



**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.
Задюченко 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 Kosinskas (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

№ 5 (61)

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

- 6 Харченко В.И., Евсиков Е.М., Корякин М.В.,
Вири́н М.М., Червякова Г.А., Онищенко П.И.,
Шарапова Г.А., Харченко Н.В.
«Гибкое комбинирование» диуретиков с
умеренным ограничением натрия –
альтернатива ежедневному приему диуретиков
при лечении гипертонической болезни

A BREAKTHROUGH ARTICLE

- 6 Kharchenko V.I., Evsikov E.M., Koryakin M.V.,
Virin M.M., Chervyakova G.A., Onishchenko P.I.,
Sharapova G.A., Kharchenko N.V.
«Flexible combination» of diuretics with reduced
sodium – an alternative to daily diuretic therapy
in arterial hypertension management

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 23 Шевченко О.П., Природова О.Ф., Орлова О.В.,
Шевченко А.О.
CD40 лиганд у больных ишемической
болезнью сердца в сочетании с сахарным
диабетом 2 типа
- 29 Федулаев Ю.Н., Лебедева А.Ю., Гордеев И.Г.,
Клыков Л.Л., Шелкунова И.Г., Ромашенко О.В.
О взаимосвязи дисперсии интервала QT,
продолжительности ишемии миокарда и
степени выраженности коронарного
атеросклероза у больных ИБС с безболевыми
эпизодами ишемии миокарда
- 34 Чалык Н.Е., Довгалеvский П.Я., Клочков В.А.,
Ансимова О.М., I. Petyaev.
Влияние антибиотикотерапии на
липидокисляющие антитела к Chlamydia pneu-
moniae у больных ишемической болезнью
сердца
- 36 Минаков Э. В., Ковалев С. А., Белов В. Н.
Влияние радиочастотной абляции и
модификации атриовентрикулярного узла на
качество жизни пациентов с фибрилляцией
предсердий неклапанного генеза
- 40 Шостак Н.А., Карпова Н.Ю., Рашид М.А.,
Пискунов Д.В., Ядров М.Е.
Кальцинированный аортальный стеноз
дегенеративного генеза – клинико-
инструментальные показатели
- 45 Громнацкий Н.И., Новиков В.А., Шиленок В.Н.
Прогнозирование гипотензивного эффекта
физических тренировок у больных
артериальной гипертензией
- 50 Антонов А.Р., Васькина Е.А., Черныкин Ю.Д.
Микроэлементы и про- и антиоксидантная
активность крови при артериальной
гипертензии

ORIGINAL STUDIES

- 23 Shevchenko O.P., Prirodova O.F., Orlova O.V.,
Shevchenko A.O.
CD40 ligand in coronary heart disease patients
with Type 2 diabetes mellitus
- 29 Fedulaev Yu.N., Lebedeva A.Yu., Gordeev I.G.,
Klykov L.L., Shchelkunov I.G., Romashenko O.V.
QT interval dispersion, myocardial ischemia dura-
tion, and coronary atherosclerosis severity interac-
tion in coronary heart disease patients with pain-
less myocardial ischemia episodes
- 34 Chalyk N.E., Dovgalevsky P.Ya., Klochkov V.A.,
Anisimova O.M., I. Petyaev.
Antibiotic therapy effects on lipid-oxidizing
Chlamydia Pneumoniae antibodies in coronary
heart disease patients
- 36 Minakov E.V., Kovalev S.A., Belov V.N.
Atrio-ventricular node radio-frequency ablation
and modification: effects on quality of life in
patients with non-valve atrial fibrillation
- 40 Shostak N.A., Karpova N.Yu., Rashid M.A.,
Piskunov D.V., Yadrov M.E.
Calcificated degenerative aortal stenosis: clinical
and instrumental parameters
- 45 Gromnatsky N.I., Novikov V.A., Shilenok V.N.
Predicting hypotensive effect of physical training
in arterial hypertension patients
- 50 Antonov A.R., Vas'kina E.A., Chernyakin Yu.D.
Microelements, pro- and anti-oxidant blood activ-
ity in arterial hypertension



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

- 54** Александровский А.А., Романов М.Д., Морозов М.Ю., Колпаков Е.В., Кузнецик Т.А., Рындина А.В.
Региональные особенности электрокардиостимуляции: некоторые результаты, поиск резервов (на примере мордовской популяции)

INTERVENTIONAL CARDIOLOGY

- 54** Alexandrovsky A.A., Romanov M.D., Morozov M.Yu., Kolpakov E.V., Kuznechik T.A., Ryndina A.V.
Regional features of electrocardiostimulation: some results and resource search (Mordovia population example)

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- 60** Изможерова Н.В., Попов А.А.
Частота сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в климактерии с манифестным остеоартрозом коленных суставов

EPIDEMIOLOGY

- 60** Izmozherova N.V., Popov A.A.
Cardiovascular disease prevalence in climacteric women with manifested knee osteoarthritis

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- 64** Дощицин В.Л., Драпкина О.М.
Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме
- 68** Еналдиева Р.В., Автандилов А.Г., Ветрилэ С.Т., Кулешов А.А., Махакова Г.Ч., Крутовцев И.А., Велитченко И.В.
Оценка эффективности Кардилопина при нарушениях кардиогемодинамики у больных сколиозом
- 72** Медведев И.Н., Толмачев В.В.
Коррекция внутрисосудистой активности тромбоцитов у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом с помощью фозиноприла
- 76** Галявич А.С., Валиуллина Э.Р.
N-терминальный про-мозговой натрийуретический пептид у больных гипертонической болезнью и влияние на него антигипертензивных средств
- 82** Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А.
Лечение артериальной гипертензии у больных старших возрастов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- 64** Doshchitsyn V.L., Drapkina O.M.
Arterial hypertension in metabolic syndrome
- 68** Enaldieva R.V., Avtandilov A.G., Vetrile S.T., Kuleshov A.A., Makhakova G.Ch., Krutovtsev I.A., Velitchenko I.V.
Cardilopin effectiveness in cardiohemodynamics correction among scoliosis patients
- 72** Medvedev I.N., Tolmachev V.V.
Intravascular platelet activity correction by fosinopril in arterial hypertension patients with metabolic syndrome
- 76** Galyavich A.S., Valiullina E.R.
N-terminal pro-brain natriuretic peptide in essential arterial hypertension patients: antihypertensive therapy effects
- 82** Lazebnik L.B., Komissarenko I.A.
Arterial hypertension treatment in the elderly patients with high cardiovascular complication risk



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

- 88** Сейфулла Р.Д., Орджоникидзе З.Г., Ким Е.К., Куликова Е.В.
Фармакологические маркеры при тестировании кардиологической выносливости в спорте

BRIEF REPORT

- 88** Seyfulla R.D., Ordzhonikidze Z.G., Kim E.K., Kulikova E.V.
Pharmacological markers in sports cardiac fitness assessment

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- 93** Радзевич А.Э., Попов В.В., Князева М.Ю.
Значение турбулентности сердечного ритма и альтернации Т-волны в диагностике электрической нестабильности миокарда
- 100** Корнеева О.Н., Драпкина О.М.
Патогенетические взаимосвязи артериальной гипертензии и инсулинорезистентности

LITERATURE REVIEWS

- 93** Radzevich A.E., Popov V.V., Knyazeva M.Yu.
Heart rate turbulence and T wave alternation in myocardial electrical instability diagnostics
- 100** Korneeva O.N., Drapkina O.M.
Pathogenetic interaction of arterial hypertension and insulin resistance

ИНФОРМАЦИЯ

- 104** IX Всероссийский научно-образовательный форум «Кардиология 2007»
- 106** Заявка на участие делегата IX Всероссийского Научно-образовательного форума «Кардиология 2007»

INFORMATION

- 104** IX All-Russian Educational Forum «Cardiology 2007»
- 106** Registration form – IX All-Russian Educational Forum «Cardiology 2007»

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

Издатель: ООО «Силиция-Полиграф»

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

«ГИБКОЕ КОМБИНИРОВАНИЕ» ДИУРЕТИКОВ С УМЕРЕННЫМ ОГРАНИЧЕНИЕМ НАТРИЯ В ДИЕТЕ – АЛЬТЕРНАТИВА ЕЖЕДНЕВНОМУ ПРИЕМУ ДИУРЕТИКОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Харченко В.И.¹, Евсиков Е.М.¹, Корякин М.В.², Вирич М.М.³, Червякова Г.А.¹, Онищенко П.И.⁴, Шаранова Г.А.⁴, Харченко Н.В.¹

Российский государственный медицинский университет¹; Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И.Пирогова²; Академия экономики, финансов и права³; Центральная клиническая больница Гражданской авиации⁴, Москва

Роль и значение фиксированных комбинаций гипотензивных препаратов и диуретиков при лечении гипертонической болезни

В настоящее время на российском фармакологическом рынке огромное количество фиксированных комбинаций гипотензивных препаратов с тиазидными диуретиками (ТД) и тиазидоподобными диуретиками (ТПД), которые нередко применяются очень широко для лечения больных гипертонической болезнью (ГБ). Из ТД наиболее широко применяется гидрохлортиазид (ГХТ), из ТПД – хлорталидон (ХТ), он же гигротон (Швейцария), оксодолин (Россия).

Таблицы 1-3 составлены на основе современных отечественных и зарубежных руководств и справочников по клинической фармакологии и по лечению ГБ, а также научных статей и рекламных проспектов фирм, производящих указанные лекарственные формы [1-7].

Число таких фиксированных комбинаций достигло многих десятков и с каждым годом увеличивается. Такие комбинированные препараты применяются для лечения больных с ГБ ежедневно в течение нескольких месяцев.

Вот пример такого подхода [1]: «В исследование были включены пациенты с артериальной гипертензией (АГ) 11 степени, ранее не получавшие регулярную гипотензивную терапию, в возрасте 19-64 лет (12 мужчин и 13 женщин); длительность заболевания составила от 1 года до 20 лет.

Пациенты с АГ принимали в утренние часы 1 таблетку Энапа – Н (комбинация 10 мг эналаприла и 25 мг ГХТ). Через 3 месяца лечения пациентам с недостаточным ответом на терапию в вечерние часы добавлялся энап в дозе 10 мг. Суммарная длительность терапии составляла 6 месяцев» [1].

Таким образом, в данной работе в течение полугода диуретик ГХТ далеко не в малой дозе назначался всем больным АГ фактически «поголовно», без учета каких либо показаний, в том числе и больным в возрасте 19 лет и с давностью заболевания до 1 года.

Таков подход и тактика применения диуретиков для лечения АГ в России, которые получают все более широкое распространение, что служит основанием

для споров и дискуссий между представителями разных кардиологических школ и даже среди представителей одной школы (академик Ю.Н.Беленков, профессора В.Ю.Мареев, Ф.Т.Агеев, А.А.Некрасова – из РК НПК МЗ РФ) [8-12].

Мы считаем, что тактика применения гипотензивных препаратов в комбинации с диуретиками должна быть упорядочена.

Приводим классификацию и краткую характеристику ТД и ТПД по Д.В.Преображенскому, Б.А.Сидоренко и соавт.[3]:

«В настоящее время класс ТД и ТПД, который по химической структуре разделяется на пять подгрупп, насчитывает более десятка препаратов. Для лечения ГБ наиболее широко используются ГХТ и другие производные бензотиадиазина (хлортиазид, бендрофлюметиазид, трихлорметиазид, циклопентиазид, циклотиазид, политиазид, метиклотиазид), которые известны под общим названием «тиазидные диуретики».

Некоторые гетероциклические соединения – фталимидины (хлорталидон, клорексолон), квиназолины (квинетазон, метолазон), хлорбензамиды (индапамид, клопамид, ксипамид) и бензенесульфониамиды (мефрузид) – имеют такое же место приложения действия на уровне дистальных почечных канальцев, как и тиазидные диуретики, но отличаются от них по химической структуре. Поэтому их обычно называют «тиазидоподобными диуретиками». В России доступны, по существу, два таких препарата – ГХТ и индапамид [3].

В последних «Рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Европейского общества по артериальной гипертензии, Европейского общества кардиологов, 2003 [35], приводятся такие доводы в пользу моно- или комбинированной терапии АГ [7].

Монотерапия против комбинированной терапии

- У большинства, если не у всех, больных с артериальной гипертензией лечение должно назначаться ступенчато и достижение целевого давления достигаться прогрессивно в течение нескольких недель.

Таблица 1

Фиксированные комбинации некоторых гипотензивных препаратов с гидрохлортиазидом

Капозид 25(Россия) каптоприла 50мг + гидрохлортиазида 25 мг
Капозид 50 (Россия): каптоприла 50мг + гидрохлортиазида 50 мг
Капозид (Испания): каптоприла 50мг + гидрохлортиазида 25 мг
Ко-ренитек(Швейцария): эналаприла малеата 20мг + гидрохлортиазида 12,5 мг
Энап Н (Словения): эналаприла малеата 10мг + гидрохлортиазида 25 мг
Энап НL (Словения): эналаприла малеата 10мг + гидрохлортиазида 12,5 мг
Фозид 20 (Италия): 20 мг фозиноприла натрия + гидрохлортиазида 12,5 мг
Гизаар (Нидерланды): лозартан калия 50мг + гидрохлортиазида 12,5 мг
Ко-диован (Швейцария): вальсартана 80 мг + гидрохлортиазида 12,5 мг

Таблица 2

Основные «двойные» фиксированные комбинации антигипертензивных средств с диуретиками

Ингибиторы АПФ+ диуретики	Торговое наименование
Беназеприл 5, 10, или 20 мг + гидрохлортиазид 6,25; 12,5 или 25 мг	
Каптоприл (капотен)25 или 50мг + гидрохлортиазид 15 или 25 мг	Капозид-25 и капозид 50
Эналаприл(Ренитек) 5, 10 или 20мг + гидрохлортиазид 12,5 или 25 мг	Ко-ренитек
Эналаприл 10 мг мг + гидрохлортиазид 12,5 мг	Энап НL
Эналаприл 10 мг + гидрохлортиазид 25 мг	Энап Н
Периндоприл (престариум) 2мг + индапамид 0,625 мг	Нолипрел
Периндоприл (престариум) 4мг + индапамид 1,25 мг	Нолоипрел-ретард, нолипрел форте, Претеракс
Эналаприл 10мг или 20мг(№15 /30)+индапамид 2,5 мг(№15)	Энзикс, энзикс дуэ, энзикс дуэ форте
Фозиноприл натрия 20 мг (Моноприл) + гидрохлортиазид 25 мг	Фозид-20
Рамиприл (Тритаце)+ гидрохлортиазид 12,5 или 25 м	Тритаце-плюс
Цилазаприл (Инхибейс) + гидрохлортиазид 12,5 или 25 мг	Инхибейс-плюс
Блокаторы рецепторов ангиотензина II + диуретики	
Лозартан 50 или 100 мг + гидрохлортиазид 12,5 или 25 мг	Гизаар
Валсартан 80 или 160 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг	Ко-диован
Кандесартан 16 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг	
Ирбесартан 150 или 300 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг	Ко-апровель, Авалид
Телмисартан 80 мг+ гидрохлортиазид 12,5 мг	Микардис плюс
Бета-адреноблокаторы +диуретики	
Атенолол 50 или 100 мг + хлорталидон 25 мг	Тенорик
Пиндолол (вискен) 10 мг +клопамид 5 м г	Вискальдикс
Бисопролол 2,5; 5 или 10 мг + гидрохлортиазид 6,25 мг	Лодоз, Зиак
Метопролол 50 или 100 мг + гидрохлортиазид 12,5 или 25 или 50 мг	Лопрессор
Надолол 40 или 80 мг + бендрофлуметиазид 5мг	Корзоид
Пропроналол 80, 120 или 160 мг + гидрохлортиазид 25 мг	
(замедленного высвобождения)	Индерид
Другие комбинации	
Амилорид 5 мг+ гидрохлортиазид 50 мг	
Клонидин 0,1; 0,2; или 0,3 мг +хлорталидон 15 мг	
Метилдопа 250 или 500 мг + гидрохлортиазид 15; 25; 30 или 50 мг	
Резерпин 0,125 или 0,20 мг + хлорталидон 25 или 50 мг	
Резерпин 0,1 мг + гидрохлортиазид 15 мг + гидралазин 25 мг	
Резерпин 0,125 мг + гидрохлортиазид 25 или 50 мг	
Спиронолактон 25 или 50 мг + гидрохлортиазид 25 или 50 мг	

• Для достижения целевых значений АД большая доля больных требует назначения комбинированной терапии.

• Ориентируясь на исходный уровень АД и на наличие или отсутствие осложнений, имеет смысл начинать лечение с одного препарата или с низкодозовой комбинации двух препаратов.

И у того, и у другого подхода имеются определенные преимущества и недостатки [7].

Как считает И.Е. Чазова, применение препаратов в виде комбинаций должно отвечать следующим условиям:

– препараты должны иметь взаимодополняющее действие;

– должно достигаться улучшение результата при их совместном применении;

– должно быть усиление органопротективных свойств;

– препараты должны иметь близкие фармакодинамические показатели, что особенно важно для фиксированных комбинаций [4].

Из «Рекомендаций»: «Доля больных, которые требуют комбинированной терапии, зависит от исходного уровня АД. Монотерапия, вероятнее всего, будет чаще эффективна у больных с 1-й степенью АГ. При этом в исследовании НОТ, включавшем больных 2-3 степени АГ, больные оставались на монотерапии лишь в 25-50% случаев в соответствии с целевыми уровнями ДАД [13]. Если монотерапия в низкой дозе недостаточно эффективна, то следующим шагом может быть увеличение дозы (с большей вероятностью появления побочных эффектов), переход на низкодозовую терапию другим препаратом или комбинированная терапия. Если лечение начато с низкодозовой комбинации, то может быть использована более высокодозная комбинация или добавление третьего препарата» [7].

«Очевидным недостатком начала лечения сразу с двух препаратов даже в низких дозах является потенциальное назначение больному «ненужного» средства, но преимущества более многочисленны: 1) использование двух препаратов с разными механизмами действия более вероятно позволит контролировать АГ и ее осложнения; 2) при использовании комбинации и первый, и второй препараты могут быть назначены в низкой дозе и с меньшей вероятностью проявят побочные эффекты; 3) в Европе, как и в других частях света, доступны фиксированные лекарственные комбинации, позволяющие назначать два препарата в одной таблетке, что улучшает приверженность к лечению» [7].

По нашему мнению, фиксированные комбинации, в которые входит диуретик, имеют и свои недостатки. Например, если в результате лечения такой комбинацией развилась гипокалиемия, сопровождающаяся клиническими проявлениями в виде слабости, судорог икроножных мышц, развитие экстрасистолии и т. п., то больному потребуется перейти к лечению компонентом/компонентами комбинации без диуретика (например, β -блокатором, иАПФ и др.). Для этого больной должен пойти в аптеку и купить соответствующий компонент, но при условии, если он был заранее проинструктирован врачом. Рациональнее проводить «гибкую» терапию: лечение и фиксированными комбинациями, и компонентами комбинации без диуретика.

