица 1

Динамика состояния внутрисосудистого кровотока у беременных с АГ на фоне терапии небивололом

Параметр	До лечения	Через 2 нед.	Через 1 мес.	Через 3 мес.
PI	1,21; 1,08-1,37	1,05; 0,98-1,10	1,00; 0,95-1,08	0,98; 0,90-1,08
RI	0,67; 0,62-0,72	0,63; 0,60-0,65	0,60; 0,58-0,62	0,61; 0,57-0,63

Примечание: PI - пульсационный индекс, RI – индекс резистивности.

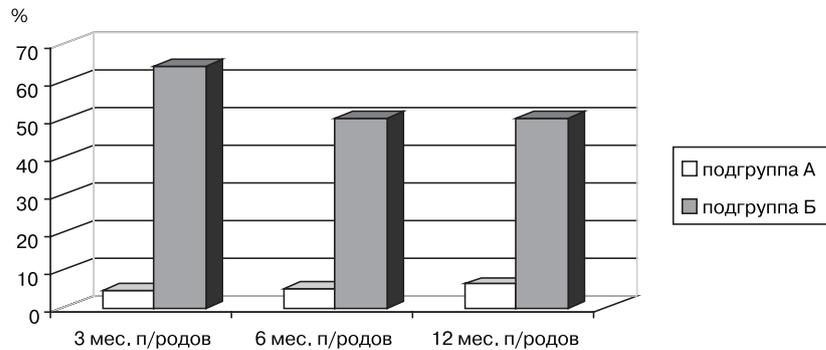


Рис. 6. Частота выявления МАУ после родов.

Динамика САД и ДАД на фоне терапии Небилетом в сравнении с изменением этих параметров в группе лечения препаратом метилдопа представлена на рис. 1 и 2. Антигипертензивный эффект Небилета оказался более выраженным, чем у метилдопы, в ходе лечения Небилетом статистически высокозначимое снижение САД и ДАД происходило уже через 2 недели от начала фармакотерапии ( $p < 0,001$ ). В нашем исследовании зарегистрировано, кроме того, ожидаемое умеренно выраженное отрицательное хронотропное влияние Небилета, ( $p < 0,001$ , рис. 3). Достаточное устойчивое антигипертензивное действие, мягкий хронотропный эффект и хорошая переносимость Небилета отмечены всеми исследователями, изучавшими влияние препарата при лечении эссенциальной АГ [1, 5-9]. Ссылок на наблюдение за эффектами Небилета при лечении АГ в период беременности в доступной литературе мы не встретили, однако на возможность применения препарата в качестве антигипертензивного средства при АГ беременных указывается ведущими акушерами-гинекологами [12].

Позитивное воздействие Небилета на функцию эндотелия оказалось ярко выраженным. На рис.4 представлено сопоставление динамики ЭЗВД у беременных в группе лечения Небилетом и в двух других

группах. На фоне лечения Небилетом ЭЗВД значительно возрастала (в 1,9 раза) уже через две недели от начала терапии ( $p < 0,001$ ). Спустя месяц от начала приема Небилета эндотелиальная функция (ЭФ) восстанавливалась – значения ЭЗВД повысились в 2,3 раза и стали сопоставимы, по нашим данным, со значениями этого показателя у женщин с физиологически протекающей беременностью (Ме – 20,3%; 25-75%: 18,0-22,6%). В группе лечения Допегитом и группе сравнения, напротив, с увеличением срока гестации наблюдалась тенденция к нарастанию дисфункции эндотелия (ДЭ), через 3 месяца от начала наблюдения ЭЗВД статистически значимо снижалась по сравнению с исходным уровнем ( $p = 0,042$  и  $p = 0,025$  соответственно). Эффективность Небилета в коррекции ДЭ доказана у больных с эссенциальной АГ, ИБС и АГ, СД и АГ [1, 3-5, 13-15]. В нашем наблюдении, однако, ЭЗВД на фоне лечения Небилетом возрастала гораздо значительно, нежели в сообщениях указанных исследователей. Данный факт можно объяснить тем, что наблюдаемыми в данном случае были молодые женщины, у которых эндотелий сохранен и способен к восстановлению своей функции в полной мере. По нашему мнению, возможность коррекции ДЭ, ключевого звена гипертензивных нарушений и их осложнений в период беременности,

Таблица 2

Динамика состояния центральной, периферической гемодинамики и миокарда на фоне терапии небивололом

Параметр	До лечения	Через 2 нед.	Через 1 мес.	Через 3 мес.
ОПСС, дин·с·см <sup>-5</sup>	1219; 1092-1406	1132; 995-1284	1052; 912-1198	1020; 896-1190
ИММ, г/м <sup>2</sup>	82,8; 74,0-92,0	80,5; 72,0-87,0	77,0; 70,2-84,0	77,1; 68,1-84,5
СИ, л/мин·м <sup>2</sup>	3,60; 3,14-4,05	3,50; 3,08-4,20	3,50; 3,09-4,07	3,69; 3,19-4,40
УИ, мл/м <sup>2</sup>	40,3; 33,5-49,0	45,3; 37,5-52,0	49,0; 41,0-53,4	48,0; 40,0-53,0
ФВ, %	69; 65-72	71; 66-76	71; 66-77	71; 67-75

Таблица 3

## Динамика ЭЗВД в течение первого года после родов

Показатель	Подгруппа А	Подгруппа Б	р
ЭЗВД через 3 мес. п/родов, %	18,2; 14,3-21,0	7,9; 6,7-11,1	<0,001
ЭЗВД через 6 мес. п/родов, %	16,0; 14,7-17,1	8,2; 6,8-11,6	<0,001
ЭЗВД через 12 мес. п/родов, %	14,6; 10,0-17,9	8,1; 6,5-12,0	0,01

**Примечание:** уровень р определялся с помощью U критерия Манна-Уитни.

Таблица 4

## Динамика уровня суточной экскреции альбумина с мочой в течение первого года после родов

Суточная экскреция альбумина с мочой	Подгруппа А	Подгруппа Б	р
через 3 мес. п/родов, мг/сут.	22,1; 16,6-28,0	35,2; 28,0-45,4	<0,001
через 6 мес. п/родов, мг/сут.	21,1; 17,5-25,0	34,2; 27,8-45,0	<0,001
через 12 мес. п/родов, мг/сут.	20,0; 14,9-26,9	35,0; 26,4-46,2	0,005

**Примечание:** уровень р определялся с помощью U критерия Манна-Уитни.

является значимым вкладом в патогенетическое лечение АГ беременных. Установлено, что увеличение ЭЗВД на фоне терапии Небилетом сопровождается статистически значимым повышением активности eNOS в культуре клеток и возрастанием уровня стабильных метаболитов NO в сыворотке крови [1]. Представляется существенным, если говорить о состоянии беременности, что вазодилатирующий эффект Небилета носит характер генерализованного, проявляясь в различных регионах сосудистого и микроциркуляторного русла [4]. Кроме того, немаловажно, что, восстанавливая равновесие в системе оксида азота, Небилет, по мнению ряда исследователей, оказывает выраженное протективное действие и может благоприятно влиять на ближайший и отдаленный прогноз [1, 13, 14].

Важным эффектом Небилета, непосредственно связанным с позитивным влиянием на ЭФ, представляется установленное нами нефропротективное действие препарата. Динамика уровня суточной экскреции альбумина с мочой в ходе лечения Небилетом демонстрируется на рис. 5, в ходе лечения Небилетом альбуминурия статистически значимо снизилась уже через две недели ( $p < 0,001$ ) и достигла минимальных значений через 1 месяц. Важно, что нефропротективный эффект сохранялся и через 3 месяца от начала фармакотерапии при возрастании срока беременности. В группе лечения Небилетом на фоне терапии отмечалось уменьшение числа пациенток с микроальбуминурией (МАУ): до начала лечения МАУ выявлялась у 16 женщин (40,0%), через 1 месяц уровень экскреции альбумина с мочой нормализовался у всех беременных. Среди 40 беременных, получавших Небилет, ни в одном случае с увеличением срока гестации не развилась протеинурия. В группе лечения Допегитом и группе сравнения, напротив, отмечена отрицательная динамика функционального состояния почек: до начала фармакотерапии МАУ

была зарегистрирована в этих группах соответственно в 37,5% и в 28,6% случаев, через месяц от начала наблюдения МАУ выявлялась уже у 75% и 66,7% беременных. В группе женщин, лечившихся Допегитом, в III триместре у 8 из 24 беременных развилась протеинурия; в группе пациенток, не лечившихся систематически, протеинурия в III триместре выявлялась у 5 из 14 беременных. Ссылок на изучение уровня экскреции альбумина с мочой при АГ беременных, в том числе на фоне лечения, мы не встретили. Однако в рандомизированном двойном-слепом контролируемом исследовании показано, что у пациентов с АГ и СД II типа в ходе терапии Небилетом статистически значимо снижается уровень экскреции альбумина с мочой [16]. Нормализацию уровня альбуминурии на фоне лечения Небилетом у пациентов с эссенциальной АГ наблюдали Н.И. Громнацкий, Д.А. Васильева [6], М.В. Леонова и соавт. [15]. Авторы связывают полученные результаты с улучшением ЭФ почечных сосудов, что сопровождается снижением их резистентности, уменьшением внутриклубочкового давления и степени ультрафильтрации.

В ходе терапии Небилетом отмечена четкая тенденция к снижению и нормализации периферического сосудистого сопротивления в системе почечных артерий. В табл. 1 представлена динамика состояния ВПГ у беременных с АГ на фоне лечения Небилетом. Через месяц от начала лечения состояние ВПГ окончательно нормализовалось: значения RI и RI при нормально протекающей беременности, по нашим данным: Me – 0,99 (25-75%: 0,96-1,02) и Me – 0,59 (25-75%: 0,57-0,61) соответственно. До начала наблюдения признаки повышения периферического сосудистого сопротивления в системе почечных артерий выявлялись у 50% беременных, через 2 недели – только у 7,5%, через 1 месяц – ни в одном случае. Исследования, в которых состояние ВПГ оценивается на фоне лечения АГ, немногочисленны, при АГ беремен-

Таблица 5

**Распределение количественных параметров, оценивавшихся при изучении кровотока в междольевых артериях почек после родов**

Показатель	Подгруппа А	Подгруппа Б	Контрольная группа
Vmax, см/с	31; 28-34	32; 28-36	33; 32-35
Vmin, см/с	12; 11-13	11; 9-14	13; 12-14
TAMx, см/с	19; 17-22	18; 16-21	21; 19-22
PI	0,98; 0,93-1,03	1,16; 1,04-1,34	1,00; 0,97-1,04
RI	0,61; 0,59-0,63	0,66; 0,62-0,71	0,60; 0,58-0,62

ных – единичны. В доступной литературе нам встретилась только одна работа, в которой автор использовала ультразвуковое исследование внутрпочечных артерий и отметила признаки существенного улучшения ВПГ на фоне терапии трансдермальным нитроглицерином [17]. Выявление в нашем наблюдении на фоне терапии Небилетом факта нормализации значений индексов, характеризующих состояние ВПГ, мы расценили как важный позитивный эффект препарата, так как это свидетельствует о восстановлении функционального статуса почек. Кроме того, существует точка зрения, что у пациенток с повышением периферического сосудистого сопротивления в системе почечных артерий ухудшается прогноз течения беременности и родов [17, 18]. Следовательно, нормализация ВПГ может иметь положительное прогностическое влияние.

Таблица 2 демонстрирует распределение количественных параметров, характеризующих изменение состояния системной гемодинамики и миокарда на фоне лечения Небилетом. Отмечена четкая тенденция к снижению ОПСС – уже через 2 недели от начала фармакотерапии оно статистически высокозначимо снижалось ( $p < 0,001$ ), через месяц – понизилось на 15,9%. К положительным гемодинамическим эффектам Небилета относится и выявленное на фоне терапии статистически значимое возрастание УИ: через 2 недели – на 12,4% ( $p = 0,02$ ), через 1 месяц – на 21,6% ( $p < 0,001$ ). Позитивное воздействие препарата на гемодинамику у беременных особенно важно, так как способствует нормальному функционированию системы мать-плацента-плод [10]. Отчетливой динамики СИ в нашем наблюдении не отмечено, ФВ несколько возросла, но различия не были статистически зна-

чимыми. Такие данные также могут быть расценены как позитивные, так как, по нашим данным, у беременных с АГ, не лечившихся Небилетом, с возрастанием срока гестации наблюдалась четкая отрицательная динамика – снижение значений ФВ, УИ и СИ. Несомненно важным результатом представляется выявление тенденции к снижению ИММ. Через 1 месяц от начала терапии Небилетом ИММ снизился на 7,5%, оставаясь на том же уровне и через 3 месяца лечения. Мы расценили достигнутый эффект как клинически важный, так как у женщин с АГ в период беременности, не получавших Небилет, с возрастанием срока гестации ИММ статистически значимо увеличивался. Известно, что повышение массы миокарда левого желудочка увеличивает риск развития серьезных сердечнососудистых событий в общей популяции [1, 19, 20], в 2003 году итальянские ученые впервые показали, что неадекватное повышение ИММ при гестационной АГ – независимый фактор риска неблагоприятных исходов беременностей и родов [21]. Одновременно доказано, что регресс массы миокарда на фоне антигипертензивной терапии может существенно улучшать прогноз у больных с АГ [1, 19, 20]. Результаты многоцентрового открытого исследования, в котором изучалось влияние Небилета, в том числе, на морфофункциональные показатели сердца у больных с эссенциальной АГ, свидетельствуют о статистически значимом снижении ИММ (на 11,4%) через 6 месяцев фармакотерапии [22].

При первой же оценке полученных результатов комплексного обследования в течение года после родов у женщин, имевших в период беременности АГ, стало понятно, что по состоянию функции эндотелия подгруппы А (получали в период гестации Небилет) и

Таблица 6

**Распределение значений количественных параметров, изучавшихся при оценке состояния системной гемодинамики и миокарда после родов**

Показатель	Подгруппа А	Подгруппа Б	Контрольная группа
ОПСС, дин·с·см <sup>5</sup>	1223; 1029-1379	1573; 1364-1735	1115; 1003-1212
ИММ, г/м <sup>2</sup>	70,5; 62,2-78,0	88,1; 78,2-98,9	63,0; 56,7-69,3
СИ, л/мин·м <sup>2</sup>	3,40; 2,98-3,89	3,34; 2,93-3,80	3,50; 3,10-3,80
УИ, мл/м <sup>2</sup>	42,0; 38,8-47,6	42,1; 37,6-48,3	40,3; 34,4-44,6
ФВ, %	72; 67-77	71; 67-74	71; 67-75

Б (не получали Небилет) резко различаются: в подгруппе А снижение значений ЭЗВД ( $<12,3\%$ , по численному в нашем исследовании интервалу нормы), то есть наличие признаков ДЭ, выявилось у 7 из 24 пациенток ( $29,2\%$ ), в подгруппе Б – у 24 из 30 наблюдаемых ( $80,0\%$ ),  $p<0,001$ . Таблица 3 демонстрирует параметры распределения значений ЭЗВД, полученных в подгруппах А и Б основной группы при мониторинговании функции эндотелия. Значения ЭЗВД в подгруппе А были статистически значимо выше в течение всего периода наблюдения, чем значения этого параметра в подгруппе Б, в которой стабильно регистрировались признаки выраженной ДЭ: значения ЭЗВД были в 2,1 раза ниже, чем в контрольной группе ( $p<0,001$ ). МАУ была зарегистрирована у 19 наблюдавшихся: в подгруппе А – у 2 из 23 женщин ( $8,7\%$ ), в подгруппе Б – у 17 из 29 пациенток ( $58,6\%$ ),  $p<0,001$ . Динамику уровня альбуминурии представляет табл. 4. Уровень суточной экскреции альбумина с мочой в подгруппе А в целом в течение всего периода наблюдения находился в пределах нормы, в подгруппе Б был статистически значимо выше, чем в подгруппе А. В подгруппе Б МАУ отмечалась у 17 пациенток из 29 ( $58,6\%$ ). Рисунок 6 демонстрирует частоту выявления МАУ на протяжении всего периода наблюдения. Статистический анализ выявил значимое различие между частотой выявления МАУ в подгруппах А и Б (точный критерий Фишера,  $p<0,001$ ). Результаты оценки ВПГ (табл. 5) свидетельствовали, что у пациенток, получавших в период гестации Небилет (подгруппа А), параметры ВПГ находились в пределах нормы и статистически значимо не отличались от таковых в контрольной группе ( $p>0,05$ ). В подгруппе Б выявлено статистически значимое повышение, по сравнению с контрольной группой и подгруппой А, значений PI и RI ( $p=0,002$  и  $p=0,004$  соответственно), что указывает на наличие признаков нарушения ВПГ. Статистически высокозначимо различались подгруппы А и Б по значениям ОПСС и ИММ (табл. 6),  $p<0,001$ . Следует отметить, что в подгруппе Б значения ОПСС и ИММ (Me) оказались также статистически высокозначимо увеличены (на  $41,1\%$  и  $39,8\%$  соответственно) по сравнению со значениями этого параметра в контрольной группе ( $p<0,001$ ).

Вместе с тем, по таким показателям, как СИ, УИ и ФВ, значимых различий между сопоставлявшимися группами не отмечено ( $p>0,05$ ). В доступной литературе мы не встретили указаний на исследования, в которых бы оценивалось влияние антигипертензивной терапии в период гестации на состояние сердечно-сосудистой системы и почек у женщин после родов. По нашему мнению, патогенетическое лечение АГ беременных лекарственными средствами, восстанавливающими функцию эндотелия и, соответственно, оказывающими органопротективный эффект, не только способствует более благоприятному течению беременности и родов у пациенток с АГ, но и позитивно влияет на ближайший прогноз.

Таким образом, наблюдение за эффектами Небилета при лечении АГ в период беременности продемонстрировало, что препарат эффективен как антигипертензивное средство, восстанавливает функцию эндотелия, оказывает нефро- и кардиопротективное действие, а также благоприятно влияет на центральную, периферическую и внутривисцеральную гемодинамику. В ходе исследования не отмечено негативного влияния препарата на плод, а также на состояние здоровья, рост и развитие детей. Применение Небилета в нашем наблюдении предотвращало развитие (наслоение) преэклампсии и осложнений, свойственных АГ беременных – внутриутробной задержки развития и гибели плода, а также преждевременных родов. В течение первого года после родов у женщин, получавших в период беременности Небилет, показатели артериального давления, функции эндотелия и почек, состояние внутривисцеральной гемодинамики и миокарда оказались значительно меньше отклонены от нормы, чем у пациенток, лечившихся препаратом метилдопа или у женщин, не получавших систематического лечения какими-либо антигипертензивными средствами. В связи с изложенным представляется, что небиволол имеет большие перспективы для успешного использования при фармакотерапии в период гестации, его применение позволит расширить небольшой в настоящее время спектр лекарственных средств для патогенетически обоснованного эффективного лечения АГ в период беременности.