Мы условно разделили лекарственные комбинации, которые считаются эффективными и хорошо переносимыми [7], на две группы: комбинации гипотензивного препарата с диуретиком и комбинации гипотензивного препарата без диуретика.

гипотензивного препарата с диуретиком и комбинации гипотензивного препарата без диуретика.

Комбинации с диуретиком:

- диуретики + бета-блокаторы

- диуретики + иАПФ или антагонисты рецепторов к ангиотензину II

- диуретики и антагонисты кальция

Комбинации без диуретика:

- антагонисты кальция (дигидроперидиновые) и бета-блокаторы

- антагонисты кальция и иАПФ или антагонисты рецепторов к ангиотензину II

- альфа-блокаторы и бета-блокаторы

- при необходимости могут использоваться и другие комбинации (например, с препаратами центрального действия), включая альфа-2-агонисты и модуляторы имидазолиновых I₂ рецепторов.

- Рекомендуется использование длительно действующих препаратов, обеспечивающих эффект в течение 24 часов и требующих однократного приема в сутки. Преимущества такой терапии заключаются в улучшении приверженности к лечению, уменьшении вариабельности АД, что, возможно, обеспечивает лучшую органопротекцию и снижение числа сердечно-сосудистых осложнений [7].

По данным исследования ПИФАГОР, диуретики наиболее широко используются и среди всех комбинаций гипотензивных препаратов (100%): диуретик + антагонист АПФ рецепторов – 7%; иАПФ + диуретик – 32%; бета-блокатор + диуретик – 26%, т.е. диуретик используется примерно в 65% комбинаций гипотензивных препаратов [14-15]. В отличие от комбинаций гипотензивных препаратов с диуретиком, комбинации гипотензивных препаратов, не включающие диуретик, гораздо меньше рекламируются и применяются.

Мы хотим подчеркнуть, что если нет показаний к применению диуретиков при лечении АГ, то следует применять комбинации гипотензивных препаратов, не содержащих диуретика.

Применение фиксированных комбинаций гипотензивных препаратов, содержащих диуретик ежедневно, в течение длительного времени, является устаревшим подходом так называемой «шаговой терапии», когда лечение обязательно начиналось с назначения диуретика, а при недостаточном гипотензивном эффекте добавлялись другие гипотензивные препараты.

С начала 80-х годов наступила «постшаговая эра» в лечении гипертонии.

Диуретики, как и другие лекарства, это – товар, пользующийся большим спросом. Ими насыщен рынок, их очень много потребляется в виде фиксированных комбинаций с гипотензивными препаратами и больной часто не знает, что несколько раз в день принимает диуретик. Такой подход очень выгоден фирмам, производящим диуретики!

Таблица 3

«Тройные» комбинации гипотензивных препаратов с диуретиками

Торговое наименование	Компоненты
Адельфан	Резерпин + гидралазин сульфат
Адельфан-езидрекс	Резерпин + гидралазин сульфат+гидрохлортиазид
Адельфан-езидрекс-К	Резерпин + гидралазин сульфат+гидрохлортиазид+калия хлорид
Трирезид	Резерпин + гидралазин сульфат+гидрохлортиазид
Трирезид-К	Резерпин + гидралазин сульфат+гидрохлортиазид+калия хлорид
Синипресс	Резерпин +гидрохлортиазид+дигидроэргокристин мезилат
Бринердин	Резерпин + дигидрокрестин мезилат + клопамид
Кристепин	Резерпин + дигидроэргокристин мезилат +клопамид

На основании вышеизложенного можно констатировать, что сдвинуть проблему применения диуретиков в сторону «культуры потребления» крайне трудно!

Россия и другие страны СНГ и «третьего мира» еще не вышли из эры шаговой терапии, очевидным доказательством чего служит необычайно широкая продажа и применение в клинике и амбулаторно фиксированных комбинаций препаратов, содержащих диуретик (адельфан-езидрекс, трирезид и множество других (табл. 3), значительную часть которых Россия закупает в странах третьего мира! [1-8]. Об этом также убедительно говорит пропаганда крайне широкого применения ТД и ТПД практически всем больным АГ. Научная необоснованность такого подхода не меняется, если вместо резерпина в фиксированную комбинацию включен бета-блокатор, иАПФ, блокатор ангиотензиновых рецепторов, антагонист кальция, и такие комбинации применяются ежедневно в течение недель, а то и месяцев. Разумеется, что этот морально устаревший подход должен уйти в историю медицины!

Экономический кризис и доступность ТД и ТПД для населения не могут служить оправданием.

Большинство ТД и ТПД – морально устаревшие лекарственные препараты. Для лечения артериальной гипертонии необходимы новые инновационные диуретики, лишенные негативных сторон, присущих имеющимся ТД и ТПД.

Основные представители ТД и ТПД – ГХТ и ХТ, «пережили» большинство своих «сверстников» из других групп гипотензивных препаратов. «Ушли в историю» раувольфия змеиная и ее дериваты (в скобках дан год начала применения в клинике) – (1931 год – в Индии, 1952 год – в США); гидралазин (1951); гуанетидин, исмелин(1959); клонидин, катапрессан (1962); метилдопа, альдомет (1963); минксидил (1970); диазоксид, гиперстат (1973) и др.

За последние полвека синтезированы новые, более эффективные препараты, применяемые в кардиологии и ангиологии. Вместо нефракционированного гепарина широко используются низкомолекулярные гепарины помимо дезагреганта ацетил-

салициловой кислоты (аспирина), применяются несколько групп дезагрегантов, резко сокращено применение сердечных гликозидов, пенициллин уступил место более мощным антибиотикам и т.п. Сохранил свои позиции на фармакологическом рынке церебролизин, который в 1999 году отметил свое пятидесятилетие, и группа ТД и ТПД, применяемая для длительной терапии АГ, хотя эти препараты не изменились с 50-60 годов. Последней «новинкой» из препаратов этой группы можно считать индапамид, который появился в аптеках в 1974 году и индапамид – ретард, который появился позже. На фармакологическом рынке эта группа лекарств значительно укрепила свои позиции, увеличив объем продаж как для монотерапии, так и в фиксированных комбинациях с гипотензивными препаратами.

Мы считаем, что этот феномен связан, в основном, с умелой рекламой и маркетингом этих препаратов фирмами их выпускающими и/или торгующими ими. В результате сотрудничества с врачами (ALLHAT [16] и JNS-7 [17]), удастся «зомбировать» значительную часть врачей, убедив их в эффективности и полной безопасности ежедневного приема ТД и ТПД в течение длительного периода времени. Некоторые врачи назначают фиксированные комбинации больным АГ не бескорыстно, так как сотрудничают с этими фирмами. Применение этих препаратов широко рекламируется и пропагандируется и растет их назначение при лечении АГ.

В этом явлении, помимо прочего, четко просматривается коммерческий интерес фирм – производителей этих устаревших лекарственных препаратов и/или торгующих ими фирм-дистрибьюторов, а также интерес фирм, выпускающих не очень эффективные гипотензивные препараты, эффект которых может быть усилен путем добавления в комбинацию к ним ТД или ТПД.

Фармакологические фирмы по какой-то причине не синтезируют новые диуретические препараты, оптимальные для лечения гипертонической болезни: например, с «мягким «диуретическим действием» (экскреция в основном ионов натрия и воды, мини-

Таблица 4

Изменение суточного диуреза, натрийуреза, калийуреза и коэффициента натрий/калий мочи под влиянием триамтерена, гипотиазида и триампура у больных с недостаточностью кровообращения II А стадии

Показатель	Исходный уровень	Триамтерен (150 мг)	Прирост по сравнению с исходным уровнем (% , раз)	Гипотиазид (75 мг)	Прирост по сравнению с исходным уровнем (% , раз)	Триампур (6 табл.)	Прирост по сравнению с исходным уровнем (% , раз)
Диурез (мл)	963 +61,7	1444 + 126	+49,9 %	2040 +146	+2,11 раз	2326 +206	+2,41 раз
Выведение натрия (ммоль)	109,6+20,9	132,3+ 10,8	+20,7 %	257,6+26,6	+2,35 раз	304,2 +41,2	+2,77 раз
Выведение калия (ммоль)	61,2+5,6	48,0+ 6,6	-21,6-%	69,3 +8,6	+13,2 %	62,8 +6,3	+2,6 %
Коэффициент натрий/калий мочи	1,8	2,8		3,7		4,8	

мум потерь калия), с минимумом неблагоприятных метаболических сдвигов.

В чем материальная выгода очень широкого применения таких фиксированных комбинаций? Ограничимся лишь одним примером.

С помощью производства фиксированных комбинаций гипотензивного препарата с диуретиком можно получать весьма значительные легкие и быстрые деньги, так как производство таких комбинаций практически не требует дополнительных материальных затрат.

Проведем несложный расчет на примере препарата ко-ренитек на основании стоимости ко-ренитека и его компонентов в одной из московских аптек.

Стоимость 100 таблеток ренитека по 20 мг = 568 рублей

Стоимость 100 таблеток гидрохлортиазида (гипотиазида) по 12,5 мг = 43 рубля

Итого: стоимость 100 табл. ренитека + 100 табл. гипотиазида = 611 рублей.

Стоимость фиксированной комбинации ко-ренитек = 977 рублей.

Различие в стоимости компонентов ко-ренитека и фиксированной комбинации ко-ренитек = 977 руб. – 611 руб. = 366 руб.

Таким образом, продажа фиксированной комбинации ко-ренитек дает прибыль по сравнению со стоимостью компонентов +366 рублей или + 62,5%!

Прибыли от изготовления и продаж фиксированных комбинаций гипотензивного препарата и диуретика могут возрасти, если в виде компонентов в комбинации будет использован 1 или 2 генерика, вместо оригинальных препаратов, так как генерики значительно дешевле.

В настоящее время фиксированные комбинации гипотензивных средств с диуретиками есть не что иное, как сочетание суперсовременности и «старинны». В комбинации с гидрохлортиазидом или хлорталидом в фиксированных препаратах включены новейшие иАПФ, бета-блокаторы и даже антагонисты кальция[69].

По данным И.Е.Чазовой: «Сочетание антагонистов кальция (АК) и диуретиков появилось в списке эффективных комбинаций только в рекомендациях

ВНОК 2004 г. Эти препараты не имеют в настоящее время фиксированных лекарственных форм комбинаций. Совместное применение антагонистов кальция и диуретиков позволяет усиливать гипотензивный эффект друг друга, однако практически не дает возможности препаратам нивелировать нежелательные явления друг друга [4].

Е.В.Шляхто и А.О Конради пишут: «Следует отметить, что в алгоритме назначения терапии в JNS-7[17] имеется постулат о том, что в случае двухкомпонентной терапии одним из препаратов должен быть тиазидный диуретик. Это привело к тому, что рекомендации содержат не вполне оптимальную лекарственную комбинацию в виде диуретика и антагониста кальция» [18].

Положительным моментом в отходе от лечения АГ с помощью комбинации гипотензивного препарата и устаревших ТД и ТПД является работа ЭПИГРАФ, проведенная в 38 поликлиниках 17 городов России в течение 14 недель на 550 больных с АГ II-III степени (исходное САД выше 160 мм рт. ст.), при которой использовалась комбинация эналаприла и индапамида (Энзикс) в различных вариантах дозировок этих препаратов. Средняя доза эналаприла в исследовании составила 15,2 мг, а индапамид назначался всем пациентам в фиксированной дозировке 2,5 мг/сутки[11].

Вторым и основным положительным моментом другого исследования – ЭПИГРАФ-2 – мы считаем тот факт, что в нем изучали и нефиксированную комбинацию эналаприла 10 мг с индапамидом 2,5 мг, когда в одном блистере содержались два препарата «что позволяло при необходимости варьировать дозы каждого из них» [11]. В данном рандомизированном, сравнительном, контролируемом, длительностью 14 недель исследовании, в отличие от исследования ЭПИГРАФ, Энзикс получали 118 больных АГ I степени.

В целом стратегия и тактика применения указанных препаратов для лечения АГ может быть положительно оценена. Однако возникают вопросы, касающиеся лечения данной комбинацией больных АГ I

Таблица 5

Изменение суточного диуреза, натрийуреза, калийуреза и коэффициента натрий/калий мочи под влиянием гигротона (100 мг) у больных с недостаточностью кровообращения II А стадии

Показатель	Исходный уровень	1-е сутки	Прирост по сравнению с исходным уровнем (%)	2-е сутки	Прирост по сравнению с исходным уровнем (%)
Диурез (мл)	975+-50	1803+-143	+84,9	1178+-110	+20,8
Выведение натрия(ммоль)	99+-16	197+-41	+99,0	155+-36	+56,6
Выведение калия(ммоль)	45+-5	54+-9	+22,0	54+-9	+22,0
Коэффициент натрий/калий мочи	2,3 +-0,3	4,5+-0,8	-	3,4+-0,6	-

степени с исходным САД 140-160 мм рт. ст. Как известно, и эналаприл, и индапамид в дозе 2,5 мг обладают, в основном, вазодилатирующим эффектом. С другой стороны, также известно, что у больных с АГ I степени и у части больных с АГ II степени нередко имеет место гиперкинетический вариант центральной гемодинамики, когда более рационально назначение бета-блокатора или антагониста кальция типа верапамила (в том числе, и пролонгированного действия), но не вазодилатора, а тем более — не двух вазодилаторов. Кроме того, по нашим данным, назначение диуретика, в том числе и индапамида, больным АГ I степени не показано, так как в организме таких больных, как правило, нет задержки натрия [19-24].

Хочется отметить, что врачи Москвы и Санкт-Петербурга, где проводилось исследование «Пифагор» [14-15], весьма рационально и грамотно относятся к назначению диуретиков при лечении АГ. Монотерапию гипотензивным препаратом опрошенные врачи предпочитали использовать у больных с мягкой (86%) и умеренной (33%) АГ, у пациентов молодого возраста (62%) без сопутствующих факторов риска и органических нарушений (75,7%). Комбинированной терапии врачи отдают предпочтение у больных с более тяжелой АГ, у пожилых пациентов (70%) и при наличии органических нарушений (90%), что соответствует современным рекомендациям по лечению АГ.

Для проведения комбинированной терапии врачи предпочитают использовать свободные комбинации препаратов (73%), и только 27% среди опрошенных врачей используют в своей практике фиксированные комбинации [14-15].

Авторы данной работы полностью согласны с такой тактикой ведения больных АГ и не считают целесообразным пересматривать ее в сторону увеличения доли диуретиков в лечении. Напротив, назначение ТД и ТПД таким больным должно быть упорядочено.

С конца 70-х — начала 80-х годов начали изучать возможность применения ТД и ТПД в суточных дозах 12,5-25 мг [25-28, 8-11].

Однако, в таких дозах они эффективны далеко не у всех больных АГ, особенно если их не назначают ежедневно [25-28]. Успех терапии диуретиками в низких дозах сильно зависит от величины ежеднев-

ного потребления хлорида натрия: чем ниже последний, тем выше гипотензивный эффект диуретиков [25-28].

Parijs J. et al. в 1973 году предложили метод применения диуретиков при лечении АГ на фоне умеренного ограничения натрия в диете [29] и затем Ram C.V.S. et al. в 1981 году подтвердили эффективность такого подхода [30, 13].

В настоящее время в клинических работах по лечению ГБ диуретиками совершенно не делается акцент на то, что единственной и разумной альтернативой ежедневному приему диуретиков является ограничение натрия в диете больного АГ (наряду с увеличением содержания в диете калия).

Существует принцип, что содержание хлорида натрия в пище больного ГБ должно быть прямо пропорционально массе тела и обратно пропорционально величине диастолического давления каждого конкретного больного [31, 32].

Для большинства больных ГБ ограничение хлорида натрия в пище должно быть «умеренным» и составлять 5-6 г/сутки; для больных с очень высоким диастолическим АД — до 1,5 г/сутки хлорида натрия сроком на 1-1,5 месяца с постепенным переходом на прием 5-6 г/сутки хлорида калия при снижении высокого диастолического АД [31, 32].

При назначении диуретиков для большинства больных АГ требуется умеренное ограничение хлорида натрия в диете. Если больной АГ соблюдает такую диету, то диуретики (если они требуются), назначаются в минимальных дозах и не чаще 1-2 раз в неделю [33, 34].

С увеличением дозы ТД и ТПД растет число побочных эффектов и осложнений от их применения [25-32, 7].

Пропагандируемое и широко применяемое в России и за рубежом лечение с помощью фиксированных комбинаций гипотензивного препарата с ТД или ТПД и назначение их ежедневно в течение нескольких недель и даже месяцев считаем недопустимым, так как этот метод является нефизиологичным и чреват побочными явлениями и осложнениями. Ежедневный прием диуретика ведет к дефициту натрия в организме и увеличению солевого аппетита, снижению содержания калия в организме.

Таблица 6

Преимущества и недостатки различных классов антигипертензивных препаратов у больных сахарным диабетом

Класс препаратов	Преимущества	Недостатки
Диуретики	Доказанное снижение смертности и сердечно-сосудистых осложнений. Низкая стоимость лечения	У больных без СД увеличивают риск его развития. Могут ухудшать контроль гликемии (связь с негативным прогнозом не доказана). Негативные эффекты на липидный профиль
Бета-блокаторы	Доказанное снижение смертности и сердечно-сосудистых осложнений	У больных без СД увеличивают риск его развития. Могут ухудшать контроль гликемии (связь с негативным прогнозом не доказана). Негативные эффекты на липидный профиль
Ингибиторы АПФ	Доказанные нефропротективные свойства, особенно при СД 1 типа. Улучшение контроля гликемии	Осторожность при значительном нарушении функции почек
Антагонисты рецепторов АII	Доказанные нефропротективные свойства, особенно при СД 2 типа. Улучшение контроля гликемии	Осторожность при значительном нарушении функции почек
Агонисты имидозалиновых рецепторов	Уменьшение инсулинорезистентности. Патогенетически оправданная терапия при метаболическом синдроме. Безопасность сочетания с любым другим классом препаратов	Отсутствие длительных наблюдений и крупных клинических исследований
Антагонисты кальция	Высокая антигипертензивная активность. Уменьшение протеинурии (верапамил и дилтиазем). Метаболически нейтральны. Улучшение функции эндотелия. Замедление развития атеросклероза	Увеличение гломерулярного давления (для дигидропиридинов)

Поборники ежедневного применения диуретиков (чаще всего, это – врачи-дистрибьюторы фирм, торгующих фиксированными комбинациями гипотензивного препарата и ТД) утверждают:

– довод первый: ежедневная доза гидрохлортиазида или хлорталидона 25 мг очень мала и не обладает теми побочными явлениями и осложнениями, какие отмечались при применении этих диуретиков в прежние годы, когда средняя дозировка этих препаратов была 50-75 мг;

– довод второй: есть множество рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований, доказывающих значительное снижение частоты возникновения конечных точек (инсульта, инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смертности), в том числе и в сравнении с главными конкурентами на фармакологическом рынке того времени – бета-блокаторами.