Литература

1. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии. – М.: Универсум Паблишинг, 2005. – 104 с.
2. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertension*. – 2003. – V.21. - №6. – P.1011-1053.
3. Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции // *Фарматека*. – 2004. - №6. – С.62-72.
4. Dawes M., Brett S.E., Chowienczyk P.J. et al. The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension // *British J. Clin. Pharmacol.* – 1999. – V.48. – P.460-463.
5. Zemos N., Lim P.O., MacDonald T.M. Nebivolol Reverses Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. A Randomized, Double Blind, Crossover Study // *Circulation*. – 2001. – V. 104. – P. 511.
6. Громнацкий Н.И., Васильева Д.А. Влияние небиволола на динамику микроальбуминурии, почечный кровоток и сточный профиль АД у больных артериальной гипертензией // *Кардиология*. – 2002. - №9. – С.53-56.
7. Van Nueten L., Taylor F.R., Robertson J.I.S. Nebivolol vs atenolol and placebo in essential hypertension: a double-blind randomized trial // *J. Hum. Hypertens*. – 1998. – V.12. – P.135-140.
8. Eichstadt H., Kaiser W., Mickel M. et al. Haemodynamic measurements in patients under the beta-1 receptor blocker nebivolol // *Perfusion*. – 1997. – V.12. – P.449-454.
9. Пшеницин А.И., Чигинева В.В., Золозова Е.А. и соавт. Клинико-гемодинамическая и противоишемическая эффективность небиволола у больных с мягкой и умеренной формами артериальной гипертензии // *Кардиология*. - 2001. - №3. - С. 36-40.
10. Gifford R.W., August P.A., Cunningham G. et al. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2000. – V.183. – №1. – P.1-22.
11. Барабашкина А.В. Комплексная оценка состояния артериального русла у больных сахарным диабетом с помощью ультразвуковых методов исследования: Дис... к. м. н. // М., Институт хирургии им. А.В. Вишневского РАМН. - 1997. – 180 с.
12. Лекарственные средства, применяемые в акушерстве и гинекологии. Под ред. Кулакова В.И., Серова В.Н., Барашнева Ю.И. – М., Изд. Дом «ГЭОТАР-МЕД», 2004, с. 66.
13. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Косых С.А. Новые стратегии ангиопротективной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией // *Росс. кард. журн.* – 2005. - №1. – С.47-54.
14. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А., Вартанова О.А. Базальная и стимулированная активность гуанилатциклазы у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией: влияние долгосрочной терапии  $\beta$ -адреноблокатором небивололом // *Кардиология*. – 2000. - №8. – С.8-12.
15. Леонова М.В., Еремина Ю.Н., Намсараев Ж.Н. и др. Дисфункция эндотелия и небиволол // *Трудный пациент*. – 2006. - №3. – С.14-18.
16. Fogari R., Zoppi A. Lazzari P. et al. Comparative effects of nebivolol and atenolol on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive subjects with type II diabetes // *J. Hum. Hypertens*. – 1997. – V.11. – P.753-757.
17. Зозуля О.В. Течение гипертонической болезни у беременных. Механизмы развития, ранняя диагностика и профилактика осложнений: Дис... д. м. н. // М., ММА им. И.М. Сеченова. - 1997. – 345 с.
18. Thaler I., Weiner Z., Itskovitz J. Renal artery flow velocity waveforms in normal and hypertensive pregnant woman // *Am. J. Hypertens*. - 1992. – V.6(1). – P.402-405.
19. Dahl f B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the LIFE study: a randomized trial against atenolol // *Lancet*. – 2002. – V.359. – P.995-1003.
20. Конради А.О., Яковлева О.И., Емельянов И.В. и др. Ремоделирование сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни. Эпидемиология, факторы риска, патогенез, прогностическое значение и подходы к терапии. В кн.: Клиническая и экспериментальная кардиология/ Под ред. Шляхто Е.В. Санкт-Петербург, 2005. - С.26-45.
21. Novelli G.P., Valensise H., Vasapollo B. et al. Left Ventricular Concentric Geometry as a Risk Factor in Gestational Hypertension // *Hypertension*. – 2003. – V.41. – P.469.
22. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Клиническая эффективность нового  $\beta$ -адреноблокатора небиволола у больных артериальной гипертензией (результаты многоцентрового исследования) // *Кардиология*. – 2000. - №9. – С.27-32.

Поступила 30/07-2006

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

### КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Попов В.В.

Московский государственный медико-стоматологический университет  
МЗ и СР РФ, кафедра терапии № 1 факультета последипломного образования

#### Резюме

*Понимание и изучение взаимоотношения различных функциональных и структурных факторов, повышающих риск возникновения фатальных желудочковых тахикардий, является важнейшей задачей, решение которой позволит разработать новые направления профилактики и терапии ВСС. В обзоре описана роль неинвазивных ЭКГ методов, использование которых у больных ИБС позволяет получить важную информацию о предрасположенности пациента к развитию жизнеопасных аритмий.*

**Ключевые слова:** внезапная сердечная смерть, факторы риска, прогностическая роль ЭКГ, желудочковые аритмии.

Изучение электрической нестабильности миокарда с целью разработки критериев прогнозирования вероятности развития нарушений ритма сердца и внезапной сердечной смерти (ВСС) является крайне актуальной проблемой [3, 5, 16, 22, 23, 43, 59, 78]. Это обусловлено тем, что в настоящее время сердечно-сосудистые заболевания играют решающую роль в эволюции общей смертности в России. Если в 1939 году в России в общей структуре причин смертности они составляли лишь 11%, то в 1980 – свыше 50%, а в 2002 г. - 56%. Около половины из них приходится на смертность от ИБС.

В 40-е годы С.J. Wiggers была разработана электрогенная концепция патогенеза ВСС, в основе которой лежала гипотеза, что фоном для возникновения летальных аритмий являются так называемые доброкачественные нарушения сердечного ритма, которые отражают существование электрической нестабильности миокарда. В дальнейшем эта концепция расширилась представлением о функциональных модулирующих факторах и анатомо-электрофизиологическом субстрате аритмогенеза, который включает структурно измененную ткань миокарда [59]. Установлено, что для возникновения злокачественных тахикардий из структурно - измененных областей миокарда необходимы, кроме повышенной эктопической активности, дополнительные функциональные нарушения в виде преходящей ишемии или реперфузии; метаболического или электролитного дисбаланса; нарушения контрактильных свойств миокарда; нарушения автономной регуляции сердечной деятельности, воздействия эндогенных и экзогенных токсических субстанций на миокард - в том числе, проаритмогенное действие лекарственных препаратов.

Таким образом, аритмии возникают в результате

взаимодействия между структурными изменениями в сердце, преходящими функциональными нарушениями и специфическим электрофизиологическим механизмом аритмогенеза. Так называемый “треугольник Кумела” [43].

Концепция уязвимого миокарда, а также представление об электрофизиологическом ремоделировании создают основу для пересмотра и дополнения существующих моделей оценки факторов риска ИБС, пароксизмальных нарушений ритма сердца с акцентом на необходимость стратификации риска на всех этапах сердечно-сосудистого континуума путем оценки комплекса ключевых механизмов его патогенеза.

Развитие наших представлений о механизмах внезапной сердечной смерти происходит параллельно внедрению в клиническую практику новых диагностических методов, позволяющих изучать различные звенья патогенеза этого синдрома .

Накоплен обширный фактический материал, касающийся стратификации риска ВСС у больных, перенесших инфаркт миокарда. В ныне существующих представлениях немаловажное место занимают возможности инструментальных методов исследований, которые дают важную информацию, позволяющую прогнозировать неблагоприятный исход [5].

Существование большого количества маркеров риска, часто не связанных между собой и обладающих самостоятельной прогностической значимостью, свидетельствует о сложности и многофакторности патогенеза ВСС.

Неоднородна и сама популяция больных ИБС, в связи с тем, что указанные выше прогностические критерии у отдельных лиц могут сочетаться в различной комбинации, что усложняет процесс разделения больных на группы: низкого, умеренного и высокого риска

Таблица

**Предикторы внезапной сердечной смерти у больных ИБС**

Электрическая нестабильность	Дисфункция левого желудочка	Дисбаланс автономной нервной системы	Резидуальная ишемия миокарда
<ul style="list-style-type: none"> <li>- ФЖ без связи с острым периодом ОИМ</li> <li>- ЖЭ &gt; 10 в час</li> <li>- частые эпизоды групповых, парных ЖЭ</li> <li>- пароксизмы устойчивой и неустойчивой ЖТ</li> <li>- устойчивая ЖТ, индуцируемая при ЭФИ.</li> <li>- ЖЭ индуцируемая при нагрузочном тесте</li> <li>- ППЖ на ЭКГ ВР</li> <li>- нарушение реполяризации: удлинение интервала QT, увеличение дисперсии QT, JT</li> <li>TWA ( амплитуда Т петли &gt; 1,9 мкВ, ЧСС &lt; 110 в мин )</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ФВ &lt; 40 %</li> <li>- кардиомегалия при рентгеноскопии.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>снижение вариабельности сердечного ритма; SDNN &lt; 50 мс.</li> <li>сниженная чувствительность барорефлекса.</li> <li>HRT ( TO &gt;0: TS ≤ 2,5 ms/RR)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- депрессия ST при нагрузочном тесте.</li> <li>- ишемия миокарда на удалении от зоны инфаркта.</li> <li>- эпизоды «немой» ишемии миокарда.</li> </ul>

возникновения опасных для жизни нарушений сердечного ритма и ВСС.

В настоящее время показано, что широкое использование у больных ИБС бета -адреноблокаторов, статинов и ингибиторов АПФ, тромболитической терапии снижает как общую смертность, так и частоту ВСС. Современные подходы к терапии ИБС привели к снижению прогностической значимости большинства известных неинвазивных ЭКГ методов оценки электрической нестабильности миокарда. Считается, что в настоящее время нельзя экстраполировать результаты, полученные в дотромболитическую эпоху, на современную ситуацию и необходимо проводить исследования, направленные на поиск наиболее значимых маркеров риска [5].

Наиболее важной детерминантой как общей сердечно-сосудистой, так и, в частности, ВСС является функция левого желудочка. По данным Multicenter Postinfarction Research Group, смертность в течение 1-го года после инфаркта миокарда составляет 5 % при значении фракции выброса ( ФВ ) левого желудочка более 40 % и примерно 50 % — для пациентов с ФВ меньше 20 %. Несмотря на четкую связь дисфункции левого желудочка с сердечно-сосудистой смертностью, положительная предсказательная ценность (ППЦ) этого параметра для предикции механизма смерти достаточно низка. Положительная предсказательная ценность ФВ для внезапной сердечной смерти составляет только 7,5 и 25 % для пациентов с ФВ 20 (40 % и менее 20 % соответственно).

Последние крупные исследования подтвердили, что сниженная ФВ левого желудочка остается единствен-

ным наиболее важным фактором риска общей смертности и ВСС. При мета-анализе исследований EMIAT, CAMIAT, SWORD, TRACE и DIAMOND-MI оценивали риск смерти у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Мета-анализ подтвердил, что ФВ ЛЖ была достоверным предиктором 2-летней летальности по любым причинам. Частота ВСС составила 3,2%, 7,7% и 9,4% для ФВ 31–40%, 21–30% и <20%, соответственно [5].

Желудочковые аритмии, выявляемые при суточном мониторингировании ЭКГ (СМЭКГ), являются важным маркером риска неблагоприятного исхода. Тем не менее, чувствительность и предсказательная ценность их низка. Чувствительность частой желудочковой экстрасистолии (ЖЭ), определяемой как 10 и более экстрасистол в час, как предиктора ВСС, находится в диапазоне 25-54 %. Таким образом, более чем у половины из всех пациентов, перенесших инфаркт миокарда и умерших внезапно, при СМЭКГ выявлялось менее 10 ЖЭ в час. ППЦ желудочковой экстрасистолии для прогноза ВСС колеблется в пределах 9-15 %. Взаимосвязь между ВСС, общей сердечно-сосудистой смертностью и нарушениями сердечного ритма была одинакова для пациентов с аритмиями как «высокого», так и «низкого» риска.