По поводу первого довода следует сказать, что за полвека применения ни фармакологические свойства ТД и ТПД, ни организм больных АГ не претерпели изменений; и что доза в 25 мг не так уж и мала, если пересчитать ее на месяц ежедневного потребления ТД или ТПД.

Суммарная доза каждого из этих препаратов в расчете на один месяц составляет 30-31 табл. по 25 мг или 750-775 мг. Однако эта суммарная доза равна 15-16 таблеткам по 50 мг или 7-8 таблеткам по 100 мг. Таким образом, суммарная доза этих препаратов суще-

ственно не изменилась с 50-х – 80-х годов прошедшего века, а, следовательно, и число побочных эффектов при ежедневном приеме 25 мг ТД или ТПД существенно не изменились..

Ранее, в 70-80-е годы, ТД и ТПД назначали и по 25 мг в день, а также и в больших однократных дозах, однако их назначали больным 1-2-3 раза в неделю, обоснованно полагая, что в дни без приема этих диуретиков происходит восполнение вызванных ими потерь калия за счет богатой калием диеты и назначенных больному АГ препаратов калия.

Относительно второго довода: во-первых, упомянутые исследования появились в середине 80-х годов, когда на фармакологическом рынке обозначился резкий рост продаж препаратов иАПФ и антагонистов кальция и падение продаж ТД и ТПД. В исследованиях конца 80 начала 90 годов – HDFP, SHEP, EWPHE, TOMS и др.[35-45], доказывалась возможность значительного снижения конечных точек инсульта, инфаркта миокарда) и промежуточных точек (например, снижение массы миокарда гипертрофированного левого желудочка) при лечении больных АГ гидрохлортиазидом или хлорталидоном.

Во-вторых, мы считаем, что в настоящее время нет ни одного класса гипотензивных препаратов, в пользу которого не были бы проведены аналогичные исследования, доказывающие их более выраженное влияние на уменьшение конечных точек, чем их лекарства-конкуренты на фармакологическом рынке.

В исследовании, опубликованном в 2003г., доказывалось снижение числа инсультов на 29% при лечении АГ индапамидом [46], в другом исследовании, опубликованном в 2001г., доказывалось снижение числа инсультов на 29% и частоты сердечно-сосудистых событий на 26% при лечении периндоприлом [47]. В ряде работ [48-51] доказывалось благоприятное воздействие антагонистов кальция на обратное развитие атеросклероза сонных артерий.

В настоящее время выходят работы, посвященные более «молодому» классу гипотензивных препаратов: ингибиторов рецепторов АП II. В последних исследованиях доказываются преимущества различных блокаторов рецепторов АП II, по сравнению с другими препаратами, на уменьшение гипертрофии миокарда левого желудочка, на снижение атеросклероза сонных артерий, на снижение общей и сердечно-сосудистой смертности (лозартана по сравнению с ателололом) и на больший протекторный эффект ирбесартана в сравнении с амлодипином, а у больных сахарным диабетом – по сравнению с ателололом [52-56].

Без проведения работ такого рода ни один лекарственный препарат не может рассчитывать на успех в конкурентной борьбе за объем продаж. Поэтому к результатам таких работ, как мы считаем, следует подходить настороженно, не принимая их всецело «на веру» и широко не пропагандируя, как истину в последней инстанции, как это нередко бывает. Абсолютно ясно, что результат таких исследований будет дан в интересах тех, кто финансировал данное исследование или заинтересован в его результатах.

На наш взгляд, результаты исследования во многом зависят от пожеланий тех, кто финансирует такие исследования. Получить нужные «заказчику» данные можно путем включения в группу больных, леченных препаратом, который нужно дискредитировать, больных более пожилого возраста, с более тяжелыми сопутствующими заболеваниями, с более выраженным поражением органов-мишеней, злоупотребляющих алкоголем, курящих, из более низкого социального класса, с более низкими материальными возможностями для лечения, менее подверженных лечению и т.п.. Все эти факторы, как правило, не учитываются, равно как и суммарный риск развития сердечно-сосудистых осложнений в сравниваемых группах больных. «Методика» проведения подобных «мета-анализов», исследований, выполненных «двойным слепым, плацебо-контролируемым методом» для получения нужных фирмам данных, подробно описана в работе «Основы доказательной медицины» [57].

В исследовании Stop-Hypertension-2, 1999 было выявлено, что частота сердечно-сосудистых осложнений у пожилых сравнима при терапии антагонистами кальция, иАПФ и при традиционной терапии диуретиками и/или бета-блокаторами [58].

В ряде официальных документов самого высокого уровня, как и в последних «Рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии» Европейское общество по артериальной гипертензии. Европейское общество кардиологов, 2003 [59-61, 7].

Исходя из вышеизложенного, нет никаких оснований считать результаты исследования ALLHAT истиной в последней инстанции и принимать выводы и рекомендации данного исследования и составленных на его основе рекомендаций JNS-7 [17]) как руководство к действию [16].

Как пишут Е.В.Шляхто и А.О.Конради, «в исследовании ALLHAT было доказано, что иАПФ лизиноприл проигрывает диуретику хлорталидону по способности предотвращать риск инсультов на 15%, хронической сердечной недостаточности – на 19% и общего числа сердечно-сосудистых осложнений – на 10%. Это положение должно быть подвергнуто критике, как и другие положения:

- слишком большое число пациентов с черной кожей, у которых иАПФ не должны были хорошо действовать;

- чрезмерное внимание к «успехам» хлорталидона и невнимание к его негативным сторонам и побочным эффектам;

- плохая организация исследования [18]».

Н.А.Некрасова пишет: «Результаты сравнения различных гипотензивных средств между собой или с плацебо, проводимые на протяжении многих лет с целью оценки их влияния на уровень АД, частоту побочных эффектов, развитие сердечно-сосудистых осложнений и смертности, во многом противоречивы. Обычно это объясняется несовершенством дизайна исследования. Это также может быть обусловлено различным патогенезом гипертензии у больных в наблюдаемых группах, что в большей степени может определять чувствительность к тем или иным гипотензивным препаратам с разными механизмами действия. Кроме того, за длительный период наблюдения за больными в их жизни может возникать множество факторов, влияющих на течение АГ и развитие ее осложнений. Это – изменения условий жизни, питания, климата, привычек, стрессовые ситуации и т.д., которые, в свою очередь, могут исказить результаты конечных точек исследований» [12].

В «Европейских рекомендациях» исследование ALLHAT также подвергнуто критике за несовершенный дизайн исследования, за неравнозначную подборку больных в группах сравнения, за одновременное использование симпатолитических препаратов (например, клофелина) с диуретиками, иАПФ, вазодилаторами и т.п., за тенденциозный подход в оценке конечных точек [7].

Довод 3-й сторонников широкого применения диуретиков при лечении АГ: фиксированные комбина-

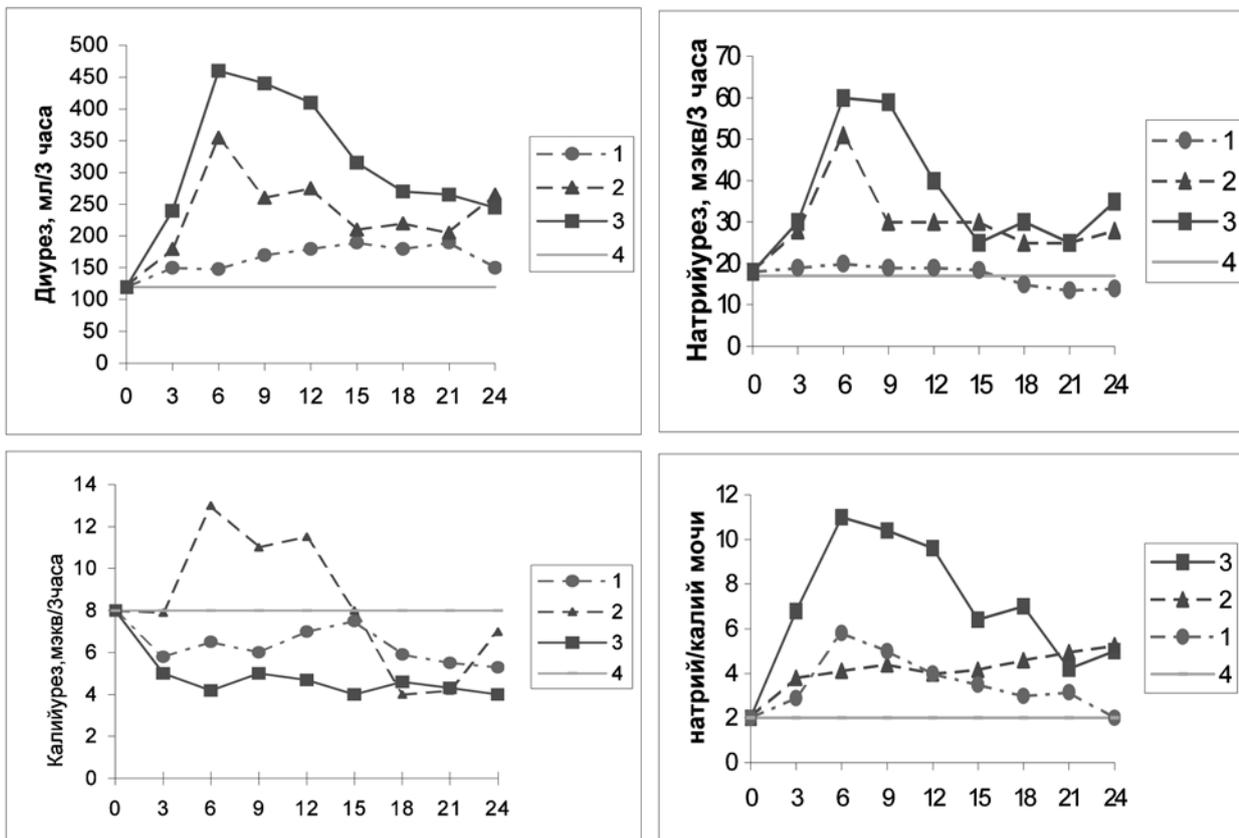


Рис. 1. Изменение диуреза, натрийуреза, калийуреза и коэффициента натрий/калий мочи под влиянием триамтерена, гипотиазида и триампура у больных с недостаточностью кровообращения IIА стадии. Горизонтальная линия-исходный уровень; 1 - триамтерен; 2 - гипотизид; 3 - триампур. По оси абсцисс – время (в часах)от момента приема препарата.

ции гипотензивного препарата с диуретиком увеличивают приверженность лечению.

На этот довод мы хотим возразить, что возможные побочные эффекты и осложнения от ежедневного длительного применения диуретика в виде фиксированной комбинации значительно перевешивают преимущества, связанные с удобством приема такой комбинации.

Побочные эффекты ТД и ТПД.

Побочные эффекты при лечении ТД встречаются примерно у 30-35% больных. Частота побочных эффектов зависит от дозы препарата. При использовании высоких доз ТД отменять их из-за развития побочных эффектов приходилось в 20-30% случаев [70].

Пропагандируемые и широко применяющиеся для лечения АГ диуретики I-го поколения – ГХТ и ХТ– выводят самое большое количество калия(по отношению к выводимому с мочой натрию) по сравнению со всеми известными диуретиками, т.е. обладают наиболее выраженным калийуретическим эффектом.

ГХТ (гипотиазид) и ХТ(гигротон, оксодолон) – выводят сравнительно много калия из организма

больных гипертонической болезнью. У больных с сочетанием гипертонической болезни и хронической недостаточности кровообращения выведение калия из организма под влиянием ТД и ТПД возрастет, особенно у больных с НК ПБ стадии. Калий-сберегающие диуретики применяются в кардиологической клинике необоснованно редко.

По данным наших исследований, у больных с НК ПА стадии экскреция калия под влиянием гипотиазида (75 мг/сутки) начинает увеличиваться через 3 часа после его приема и сохраняется повышенной до 15 часов после приема. Причем в период через 6-12 часов после приема экскреция калия с мочой возрастет на 75-50%. В ночные часы экскреция калия через 18 –21 час после приема диуретика падает примерно на 50%, поэтому суточная экскреция калия у этих больных возрастает лишь на 13,2%. Триамтерен (150 мг/сутки) и триампур (6 табл/сутки), напротив, в течение суток снижали экскрецию калия с мочой почти вдвое; при этом при приеме триампура отмечался выраженный диуретический эффект (табл.4) [62,63].

В первые сутки после приема гигротона (100 мг/сутки) диурез возрастал по сравнению с исходным

уровнем на 84,9%; натрийурез — на 99%, калийурез — на 22%, коэффициент натрий/калий мочи — с 2,3 до 4,5 [64]. На вторые сутки действия гипротона его диуретическое, натрийуретическое действие, по сравнению с первыми сутками, снижалось и составляло 20,8% и 56,6% от исходного уровня, а калийурез был таким же, как в первый день действия гипротона (табл. 5) [64].

Конечно, данные, полученные при лечении больных с НК ПА стадии, нельзя безоговорочно экстраполировать на больных АГ, да и применяемые в настоящее время дозы ТД и ТПД ниже, но приблизительно мы можем судить об уровнях экскреции натрия и калия под влиянием различных диуретиков в сравнительном аспекте.

С учетом приведенных данных возникает вопрос о целесообразности ежедневного приема хлорталидона, как это рекомендуется в некоторых работах, так как этот препарат действует 48-72 часа [9]. Из приведенных данных видно сравнительно большое калийуретическое действие препарата на протяжении 2-х суток, причем калийурез на вторые сутки действия препарата не снижается и равен калийурезу в первые сутки.

Столь высокий «добавочный» калийурез следует оценивать весьма негативно, учитывая, что среднее потребление калия населением Москвы составляет 48-50 ммоль/сутки, натрия — 150-160 ммоль/сутки, коэффициент натрий/калий, чаще всего, равен 3 [19-24, 65, 66], тогда как в экономически развитых странах потребление калия в полтора — два раза выше [67-69]. При этом надо учитывать огромное расслоение населения России по доходам, а, следовательно, и по потреблению продуктов богатых калием.

В связи с появлением в кардиологической клинике новых групп препаратов иАПФ и блокаторов АТ₁ рецепторов, которые, как считают, могут вызывать гиперкалиемию, возникла проблема применения препаратов из этих групп и калий-сберегающих диуретиков и препаратов калия.

Приводим информацию по данному вопросу из наиболее авторитетных документов: из «Рекомендаций по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов» (2001 год) по применению препаратов калия и калий-сберегающих диуретиков при лечении ХСН [84,85,86].

1. На сегодняшний день назначение калий-сберегающих диуретиков (триамтерена, амилорида, и сравнительно высоких доз спиронолактона) оправдано лишь в случае стойкой гипокалиемии, вызванной приемом диуретиков, несмотря на терапию иАПФ, а также при тяжелой ХСН в дополнение к комбинации иАПФ и небольших доз спиронолактона (уровень до-

казательности Б). Подобное правило распространяется и на случаи замены иАПФ на блокаторы АТ₁ рецепторов.

2. Калий-содержащие заменители поваренной соли следует использовать с осторожностью, поскольку в сочетании с приемом ингибиторов АПФ они могут провоцировать развитие гиперкалиемии.

3. Калий-сберегающие диуретики можно применять совместно с иАПФ и блокаторами АТ₁ рецепторов, но в половинных дозах по сравнению с дозами, которые применяются при лечении НК без иАПФ или блокаторами АТ₁ рецепторов.

4. Калий-содержащие препараты по их способности увеличивать уровень калия в крови уступают калий-сберегающим диуретикам.

Через 5-7 дней назначения калий-сберегающих диуретиков осуществляют контроль содержания калия и креатинина с последующим увеличением дозы. Повторные анализы проводят через каждые 5-7 дней до тех пор, пока содержание калия не стабилизируется. Вероятно, что при таком контроле возможно и применение солей калия при лечении НК, учитывая тот факт, что препараты калия уступают калий-сберегающим диуретикам по способности увеличивать концентрацию калия в плазме крови.

Степень снижения экскреции калия с мочой, как и способность вызывать гиперкалиемию, в зависимости от типа иАПФ или блокатора АТ₁ рецепторов и их дозировок четко не изучены. Этот вопрос требует тщательного изучения.

При гипокалиемии возможно применение иАПФ или блокаторов АТ₁ рецепторов совместно с калий-сберегающими препаратами в половинных дозах, или применение вместо них препаратов калия при возможности проведения описанного выше лабораторного контроля.

Применение калий-сберегающих препаратов или солей калия менее затруднено и ограничено при замене иАПФ и блокаторов рецепторов АТ₁ вазодилаторами из других групп.

Приводим информацию из ОСТа о возможности применения солей калия и калий-сберегающих диуретиков при лечении ХСН с современных позиций [85, 86].

• В связи с риском развития гиперкалиемии не рекомендуется одновременный прием препаратов калия и калий-сберегающих диуретиков.

• Назначение калий-сберегающих диуретиков совместно с иАПФ возможно, т.к. риск развития гиперкалиемии минимален.

Эти пункты формально противоречат информации, содержащейся в разделе ОСТа «Формулярные статьи лекарственных препаратов к ОСТ 91500.11.0002-2002. Средства для лечения сердечной недостаточности».

Препараты группы иАПФ

Каптоприл – гиперкалиемия крайне редко. Квинаприл, лизиноприл, диротон, периндоприл, престариум, эналаприл, фозиноприл: «Риск гиперкалиемии выше у больных пожилого возраста, при стенозе почечной артерии, нарушении функции почек. Запрещается одновременный прием с препаратами, содержащими калий (только по назначению врача под контролем сыворотки крови). То есть, применение иАПФ + соли калия возможно, но под наблюдением врача и контролем концентрации калия в сыворотке крови!

Блокаторы рецепторов ангиотензина II. Для всех препаратов этой группы следует иметь в виду риск гиперкалиемии, который выше у больных пожилого возраста, при стенозе почечной артерии, нарушении функции почек. Запрещается одновременный прием с препаратами, содержащими калий (только по назначению врача под контролем сыворотки крови); т.е. применение блокаторов АП II + соли калия возможно, но под наблюдением врача и контролем концентрации калия в сыворотке крови!

Вальсартан: при длительном приеме может быть гиперкалиемия в 4,4% случаев.

Гизаар (50 мг лозартан калия и 12,5 мг ГХТ). Запрещается одновременный прием с препаратами, содержащими калий (только по назначению врача под контролем сыворотки крови); т.е. применение блокаторов АП I + ГХТ + соли калия возможно, но под наблюдением врача!

- При одновременном назначении фуросемида с ингибиторами АПФ и отсутствии признаков гипокалиемии препараты калия можно не назначать.

- При одновременном приеме ГХТ с иАПФ препараты калия не назначаются (каптоприл, кинаприл, лизиноприл, периндоприл, фозинаприл, эналаприл) [86].

В «Алгоритме терапии иАПФ» сформулировано более жестко: до начала терапии

- отменить препараты калия или калий-сберегающие диуретики (если они принимались больным с целью лечения другого заболевания/состояния – например, артериальной гипертензии) в связи с опасностью гиперкалиемии;

- за 24-72 часа отменить тиазидные и петлевые диуретики в связи с риском гипотензии; в тех случаях, когда диуретики не могут быть отменены, рекомендуется медицинское наблюдение в течение не менее 2 часов после назначения первой дозы препарата или до стабилизации АД (ОСТ, часть 2-3, с. 94) [86].

Побочные эффекты при лечении ТД и ТПД встречаются примерно у 30-50% больных: увеличивается концентрация триглицеридов в крови – на 10-20%, общего холестерина – на 5-10%, липопротеидов низкой плотности – на 5-15%. Частота и выраженность побочных эффектов возрастают при уве-

личении дозы гидрохлортиазида или хлорталидона более 25 мг/сутки [31].

Относительно выраженности побочных эффектов индапамида мнения самых авторитетных исследователей эффективности диуретиков в кардиологической клинике диаметрально противоположны [3,12].

А.А.Некрасова считает индапамид и, особенно, в виде арифона-ретард «мягким пролонгированным диуретиком с одновременным вазодилиатирующим эффектом; он метаболически нейтрален и не вызывает существенных сдвигов внутрисосудистых объемов» [12].

Б.А.Сидоренко и соавт. пишут: «Лишь в 1-2% случаев индапамид приходится отменять из-за побочных эффектов, хотя в связи с развитием гипокалиемии у 5-10% больных ГБ его приходится комбинировать с калий-сберегающими диуретиками. Гипокалиемия реже развивается при лечении ретардной формой индапамида по сравнению с обычной лекарственной формой препарата» [70].

Д.В.Преображенский, Б.А.Сидоренко и соавт. считают, что «тиазидоподобный диуретик с вазодилиатирующими свойствами – индапамид – обладает некоторыми преимуществами перед ГХТ и ХТ, т.к. оказывает меньшее влияние на метаболизм глюкозы и липидов, что дает основание предполагать, что он больше подходит для лечения АГ у больных сахарным диабетом, метаболическим синдромом или атерогенными дислипидемиями» [3].

С другой стороны, нельзя не отметить недостатки индапамида, главный из которых заключается в том, что его эффективность и безопасность никогда не изучались в крупных рандомизированных исследованиях. Иначе говоря, несмотря на 40-летний опыт клинического применения индапамида до сих пор нет доказательств его способности предотвращать развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных ГБ, в том числе с сопутствующим сахарным диабетом. Индапамид оказывает более длительное диуретическое действие, чем гидрохлортиазид, поэтому он чаще вызывает развитие гипокалиемии. Кроме того, в отличие от гидрохлортиазида и хлорталидона об индапамиде известно, что он может удлинять интервал QT и предрасполагать к развитию желудочковой тахикардии типа «пируэт» [3].

Д.В. Преображенский и Б.А. Сидоренко делают парадоксальный, отличный от всех исследователей проблемы лечения ГБ вывод: «С точки зрения медицины, основанной на доказательствах, для длительной терапии ГБ подходит лишь ГХТ. Следовательно, выбор тиазидного диуретика при длительной терапии пока ограничен ГХТ» [3]. Очевидно, во время написания статьи авторы не знали, что в России с 2003 года возобновлено производство оксодолина [9].

Индапамид чрезвычайно широко разрекламирован как препарат эффективный, современный, абсо-

Таблица 7

Величины дозировок тиазидных и тиазидоподобных диуретиков

Величины дозировок диуретика	Название			Способ применения
	Гидрохлортиазид (мг)	Хлорталидон (мг)	Индапамид (мг)	
Большие	>50-60	>50-60	5,0	Как в виде монотерапии ГБ, так и в комбинации с гипотензивными препаратами
Средние	25-50	25-50	2,5	
Малые	12,5	12,5	1,25 (в том числе индапамид-ретард-1,25)	В виде монотерапии ГБ (редко), почти всегда в комбинации с гипотензивными препаратами
Ультрамалые	6,25	?	0,625	Только в комбинации с гипотензивными препаратами

Примечание: действие калий-сберегающих препаратов отличается низким натрий-уретическим и диуретическим эффектом, но выраженным калий-сберегающим. Калий-сберегающие диуретики амилорид и триамтерен обладают слабым гипотензивным действием при самостоятельном назначении и поэтому применяются в сочетании с ТД и ТПД.

Таблица 8

Гипотензивный эффект диуретиков, назначаемых в виде монотерапии в высоких дозировках при лечении гипертонической болезни не более 1 месяца

Препарат	Изменение систолического АД (мм рт.ст.)	Изменение диастолического АД (мм рт.ст.)	Доза (мг/день)
Гидрохлортиазид	30,2	11,7	97
Хлортиазид	20,0	7,8	1400
Хлорталидон	18,5	8,0	305
Спиронолактоны:			
а) с нормальной активностью ренина	14,5	5,2	275
б) с низкой активностью ренина	26,0	13,2	300
Фуросемид	10	4,2	89

Примечание: гипотензивный эффект калий-сберегающих диуретиков (амилорид, триамтерен) выражен при комбинации с тиазидами.

лютно безвредный и безопасный при длительном применении. Больные ГБ нередко принимают его годами, ежедневно. Однако этот препарат довольно слабо изучен с помощью лабораторных методов исследования: в частности, нет убедительных и независимых исследований о влиянии этого препарата на водно-электролитный обмен больных ГБ, в том числе на динамику экскреции электролитов с мочой и на концентрацию электролитов в плазме крови при его назначении.

Тиазидные диуретики наиболее достоверно из всех гипотензивных средств вызывают ЭД (эректильную дисфункцию) [70-74].

Частота ЭД составляет около 10% у больных получающих низкие дозы ТД и ТПД и значительно возрастает при длительном приеме более 25 мг гидрохлортиазида или хлорталидона в сутки [70]. В ходе многоцентрового рандомизированного, плацебо – контролируемого исследования ТА1М(1991) ЭД была выявлена у 28% пациентов, получавших в течение 6 месяцев хлорталидон. У мужчин с мягкой гипертонией в возрасте от 35 до 70 лет через 2 месяца от начала терапии тиазидами отмечалась достоверно большая

половая дисфункция, чем в группе контроля, включая уменьшение либидо, трудности достижения и поддержания эрекции, нарушение эякуляции. При этом ЭД не была обусловлена гипокалиемией или снижением системного АД [74].

«Лекарственной терапией обусловлен каждый четвертый случай эректильной дисфункции(ЭД). При лечении АГ в этой ситуации предпочтение следует отдавать антагонистам кальция, иАПФ и альфа-адреноблокаторам, которые в меньшей степени влияют на половую сферу, или ингибиторам ангиотензиновых рецепторов, которые, по-видимому, способны даже повышать сексуальную активность» [74].

Характерные для лечения тиазидами при монотерапии и в комбинации иАПФ побочные явления были отмечены и в современных исследованиях Т.Д. Капланова и соавт. [1] в процессе 6-месячного лечения АГ энапом; и в исследовании Ю.Н. Беленкова и соавт. [9] при 30-дневной монотерапии АГ оксодолином в дозе 25 мг были отмечены слабость (7 случаев), головокружение (2), кожная сыпь (2); судороги, головная боль, сухость во рту (по 1 случаю) отмечались у 5 (2,6%). У 4 больных это послужило пово-

Таблица 9

Прирост гипотензивного эффекта препаратов при комбинации гипотензивных препаратов с ТД и ТПД в высоких дозировках

Антиадренергические препараты	Диуретики	Степень снижения систолического АД (мм рт.ст.)	Степень снижения диастолического АД (мм рт.ст.)
Метилдопа	Гидрохлортиазид, Хлортиазид, Хлорталидон	- 21,0	- 6,3
Резерпин	Хлортиазид	- 17,0	- 7,0
Гуанетидин	Гидрохлортиазид	- 18,0	- 4,0
Празозин	Политиазид	- 21,0	- 4,0
Гидралазин	Гидрохлортиазид	- 12,0	- 11,0
Клонидин	Хлорталидон	- 12,6	- 8,0
Пропранолол	Гидрохлортиазид	- 10,0	- 7,0

Таблица 10

Влияние средних величин дозировок различных диуретиков на артериальное давление при 6-месячном лечении больных гипертонической болезнью (Ames, Hill, 1981)

Препарат	Изменение систолического АД (мм рт.ст.)	Изменение диастолического АД (мм рт.ст.)	Доза (мг/день)
Хлорталидон	26*	13***	62
Гидрохлортиазид	16**	8**	54
Спиринолактон	18**	7**	58
Фуросемид	0	+4	72

дом для отмены препарата. Отмечалось снижение уровня калия, повышение уровня креатинина. Рост уровня общего холестерина отмечался у 7,9% больных, случаи клинически значимой гипокалиемии, повышение уровня глюкозы были единичны [9].

Ю.Н. Беленков пишет, что «в России выпуск хлорталидона (препарат Оксодолин) возобновлен с 2003 г. Целью настоящей программы явилось восстановление навыков амбулаторного применения оксодолина в лечении больных АГ, изучение безопасности и переносимости [9]».

Здесь следует напомнить, что препарат оксодолин, равно как и его зарубежный аналог (гигротон), хорошо известны в России – так же, как и безопасность, переносимость и выраженные побочные эффекты этих препаратов [63, 64, 70, 71]. По данным исследования Curb J.D. et al., 20,1 % лиц, принимавших ХТ, были вынуждены прекратить его прием из-за побочных явлений и осложнений [72].

Не по причине ли довольно большого количества побочных эффектов и в результате невысокого спроса был приостановлен выпуск оксодолина в России, который возобновлен лишь в 2003 году?

Пропаганда широкого применения ТД и ТПД при сахарном диабете (СД) вызывает озабоченность.

Интерес вызывает научная работа о возможности применения ТД в комбинации с иАПФ у больных сахарным диабетом 2 типа, сочетающимся с артериальной гипертензией [81]. Авторы статьи делают выводы, что комбинированный препарат ко-ренитек (20 мг эналаприла + 12,5 мг ГХТ), который больные при-

мали в течение 16 недель, «является эффективным и безопасным антигипертензивным препаратом для лечения АГ у больных сахарным диабетом 2 типа». Его применение сопровождается «снижением уровня глюкозы в крови натощак. В отношении показателей липидного, пуринового и электролитного обмена ко-ренитек показал себя как метаболически нейтральный препарат» [75].

На основании данных этой работы и анализа литературы, авторы предполагают, что «ингибитор АПФ эналаприл, содержащийся в ко-ренитеке в сочетании с ГХТ, способен не только в достаточной мере нейтрализовать негативное влияние ТД на метаболические процессы, но и достоверно улучшать показатели углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа. Положительное влияние ко-ренитека на показатели углеводного обмена, вероятно, связано с прямым действием иАПФ снижать концентрацию ангиотензина и повышать уровень кининов [75]. Вместе с тем, те же авторы приводят данные литературы, что комбинированная терапия ГБ атенололом с ГХТ в дозе 50/25 мг/сут привела к повышению риска развития СД типа 2 на 11%, а в дозе 100/50 мг/сут – на 28% [4].

То есть, в приведенной работе фактически пересматривается полувековое традиционное отношение к ТД, как к препаратам, которые не следует назначать больным сахарным диабетом, больным с нарушенной толерантностью к глюкозе и даже лицам, имеющим наследственную отягощенность по сахарному диабету. Такого же мнения придерживаются Д.В. Преображенский и Б.А. Сидоренко с соавт. [3]: «Несмотря на то, что

диуретики при длительном применении способствуют развитию сахарного диабета, они, тем не менее, предупреждают сердечно-сосудистые осложнения у больных ГБ независимо от наличия или отсутствия сопутствующего диабета. Таким образом, наличие сахарного диабета у больных ГБ не может служить ограничением для использования ТД и ТПД в низких дозах» [3].

Мы считаем, что данные приведенных нами авторов [75,3] очень интересны, но требуют подтверждения в длительных и хорошо организованных исследованиях с участием эндокринологов. Больным АГ с такими факторами риска и ассоциированными заболеваниями, как пожилой возраст, диабет 2 типа, поражение почек, различные метаболические нарушения, целесообразно назначать не ТД, а ТПД — индапамид в ретардной форме. При задержке жидкости в организме таких больных показано назначение им фуросемида в дозировках, адекватных выраженности отеочного синдрома и резистентности к диуретической терапии.

Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии, «исследования, которые ставили своей задачей регистрацию новых случаев развития сахарного диабета, показали, что иАПФ имеют преимущества в сравнении с плацебо, антагонисты кальция предпочтительнее диуретиков, иАПФ более эффективны, чем диуретики и бета-блокаторы, антагонисты рецепторов к ангиотензину II имеют преимущества перед бета-блокаторами и стандартной терапией» [7].

Повышение риска развития сахарного диабета при терапии диуретиками было четко показано в исследовании SHEP — Systolic Hypertension in the Elderly Program [38,39]. А в исследовании АЛХАТ было показано, что риск развития сахарного диабета при лечении оксодолином был на 30-40% выше, чем при терапии амлодипином, и на 40-60% выше, чем при терапии лизиноприлом [18].

А.О. Конради в весьма качественном обзоре «Комбинированная антигипертензивная терапия у больных сахарным диабетом» констатирует:

«У больных без сахарного диабета лечение ТД сопровождается увеличением риска развития СД, а применение их в больших дозах ухудшает углеводный и липидный обмен. Применение диуретиков в качестве основного лечения повышает риск сердечно-сосудистых осложнений даже при условии сопоставимого контроля АД» (табл. 6), [76].

Применение диуретиков предпочтительно в комбинированной терапии, в первую очередь, с иАПФ и антагонистами рецепторов к АП, что позволяет устранить ряд их негативных эффектов. Лечение индапамидом имеет нефропротекторный эффект. ТД и ХТ не следует назначать при хронической почечной недостаточности (СКФ менее 40 мл/мин) [76].

А.А. Некрасова считает, что «у больных СД 2 типа ТД и ТПД, обладающие свойством снижать чувствительность тканей к инсулину и усиливать метаболические сдвиги, свойственные этому заболеванию, могут способствовать его прогрессированию, развитию нефропатии» [12].

Эволюция величин дозирования диуретиков при монотерапии и комбинированной терапии ГБ.

Вопрос о дозировках диуретиков при лечении ГБ не прост. Дозировка диуретика зависит от возраста, пола, массы тела, диеты больных ГБ, выраженности диуретического и гипотензивного эффекта. Если больной с тяжелой ГБ находится «на свободном солевом режиме» и потребляет 12-20 г поваренной соли в день, то желаемого гипотензивного эффекта можно добиться лишь при ежедневном приеме диуретика в высоких или в средних дозах. Так часто и бывало: больной ежедневно принимал 3-6 таблеток трирезиды (или бринердина, кристепина), т. е. 30-60 мг тиазида в день, что, в свою очередь, усиливало «солевой голод» и вело к увеличению потребления натрия. Комбинации резерпина с ТД сейчас применяются реже, но те же 25-50 мг ТД или ТПД принимаются больными ГБ в комбинациях с другими гипотензивными препаратами. Если же лечение проводится на фоне умеренного ограничения хлорида натрия и увеличения калия в диете, то гипотензивного эффекта можно добиться при добавлении к гипотензивной терапии всего лишь 12,5-25 мг ТД или ТПД в день 1-2-3 раза в неделю в зависимости от тяжести гипертонии.

Дозировки диуретиков, приведенные в таблицах, отражают данные литературы, и в настоящее время имеется тенденция к снижению последних.

Лечение ГБ высокими дозировками диуретиков имело место в клинической практике в 60-х-70-х годах истекшего века и в настоящее время не применяется, но является ценным научно-клиническим опытом. Лечение ГБ средними дозами диуретиков началось с конца 70-х годов XX века и продолжается в настоящее время; малыми дозами — началось в середине 80-х годов и продолжается в настоящее время; ультрамалыми дозами — с конца 90-х годов и по настоящее время.

Лечение ГБ высокими дозировками диуретиков

Гипотензивный эффект при лечении диуретиками в высоких дозировках в виде монотерапии представлен в табл. 8, из которой следует, что в среднем эффект хлортиазида составил 20/7,8 мм рт.ст.; гидрохлорметиазида — 30,2/11,7 мм рт.ст.; хлорталидона — 18,5/8 мм рт.ст.; спиронолактона — 14,5/5,2 мм рт.ст. Согласно усредненным данным разных авторов, менее продолжительное лечение фуросемидом в дозах 75-160 мг/день оказывает гипотензивный эффект, равный 10/4 мм рт.ст., что составляет менее половины эффекта тиазидов.

Диуретики усиливают эффект гипотензивных препаратов, что позволяет уменьшить дозы последних. Прирост гипотензивного эффекта препаратов при комбинации с ТД и ТПД в высоких дозировках составил: метилдопа + ГХТ – 21/6,3 мм рт.ст.; пропранолон + ГХТ – 10/7 мм рт.ст.; резерпин + хлортазид – 17/7 мм рт.ст. (табл. 9).

Гипотензивный эффект средних величин дозировок диуретиков при лечении ГБ.

По гипотензивной активности при длительном лечении ГБ диуретиками в средних дозировках между собой конкурируют ТД, из которых наиболее эффективны гидрохлорметиазид и хлортазид, и ТПД с наибольшей эффективностью – ХТ (отечественный оксодолон) и клопамид (бринальдикс). Влияние различных диуретиков на величину снижения АД при 6-месячном лечении больных гипертонической болезнью (в скобках дана средняя доза мг/день) таково: ХТ (62) – 26/13 мм рт.ст.; гидрохлорметиазид (54) – 16/8 мм рт.ст.; спиронолактон (58) – 18/7 мм рт.ст.; фуросемид (72) – 0/+4 мм рт.ст. (табл. 10).

Применение диуретиков в малых и ультрамалых дозировках в комбинации с гипотензивными препаратами.

Как уже говорилось, с конца 70-х – начала 80-х годов начали изучать возможность применения ТД и ТПД в в суточных дозах 12,5-25 мг [8-11;25-28].

В реальной клинической практике широкое применение гидрохлортиазида в дозе 12,5 мг началось всего лишь несколько лет назад (одним из первых был препарат ко-ренитек – табл. 2). В настоящее время начато применение диуретиков для лечения ГБ в «очень низких дозах» – назовем их «ультранизкими» [4,77-79].