Прогностическое значение желудочковых аритмий для стратификации риска было недавно переоценено в ряде исследований. Исследование GISSI-2 показало, что частые экстрасистолы являются независимым фактором риска ВСС в первые 6 месяцев после ОИМ. После корректировки по другим факторами риска, количество экстрасистол >10/час оставалось достоверным не-

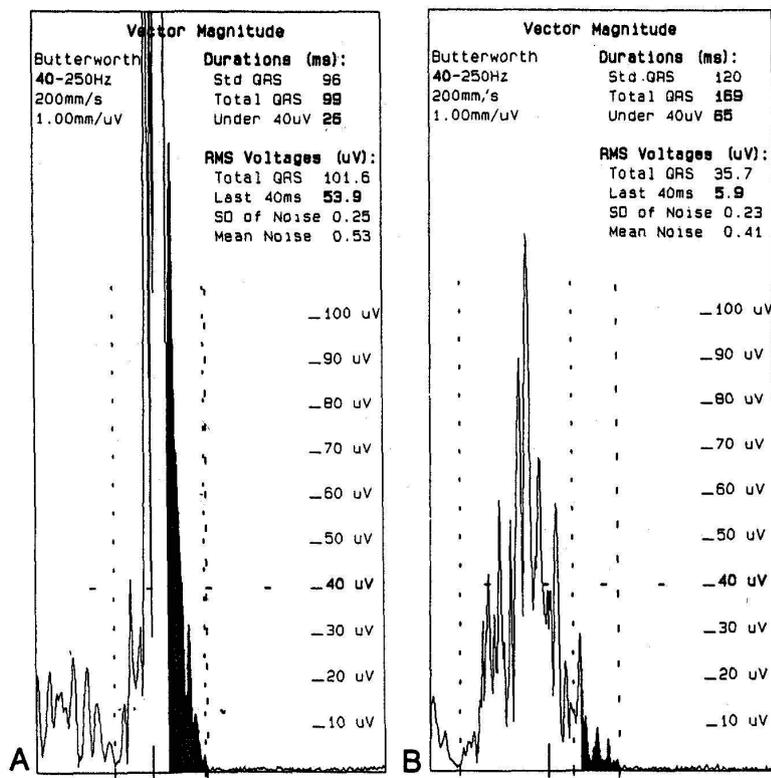


Рис. 1. А — ЭКГ ВР пациента без признаков органического поражения сердца; ППЖ зарегистрированы не были. В — Результаты временного анализа ЭКГ ВР у больного с постинфарктным кардиосклерозом; признаки ППЖ.

зависимым предиктором общей смертности и ВСС: для экстрасистолии >10/час, чувствительность и специфичность были 42–54% и 74–82%, соответственно, для прогноза аритмических событий. Исследования MADIT и MUSTT показали, что сочетание неустойчивой ЖТ с другими показателями, включая сниженную ФВ и электрофизиологическое исследование (ЭФИ), было эффективным при идентификации больных с высоким риском аритмической смерти [ 5].

Индукцируемость устойчивой желудочковой тахикардии, во время ЭФИ у постинфарктных больных является важным предиктором аритмических осложнений и ВСС. Однако, этот метод не может использоваться как скрининговый в связи с инвазивностью и высокой стоимостью.

Пациенты группы риска — это лица, перенесшие инфаркт миокарда, с ФВ менее 40 % и частой ЖЭ или неустойчивой ЖТ. Индуцируемость устойчивой ЖТ при внутрисердечном ЭФИ у этих больных колеблется в диапазоне от 22 до 40 % . Хотя ЭФИ считается важнейшим методом стратификации риска ВСС, его прогностическая значимость продолжает оставаться предметом дискуссии.

Электрокардиография высокого разрешения (ЭКГ ВР) — относительно простой, дешевый, неинвазивный метод, благодаря которому может быть получена ценная информация о электрофизиологических процес-

сах, протекающих в миокарде, что может иметь важное значение для выявления больных из популяции “бесимптомных пациентов“, которые склонны к развитию жизнеопасных нарушений сердечного ритма. Наличие поздних потенциалов желудочков ( ППЖ) является маркером аритмогенного субстрата, который может быть источником ЖТ.

Наиболее изученным и часто используемым в настоящее время является временной анализ ЭКГ ВР, который заключается в идентификации поздних потенциалов желудочков (ППЖ), представляющих собой низкоамплитудные (с поверхности тела — 5-20 мкВ) высокочастотные (20-50Гц) электрические сигналы в конце терминальной части комплекса QRS [5,12,23, 46, 54].

Показано, что ППЖ (рис.1) являются отражением фрагментированной задержанной электрической активности, участвующей в генерации следовой деполяризации одной или нескольких областей миокарда[39]. Их появление при органических поражениях сердечной мышцы обусловлено удлинением пути проведения электрического импульса вследствие разделения кардиомиоцитов соединительной тканью и нарушения параллельной ориентации мышечных волокон [23,33 ] .

Внедрение в клиническую практику ЭКГ ВР расширило возможности оценки риска возникновения злокачественных желудочковых аритмий, ВСС и поз-

волило выделять пациентов, нуждающихся в обязательном проведении внутрисердечного электрофизиологического исследования [16, 17, 21, 22, 24, 30, 71].

У лиц без заболеваний сердца поздние потенциалы желудочков регистрируются в 4-7 % случаев [10,11]. У больных ИБС частота встречаемости ППЖ колеблется в пределах 21 - 42 % [24].

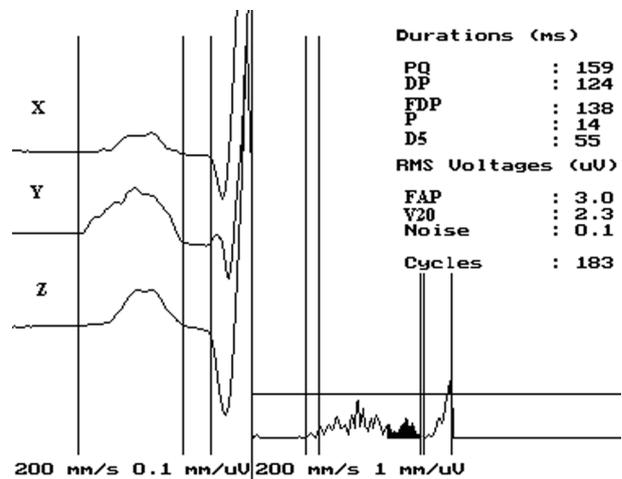
В настоящее время показано, что метод ЭКГ ВР не должен ограничиваться только констатацией наличия признаков поздних потенциалов предсердий и желудочков. Вследствие высокой точности измерения усредненных кардиоциклов (их амплитудных и временных характеристик) представляется возможность анализа параметров, которые значительно дополняют и расширяют стандартное применение метода ЭКГ ВР. Вероятно, анализ параметров QRS позволяет характеризовать качество процесса возбуждения с других позиций, в отличие от стандартных подходов с анализом смещения сегмента ST и инверсии зубца T [23].

В последнее время большое внимание исследователей привлекает изучение ранее не исследованного параметра общей спектральной плотности фильтрованного комплекса QRS (TotQRSRMS), не относящегося к критериям ППЖ. По данным ряда работ этот показатель с высокой достоверностью позволяет оценивать степень коронарной перфузии [23]. Снижение TotQRSRMS свидетельствует о нарастании ишемии миокарда. Известно, что депрессия сегмента ST сопровождается снижением амплитуды зубца R, что приводит к уменьшению общей площади под комплексом QRS, однако эти изменения не всегда можно увидеть на стандартной ЭКГ вследствие ее низкой разрешающей способности. При этом, в отличие от обычной ЭКГ, ЭКГ ВР позволяет оценивать смещение сегмента ST на уровне микровольт по уменьшению общей спектральной плотности фильтрованного комплекса QRS.

В ряде исследований было подтверждено, что снижение TotQRSRMS на ЭКГ ВР является более чувствительным маркером ишемии миокарда, чем смещение сегмента ST на обычной ЭКГ.

Проведенные проспективные исследования показали, что поздние потенциалы желудочков у больных ИБС могут предсказывать возникновение угрожающих жизни аритмий. Было обследовано 2 110 больных ИБС, и у 12-44% были обнаружены ППЖ. Частота аритмических осложнений у 495 пациентов с ППЖ составила 15 - 29 % сравнительно с 1 - 5 % у 1615 больных, у которых во время ЭКГ ВР поздние потенциалы не были зарегистрированы [ 39].

Регистрация зубца Р с поверхности тела с использованием ЭКГ ВР расширяет возможности использования метода в клинической практике. В первую очередь это касается пациентов, страдающих пароксизмальной формой фибрилляции и трепетания предсердий (ФП/ТП) [ 23, 36 ].



**Рис 2.** Пример ЭКГ ВР пациента с ПФП (левое предсердие=4,2см.): продолжительность FiP более 130 мс., амплитуда терминальной части зубца Р (V20) ниже 2,5 мкВ.

Установлено, что критериями поздних потенциалов предсердий являются: продолжительность фильтрованной волны Р (FiP) более 125 мс и среднеквадратичная амплитуда последних 20 мс фильтрованной волны Р (RMS20) меньше 3,0 мкВ [23].

По данным ряда авторов, ЭКГ ВР позволяет выявлять больных с высоким риском развития пароксизмальной мерцательной аритмии независимо от размера левого предсердия по данным эхокардиографии, при этом диагностическая ценность метода ЭКГ ВР для выявления больных с пароксизмальной мерцательной аритмией на фоне органических заболеваний сердца выше, чем в случаях с идиопатической формой мерцательной аритмии [ 23].

При сопоставлении ЭКГ ВР с результатами других методов (суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография) при различных формах ИБС получены противоречивые данные. Показано, что, несмотря на достаточно высокую чувствительность и специфичность, положительная предсказывающая ценность метода остается небольшой (10-29 %). Гораздо выше (96-99 %) предсказывающая ценность отрицательного результата, что позволяет выделять группу больных невысокого риска развития злокачественных желудочковых тахикардий [ 23, 39 ].

В настоящее время вариабельность сердечного ритма является одним из наиболее многообещающих маркеров стратификации риска и оценки прогноза у больных ИБС [2,4, 5,8, 9,15, 19, 20].

Наивысшие показатели ВСР регистрируются у здоровых лиц молодого возраста, промежуточные — у больных с различными органическими заболеваниями сердца, в том числе с желудочковыми нарушениями ритма, самые низкие — у пациентов с ХСН и лиц, перенесших эпизоды фибрилляции желудочков [75].