«Очень низкодозовые» фиксированные комбинации препаратов [4]:

нолипрел = периндоприл 2 мг+индапамид 0,625 мг;
лодоз = бисопролол 2/5/10 мг+гидрохлортиазид 6,25 мг – табл. 2 [4, 2];
амлодипин 5 мг + гидрохлортиазид 6,25 мг [2].

Однако, в таких дозах указанные комбинации эффективны далеко не у всех больных АГ, особенно если их не назначают ежедневно [25-28]. Успех терапии низкими дозами сильно зависит от величины ежедневного потребления хлорида натрия: чем ниже потребление натрия, тем выше гипотензивный эффект приема диуретиков [25-28].

Исходя из собственного клинического опыта, мы считаем, что малые и ультрамалые дозировки ТД и ТПД приверженцам такого способа лечения ГБ следует назначать на фоне довольно строгого ограничения хлорида натрия в диете и только в комбинации с гипотензивными препаратами, что практически никогда не применяется в клинической практике.

Если больной «находится на свободном солевом режиме», то гипотензивный эффект комбинации с

использованием ультрамалой или малой дозы ТД или ТПД, если и был отмечен в начале лечения, быстро «ускользает» и больные высказывают сожаление о напрасно затраченных средствах на приобретение такого лекарства. Поэтому мы считаем, что тактика ежедневного назначения ТД и ТПД, в том числе и в малых дозировках, в том виде, как это имеет место в настоящее время в реальной клинической практике, нерациональна для лечения АГ. Эти препараты обладают гипотензивным эффектом у больных с «мягкой» гипертонией, когда, как известно, в 40% случаев эффективно и плацебо, но неэффективны у больных с тяжелым течением АГ.

Клинический опыт применения ГХТ в дозе 12,5 мг требует накопления и осмысления. Трудно представить, что ТД или ТПД в дозе 12,5 мг и, особенно, в дозе 6,25 мг, могут оказать диуретический, натрийуретический и дополнительный гипотензивный эффект у больного ГБ с массой тела 110-120 кг, если эти диуретики назначать ежедневно и без ограничения хлорида натрия в диете! Также не ясна возможность ТД и ТПД в указанных дозировках вызывать побочные явления метаболического и функционального характера.

Широкое применение диуретиков, их гипотензивная эффективность привели к тому, что наступил период пренебрежения диетой и бесконтрольного приема диуретиков при лечении ГБ, что имеет место и в настоящее время. Больные и большинство врачей и раньше, и сейчас относятся к диуретикам как к своеобразной «индугенции», дающей право не соблюдать диету с ограничением хлорида натрия.

Пренебрежение диетой при лечении ГБ – тот же нонсенс, как и пренебрежение диетой при лечении сахарного диабета, дислиппротеидемии, ожирения или алиментарного истощения, подагры и т. п.

Данный постулат мы обосновали в ряде работ и показали на практике, что альтернативой широкому, нередко ежедневному, применению диуретиков при лечении АГ является умеренное ограничение натрия в диете и обогащение диеты калием за счет назначения калийных заменителей поваренной соли. Мы показали, что у больных со стабильным течением АГ для удаления избытка натрия и нормализации его содержания в организме требуются дозировки ТПД примерно на 80% меньшие, чем при традиционной тактике лечения, а эффективные дозировки бета-блокаторов – примерно на 50% меньшие, чем при монотерапии [19, 20, 23, 24, 33, 34].

Заключение

Мы считаем, что тактика назначения диуретиков больным АГ в России должна быть упорядочена.

Диуретики должны применяться при наличии для этого соответствующих показаний, основным из ко-

торых является задержка натрия в организме. Прежде, чем приступить к коррекции водно-электролитных нарушений у больных гипертонией, врач должен иметь ответы на ряд вопросов.

1. Есть ли основания (показания) для проведения корректирующей терапии водно-электролитных нарушений у данного больного?

2. Каково ежедневное потребление больным натрия и калия с пищей, каково потребление фармакологических препаратов, есть ли сопутствующие заболевания и каков их характер?

3. Какова опасность выведения калия диуретиком, который предполагается включить в лечение, и каковы другие возможные осложнения от лечения?

3. Какой способ коррекции водно-электролитного обмена возможен и оптимален для данного больного (выбор диуретика, диета, калийный заменитель поваренной соли).

4. Возможно ли проведение адекватного контроля за проводимой терапией?

Необходимо помнить, что:

- тиазидные диуретики в ныне применяемых дозах (в среднем 25 мг в день) обладают выраженными неблагоприятными побочными явлениями и осложнениями;

- тактика применения диуретиков должна быть гибкой, с использованием минимальных дозировок на фоне ограничения натрия в диете и увеличения приема калия;

- коррекция водно-электролитных нарушений при АГ должна проводиться с применением диуретиков, обладающих минимумом побочных явлений — по возможности препаратами калий-сберегающего действия, а также индапамидом;

- при выраженной задержке жидкости в организме больных АГ целесообразно использовать адекватные дозы фуросемида.

По нашему мнению, необходима разработка методов и тактики коррекции водно-электролитных нарушений при АГ с использованием минимальных дозировок диуретиков, а в перспективе — замена этих диуретиков на более современные, обладающие минимумом побочных эффектов и осложнений. Мы считаем, что при лечении ГБ должны более широко применяться калий-сберегающие диуретики — триамтерен

Литература

1. Капланов Т.Д., Иваненко В.В., Рязанцева Н.В. и др. Оценка эффективности и безопасности стартовой терапии артериальной гипертонии фиксированной комбинацией эналаприла и гидрохлортиазида (Энап -Н)//Кардиология, 2005, №2, с.30-34.
2. Лопатин Ю.М. Фиксированные низкодозовые комбинации антигипертензивных средств с позиции препаратов первого выбора для лечения артериальной гипертонии//Сердце. 2005, том 4, №3(21), с. 151-153.
3. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шатунова И.М. Диуретики в лечении артериальной гипертонии: место гидрохлортиазида // Артериальная гипертония. Репринт, 2005.с. 3-7.

и амилорид — и их комбинация с ТД (триампур и мочуретик), особенно при сочетании ГБ с недостаточностью кровообращения или при тенденции быстрого развития гипокалиемии при лечении ТД и ТПД.

Выводы

1. Назначению диуретиков больным артериальной гипертонией в виде монотерапии и/или в виде фиксированных комбинаций гипотензивного препарата с диуретиком без наличия для этого клинических, лабораторных и инструментальных показаний должен быть положен конец.

2. Недопустимо ежедневное и длительное (без перерывов — иногда в течение нескольких месяцев или даже лет) назначение диуретиков больным артериальной гипертонией в виде монотерапии и/или в виде фиксированных комбинаций гипотензивного препарата с диуретиком.

3. «Гибкое комбинирование» гипотензивных препаратов, диеты с умеренным ограничением натрия (с использованием соли с пониженным содержанием натрия, повышенным содержанием калия и магния или использование калийного заменителя поваренной соли, если нет противопоказаний) и с увеличением потребления калия и низких доз диуретиков более физиологично, чем ежедневная монотерапия диуретиком или длительное лечение фиксированными комбинациями: диуретик+гипотензивный препарат. На фоне вышеуказанной диеты при необходимости следует назначать прием небольших доз диуретиков.

4. Диуретики следует добавлять в низких дозировках не чаще 1-2-3-раз в неделю лишь при неэффективности сочетания диеты и гипотензивного препарата [11,19-20,23-24,33-34].

5. «Чрезмерное снижение АД» опасно в плане возможности более частого развития инфарктов миокарда и коронарной смерти, особенно у больных с выраженным стенозированием коронарных артерий : у таких больных снижение ДАД ниже 85 мм рт. ст. считается нецелесообразным[80,81], хотя и оспаривается некоторыми исследователями[38,39,82]. Снижение ДАД до 70 мм рт.ст. и ниже приводит к увеличению числа инсультов в два и более раз [83], вероятно чаще у больных с атеросклеротическим стенозированием мозговых артерий.

4. Сидоренко Б.А. Минушкина Л.О. Диуретики при лечении артериальной гипертонии// Руководство по артериальной гипертонии. / Под редакцией Е.И.Чазова и И.Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005.с.581-586.
5. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертонии.// Руководство по артериальной гипертонии. / Под редакцией Е.И.Чазова и И.Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005.655-677.
6. Joint National Committee on detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The 5-th report of Joint National Committee on detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure// Arch Intern. Med. 1993, 153, 154-183.

7. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Европейское общество по артериальной гипертензии. Европейское общество кардиологов, 2003// Артериальная гипертензия, Том10, №2 с.65-90.
8. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Должны ли измениться взгляды российских врачей на принципы лечения артериальной гипертензии в свете результатов исследования ALLHAT// Сердце. 2003; т.2, №1 с.44-50.
9. Беленков Ю. Н. Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. и др. Всероссийская программа пол восстановления навыков применения отечественного тиазидоподобного диуретика препарата оксодолон (хлорталидон) в лечении больных с артериальной гипертензией (Программа «Восток»)// Сердце. 2005, Том 4, №3(21), с. 256-161.
10. Мареев В.Ю. Должны ли мы сомневаться в перспективах применения тиазидных диуретиков в лечении артериальной гипертензии и каково место хлорталидона? (дискуссия)// Сердечная недостаточность, 2005, Том 5, №4 с.154-158).
11. Беленков Ю.Н. и рабочая группа исследования ЭПИГРАФ-2. Эналаприл Плюс Индапамид в лечении АГ: оценка эффективности и безопасности Рациональной Фармакотерапии. Применение нефиксированной комбинации Эналаприла и Индапамида (Энзикс). Дизайн и основные результаты исследования ЭПИГРАФ-2// Сердце. репринт 2005, т. 4, №4, с.3-10.
12. Некрасова А.А. Когда и как использовать тиазидные и тиазидоподобные диуретики в лечении больных артериальной гипертензией (дискуссия)// Сердечная недостаточность 2005, т. 5, №4, с. 152-154.
13. Hansson L, Zanchetti A, Carrutbers SG et al. Effects of intensive blood-pressure low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial //Lancet 1998;351:1755-1762.
14. Леонова М, В Захаревич Ш.А., Мясоедова Н.В. Фармакоэкономический анализ гипотензивной терапии//Актуальные вопросы клинической фармакологии: Сб. научных трудов кафедры клинической фармакологии/ Под ред. Проф. Ю.Б.Белюсова и проф. М.В. Леоновой.- М.: Реглант, 2004.-с.52-61. - Вып.3.
15. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии в России (Пифагор). Там же. С. 53-73.
16. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group- Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme or calcium channel blocker vs diuretic the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT)// JAMA. 2002; v.288;p.2981-2997.
17. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure / The JNS 7 report // JAMA. 2003; V.289; p.2560-2572.
18. Шляхто Е.В., Конради А.О. Анализ "Седьмого отчета Совместной национальной комиссии по предупреждению, выявлению, оценке и лечению высокого артериального давления США" (JNC 7)// Сердце. 2005, том 4, №3(21), с. 154-155.
19. Харченко В.И. Состояние водно-электролитного обмена при ишемической болезни сердца. Дисс. канд., М., 1977.
20. Харченко В.И. Роль электролитных и гормональных нарушений при гипертонической болезни (вопросы патогенеза, диагностики и лечения). Дисс. докт. М., 1988.
21. Евсиков Е.М. Распределение воды, обменных натрия и калия в организме больных гипертонической болезнью. Дисс канд. М., 1981.
22. Евсиков Е.М. Гормональные, гемодинамические и водно-электролитные факторы и механизмы развития и прогрессирования гипертонической болезни у женщин. Дисс. докт. М., 1994.
23. Люсов В.А., Харченко В.И., Евсиков Е.М. и др."Использование радионуклидов в диагностике нарушений кинетики, содержания и распределения воды и электролитов в организме при сердечно-сосудистых заболеваниях". М., МЗ РСФСР, 1987.
24. Люсов В.А., Харченко В.И., Евсиков Е.М. и др. Выбор показателей и тактика коррекции водно-электролитных нарушений при гипертонической болезни. М., МЗ РСФСР, 1986.
25. Bengtson C., Johnsson G., Sannerstedt R. e.a. Effect of different doses of chlorthalidone on blood pressure, serum potassium, and serum urate// Br Med J 1975; 1:197-199.
26. Korduner I, Kabin I, Hagharth G. Low dose chlorthalidone treatment in previously untreated hypertension // Curr Ther Res 1981;29:208-215.
27. Mac Gregor G, Bancs RA, Marcandu ND e.a. Lack of effect of beta-blocker on flat dose response to thiazide in hypertension: efficacy of low dose thiazide combined with beta-blocker// Br Med J 1983;286:1535-1538..
28. Materson B.J., Oster J.R., Michael U.F. e.a. Dose response to chlorthalidone in patients with mild hypertension: efficacy of a lower dose// Clin. Pharmacol. Ther. 1978;24:192-198.
29. Parijs J, Joossens JV, Van der Linden L. e.a. Moderate sodium restriction and diuretics in the treatment of hypertension // Am Heart J 1973, 85:22-34.
30. Ram CVS, Garret BN, Kaplan NM. Moderate sodium restriction and various diuretics in treatment of hypertension: effect of potassium wastage and blood pressure control// Arch Intern Med 1981;141:1015-1019.
31. Mc Mahon FG. Management of essential hypertension. The new low-dose era. 2nd edition. Mt. Kisco, NY: Future Publishing, 1984.
32. Pecker MS. Pathophysiologic Effects and Strategies for Long-Term Diuretic Treatment of Hypertension. Chapter 137. In: Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management/ Ed. J.H. Laragh and B.M. Brenner. Raven Press, Ltd., New York, 1990, pp.2143-2167.
33. Люсов В.А., Харченко В.И., Евсиков Е.М. и др. Метод оптимизации гипотензивной терапии больных гипертонической болезнью диуретиками и заменителями поваренной соли// Кардиология. 1985, №10, с.76.
34. Люсов В.А., Харченко В.И., Евсиков Е.М. и др. Потенцирование гипотензивного эффекта лабеталоло у больных гипертонической болезнью при воздействии на баланс натрия в организме// Кардиология. 1987, №2, с.71.
35. HDFP-Hypertension Detection and Follow-up Program// JAMA .1979;242:2562-2571//JAMA 1988;259:2113-2122.
36. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Research Group. The effect of anti-hypertensive drug treatment on mortality in the presence of resting electrocardiographic abnormalities at baseline; the HDFP experience//Circulation 1984;70:996-1003.
37. HAPPY-Heart Attack Primary Prevention in Hypertension Trial // J. Hypertens 1987;5:561-572.
38. Hulley SB, Furberg CD, Gurland B. e.a. The systolic hypertension in the elderly program (SHEP): antihypertensive efficacy of chlorthalidone //Am. J. Cardiol. 1985;56:913-920.
39. SHEP- Systolic Hypertension in the Elderly Program// JAMA 1991;265:3255-3264.
40. EWPHE-European Working Party on High Blood Pressure in elderly Trial// Lancet 1985;1:1349-1354// Am J Med; 1990:3A-IS-64S.

С остальными источниками (41-86) можно ознакомиться в редакции.

Поступила 12/09-2006

CD40 ЛИГАНД У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Шевченко О.П., Природова О.Ф., Орлова О.В., Шевченко А.О.

Российский государственный медицинский университет, кафедра кардиологии ФУВ; Клиническая больница управления делами Президента РФ; НИИ Трансплантологии и искусственных органов, Москва

Резюме

Изучены уровни растворимого CD40L (sCD40L) и других маркеров воспаления и тромбообразования у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа и без него.

Обследованы 56 больных с различными формами ИБС и 10 здоровых лиц. У 12 больных был диагностирован СД 2 типа. У всех обследованных лиц измерены уровни высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), фибриногена, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), ассоциированного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А), растворимых сосудисто-клеточных молекул адгезии-1 (sVCAM-1) и sCD40L.

Уровни sCD40L в группе больных ИБС в сочетании с СД 2 типа (группа I, n=12) были достоверно выше, чем в группе больных ИБС без СД (группа II, n=44) и группе контроля ($3,07 \pm 2,03$ нг/мл; $1,72 \pm 1,54$ нг/мл и $1,05 \pm 1,07$ нг/мл соответственно; $p < 0,05$), при этом группы I и II достоверно не различались по содержанию других маркеров. Не выявлено достоверного различия в концентрациях sCD40L между группами больных с различными формами ИБС. Из факторов сердечно-сосудистого риска достоверная корреляция уровней sCD40L отмечалась с содержанием триглицеридов в плазме ($p = 0,028$; $r = -0,301$).

Больные ИБС в сочетании с СД 2 типа имеют достоверно более высокие уровни sCD40L в плазме крови по сравнению с больными ИБС без СД и здоровыми лицами, не зависящие от формы ИБС и основных факторов сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет типа 2, маркеры воспаления и тромбообразования.

В последние годы появляется все больше данных, свидетельствующих о связи воспаления и тромбообразования в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Системы воспаления и коагуляции находятся в тесном двустороннем взаимодействии, при котором не только процесс воспаления сопровождается активацией свертывания крови, но и запуск коагуляции ведет к усилению воспалительных реакций [5].

У больных сахарным диабетом (СД) 2 типа отмечается повышенная склонность к тромбообразованию [12]. Гиперинсулинемия увеличивает способность тромбоцитов к агрегации, в крови повышаются концентрации фибриногена и фактора Виллебранда и усиливается прокоагуляционная активность тромбина. При этом отмечается снижение активности первичных антикоагулянтов и подавление фибринолиза. Кроме того, сравнительно недавно было показано, что в патогенезе некоторых нарушений углеводного обмена у взрослых важную роль играет воспаление. Это подтверждается наличием повышенных уровней провоспалительных медиаторов в крови больных СД [8]. Таким образом, при СД можно наблюдать изменения показателей крови, связанные как с воспалением, так и с тромбообразованием.

Исследования нового медиатора воспаления и

тромбообразования CD40 лиганда (CD40L) выявили его важную роль в инициации и прогрессировании атеросклероза, а также в развитии тромботических осложнений. Однако, до сих пор мало известно о функционировании системы CD40/CD40L и концентрациях CD40L у больных с нарушениями углеводного обмена.

Целью нашего исследования было изучить уровни растворимого CD40L (sCD40L) и некоторых других маркеров воспаления и тромбообразования у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с СД 2 типа и без него.