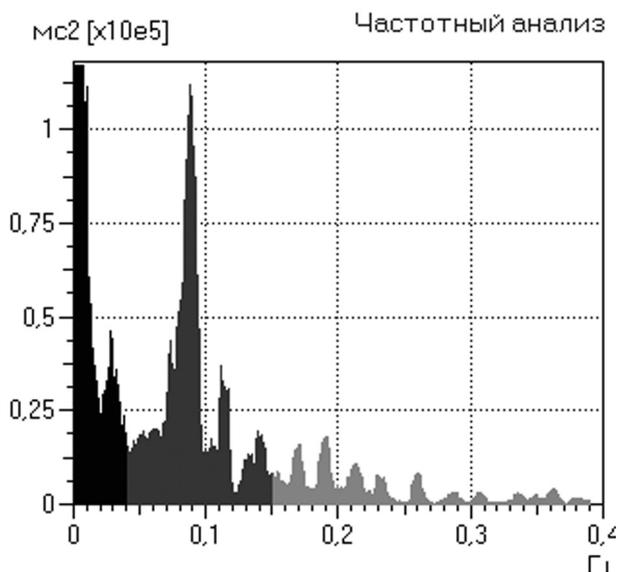


Рис. 3. Пример графика спектра ВСП.

Органические изменения миокарда и, в особенности, инфаркт миокарда вносят значительные изменения в регуляторные процессы автономной нервной системы [ 59, 75,78]:

- ишемия и инфаркт приводят к возникновению областей как с симпатической, так и парасимпатической денервацией миокарда, при этом возникает локальная гиперчувствительность к катехоламинам ;
- деструкция локальных желудочковых хеморецепторов, механорецепторов, как афферентных, так и эфферентных нервных волокон, нарушает процессы взаимодействия с высшими нервными центрами. Это ведет к рассогласованности автономной регуляции и гиперактивности симпатических эфферентных влияний с одновременным уменьшением протективных вагусных рефлексов ;
- изменения в геометрии сердца в результате процессов ремоделирования ведут к афферентной гиперстимуляции чувствительных нервных окончаний ;
- существуют экспериментальные данные о снижении эфферентной парасимпатической иннервации сердца после инфаркта миокарда .

Из вышеописанных механизмов следует, что при ИБС происходит существенная перестройка автономной нервной системы сердца, что связано как с анатомическими, так и функциональными сдвигами. Это ведет к нарушению как симпатических, так и парасимпатических регуляторных влияний. Особого внимания заслуживает активация симпато-адреналовой системы и снижение активности парасимпатического отдела ВНС, связанные как с развитием общего адаптационного синдрома, так и со значительной структурной перестройкой миокарда, что обуславливает увеличение электрической нестабильности и склонность к возникновению фатальных нарушений сердечного ритма.

Проведенные клинические исследования показали значительную депрессию парасимпатической активности в первые недели после перенесенного инфаркта миокарда, что совпадает с периодом, когда риск возникновения злокачественных нарушений сердечного ритма наивысший [75].

Kleiger et al. в рамках Multicenter Post-Infarction Program оценивали SDNN на основании суточного мониторинга по Холтеру на 11-й день после инфаркта миокарда у 808 пациентов. Полученные данные показали, что у пациентов с SDNN < 50 мс вероятность риска внезапной смерти была в 5,3 раза больше, чем у пациентов с SDNN > 100 мс [46].

Позднее Cripps et al. подтвердил, что показатель ВСП для прогнозирования риска сердечной смерти и желудочковой тахикардии в группе 177 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, равнялся 7, в то время как другие параметры (низкая фракция выброса левого желудочка, поздние потенциалы желудочков) имели показатель вероятности риска 2,2 – 4,3 [29].

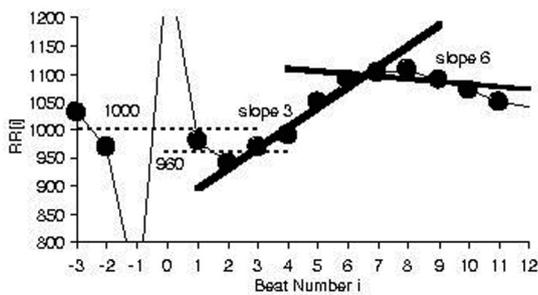
Анализ ВСП в частотной области (рис.3) применяется, в первую очередь, для выявления и оценки периодических составляющих сердечного ритма. При коротких записях (5 минут) выделяют три главных спектральных компонента, которые соответствуют диапазонам дыхательных волн и медленных волн 1-го и 2-го порядка. В западной литературе соответствующие компоненты получили названия высокочастотных (HF-high frequency), низкочастотных (LF- low frequency) и ниже низкочастотных (VLF- very low frequency). При анализе длительных записей выделяют также ультра-низкочастотный компонент (ULF- ultra low frequency) [41, 75].

Снижение доли HF до 8-10 % на коротких записях указывает на смещение вегетативного баланса в сторону преобладания симпатического отдела. Если же величина HF падает ниже 2-3%, то можно говорить о резком преобладании симпатической активности. В этом случае существенно уменьшаются также показатели RMSSD и pNN50 [75].

Доказана связь снижения ВСП с наличием и степенью тяжести ХСН. Saul et al., изучая ВСП у 25 пациентов с ХСН III-IV функционального класса, показали снижение мощности спектра всех частот, особенно высоких, что можно связать с уменьшением вагусной активности и относительной сохранностью симпатических модуляций [60, 65, 75].

Рабочей группой по изучению ВСП при Европейском обществе кардиологов и Северо-Американском обществе электрофизиологов были сделаны следующие основные выводы о клиническом значении анализа вариабельности ритма у больных ИБС [75].

1. Сниженная ВСП является самостоятельным прогностическим фактором повышенного риска возникновения угрожающих жизни желудочковых арит-



**Рис. 4.** Пример измерения турбулентности сердечного ритма: TO и TS.

мий и внезапной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда.

2. Для оценки прогноза ВСР целесообразно определять не ранее, чем через 1 неделю после инфаркта миокарда или перед выпиской больного из стационара.

3. Прогностическая значимость ВСР возрастает при увеличении продолжительности записи ЭКГ, поэтому, с целью стратификации больных по группам риска, рекомендуется 24-часовая регистрация ЭКГ; анализ 5-минутной записи ЭКГ может быть использован в качестве скрининг-метода для выявления пациентов, нуждающихся в более детальном обследовании.

4. Величина стандартного отклонения средней всех синусовых интервалов R-R за 24 часа (SDNN) менее 50 мс или “индекс вариабельности” менее 15 свидетельствуют о высоком риске возникновения устойчивой желудочковой тахикардии и внезапной смерти.

5. Прогностическая значимость ВСР возрастает в сочетании с показателями сократимости левого желудочка, данными мониторинга ЭКГ и сигнал-усредненной ЭКГ.

Тем не менее, до сих пор не определено оптимальное время после острого инфаркта миокарда, когда необходимо проводить исследование ВСР для получения диагностически значимой информации. Наличие желудочковой экстрасистолии может существенно затруднять интерпретацию полученных данных, особенно при спектральном анализе ВСР. Некоторые авторы указывают также на относительно низкую потенциальную прогностическую ценность метода. Использование диагностических устройств, которые одновременно с ВСР могут измерить еще и частоту, и характер желудочковых аритмий, поздние желудочковые и предсердные потенциалы, вариабельность сегмента ST, дисперсию реполяризации, может заметно улучшить стратификацию пациентов с высоким риском возникновения внезапной сердечной смерти.

Пока также не существует ответа на вопрос: относится ли снижение ВСР к патогенетическим механизмам ВСС или оно является только показателем дисбаланса между симпатической и парасимпатической

нервной системой и отражает тяжесть течения ишемической болезни сердца.

«Турбулентность сердечного ритма (HRT)» — физиологический двухфазный ответ синусового узла на желудочковую экстрасистолю, состоящий из короткого периода увеличения ЧСС с последующим урежением синусового ритма [ 53, 54].

Используют два числовых выражения турбулентности: начальная (TO) и наклонная (TS). Начальная турбулентность определяется как отношение разности между первыми двумя синусовыми интервалами, следующими после компенсаторной паузы ( $RR_1+RR_2$ ) и двумя интервалами, предшествующими экстрасистоле ( $RR-2+RR-1$ ) к сумме двух предэкзотопических синусовых интервалов.

Наклонная турбулентность — это максимальный позитивный наклон оцениваемой линии регресса, определяемый по любой последовательности пяти синусовых интервалов в пределах двадцати постэкстрасистолических интервалов (рис. 4).

В ходе клинических исследований было наглядно продемонстрировано, что у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, имеющих высокий риск развития аритмических осложнений, турбулентность сердечного ритма значительно снижена или отсутствует. Исследования позволили также определить оптимальные критерии для TO и TS [53,54, 68]. В частности, значения начальной турбулентности в норме должны быть меньше, либо равны 0 ( $TO < 0$ ), а TS — больше 2,5 мс/RR. Помимо этого, была выявлена корреляция между турбулентностью и внезапной смертью [54,68].

Продолжительность и дисперсия интервала QT используется для оценки электрической нестабильности миокарда у больных ИБС. Общеизвестным становится мнение, что выявленные различия в длительности интервала QT могут быть мерой неомогенности процессов реполяризации, что является электрофизиологическим субстратом для возникновения фатальных желудочковых тахикардий [6, 8, 13, 21, 26, 40, 50, 57, 58, 70, 77, 78 ].

Значительное преобладание дисперсии интервала QT в группе пациентов со стенокардией напряжения II-IV ФК подтвердило концепцию о прогностической ценности данного показателя [52]. Термин «дисперсия интервала QT» (QTd) был сформулирован как разность между максимальным и минимальным значениями интервала QT в 12 стандартных отведениях.

У здоровых людей значения дисперсии интервала QT составляют 20-50 мс, в то время, как у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом дисперсия QT равна 60-80 мс [41, 45], а при синдроме удлиненного QT - 150-200 мс [14,41].

Кроме того, в исследовании M.Malik показано, что имеют место возрастные изменения интервала QT и дисперсии [55].

Продолжительность самого интервала QT находится в зависимости от многих факторов - например, частоты сердечных сокращений (чем чаще ритм, тем короче QT), пола (у женщин длительность интервала QT больше, чем у мужчин), в связи с чем при расчетах используется скорректированная величина QT (QTc).

European Agency for the Evaluation of Medical Product предлагает следующую трактовку продолжительности скорректированного интервала QT:

- нормальная – менее 430 мс для мужчин или 450 для женщин
- пограничная – 430-450 мс для мужчин или 450-470 мс для женщин
- удлиненная – более 450 мс для мужчин или 470 мс для женщин.

Показано, что если у пациента при приеме лекарственного препарата появилось удлинение QTc на 30-60 мс, то это должно вызывать определенную настороженность относительно действия препарата. Абсолютное удлинение QTc свыше 500 мс и относительное увеличение - более, чем на 60 мс, следует рассматривать как угрозу развития желудочковых тахикардий.