Материал и методы

Под наблюдением находились 56 больных ИБС в возрасте от 49 до 78 лет (средний возраст – $64,07 \pm 7,59$ лет), последовательно госпитализированные в кардиологическое отделение клинической больницы Управления делами Президента РФ. Критериями включения были наличие у больных стабильной стенокардии напряжения (СН) I-III ФК по классификации NYHA, нестабильной стенокардии (НС) II-III В стадий по классификации Браунвальда или инфаркта миокарда (ИМ). Для контроля в исследование были включены 10 здоровых лиц в возрасте от 24 до 58 лет

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика групп больных ИБС в сочетании с СД типа 2 и без него и лиц контрольной группы

Параметры	Группа I; ИБС с СД (n=12)	Группа II; ИБС без СД (n=44)	Группа III; контроль (n=10)	p
ССН/НС/ИМ**	6/3/3 (50/25/25%)	18/16/10 (41/36/23%)	0/0/0	pI,III=0,001; pII,III=0,001
Возраст*, годы	66,75±7,57	63,34±7,51	38,3±11,19	pI,III ±0,001; pII,III ±0,001
Пол, (мужчины/женщины)	6/6 (50/50%)	23/21 (52/48%)	3/7 (30/70%)	НД
Артериальная гипертензия**	11 (92%)	35 (80%)	0	pI,III ±0,001; pII,III ±0,001
Индекс массы тела*	28,85±5,58	28,46±4,01	23,36±3,57	pI,III =0,014; pII,III ±0,001
Курильщики**	6 (50%)	18 (41%)	0	pI,III =0,032; pII,III =0,035
ОХс*, ммоль/л	6,13±1,04	7,01±1,48	5,46±0,27	pII,III =0,002
ХсЛПНП*, ммоль/л	3,43±0,91	4,36±1,14	3,27±0,43	pI,II=0,012; pII,III =0,005
ХсЛПВП*, ммоль/л	1,34±0,2	1,24±0,34	1,69±0,43	pI,III =0,020; pII,III <0,001
ТГ**, ммоль/л	2,28±1,23	2,38±1,14	1,61±0,27	pII,III =0,040

Примечание:* - среднее значение ± стандартное отклонение; ** - количество пациентов; ССН – стабильная стенокардия напряжения; НС – нестабильная стенокардия; ИМ – инфаркт миокарда.

(средний возраст – 38,3±11,19 лет). Среди всех больных ИБС у 12 пациентов до настоящей госпитализации был установлен и документирован СД 2 типа. Для исключения СД и нарушения толерантности к глюкозе больным ИБС без диагностированного СД и лицам контрольной группы проводили стандартный тест толерантности к глюкозе. В исследование не включали пациентов с острыми или обострением хронических инфекционных, воспалительных и аутоиммунных заболеваний; с лихорадкой выше 38°C; тяжелыми поражениями печени и/или почек (содержание креатинина в крови >3 мг/дл); декомпенсированным СД; выраженной сердечной недостаточностью (фракция выброса левого желудочка <30%); неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ).

У всех лиц, включенных в исследование, был собран анамнез, проведено объективное обследование. Всем обследованным были выполнены стандартные лабораторные анализы (общий анализ крови, глюкоза натощак, креатинин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза) и проведены инструментальные методы исследования (электрокардиография в 12 отведениях, эхокардиография, проба с физической нагрузкой). Также у больных ИБС и лиц контрольной группы были определены уровни липидов крови (общий холестерин (ОХс), холестерин липопротеинов низкой плотности (Хс ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (Хс ЛПВП), триглицериды (ТГ)); высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ), фибриногена, фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), ассоциированного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А), растворимых сосудисто-клеточных молекул адгезии-1 (sVCAM-1) и sCD40L. Кровь для исследования брали утром натощак из периферической вены не позже, чем через 10 суток после госпитализации больных, собирали в одноразовые пробирки с добавлением 1 мл цитрата натрия и центрифугировали в течение 10 минут при 2000

оборотах при температуре 20°C. Полученную плазму отделяли от клеточного осадка и замораживали. Образцы плазмы хранили при температуре -20 °C. Лабораторный анализ выполняли в течение последующих нескольких дней. Определение уровней sCD40L производили с помощью теста ELISA «Bender MedSystems» (США) иммуноферментным методом с использованием анти-sCD40L моноклональных антител. Чувствительность метода составляла 0,005 нг/мл. Уровни вЧСРБ определяли иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением с помощью наборов реагентов «Sclavo Diagnostics» (Италия). Концентрации фибриногена, ФНО-α, РАРР-А и sVCAM-1 были определены с помощью высокочувствительных методов иммуноферментного анализа. Содержание ОХс, ХсЛПНП, ХсЛПВП и ТГ измеряли рутинным ферментным методом.

Полученные данные были обработаны с помощью статистической программы SPSS 11.5 Inc. (LEAD Technologies Inc., США). При анализе результатов исследования использовали методы описательной статистики: вычисление среднего арифметического, стандартного отклонения, описание распределения значений уровней sCD40L с помощью медианы и перцентилей. Достоверность различий количественных признаков определяли по t-критерию Стьюдента, а достоверность различий непараметрических показателей – при помощи критерия χ². Для оценки корреляционной связи между количественными признаками использовали метод линейной регрессии и корреляции, а для порядковых признаков рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. В качестве показателя достоверности использовали значение p<0,05.

Результаты

Больные ИБС были разделены на 2 группы: группа I – больные ИБС в сочетании с СД 2 типа (n=12),

Таблица 2

Уровни sCD40L и других исследуемых маркеров в группах больных ИБС в сочетании с СД типа 2 и без него и в контрольной группе

Маркеры; максимальное-минимальное значения	Группа I; ИБС с СД (n=12)	Группа II; ИБС без СД (n=44)	Группа III; контроль (n=10)	p
вСРБ*, мг/л; 1,4 – 20 мг/л	5,08±3,82	5,62±3,77	2,89±1,25	pII,III =0,031
Фибриноген*, г/л; 2,6 – 11 г/л	3,78±0,73	4,00±1,41	2,9±0,93	pI,III =0,021; pII,III =0,023
ФНО-α*, пг/мл; 8 – 80 пг/мл	17,2±12,83	27,48±16,7	13,76±9,34	НД
РАРР-А*, мМЕ/л; 0,005 – 0,38 мМЕ/л	0,14±0,08	0,136±0,09	0,05±0,03	pI,III =0,003; pII,III =0,005
sVCAM-1*, нг/мл; 150 – 2000 нг/мл	493,75±339,3	674,1±456,0	437,5±229,8	НД
sCD40L*, нг/мл; 0,25 – 9,0 нг/мл	3,07±2,03	1,72±1,54	1,05±1,07	pI,II =0,015; pI,III =0,026;

Примечание: * – среднее значение ± стандартное отклонение; вСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ФНО-α – фактор некроза опухоли – α; РАРР-А – ассоциированный с беременностью плазменный протеин А; sVCAM-1 – растворимая сосудисто-клеточная молекула адгезии-1; sCD40L – растворимый CD40 лиганд.

группа II – больные ИБС без СД 2 типа (n=44). Контрольную группу (группа III) составили 10 здоровых лиц. Группы I и II достоверно не различались по количеству больных с различными формами ИБС, по основным факторам сердечно-сосудистого риска (возрасту, полу, наличию АГ, индексу массы тела (ИМТ), курению) и принимаемой медикаментозной терапии (кроме инсулина и сахароснижающих препаратов, которые назначались только больным с СД 2 типа). Среди показателей липидного обмена отмечалось небольшое, но достоверное увеличение уровня ХсЛПНП у больных ИБС без СД 2 типа. Лица контрольной группы были моложе, имели достоверно меньший ИМТ, не курили и не получали медикаментозной терапии. Кроме того, уровень ОХс, ХсЛПНП и ТГ у здоровых лиц был достоверно ниже, чем у пациентов с ИБС без СД, а содержание ХсЛПВП – достоверно выше по сравнению с обеими группами больных ИБС. Клинико-лабораторная характеристика обследованных больных ИБС и лиц контрольной группы представлена в табл. 1.

У всех включенных в исследование лиц в плазме крови были измерены уровни sCD40L. Минимальное значение составило – 0,25 нг/мл, максимальное – 9,0 нг/мл, верхней границе 25-го перцентиля распределения значений уровней sCD40L соответствовало 0,79 нг/мл, 50-го перцентиля (медианы распределения) – 1,5 нг/мл, 75-го перцентиля – 2,5 нг/мл. У больных ИБС и лиц контрольной группы были измерены плазменные концентрации вСРБ (от 1,4 до 20 мг/л), фибриногена (от 2,6 до 11 г/л), ФНО-α (от 8 до 80 пг/мл), РАРР-А (от 0,005 до 0,38 мМЕ/л) и sVCAM-1 (от 150 до 2000 нг/мл). Лица контрольной группы имели достоверно меньшие уровни фибриногена и РАРР-А в плазме крови по сравнению с обеими группами больных ИБС, низкий уровень вСРБ по сравнению с больными ИБС без СД и более низкую концентрацию sCD40L по сравнению с больными ИБС в сочетании с СД 2 типа. Мы не выявили достоверных различий в концентрациях ФНО-α и sVCAM-1 в плазме крови между лицами трех групп. Единственным лабо-

раторным показателем, по которому достоверно различались группы I и II, был sCD40L. Его уровни у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа были достоверно выше, чем у больных ИБС без СД и лиц контрольной группы (3,07±2,03 нг/мл; 1,72±1,54 нг/мл и 1,05±1,07 нг/мл соответственно; p<0,05). Концентрации sCD40L у больных ИБС без СД и группы относительно здоровых лиц достоверно не различались (рис.1). Средние значения уровней исследуемых маркеров в группах больных ИБС и в контрольной группе представлены в табл. 2.

Для того, чтобы определить, зависят ли плазменные концентрации sCD40L от формы ИБС, мы сравнили уровни изучаемого маркера у больных с различными формами ИБС отдельно в группе I и группе II. Среди пациентов с ИБС без СД в подгруппах больных ССН (n=18), НС (n=16) и ИМ (n=10) уровни sCD40L были 1,6±1,6 нг/мл; 1,93±1,44 нг/мл и 1,62±1,7 нг/мл соответственно и достоверно не различались при сравнении друг с другом и с концентрациями маркера у лиц контрольной группы. В группе больных ИБС с СД 2 типа различия в значениях sCD40L между подгруппами пациентов с ССН (n=6), НС (n=3) и ИМ (n=3) также оказались статистически недостоверными (2,35±1,08 нг/мл; 3,23±2,0 нг/мл и 4,1±3,35 нг/мл соответственно). Однако они достоверно отличались от уровней исследуемого показателя у здоровых лиц (p<0,05 для любой подгруппы) (рис. 2).

Корреляционный анализ зависимости уровней sCD40L от основных факторов сердечно-сосудистого риска и плазменных концентраций исследуемых маркеров среди всех больных ИБС не выявил статистически достоверной связи содержания sCD40L в плазме крови с возрастом пациентов, полом, наличием АГ, ИМТ и приверженностью пациентов к табакокурению. Не было выявлено зависимости между уровнями sCD40L и содержанием глюкозы натощак в крови. Среди показателей липидного спектра отмечалась достоверная отрицательная корреляция концентраций sCD40L с уровнями ТГ (p=0,028; r=-0,301)

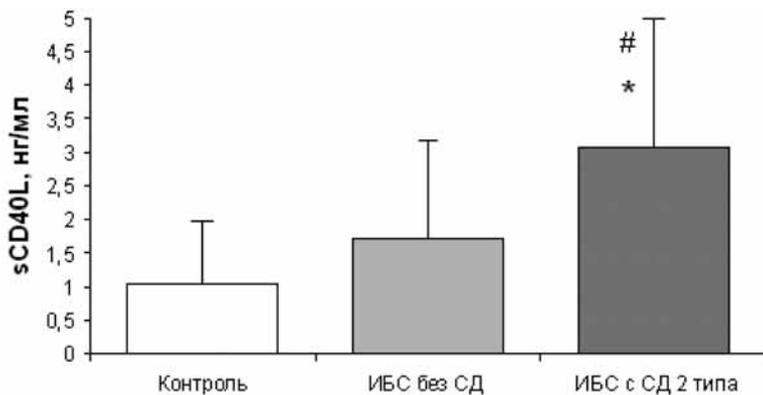


Рис. 1. Уровни sCD40L у больных ИБС в сочетании с СД типа 2 и без него и контрольной группы.

Примечание: # – $p=0,026$ при сравнении с контрольной группой; * – $p=0,003$ при сравнении с группой ИБС без СД.

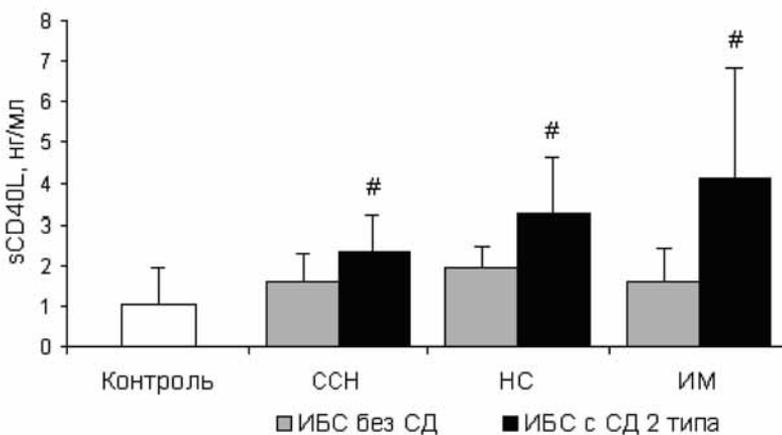


Рис. 2. Уровни sCD40L у больных с различными формами ИБС с СД 2 типа, без СД и лиц контрольной группы.

Примечание: # – $p<0,05$ при сравнении с группой контроля; ССН – стабильная стенокардия напряжения; НС – нестабильная стенокардия; ИМ – инфаркт миокарда.

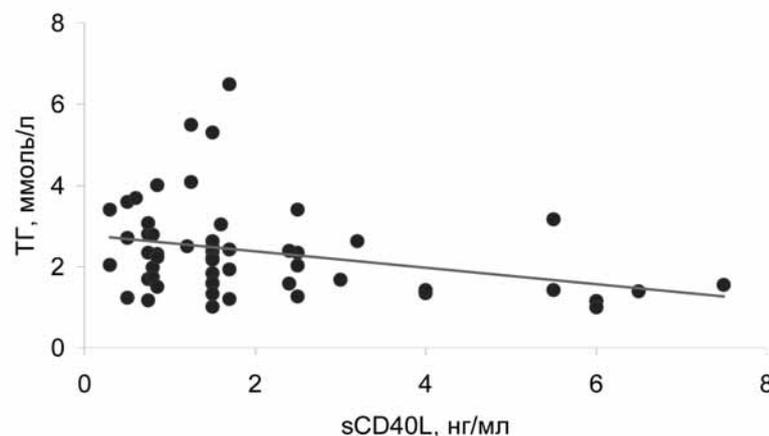


Рис. 3. Корреляция уровней sCD40L с уровнями ТГ для всех больных ИБС.

Примечание: $n=56$; $p=0,028$; $r=-0,301$; ТГ – триглицериды.

(рис. 3). Значения sCD40L не коррелировали с содержанием острофазовых белков (вч СРБ и фибриногена), цитокина ФНО- α и адгезивных молекул sVCAM-1. Связь уровней sCD40L с концентрацией в плазме крови PAPP-A носила характер тенденции ($p=0,058$; $r=0,263$).

Обсуждение

Результаты исследования показали, что больные ИБС в сочетании с СД 2 типа имеют достоверно более высокие уровни sCD40L по сравнению с больными ИБС без СД и практически здоровыми лицами. Различия в концентрациях sCD40L у больных ИБС без СД и контрольной группы были не достоверными. Уровни других провоспалительных и протромботических маркеров (вч СРБ, фибриногена, ФНО- α , PAPP-A и sVCAM-1) достоверно не различались у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа и без него. По сравнению с обеими группами больных ИБС лица контрольной группы имели достоверно меньшие концентрации фибриногена и PAPP-A в плазме крови. Плазменные концентрации sCD40L не зависели от формы ИБС, основных факторов сердечно-сосудистого риска и большинства лабораторных показателей. Достоверная отрицательная корреляция уровней sCD40L была обнаружена с уровнями ТГ. Корреляционная зависимость sCD40L от уровня PAPP-A в плазме крови носила характер тенденции.

CD40L является трансмембранным гликопротеином семейства факторов некроза опухоли, имеет массу 39 kDa и состоит из 261 аминокислоты. Он, как и его рецептор CD40, экспрессируется различными типами клеток, в том числе и клетками атеросклеротической бляшки – эндотелиоцитами, гладкомышечными клетками, моноцитами/макрофагами, Т-лимфоцитами [9, 10]. В кровотоке CD40L находится в виде растворимого фрагмента soluble CD40L, основным источником которого считаются активированные тромбоциты. Было выявлено, что система CD40/CD40L играет важную роль в активации этих клеток [2]. Поэтому в настоящее время повышенный уровень sCD40L в плазме крови может рассматриваться как маркер тромбофилических состояний.

Провоспалительные свойства системы CD40/CD40L обусловлены увеличением

синтеза молекул клеточной адгезии и различных хемокинов, усилением экспрессии тканевого фактора, а также матриксных металлопротеиназ, ведущим к нестабильности атеросклеротической бляшки [2, 10]. Кроме того, взаимодействие sCD40L со своим рецептором, вероятно, способствует образованию тромбоцитарно-нейтрофильных агрегатов, являющихся одним из связующих звеньев между процессами воспаления и тромбообразования [3]. Эти результаты совместно с данными о высоком содержании CD40L в атеросклеротической бляшке подтверждают важную роль активации системы CD40/CD40L в развитии и прогрессировании атеросклеротического процесса и его осложнений.

В последние годы появились исследования, изучающие значение функционирования системы в патогенезе сахарного диабета. Было показано, что CD40 экспрессируется α -клетками поджелудочной железы мышей и человека, и эта экспрессия усиливается под влиянием провоспалительных стимулов. Кроме того, блокада CD40 моноклональными антителами снижает риск развития СД у мышей [4].

Повышение уровней sCD40L отмечено в крови больных с СД типа 1 и 2 [6, 7, 11]. Как и в нашем исследовании, в указанных работах содержание маркера в крови пациентов с СД было достоверно выше, чем у здоровых лиц, и не зависело от основных факторов сердечно-сосудистого риска и наличия ИБС. Marx N. и соавт. (2003 г.) изучали влияние розиглитазона на уровни sCD40L у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа. До начала терапии концентрации маркера были определены также у пациентов с ИБС без СД и у относительно здоровых лиц. Значения sCD40L в группе больных ИБС в сочетании с СД 2 типа были достоверно выше, чем у больных ИБС без СД и лиц контрольной группы. Терапия розиглитазоном в течение 6 месяцев достоверно снижала уровни sCD40L в крови больных СД 2 типа [7]. Таким образом, наши результаты сопоставимы с данными других авторов, показавшими, что больные с СД имеют достоверно более высокие уровни sCD40L, которые не зависят от наличия у них ИБС.