По мнению некоторых авторов Tpeak-Tend-интервал обеспечивает надежную оценку реполяризации, так как практически не зависит от модулирующих факторов. Дополнительно было предложено рассчитывать величину QTpeak (расстояние между началом комплекса QRS и максимальной точкой на вершине зубца T), так как она характеризует наиболее значимую часть реполяризации желудочков [66].

А.Э. Радзевич с соавт. показал, что увеличение QTd > 90 мс в раннем периоде инфаркта миокарда является прогностическим признаком фатального исхода в госпитальном периоде [18].

Несмотря на повышенный интерес к дисперсии QT, она до сих пор изучалась на небольшой группе пациентов, перенесших инфаркт миокарда. До настоящего времени недостаточно определена роль дисперсии интервала QT в патофизиологических механизмах аритмогенеза; дискуссионным остается вопрос о том, является ли дисперсия реполяризации отражением существования в миокарде зон с замедленным проведением сердечного импульса, по аналогии с ППЖ, или связана с нарушением автономной регуляцией сердечной деятельности. Существуют противоречивые данные о диагностической значимости метода. Отсутствуют общепринятые критерии нормы и патологии, которые могли бы быть использованы для идентификации пациентов высокого риска. Большинство исследований до настоящего времени проводится вручную, что может вносить определенную долю субъективизма в интерпретацию результатов. Часть авторов приводят результаты автоматического анализа дисперсии интервала QT, с использованием кардиорегистраторов и прикладных компьютерных программ. В то же время пока-

зано, что использование таких подходов пока технически несовершенно и может вносить ошибки в измерения, приводя к ложным выводам.

В настоящее время электрическая альтернация зубца T (TWA) рассматривается как многообещающий предиктор развития злокачественных нарушений ритма сердца у больных ИБС.

Понятие «электрическая альтернация» характеризуется наличием морфологической разнородности электрокардиографических комплексов — изменение формы, полярности или амплитуды зубца T в нескольких, следующих друг за другом, кардиоциклах [69,72].

Показано, что вероятность внезапной смерти резко увеличивается при наличии признаков изменения T — волны [72,74].

В зависимости от возможности визуализации изменений зубца T альтернацию условно подразделяют на макро- и микроальтернацию.

Прогностическая значимость макроальтернации, как возможного предиктора риска возникновения аритмических осложнений у больных ИБС, до конца не ясна в связи со сложностью интерпретации данных обычной ЭКГ. Для оценки микроальтернации используется спектральный метод компьютерного анализа ЭКГ, который позволяет выявлять изменения T- волны, незаметные на стандартной электрокардиограмме. Метод основан на измерении уровня отклонения от изолинии точек, составляющих зубец T в 128 последовательных сердечных сокращениях, и переводе их, при помощи быстрого преобразования Фурье, в спектр мощности колебаний [62, 63, 64].

Тест на микроальтернацию считается положительным, если:

- 1) амплитуда T- петли > 1,9 мкВ (при отношении сигнал / шум > 3,0) в течение времени большего, чем 1 минута;
- 2) частота сердечных сокращений меньше, чем 110 ударов в минуту.

По данным D. Rosenbaum et al. [64], чувствительность метода как предиктора возникновения опасных аритмий составляет 81 %, а специфичность — 84 %. Сходные данные получены и другими авторами [34, 38, 42, 44].

### Заключение

Существующую в клинической кардиологии ситуацию можно охарактеризовать следующим образом: последние два десятилетия во всем мире отмечается значительный рост интереса к вопросам профилактики синдрома ВСС больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Это привело к внедрению в клинические исследования новых неинвазивных методов, позволяющих на основании оценки различных патогенетических механизмов аритмогенеза проводить стратификацию риска ВСС. За последние годы накоплен значи-

тельный материал по использованию в клинической практике индивидуальных методов (ЭКГВР, математические методы анализа ритма сердца, эхокардиография, СМЭКГ, оценка дисперсии интервала QT). Становится ясно, что различные параметры, используемые в целях прогнозирования фатальных желудочковых тахикардий, должны использоваться только совместно. Это логически вытекает из гипотезы о многофакторности риска ВСС, что определяет необходимость строить подходы к оценке этого риска с учетом многих звеньев патогенеза синдрома последней. Такая стратегия позволит значительно увеличить положительную предсказательную ценность и уменьшить недостатки каждого из используемых методов.

Показано, что сочетание различных тестов улучшает их прогностическую ценность, хотя положительная предсказывающая ценность редко достигает величины более 40% [5? 43].

Однако пока неизвестно, какие факторы полезны и доступны для объединения с параметрами, характери-

зующими ВСР, рефрактерность и ППЖ для стратификации риска злокачественных желудочковых тахикардий. Не определена приоритетность используемых маркеров, их прогностическая значимость при комплексном использовании.

Следует также установить: останутся ли прежними градации отдельных факторов риска, известные при индивидуальном их использовании, при многофакторном анализе? Предстоит также дать ответ на вопрос: какое сочетание параметров может обладать наибольшей диагностической и прогностической значимостью в настоящее время, когда широко используется тромболизис и интервенционные методы лечения ИБС.

Использование уже существующих и создание новых интегральных показателей индивидуальных маркеров риска может способствовать дальнейшему развитию комплексного подхода в оценке электрической нестабильности миокарда и стратификации риска возникновения ВСС у больных ИБС.

### Литература

1. Аронов Д.М. Функциональные пробы в кардиологии. /Под ред. Д.М. Аронова, В.П. Лупанова. - М.: МЕДпресс-информ, 2002. - 296 с.
2. Баевский Р.М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2001. - № 3. - С.108-126.
3. Бобров В.О., Жаринов О.Й, Сичов О.С. та ін. Стратифікація ризику і профілактика раптової смерті. Методичні рекомендації. К., 2002, 39 с.
4. Вариабельность сердечного ритма: стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рекомендации Европейского Кардиологического общества // Вестник аритмологии. - 1999. - № 11. - С.53-78.
5. Внезапная сердечная смерть. Рекомендации Европейского Кардиологического Общества / Под ред. проф. Н.А. Мазура. - М.: Медпрактика- М., -2003. -148 с.
6. Врожденный и приобретенный синдром удлиненного интервала QT. Учебно – методическое пособие. - С-Пб: ИНКАРТ, 2002. – 48 с.
7. Дабровски А. Суточное мониторирование ЭКГ – М.: Медпрактика, 2000. -208 с.
8. Дзизинский А.А. Оценка вегетативной нервной системы при приступе ишемии миокарда с помощью вариабельности сердечного ритма // Кардиология. -1999. - № 1. -С. 34-37.
9. Жук В.С. Вариабельность сердечного ритма при вегетативных пробах у больных инфарктом миокарда и ее прогностическое значение для внезапной сердечной смерти // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2002. - № 4. - С. 102 – 107.
10. Иванов Г.Г. Поздние потенциалы желудочков у больных с различными формами ишемической болезни сердца: значение для отдаленного прогноза и оценки проводимой терапии // Кардиология. -1998. -№ 11. -С.28-33.
11. Иванов Г.Г. Спектрально-временное картирование комплекса QRS у больных с угрожающими жизни аритмиями // Кардиология. -1996. - № 7. - С. 20-26.
12. Мазур Н.А. Внезапная смерть больных ишемической болезнью сердца - Медицина, 1986. - 190 с.
13. Миллер О.Н. Предикторы электрической нестабильности миокарда у больных с алкогольным поражением сердца // Кардиология. - 2001. - № 1. -С. 63-66.
14. Никитин Ю.П. Дисперсия интервала QT // Кардиология. – 1998. -№ 5. – С. 58 – 63.
15. Попов В.В., Копица Н.П., Опарин А.Л. Вариабельность сердечного ритма у больных, перенесших инфаркт миокарда: клиническое значение, проблемы и перспективы // Клиническая медицина. 1998. Т. 76, № 2. С. 15- 19.
16. Попов В.В., Копица Н.П. Раннее распознавание инфаркта миокарда с помощью электрокардиографии высокого разрешения // Украинський кардіологічний журнал. 1998. № 2. С. 29 - 32.
17. Попов В.В. Электрокардиография высокого разрешения ? современный подход к оценке электрической нестабильности сердца у больных, перенесших острый инфаркт миокарда // Український медичний часопис. 1998. № 1 (3). С. 6 -13.

С остальными источниками (18-78) можно ознакомиться в редакции.

### Abstract

*Understanding and further investigation of interacting various functional and structural factors, increasing fatal ventricular tachyarrhythmia risk, is an important task. By solving it, we could develop new approaches in prevention and treatment of sudden cardiac death. The review describes the role of non-invasive ECG methods role in coronary heart disease patients, as these methods can provide valuable information on individual predisposition for life-threatening arrhythmias.*

**Keywords:** Sudden cardiac death, risk factors, ECG prognostic role, ventricular arrhythmias.

Поступила 12/03-2006

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ЭНДОКРИНОЛОГА И КАРДИОЛОГА

В рамках XIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 3-7 апреля 2006 г.) в день открытия, 3 апреля, состоялся научный симпозиум «Метаболический синдром с точки зрения эндокринолога и кардиолога», посвященный современным аспектам диагностики и лечения метаболического синдрома (МС). Этот симпозиум, организованный при поддержке компании «Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ», был предназначен для кардиологов, эндокринологов и терапевтов.

Симпозиум проходил под председательством Чазовой И.Е. (доктора медицинских наук, профессора, руководителя отдела системных гипертензий Института кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ). Основные докладчики: Мычка В.Б. (доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела системных гипертензий Института кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ) — «Метаболический синдром: новая «эпидемия» XXI века»; Чазова И.Е. — «Современные подходы к лечению артериальной гипертензии при метаболическом синдроме»; Демидова И.Ю. (доктор медицинских наук, профессор, зав. каф. диабетологии и эндокринологии ФППО Российского государственного медицинского университета) — «Современные подходы к коррекции инсулинорезистентности при метаболическом синдроме».

В своем докладе Мычка Виктория Борисовна охарактеризовала проблему ожирения, «как неинфекционную эпидемию XXI века». По данным ВОЗ, 30% населения планеты страдает от избыточной массы тела, и ежегодно количество людей, пополняющих их ряды, увеличивается: на 16,8% среди женщин и на 19,9% среди мужчин. Исследователями прогнозируется рост числа больных ожирением каждые 10 лет на 10%. При наличии ожирения вероятность развития артериальной гипертензии (АГ) на 50% выше, чем у лиц с нормальной массой тела. На каждые лишние 4,5 кг систолическое артериальное давление повышается на 4,4 мм рт.ст. у мужчин и на 4,2 мм рт.ст. — у женщин.