Механизмы образования повышенных концентраций sCD40L при СД до сих пор недостаточно изучены. Вероятно, ведущую роль в этом играет регулирующее влияние системы CD40/CD40L на развитие инсулинорезистентности, а также инициацию атеросклеротического процесса и его осложнений. В образовании растворимой формы CD40L в первую очередь участвуют тромбоциты, экспрессируя его при активации тромбином «in vitro» и при формировании тромба «in vivo» [2]. Были опубликованы данные, что у больных СД 2 типа отмечается повышенная активация тромбоцитов и снижение активности эндогенных ингибиторов тромбина [12]. Кроме того, экспрессия

маркера осуществляется и другими типами клеток, включая эндотелиоциты, макрофаги и Т-лимфоциты, активность которых может быть повышена при активации воспаления у больных СД.

Участие воспаления в патогенезе некоторых нарушений углеводного обмена было доказано сравнительно недавно. Во-первых, хроническое воспаление может быть триггерным фактором в развитии инсулинорезистентности и, соответственно, СД 2 типа. Такие стимулы, как избыточное питание, приводят к гиперсекреции цитокинов (интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), ФНО- α), которые, в свою очередь, оказывают сильный стимулирующий эффект на синтез печенью острофазовых белков. Известно также, что ФНО- α , концентрация которого в крови часто повышается до клинической манифестации СД, способен снижать чувствительность тканей к инсулину, ускоряя развитие заболевания. При этом высокие уровни провоспалительных медиаторов, вероятно, могут способствовать развитию СД. Во-вторых, само снижение чувствительности к инсулину может вести к повышению экспрессии острофазовых белков – таких, как фибриноген и СРБ, путем нейтрализации физиологических эффектов инсулина на их синтез гепатоцитами. Так, у пациентов с метаболическим синдромом и у больных СД 2 типа определяются более высокие уровни маркеров воспаления по сравнению со здоровыми лицами [8]. В третьих, воспалительные реакции в патогенезе СД могут быть связаны с нарушениями липидного обмена и увеличением экспрессии молекул клеточной адгезии – таких, как Е-селектин, внутриклеточная молекула адгезии-1 (ICAM-1) и VCAM-1. Многие авторы сообщали о достоверной корреляции уровней СРБ с показателями липидного обмена у больных СД и относительно здоровых лиц. Повышенный уровень молекул клеточной адгезии также характерен для больных СД 2 типа. Кроме того, жировая ткань сама является источником таких цитокинов, как ФНО- α и ИЛ-6.

В 2001 году Garlachs CD и соавт. описали достоверное различие уровней sCD40L в группах больных ССН и НС, при этом наиболее высокие уровни маркера отмечались у пациентов с ИМ [1]. В нашей работе содержание sCD40L в крови больных не зависело от формы ИБС как при наличии у них СД, так и без него. Мы предположили, что близкие концентрации sCD40L у пациентов с различными формами ИБС могли быть обусловлены применением антикоагулянтной терапии у больных с НС и ИМ, однако достоверной корреляции уровней sCD40L с лечением антикоагулянтами выявлено не было. В упомянутых исследованиях в группы больных НС включались лишь пациенты с диагностическими критериями ОКС (III В стадия по Браунвальду). При этом больший процент активированных тромбоцитов способствовал

большей экспрессии мембранносвязанного CD40L на тромбоцитарную поверхность с последующим отрывом молекулы от клетки и образованием растворимой формы sCD40L. Вероятно, более четкое различие между группами было бы достигнуто при определении уровней мембранносвязанного CD40L на тромбоцитах.

Мы не обнаружили значимых различий в уровнях других исследуемых маркеров воспаления и тромбообразования (вЧСРБ, фибриногена, ФНО- α , PAPP-A и sVCAM-1) между группами больных ИБС в сочетании с СД и без него. Плазменные концентрации большинства из них не зависели от наличия ИБС. Эти результаты также находятся в противоречии с литературными данными. Ранее многие авторы сообщали о повышенных уровнях циркулирующих в кровотоке провоспалительных цитокинов, острофазовых белков и адгезивных молекул у пациентов с ИБС, особенно с нестабильными ее формами. Кроме того, как было указано выше, провоспалительные медиаторы играют важную роль в патогенезе СД и их повы-

шенные концентрации обнаруживаются у больных СД обоих типов.

Заключение

Система CD40/CD40L играет важную роль в развитии инсулинорезистентности и патогенезе СД 2 типа. Результаты проведенного исследования показали, что больные ИБС в сочетании с СД 2 типа имеют достоверно более высокие уровни sCD40L в плазме крови по сравнению с больными ИБС без СД и относительно здоровыми лицами, при этом концентрации маркера не зависят от формы ИБС и основных факторов сердечно-сосудистого риска. Дальнейшее изучение диагностического и прогностического значения sCD40L у больных с атеросклеротическими изменениями артерий и наличием СД может позволить определить его как новый фактор стратификации сердечно-сосудистого риска и наметить новые направления в терапии состояний, связанных с нарушениями углеводного обмена, проявлениями и осложнениями атеросклероза.

Литература

1. Garlachs CD, Eskafi S, Raaz D, et al. Patients with acute coronary syndromes express enhanced CD40 ligand/CD154 on platelets. *Heart* 2001; 86:649-655.
2. Henn V, Slupsky JR, Grafe M, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature*. 1998; 391:591-594.
3. Inwald DP, McDowall A, Peters MJ, et al. CD40 Is Constitutively Expressed on Platelets and Provides a Novel Mechanism for Platelet Activation. *Circ Res*. 2003; 92:1041-1048.
4. Klein D, Barb?-Tuana F, Pugliese A, et al. A functional CD40 receptor is expressed in pancreatic beta cells. *Diabetologia*. 2005; 48: 268-276
5. Levi M, Poll T, Buller HR, et al. Bidirectional Relation Between Inflammation and Coagulation. *Circulation*. 2004; 109: 2698-2704.
6. Lim HS, Blann AD, Lip GYH. Soluble CD40 Ligand, Soluble P-Selectin, Interleukin-6, and Tissue Factor in Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2004; 109:2524-2528.
7. Marx N, Imhof A, Froehlich J, et al. Effect of Rosiglitazone Treatment on Soluble CD40L in Patients With Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2003; 107:1954-1957.
8. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, et al. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of the acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 40:1286-1292, 1997.
9. Schenbeck U, Libby P. The CD40/CD154 receptor/ligand dyad. *Cell Mol Life Sci*. 2001; 58:4-43.
10. Schenbeck U, Libby P. CD40 Signaling and Plaque Instability. *Circ Res*. 2001; 89:1092-1103.
11. Varo N, Vicent D, Libby P, Nuzzo R, et al. Elevated Plasma Levels of the Atherogenic Mediator SolubleCD40 Ligand in Diabetic Patients. *Circulation*. 2003; 107:2664-2669.
12. Vinik AI, Erbas T, Park TS, et al. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabet Care*. 2001; 24:1476-1485

Abstract

The levels of soluble CD40L (sCD40L) and other inflammatory and thrombotic markers were studied in coronary heart disease (CHD) patients with or without Type 2 diabetes mellitus (DM-2).

In total, 56 patients with various CHD forms, as well as 10 healthy volunteers, were examined. In 12 patients, CD-2 was diagnosed. In all participants, the levels of high-sensitive C-reactive protein (hsCRP), fibrinogen, tumor necrosis factor- α (TNO- α), pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), and sCD40L were measured.

In patients with CHD and DM-2 (Group I, n=12), sCD40L levels were significantly higher than in CHD patients without DM-2 (Group II, n=44), or control group: $3,07 \pm 2,03$, $1,72 \pm 1,54$, and $1,05 \pm 1,07$ ng/ml, respectively ($p < 0,05$). Other marker levels were similar in Groups I and II. There was no significant sCD40L level difference among subgroups with various CHD forms. Among other cardiovascular risk factors, sCD40L levels correlated significantly with plasma triglyceride levels ($p = 0,028$; $r = -0,301$).

CHD patients with DM-2 demonstrated significantly higher sCD40L plasma levels, in comparison with diabetes-free CHD patients or healthy individuals, regardless of CHD form or main cardiovascular risk factors.

Keywords: Coronary heart disease, Type 2 diabetes mellitus, inflammatory and thrombotic markers.

Поступила 30/04-2006

О ВЗАИМОСВЯЗИ ДИСПЕРСИИ ИНТЕРВАЛА QT, ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ИШЕМИИ МИОКАРДА И СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ ИБС С БЕЗБОЛЕВЫМИ ЭПИЗОДАМИ ИШЕМИИ МИОКАРДА

Федулаев Ю.Н., Лебедева А.Ю., Гордеев И.Г., Клыков Л.Л., Щелкунова И.Г., Ромашенко О.В.

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии № 1, Москва

Резюме

Изучена взаимосвязь степени выраженности коронарного атеросклероза по данным коронароангиографии (КАГ) и показателей суточного мониторинга электрокардиограммы (СМ ЭКГ), характеризующих качественные и количественные критерии преходящей ишемии миокарда у 294 больных ИБС с различными типами безболевого ишемии миокарда (БИМ, по P. Cohn). В структуре больных ИБС с эпизодами БИМ отмечено преобладание больных с сочетанием БИМ и стенокардии (59,9%), больные с БИМ и постинфарктным кардиосклерозом составили 23,8%, а больные с полностью БИМ – 16,3%. Наибольшая степень поражения коронарного русла, которая коррелировала с максимальными значениями дисперсии интервала QT (QTd) и общей продолжительностью ишемии миокарда, была отмечена у больных БИМ на фоне постинфарктного кардиосклероза.

Ключевые слова: коронароангиография, суточное мониторирование ЭКГ, безболевого ишемии миокарда, дисперсия интервала QT, общая продолжительность ишемии миокарда.

Неоднородность реполяризации желудочков, проявляющаяся на электрокардиограмме (ЭКГ) в виде дисперсии интервала QT (QTd), безусловно, является проявлением преходящей ишемии миокарда [15]. Но в практическом плане QTd в качестве критерия ишемии миокарда используется гораздо реже, чем традиционные критерии ишемии миокарда в виде диагностически значимого смещения сегмента ST. Показатели QTd, оцененные на максимальных значениях ЧСС, в отличие от показателей, измеренных в условиях зусистолии, в значительной степени повышает чувствительность и специфичность метода [1]. Однако, ЧСС-зависимый характер смещения сегмента ST и QTd в большей степени характеризует болевую ишемию, безболевого же эпизоды ишемии миокарда зачастую возникают на меньших значениях ЧСС, а в ранние утренние часы иногда возникают на значениях ЧСС меньших, чем среднесуточные [13]. В связи с этим, показатели QTd у больных с безболевого ишемией миокарда (БИМ) более целесообразно оценивать на фоне максимального смещения сегмента ST и таким образом увеличивать разрешающую способность метода в выявлении косвенных критериев преходящей ишемии миокарда.

Значимость оценки степени коронарного атеросклероза у больных с БИМ более высока, чем у больных с типичной стенокардией, в силу того, что боль является критерием изменения поведенческих реакций (прекращения физической нагрузки, приема антиангинальных препаратов), в отличие от больных с полностью БИМ, выявить которые можно только инструментальными методами исследования, а неблагоприятное прогностическое значение БИМ тесно коррелирует со степенью выраженности коронарного атеросклероза [6].

Целью нашей работы была оценка взаимосвязи степени коронарного атеросклероза и показателей СМ ЭКГ – таких, как QTd, и общей продолжительности ишемии миокарда у больных ИБС с различными типами БИМ.

Материал и методы

В исследование включены 294 больных (198 мужчин и 96 женщин; средний возраст – $57,9 \pm 7,6$ лет) с БИМ на фоне ИБС, подтвержденной документально перенесенным инфарктом миокарда, положительной пробой тредмилметрии или положительным ишемическим тестом чреспищеводной электрокардиостимуляции, диагностически значимым коронарным атеросклерозом по данным коронароангиографии (КАГ) и безболевыми эпизодами ишемии миокарда по данным суточного мониторинга электрокардиограммы (СМЭКГ). В зависимости от типа БИМ по P.Cohn [12], в 1-ю группу были включены 48 больных с полностью безболевыми проявлениями ИБС (1-й тип БИМ), во 2-ю группу были включены 70 больных с эпизодами БИМ, перенесших ранее инфаркт миокарда (2-й тип БИМ), и 3-ю группу составили 176 больных, у которых типичные приступы стенокардии сочетались с эпизодами БИМ (3-й тип БИМ).

СМЭКГ проводили всем пациентам с помощью 3-канального мониторингового кардиокомплекса «Кама» и оригинальной программы «DiaCard», версия 2,0 (ОАО «Медиком», Москва). Оценку преходящей ишемии миокарда производили по традиционным критериям в виде смещения сегмента ST свыше 100 мкВ с определением характера смещения по двум сопряженным точкам, находящимся на расстоянии

Таблица 1

Показатели различных типов БИМ по данным СМ ЭКГ и степени поражения коронарного русла по данным КАГ

Показатель	1 группа n=48, (M±m)	2 группа n=70, (M±m)	3 группа n=176, (M±m)	p1-2	p1-3	p2-3
Максимальное смещение сегмента ST во время эпизода ИМ, мкВ	148,4±7,8	128,2±7,5	162,1±7,9	13,7% <0,05	8,5% н/д	21,0% <0,05
Минимальное ЧСС, индуцирующее эпизод БИМ	98,5±3,7	91,0±3,8	94,5±4,1	7,7% <0,05	4,1% н/д	3,8% н/д
Общая продолжительность эпизодов БИМ, мин /сутки	48,5±5,2	119,0±7,8	88,5±8,1	59,3% <0,001	47,2% <0,05	25,7% <0,05
Площадь смещения сегмента ST, мин /мкВ	7104,9±235,0	11648,6±341,4	15228,4±412,2	39,1% <0,001	53,4% <0,001	23,6% <0,05
dQT, мсек	38,2±3,2	65,9±3,7	52,1±3,6	42,1% <0,001	26,7% <0,05	21,0% <0,05
СК (суммарное поражение коронарного русла), баллы	19,0±1,5	42,0±3,4	25,0±1,8	54,8% <0,001	24,0% <0,05	40,5% <0,001

Примечание: • – общая продолжительность эпизодов ишемии миокарда в 3-й группе больных включает в себя продолжительность болевой и безболевой ишемии миокарда.

60 и 80 мсек от точки j длительностью более 1 минуты. Кроме того, оценивали: максимальное смещение сегмента ST во время эпизода БИМ (мкВ); минимальное ЧСС, индуцирующее эпизод БИМ; общую продолжительность эпизодов БИМ (мин/сутки) и интегральный показатель площади смещения сегмента ST как произведение общей продолжительности эпизодов БИМ и величины смещения сегмента ST (мин/мкВ). Оценку QTd, как разность между максимальным и минимальным значениями интервала QT в разных отведениях, производили на максимальных значениях смещения сегмента ST. В отведениях, в которых достоверная оценка окончания зубца T оказывалась затруднительной, использовалась опция программы «DiaCard», позволяющая пятикратно увеличить масштаб электрокардиосигнала и, таким образом, уточнить количественные критерии окончания желудочкового комплекса. Анализировали только те желудочковые комплексы, характер синусового происхождения которых не вызывал сомнений. В исследование включали только тех больных, у которых во время СМЭКГ было достигнуто диагностически значимое смещение сегмента ST.

КАГ проводили всем пациентам по стандартной методике (M. Jadcins, 1967) с модифицированной количественной оценкой нарушения коронарного кровотока в измененных артериях и коллатералях в баллах по формуле:

$$\Sigma K = (СНК \times СУ) \times КПС;$$

СК – суммарное поражение коронарного русла;

СНК – степень нарушения кровотока (отсутствие кровотока – 4 балла; незначительный поток контраста с неполным заполнением дистальных сосудов – 3 балла; медленное дистальное наполнение с полным заполнением дистальных сосудов – 2 балла; хороший антеградный поток с быстрым смыванием контраста – 1 балл);

СУ – сегментарный уровень пораженной артерии (1 балл – дистальный сегмент артерии; 2 балла – средний сегмент артерии; 3 балла – проксимальный сегмент артерии);

КПС – количество пораженных сегментов [14,17].

Обработку полученных данных производили с помощью программ Microsoft Excel, Microsoft Access.

Результаты

Из 294 больных с доказанной ИБС, у которых были выявлены эпизоды БИМ, 48 (16,3%) составили больные с полностью безболевыми проявлениями ИБС (1 тип БИМ), 70 (23,8%) больных с эпизодами БИМ, перенесших ранее инфаркт миокарда (2-й тип БИМ) и 176 (59,9%) больных, у которых типичные приступы стенокардии сочетались с эпизодами БИМ (3-й тип БИМ).

Из представленных в табл. 1 данных видно, что максимальное смещение сегмента ST во время эпизода ишемии миокарда было достоверно большим в 3-й группе больных и на 21,0% превышало этот показатель во 2-й группе; достоверного различия по этому показателю между больными 1-й и 3-й группы не отмечалось, а в 1-й группе этот показатель достоверно превышал на 13,7% аналогичный показатель 2-й группы больных.

Минимальное ЧСС, индуцирующее эпизод БИМ в 1-й группе, достоверно превышало на 7,7% этот показатель только во 2-й группе; достоверного различия между 1-й и 3-й группами, а также между 2-й и 3-й группами выявлено не было.

Максимальная общая продолжительность ишемии миокарда отмечалась во 2-й группе больных и с высокой степенью достоверности (p<0,001) на 59,3% превышала аналогичный показатель 1-й группы и на 25,7% (p<0,05) – показатель 3-й группы, несмотря на то, что количественные показатели ишемии миокар-

да в этой группе были представлены как болевыми, так и безболевыми эпизодами; продолжительность ишемии миокарда в 3-й группе больных достоверно (на 47,2%) превышала продолжительность ишемии миокарда в 1-й группе.

Площадь смещения сегмента ST была максимальной в 3-й группе больных и достоверно превышала (на 23,6%, $p < 0,05$) этот показатель 2-й группы и с большей степенью достоверности (на 53,4%, $p < 0,001$) — показатель 1-й группы. При этом площадь смещения сегмента ST в 1-й группе была достоверно ниже (на 39,1%) показателя 2-й группы.

Дисперсия интервала QT была выявлена у 44 (91,7%) больных 1-й группы, у 70 (100 %) больных 2-й группы и у 168 (95,5%) больных 3-й группы; при этом максимальное ее значение отмечалось во 2-й группе больных, которое достоверно превышало показатель 1-й группы на 42,1% ($p < 0,001$) и на 21,0% ($p < 0,05$) — показатель 3-й группы.

Показатель суммарного поражения коронарного русла преобладал во 2-й группе больных и превышал на 54,8% ($p < 0,001$) показатель 1-й группы и на 40,5% ($p < 0,05$) — показатель 3-й группы. При этом показатели ΣK в 1-й и 3-й группах достоверно различались в пользу увеличения показателя в 3-й группе на 24,0% ($p < 0,05$).