Были особо отмечены результаты исследования ЭКО (открытое рандомизированное исследование по изучению эффективности изменения образа жизни и терапии иАПФ у больных ожирением и АГ, 2003). Исследование показало, что ожирение может являться причиной развития АГ и сахарного диабета (СД): АГ

в 70% случаев выявлялась у лиц с ожирением через 5 лет после увеличения массы тела; СД, в среднем, через 8 лет. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) у этой группы пациентов наблюдали в 2-4 раза чаще, инфаркт миокарда (ИМ) — в 6-10 раз, а увеличение общей смертности у больных МС — выше в 2,5 раза.

Докладчик подробно остановилась на этиологии и патогенетических механизмах развития МС. В этиологии МС большое значение имеют:

- генетическая предрасположенность;
- чрезмерное употребление пищи;
- низкая физическая активность.

По данным исследования ЭКО, у больных МС родственники первой линии в 17% случаев страдали СД 2 типа, в 72% — ожирением и в 78% — АГ. Чрезмерное употребление пищи, особенно жирной (основного источника калорий), обычно приводит к абдоминальному, центральному типу ожирения, который ассоциируется с развитием СД 2 типа. Согласно результатам того же исследования, среди российских больных обнаружены следующие пищевые привычки, ведущие к нарушению обмена и способствующие развитию ожирения:

- 80% больных употребляли животные жиры, использовали сливочное масло для приготовления пищи;
- 60% — ели бутерброды со сливочным маслом;
- 57% — перекусывали;
- 57% — ели за компанию, даже если не хотели;
- лишь 29% из опрошенных больных обращают внимание на калорийность продуктов при их покупке.

В патогенезе МС в качестве первопричины дальнейшего развития заболевания рассматриваются инсулинорезистентность (ИР), ожирение и АГ.

ИР — это механизм, который был когда-то защитной реакцией, присущей человеческому организму, способствующей накоплению углеводов и жиров в период избытка пищи. В периоды голода эти запасы постепенно расходовались, что способствовало выживанию людей и препятствовало развитию ожирения. В современных условиях (переедания и гиподинамии), этот механизм утратил свою компенсаторную функцию и превратился в патологический.

В основе процесса ИР лежит снижение действия инсулина, но, когда он не выполняет свою непосредственную функцию утилизации глюкозы в крови, то

поджелудочная железа усиливает выработку инсулина, что, приводит к тому, что уровень гликемии повышается, развивается гиперинсулинемия (ГИ), а в дальнейшем – и абдоминальное ожирение.

В настоящий момент к критериям диагностики МС относят (диагноз выносится при наличии 2-х и более признаков):

- абдоминальное ожирение (окружность талии >80 см у женщин и >94 см у мужчин);
- артериальную гипертензию (АД >130/85 мм рт.ст.);
- гипергликемию (глюкоза > 6,1 ммоль/л);
- дислипидемию, повышение уровня ТГ >1,7 ммоль/л, снижение холестерина ЛПВП <1,2 ммоль/л у женщин и <1,0 ммоль/л у мужчин.

Лечение пациентов с МС должно быть комплексным, включая обязательное снижение массы тела немедикаментозными методами – низкокалорийная диета, повышение физической активности. При наличии ожирения, без явных признаков нарушения углеводного и липидного обменов и АГ среднего риска в течение 3-6 мес можно обойтись без антигипертензивной терапии – необходимо лечить ожирение и корректировать метаболические нарушения. Немедикаментозные мероприятия могут привести не только к снижению веса и улучшению метаболических показателей, но и к снижению уровня АД (доказано в исследованиях ЭКО, МИНОТАВР, АПРЕЛЬ).

Показания к началу медикаментозной терапии:

- Индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м<sup>2</sup>;
- ИМТ <27 кг/м<sup>2</sup>, но при наличии сочетания абдоминального ожирения и наследственной предрасположенности к СД, АГ.

В медикаментозной терапии у больных МС желательно отдавать предпочтение препаратам, повышающим чувствительность к инсулину. К данной группе относятся метформин и тиазолидинидионы. Для терапии АГ при МС могут использоваться препараты и разных групп антигипертензивных средств. В настоящее время предпочтение отдается иАПФ и блокаторам АТ-рецепторов (т.к. в патогенезе МС большое значение имеет повышенная активность ренин-ангиотензиновой системы, иАПФ улучшают углеводный и липидный обмен, функцию эндотелия сосудов, микроциркуляцию в головном мозге, а также уменьшают гипертрофию миокарда, снижают микроальбуминурию); бета-адреноблокаторам (ББ), которые являются препаратами первой линии у больных МС и СД, так как у этой категории пациентов отмечается повышенная активность симпатической нервной системы. Назначение ББ с низкой кардиоселективностью всегда было проблемой из-за их негативного влияния на углеводно-липидный обмен, поэтому ББ должны быть метаболически нейтральными и обладать кардиопротективными свойствами (как препа-

рат Небилет (небиволол), компании «Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ»). Диуретики также показаны при АГ у больных МС и СД при задержке натрия и жидкости в патогенезе заболевания. Необходимо отметить, что все препараты этой группы негативно влияют на углеводно-липидный обмен. Применение тиазидных и тиазидоподобных диуретиков у лиц молодого возраста без СД и даже без МС через 5-6 лет может привести к развитию СД, у пожилых пациентов уже через 1-2 года на фоне применения этих лекарственных средств может развиваться СД. В случае назначения диуретиков больным с СД отмечается ухудшение контроля гликемии через несколько дней после начала приема. Единственными метаболически нейтральными диуретиками признаны индапамид и индапамид-ретард. Препараты центрального действия также показаны больным с МС, они положительно влияют на повышенную активность СНС, липидный обмен и функцию эндотелия, повышают чувствительность тканей к инсулину. Антагонисты кальция (АК) как дигидропиридинового, так и недигидропиридинового ряда, активно используются в терапии АГ при МС. Особенно метаболически нейтрален препарат дилтиазем (компания «Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ» выпускает его пролонгированную лекарственную форму – Алтиазем РР).

В качестве препарата, корректирующего основное звено патогенеза МС – инсулинорезистентность, назначается Сиофор (метформин), компания «Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ». Действие препарата направлено на увеличение чувствительности к эндогенному инсулину, но не путем его гиперсекреции, а за счет периферических механизмов – повышения утилизации глюкозы, увеличения количества молекул-переносчиков глюкозы, снижения глюконеогенеза в печени, благодаря чему понижается уровень инсулина. Этот процесс, в конечном счете, приводит не только к восстановлению углеводного обмена, но и к снижению массы тела, кроме того повышается выработка NO, улучшается функция эндотелия сосудов, возникают вазодилатация и снижение уровня АД.

В РКНПК проводились исследования по влиянию метформина на уровни АД, включающие больных с мягкой и умеренной АГ, где у 100% больных была достигнута нормализация цифр АД. В экспериментальных исследованиях были получены данные, что метформин влияет на симпатические ядра, тем самым снижая тонус СНС и, таким образом, уровень АД.

Еще в детском возрасте, когда выявляется наследственная предрасположенность, но еще нет ожирения, уже нужно нацелить родителей ребенка на лечение инсулинорезистентности для профилактики риска возможных последствий этого состояния. В случае развития ожирения необходимо мотивировать паци-

ента на активные действия для снижения массы тела. На этой стадии МС нужно активно лечить больного, применяя все немедикаментозные, а, при необходимости, и медикаментозные мероприятия для предотвращения развития в дальнейшем СД и сердечно-сосудистых осложнений.

Доклад профессора Чазовой Ирины Евгеньевны был посвящен современным подходам к лечению АГ при МС. Хотя АГ, по современным представлениям, не является основным патогенетическим механизмом развития МС, но в большой степени определяет подходы к терапии. АГ является следствием не одного патогенетического механизма, а нескольких. Это — гиперволемиа, повышение активности РААС и СНС, вазоконстрикция, что и определяет дальнейшее лечение больных с резистентной АГ и сопутствующим МС. Достижение оптимального уровня АД относится к основным целям терапии у больных с МС, наряду со снижением массы тела, достижением хорошего метаболического контроля.

Из рекомендованных экспертами ВНОК препаратов для лечения АГ практически все могут назначаться больным с МС, СД. Это и тиазидные диуретики, ББ, АК (дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда), иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, альфа-адреноблокаторы и агонисты имидазолиновых рецепторов. Конечно, не вызывает сомнений, что иАПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II являются приоритетными и должны назначаться больным АГ при наличии метаболических осложнений, что же касается АК, то они также являются метаболически нейтральными. В ряде исследований было показано, что на фоне терапии АК снижается риск развития СД, хотя и не так заметно, как при назначении иАПФ. Тем не менее, назначение АК и иАПФ — это очень хорошая комбинация для лечения больных с МС. Бывают различные клинические ситуации, когда необходимо назначить ББ — больным с перенесенным ИМ, ИБС и тем, которые по тем или иным причинам не переносят или не могут получать иАПФ, а АК у них могут быть не эффективны. Как правило, ББ боятся назначать из-за их негативных эффектов: гипергликемии, нарушения толерантности к глюкозе, способности маскировать симптомы гипогликемии, удлинять гипогликемические состояния из-за того, что они ухудшают липидный обмен, повышают атерогенность. Эти эффекты ББ были характерны для неселективных или малоселективных ББ.

Современные препараты метаболически нейтральны, снижают риск микро— и макрососудистых осложнений и обладают кардиопротективными свойствами. Если говорить о классических ББ, то, конечно, небиволол — препарат с более высокой бета1-селективностью, поэтому он и привлекает внимание

при лечении АГ с сопутствующими метаболическими нарушениями. Кроме высокой бета1-селективности, препарат обладает рядом свойств, которые делают его приоритетным препаратом для лечения МС. В качестве монотерапии он эффективен у 70% больных. Нарушение циркадного ритма приводит к раннему поражению органов-мишеней, которые и так страдают у этой категории больных. Небиволол (Небилет) сохраняет циркадный ритм и способствует защите органов-мишеней. Этот препарат обладает пролонгированным действием, антигипертензивная эффективность не снижается даже при длительном применении, нет синдрома отмены, что очень важно. Так же не требуется титрования дозы, оптимальная дозировка — 5 мг/сутки, что очень удобно. Прием пищи не влияет на абсорбцию этого препарата.

При проводимом исследовании перфузии ГМ совместно с лабораторией изотопных исследований (РКНПК) методом однофотонной компьютерной томографии было выявлено нарушение перфузии ГМ у больных СД 2 типа и МС (32 и 33% соответственно). У больных АГ без метаболических нарушений изменения перфузии ГМ были достоверно менее выражены, составив всего 22%. В нарушении перфузии ГМ кроется причина раннего и частого возникновения инсультов у больных МС, СД 2 типа и у больных с ожирением. На фоне 6-месячного лечения небивололом улучшилась перфузионная картина ГМ, в среднем по группе с 75 до 80%, обусловленная, вероятно, вазодилатирующими свойствами Небилета.

Таким образом, использование современных высокоэффективных препаратов расширяет возможности лечения АГ у больных МС. Все перечисленные препараты (иАПФ, АК, диуретики, ББ) могут применяться у этой категории больных с учетом использования современных препаратов. Из ББ должны назначаться преимущественно высокоселективные, с дополнительными свойствами — такие, как препарат Небилет. И.Е. Чазова особенно подчеркнула, что не стоит забывать о комбинированной терапии — основе рациональной терапии больных АГ при наличии у них МС.

В своем докладе профессор Демидова Ирина Юрьевна обратила внимание на современные подходы к коррекции ИР при МС и привела эпидемиологические данные.

В 2005 году во всем мире зарегистрировано более 190 млн. больных СД 2 типа. По мнению экспертов, примерно такое же количество человек не подозревают о наличии у них СД. У 10% населения земли имеет место нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и ежегодно у 2-7% этих больных развивается СД 2 типа. Также увеличивается распространенность другого заболевания: у 60% лиц, страдающих ожирением, и у 90% — среди больных СД 2. У 25% взрослого населения в возрасте 40-60 лет отмечено наличие МС, а

также резкое увеличение заболеваемости СД 2 типа в молодом возрасте (у детей и подростков выявляется в 3,8–7,8% случаев).

Как можно предупредить эти нарушения? Прежде всего, через СМИ необходимо активно информировать население о возрастающей угрозе развития СД 2 типа, мотивировать людей на исследование гликемии и пропагандировать здоровый образ жизни и рациональное питание. Кроме того, необходим скрининг нарушений углеводного обмена (исследование венозной плазмы натощак) с целью раннего выявления НТГ и СД 2 типа. К группе риска нарушений углеводного обмена относятся лица:

- в возрасте  $\leq 45$  лет;
- имеющие больных СД 2 типа родственников первой степени родства;
- с избыточным весом ( $\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$ );
- имеющие в анамнезе гестационный СД или ребенка с весом  $> 4 \text{ кг}$  при рождении
- с АГ;
- с дислипидемией.

К диагностическим критериям нарушенной гликемии натощак относятся:

- уровень глюкозы венозной плазмы натощак в пределах  $6,1\text{--}7,0 \text{ ммоль/л}$ ; при нормальных значениях через 2 часа после нагрузки ( $< 7,8 \text{ ммоль/л}$ ).

К диагностическим критериям нарушенной толерантности к глюкозе относятся:

- уровень глюкозы венозной плазмы натощак в пределах  $6,1\text{--}7,0 \text{ ммоль/л}$ ;
- уровень глюкозы венозной плазмы через 2 часа после нагрузки  $7,8\text{--}11,1 \text{ ммоль/л}$ .

К диагностическим критериям СД относятся:

- уровень глюкозы венозной плазмы натощак  $> 7,0 \text{ ммоль/л}$ ; и/или
- уровень глюкозы венозной плазмы через 2 часа после нагрузки  $\leq 11,1 \text{ ммоль/л}$ .

Причинами возникновения той или иной категории нарушения углеводного обмена являются ИР, повышенная продукция глюкозы печенью и нарушение секреции инсулина. Соответственно, основными задачами терапии больных с НТГ и СД 2 типа являются:

- снижение ИР;
- подавление хронической продукции глюкозы печенью;
- ликвидация постпрандиальных «пиков» гликемии.

Самый действенный метод борьбы с ИР — физическая нагрузка, например, дозированная ходьба (около —  $5 \text{ км/сут}$  через день). К сожалению, далеко не многие способны коренным образом изменить

стиль жизни. Возникает необходимость медикаментозной коррекции нарушений углеводного обмена. Каким лекарственным препаратам следует отдать предпочтение для нормализации гликемии у лиц с НТГ? Прежде всего, наиболее безопасным в плане возникновения гипогликемических состояний. К таким препаратам относятся метформин и акарбоза.

Метформин (Сиофор) снижает ИР и подавляет продукцию глюкозы печенью, в основном снижая базальную гликемию (натощак и между приемами пищи). В виде монотерапии метформин безопасен с точки зрения риска развития гипогликемии — не стимулирует секрецию собственного инсулина. Препарат обладает дополнительными положительными эффектами, а именно — не способствует прибавке массы тела, снижает липиды крови, улучшает фибринолитическую активность крови. Среди побочных эффектов метформина следует отметить транзиторные неприятные явления со стороны ЖКТ в виде метеоризма, которые обычно самостоятельно ликвидируются в течение 10–14 дней от начала приема и являются причиной отказа от препарата лишь в 4% случаев.

У этого препарата очень мало побочных эффектов. Иногда отмечаются неприятные ощущения со стороны ЖКТ, как правило, не требующие отмены лечения. Метформин накапливается в верхнем отделе тонкого кишечника и, стимулируя там анаэробный гликолиз, способствует образованию лактата. Данное обстоятельство может создавать предпосылки для развития лактацидоза. Однако риск развития лактацидоза ничтожен (3–4 случая на 100000, что в 200 раз ниже риска возникновения гипогликемии на фоне приема производных сульфанилмочевины). Спонтанный лактацидоз (как при приеме фенформина или буформина) на фоне лечения метформином зафиксирован не был. Несмотря на ничтожный риск развития лактацидоза, назначение метформина требует соблюдения противопоказаний к его применению.

На фоне применения метформина конверсия НТГ в СД 2 типа снижается на 31%.

Таким образом, лицам с МС и НТГ показано назначение ингибиторов альфа-глюкозидаз для воздействия на постпрандиальные пики гликемии, а для снижения базальной гликемии (натощак, перед приемами пищи) необходимо назначение метформина в дозе 500–1000 мг/сут.

В заключение обзора докладов проведенного симпозиума, хочется отметить, что в настоящее время существуют современные эффективные и относительно безопасные препараты для комплексного лечения МС — Небилет и Сиофор.

## ИНФОРМАЦИЯ

Всероссийское научное общество кардиологов  
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава

### III Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы диагностики и лечения метаболического синдрома» 21-22 ноября 2006 г., Москва

#### Информационное письмо

##### Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в III Всероссийской научно-практической конференции, посвященной актуальным вопросам диагностики и лечения метаболического синдрома, которая состоится 21-22 ноября 2006 г. в Москве на базе Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины (101990, Петроверигский пер, дом 10; проезд: ст. метро «Китай город»).

##### Тематика конференции

- Эпидемиология и патогенез метаболического синдрома
- Критерии метаболического синдрома
- Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром
- Метаболический синдром и сердечно-сосудистые осложнения
- Цитокины, окислительный стресс, дисфункция эндотелия
- Дислипидемия при метаболическом синдроме
- Артериальная гипертензия и метаболический синдром
- Абдоминальное ожирение
- Немедикаментозная коррекция
- Фармакотерапия метаболического синдрома

**Внимание!** Среди представленных материалов 6 лучших работ из регионов РФ и стран СНГ будут отобраны для устного сообщения продолжительностью 15 минут.

##### Правила оформления тезисов

Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до

30 сентября 2006г. Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

1. Объем тезисов – 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Шрифт Times – 12 пт., через 1 интервал. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов, с новой строки – учреждение, город, страна.

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы рисунки и ссылки на литературные источники. В названии тезисов не допускаются сокращения.

4. Тезисы принимаются в электронном виде в формате Word на электронный адрес [gmuromtseva@gnicpm.ru](mailto:gmuromtseva@gnicpm.ru). Файл должен быть назван фамилией первого автора, отправлен вместе с сопроводительным письмом, с указанием названия конференции, №, даты и суммы платежного документа или его копии, полностью ФИО авторов, адрес для переписки (в т.ч. электронный), телефон, факс или почтой на адрес оргкомитета конференции на имя Теплової А.А на бумаге в двух экземплярах. Второй вариант тезисов подписывается всеми авторами. Обязательно приложите дискету формата 3.5» с текстом тезисов и другой необходимой информацией.

Стоимость публикации – 300 руб. Публикация, содержащая рекламную информацию (с указанием фирменного названия препарата и изготовителя) – 900 рублей (в т.ч. НДС – 18%).

**Банковские реквизиты:**

Получатель платежа: Общественная организация «Всероссийское научное общество кардиологов» (ОО «ВНОК»)

Расчетный счет 40703810500000000063 в АК «Промторгбанк» ЗАО г. Москва

БИК 044583139, к/с 3010181080000000139, Москва. ИНН 7720029912 КПП 772001001

Пожалуйста, указываете в квитанции платежа: взнос за публикацию тезисов в конференции «Метаболический синдром».

**Проживание:**

По всем вопросам, связанным с бронированием мест в гостинице и проживанием, необходимо обращаться к Полянской Юлии Владимировне — тел.:

(495) 730-61-18, факс: (495) 956-89-34, e-mail: j.polyanskaya@intourist.ru Ориентировочная стоимость гостиницы для граждан Российской Федерации: одноместный номер — от 1500 руб., место в двухместном номере — от 800 руб., для граждан других государств — на 50% дороже.

Адрес Оргкомитета:  
101990, г. Москва, Петроверигский пер, 10. ФГУ «ГНИЦ ПМ Росздрава»

Оргкомитет Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения метаболического синдрома»

**Теплова Анна Анатольевна,  
Муромцева Галина Аркадьевна.  
Тел.: (495) 627-03-73.**

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

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

*Справочник MEDI.RU распространяется среди врачей бесплатно и свободно!*

**Справочник MEDI.RU можно получить:**

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

Чтобы бесплатно получить MEDI.RU CD, направьте нам запрос по электронной почте [cd@medi.ru](mailto:cd@medi.ru)  
по почте 121248, Москва, Кутузовский просп. д. 14А, MEDI.RU  
по телефону / факсу (478) 303-3400 (из Москвы — бесплатно)

Чтобы выслать Вам бесплатный MEDI.RU CD, мы должны знать:  
Фамилию ИО, специальность, место работы, должность, точный почтовый адрес для высылки CD, телефон, e-mail (если есть)  
Запрос может содержать список лиц \_\_\_\_\_  
Вам будет предоставлено соответствующее количество MEDI.RU CD.