Обсуждение

Частота выявления БИМ у больных со стабильным течением ИБС составляет от 8 до 93% [16]. При этом в структуре БИМ, чаще всего, выявляются эпизоды, сочетающиеся с типичными приступами стенокардии (III тип БИМ по R.Cohn), которые и являются побудительной причиной проведения ЭКГ-нагрузочных проб, эхокардиографии, стресс-эхокардиографии и коронароангиографии. БИМ у больных стенокардией выявляется в 54–96% случаев [2]. Частота выявления БИМ у больных с постинфарктным кардиосклерозом (II тип БИМ по R.Cohn) в значительной степени уступает выявляемости БИМ III типа и составляет от 10 до 30%, что обусловлено снижением информативности ЭКГ-нагрузочных проб при наличии рубцовой зоны в миокарде и требует либо изменений стандартных ЭКГ отведений для ХМ с целью увеличения их разрешающей способности, либо использования другой диагностической методики (например, стресс-эхокардиографии) [5]. Наименьшая частота выявляемости, не превышающая 8%, отмечается у больных с полностью безболевыми эпизодами ишемии миокарда (I тип БИМ по R.Cohn), что обусловлено контингентом пациентов этой группы — с отсутствием клинических проявлений ИБС, но имеющих значимые модифицируемые и немодифицируемые факторы риска ИБС, и БИМ у которых выявляется при скрининге по поводу первичной профилактики

ИБС [3]. В нашей работе больные с сочетанием стенокардии и БИМ в структуре БИМ составили 59,9%, безболевые эпизоды на фоне постинфарктного кардиосклероза отмечены у 23,8% больных, а полностью безболевые эпизоды отмечались у 16,3% больных. Большее количество больных ИБС с I типом БИМ, выявленных в нашей работе, по сравнению с другими исследованиями, по-видимому, обусловлено целенаправленным проведением диагностического поиска в отношении ишемии миокарда у пациентов с наличием факторов риска ИБС (в первую очередь, гиперхолестеринемии).

При оценке количественных характеристик эпизодов ишемии миокарда большинство авторов единодушны в том, что смещение сегмента ST во время приступа стенокардии достоверно больше, чем во время эпизода БИМ, что обусловлено единым ступенчатым механизмом развития эпизода ишемии миокарда, на вершине которого находится приступ стенокардии, а БИМ, как критерий несколько меньших морфофункциональных изменений в кардиомиоцитах, непосредственно ему предшествует [2]. В нашей работе максимальное смещение сегмента ST во время эпизода ишемии миокарда отмечено в 3-й группе больных, что, безусловно, связано с болевой составляющей в общей структуре эпизодов ишемии миокарда. Частота эпизодов ишемии миокарда, сопровождающихся смещением сегмента ST свыше 200 мкВ и характеризующих синдром «ствола левой коронарной артерии», по данным КАГ, не превышает в общей структуре диагностически значимого коронарного атеросклероза 3% [8,13], а в нашей работе данная частота составила менее 2%, что достоверно не повлияло на показатели максимального смещения сегмента ST в 3-й группе в целом.

Минимальное ЧСС, индуцирующее ишемию миокарда, является при проведении ХМ ЭКГ критерием оценки функционального класса стенокардии напряжения при стабильном течении ИБС [8], и значения ЧСС при БИМ, по-видимому, также можно рассматривать как критерий степени выраженности БИМ. Достоверно больший показатель ЧСС, индуцирующей эпизоды БИМ в 1-й группе, вероятно, свидетельствует о меньшей степени ее выраженности по сравнению с другими группами больных.

Общая продолжительность ишемии миокарда, выявленная при ХМ ЭКГ, по мнению большинства авторов, определяет прогноз заболевания [2, 4]. Так, ее превышение свыше 60 минут за сутки регистрации достоверно увеличивает число случаев острых коронарных событий и внезапной смерти [8]. Полученные в нашей работе максимальные значения продолжительности БИМ у больных с постинфарктным кардиосклерозом, безусловно, объясняются наличием зоны ишемии миокарда вокруг рубцовой зоны. При этом

методологические особенности выбора отведений, повышающих разрешающую способность метода, для проведения ХМ ЭКГ приобретают особую значимость в этой группе больных: с одной стороны, рубцовая электрически нейтральная зона миокарда скрывает традиционные критерии преходящей ишемии миокарда, с другой – постоянно существующая зона ишемии вокруг рубца требует очень точной постановки электродов для ее выявления. Кроме того, степень выраженности ишемии миокарда вокруг рубцовой зоны можно рассматривать в качестве критерия степени нарушения коллатерального коронарного кровообращения в областях, непосредственно прилегающих к зоне постинфарктного кардиосклероза.

Интегральный показатель ХМ ЭКГ – площадь смещения сегмента ST, – часто используемый в коммерческих системах мониторинга как наиболее информативный в отношении качественных и количественных показателей ишемии миокарда, а также прогностических показателей [7], в нашей работе вошел в определенное противоречие с общей продолжительностью ишемии миокарда. Так, общая продолжительность ишемии миокарда наиболее значима у больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом, а максимальная площадь смещения сегмента ST отмечена в группе больных с сочетанием болевых и безболевых эпизодов, что, с определенной степенью осторожности, позволяет рассматривать как прогностические интегральные, самостоятельно значимые показатели приходящей ишемии миокарда.

Максимально электрически неоднородная зона, включающая в себя рубцовую, ишемическую и неизмененную область миокарда, у больных с постинфарктным кардиосклерозом характеризует и максимальные значения QTd у этой категории пациентов. Именно электрическая гетерогенность миокарда и является субстратом возникновения жизнеопасных нарушений сердечного ритма, лежащих в основе внезапной смерти у больных ИБС [10, 11]. Наши данные также подтверждают достоверно большие значения QTd у больных с постинфарктным кардиосклерозом по сравнению с группой больных ИБС, у которых сочетаются болевые и безболевые эпизоды; с большей степенью достоверности QTd превышает во 2-й группе показатель больных, у которых отмечаются только БИМ.

Суммарное поражение коронарного русла, оцененное по критериям Sheehan F.H., наиболее значимым является у больных с постинфарктным кардиосклерозом,

что объясняется отсутствием коронарного кровотока в инфаркт-связанной артерии на протяжении нескольких сегментов [14]. Значение суммарного поражения коронарного русла у больных 3-й группы несколько меньшее, чем во 2-й и 1-й группах.

Резюмируя полученные данные, следует отметить, что только некоторые из традиционных показателей, характеризующих тяжесть течения ИБС, имеют прямую корреляционную связь со степенью и распространенностью коронарного атеросклероза. Так, максимальное суммарное поражение коронарного русла, отмеченное у больных с постинфарктным кардиосклерозом, имеет прямую взаимосвязь с максимальными значениями QTd и общей продолжительностью БИМ и обратную корреляционную связь с минимальной ЧСС, индуцирующей БИМ, и с максимальным смещением сегмента ST во время эпизода ишемии миокарда. При этом достоверно меньшее суммарное поражение коронарного русла, отмеченное у пациентов с сочетанием болевых и безболевых эпизодов ишемии миокарда, коррелирует с меньшим значением QTd и, в то же время, с максимальным значением смещения сегмента ST и максимальной площадью смещения сегмента ST. Не вызывают противоречий только данные, полученные в группе больных с полностью безболевыми эпизодами, которые свидетельствуют о том, что на фоне минимального суммарного поражения коронарного русла отмечаются и минимальные значения QTd, площади смещения сегмента ST, общей продолжительности эпизодов БИМ, и более высокий показатель ЧСС, индуцирующей БИМ.

Выводы

1. Максимальное поражение коронарного русла у больных с БИМ при стабильном течении ИБС отмечено в группе больных, у которых БИМ сочетается с постинфарктным кардиосклерозом; достоверно меньшая степень коронарного атеросклероза отмечается в группе больных, у которых БИМ сочетается со стенокардией.

2. У больных БИМ отмечается прямая корреляционная зависимость между степенью поражения коронарного русла, QTd, общей продолжительностью ишемии миокарда и обратно пропорциональная зависимость от ЧСС, индуцирующей ишемию миокарда.

3. Не отмечено прямой зависимости между степенью поражения коронарного русла в целом, максимальным смещением сегмента ST во время эпизода ишемии миокарда и площадью смещения сегмента ST.

Литература

1. Васильева Е.Ю., Артамонов В.Г., Карпман М.Л., Шпектор А.В. Динамика дисперсии скорректированного интервала QT при стресс-тесте и ее прогностическое значение // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003. №1 Стр.75-80.
2. Верткин А.Л., Мартынов И.В., Гасилин В.С. и соавт. Безболе-вая ишемия миокарда. Москва, Тетрафарм. 1995. Стр. 17-24.
3. Ли Е.Д. Безболевая ишемия миокарда //В кн. Ишемическая болезнь сердца у пожилых. Москва.2003. Стр.63-74.
4. Люсов В.А., Волов Н.А., Федулаев Ю.Н. и др. Суточное мо-ниторирование электрокардиограммы с помощью кардиоко-мплекса «Икар». Атлас//Москва. Адаманть. 2003. Стр.12-17.
5. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. 2003. Моск-ва. Стр.16-23.
6. Орлов В.А., Урусбиева Д.М. Бессимптомная ишемия мио-карда: соотношение между доказанным, недоказанным //Российский кардиологический журнал. 2003. №5(43) Стр. 89-98.
7. Рябыкина Г.В., Макаров Л.М. Методические рекомендации по практическому использованию Холтеровского монитори-рования ЭКГ. Москва. 1999. Стр. 33-37.
8. Тихоненко В.М., Иванов С.Ю. Динамическая электрокарди-ография в оценке ишемии миокарда. Методические реко-мендации Санкт-Петербургского НИИ кардиологии. 1993.
9. Alderman E.L., Stadius M. The angiographic definitions of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation study (BARI) // Coron. Artery Dis. 1992; 3: 1189-1207.
10. Lopera G., Huikuri H.V., Makikallio T.H. Ischemic sudden death: critical analysis of risk markers. Part III// Rew. Esp. Cardiol. 2000 Apr.;53(4):568-578.
11. Okin P.M., Devereux R.B., Howard B.V. et al. Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardio-vascular mortality in American Indians: The Strong Heart Study // Circulation. 2000, Jan.4-11; 101 (1) 61-66.
12. Cohn P.F. Silent ischemia: a timely aspect in coronary artery dis-ease.// Herz.1987. Vol.12. P.314-317.
13. Deedwania P.C. Silent ischemia predicts poor outcome in high risk healthy men // J.Am.Coll.Card. 2001; 38(1):80-83.
14. Sheehan F.H., Braunwald E., Canner P., et al. The effect of intra-venous thrombolytic therapy on left ventricular function: a report on tissue-type plasminogen activator and streptokinase from the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI Phase I) trial// Circulation 1987; 75: 817-829.
15. Sporton S.C., Taggart P., Sutton P.M. et al. Acute ischaemia: a dynamic influence on QT dispersion // Lancet 1997; 349 (9048): 306-309.
16. Yasuda S., Nonogi H. Silent myocardial ischemia in elderly patients: Clinical feature and prognosis //Nippon Rinsho 2003;61(5) 621-624.

Abstract

The interaction of coronary atherosclerosis severity, according to coronarangiography data, and 24-hour electrocardiography (ECG) monitoring parameters, qualitatively and quantitatively characterizing transient myocardial ischemia, was investigated in 294 coronary heart disease (CHD) patients with various types of painless myocardial ischemia (PMI; P.F. Cohn). Among CHD and PMI patients, the majority demonstrated PMI and angina combination (59,9%), with lower prevalence of PMI and post-infarction cardiosclerosis (23,8%), or PMI only (16,3%). Maximal coronary pathology severity, correlating with maximal QT interval dispersion (QTd) and total myocardial ischemia duration, was observed in patients with PMI ad post-infarction atherosclerosis.

Keywords: Coronarangiography, 24-hour ECG monitoring, painless myocardial ischemia, QT interval dispersion, total myocardial ischemia duration.

Поступила 10/07-2006

ВЛИЯНИЕ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ НА ЛИПИДОКИСЛЯЮЩИЕ АНТИТЕЛА К CHLAMYDIA PNEUMONIAE У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Чалык Н.Е., Довгалецкий П.Я., Клочков В.А., Ансимова О.М., I. Petyaev*

ФГУ Саратовский НИИ кардиологии МЗ и СР РФ, Саратов; Кембридж*, Великобритания

Традиционные факторы риска могут объяснить не более половины случаев развития ИБС [1]. Кроме того, патогенез и распространенность ИБС широко варьирует, поэтому поиск альтернативных факторов риска продолжается и в настоящее время. Многочисленными исследованиями установлена корреляция между уровнем серологических маркеров инфекции Chlamydia pneumoniae (иммуноглобулинов, иммунных комплексов) и наличием атеросклеротического поражения сосудов.

Эпидемиологическая связь инфекции, обусловленной Chlamydia pneumoniae и атеросклероза впервые была убедительно продемонстрирована Saikku P. et al. [2, 3]. Дальнейшими работами была подтверждена корреляция между высокими титрами антител к C. pneumoniae и и клиническими проявлениями ИБС [4, 5, 6].

В инфицированных макрофагах под действием хламидийного антигена – липополисахарида (ЛПС) происходит индукция синтеза эфиров холестерина и аккумуляция их в макрофагах. ЛПС может непосредственно связываться с липопротеинами низкой плотности (ЛПНП) и переноситься макрофагами. C. pneumoniae вызывает перекисное окисление липопротеинов низкой плотности путем высвобождения супероксида.

Кроме того, C. pneumoniae индуцирует в инфицированных эндотелиальных клетках и макрофагах продукцию ряда провоспалительных и прокоагулянтных агентов. Это приводит, в конечном итоге, к атеросклеротическим изменениям сосудистой стенки [7].

Новым в изучении влияния хламидийной инфекции на патогенетические звенья атеросклероза является открытие разновидности антихламидийных антител, обладающих самостоятельными липидоокисляющими свойствами – так называемых эбзаимов (antibody + enzyme = abzyme) (I. Petyaev, 2001r).

Целью исследования было изучение динамики активности эбзаимов у больных ИБС с классическими признаками хронической инфекции легочной хламидией под влиянием лечения антибиотиками двух различных классов.

Под нашим наблюдением находились 60 пациентов, разделенных на две группы по тридцать человек – (А) и (В), с хронической ишемической болезнью сердца (включая больных, имевших стенокардию напряжения I-IV ФК, артериальную гипертонию и перенесенный инфаркт миокарда) с наличием анти-

тел к Chlamydia pneumoniae класса IgG в титре 1:16 и более, что свидетельствует о наличии хронического инфицирования эти микроорганизмом.

Все больные прошли клинико-лабораторное обследование, диагноз ИБС ставился на основании типичных ангинозных приступов в анамнезе, результатов инструментальных исследований, указывающих на ишемию миокарда (ЭКГ, тредмил, холтеровское мониторирование). Что касается сопутствующей патологии, то в обеих группах ИБС преобладали АГ и ожирение, причем частота выявления указанных заболеваний среди пациентов между сравниваемыми группами достоверно не различалась,

Титр антител IgG к Chlamydia pneumoniae определялся методом, основанным на реакции непрямой иммуофлюоресценции (РНИФ). При анализе стандартных иммунологических показателей групп больных ИБС использовался условный показатель – «средний» титр иммуноглобулинов класса IgG по группе. Определение активности эбзаимов проводилась по изменению уровня малонового диальдегида (МДА) при добавлении к сыворотке антигена в виде стандартизованной вакцины Chlamydia pneumoniae.

Группа А получала азитромицин в течение 2 месяцев в дозе 500 мг в сутки; группа В принимала доксицилин в дозе 100 мг в сутки в течение 1,5 месяца. Режим дозирования антибиотиков рассчитан на основании результатов международных исследований и рекомендаций и с учетом жизненного цикла развития легочной хламидии.

Безопасность применения антибиотиков контролировалось путем мониторинга следующих показателей: АЛТ, АСТ, креатинина, общего белка. Все больные принимали базовую терапию по поводу основного заболевания, препаратами, назначенными ранее лечащим врачом в стационаре, или амбулаторно. Не допускался прием антибиотиков в предшествующие 3 недели. После окончания курсов повторно определялась реакция уровня МДА на диагностический хламидийный антиген.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel, 2003. Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки средней величины ($M \pm m$). Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента, достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$.

Часть работы проводилась совместно с Cambridge

Theranostic Ltd (Великобритания) в рамках корпоративного исследования, посвященного участию *Chlamydia pneumoniae* в атерогенезе.

Предварительные исследования, проведенные в этой лаборатории, показали антиоксидантные свойства азитромицина *in vitro* [8]. В связи с этим следует упомянуть появившиеся в последнее время данные о плеотропном, в том числе противовоспалительном, свойстве антибиотиков [9, 10].

В нашем исследовании получены следующие результаты.

В группе А средний титр иммуноглобулинов IgG до лечения равнялся 1/131. Средний исходный базовый уровень МДА в группе А составил 212 мкМ/мл, среднее же значение этого показателя после добавления хламидийного антигена стало равным 256 мкМ/мл, (среднее по группе положительное отклонение, прямо пропорциональное активности эбзаимов, составило + 44 мкМ/мл). По окончании курса лечения азитромицином средний титр IgG снизился до 1/11, средний базовый уровень МДА уменьшился до 148 мкМ/мл, отражая снижения процессов перекисного окисления в плазме, а после добавления хламидийного антигена составил в среднем 146 мкМ/мл, (среднее по группе отрицательное значение отклонения составило – 2 мкМ/мл), что однозначно говорило об отсутствии липидокисляющих антител у исследуемых.

В группе Б средний титр иммуноглобулинов IgG до лечения равнялся 1/151, а средний исходный базовый уровень МДА в группе В был 225 мкМ/мл. Различия в этом с группой леченых азитромицином были недостоверны ($p > 0,05$). Средняя концентрация этого показателя после добавления антигена увеличи-

лась до 277 мкМ/мл (среднее положительное отклонение по группе составило + 52 мкМ/мл). По окончании курса лечения доксициклином средний титр IgG снизился до 1/49, что достоверно отличалось от аналогичного показателя группы А ($p < 0,01$). Уровень МДА снизился до 207 мкМ/мл (достоверное различие с группой азитромицина – $p < 0,001$), после добавления хламидийного антигена уровень его составил 212 мкМ/мл (среднее положительное отклонение составило +5 мкМ/мл), т.е. активность эбзаимов также была подавлена.

После окончания терапии в группе леченных азитромицином было продолжено наблюдение за динамикой эбзаимов на протяжении 6 месяцев с частотой 1 раз в месяц. В группе А отмечено постепенное повышение как уровня МДА (от 146 мкМ/мл до 206 мкМ/мл), так и увеличения активности эбзаимов (от – 2 мкМ/мл до 38 мкМ/мл) через 6 месяцев наблюдения.

В группе же леченных доксициклином указанные показатели возвратились к исходному состоянию уже через 3 месяца наблюдения после курса лечения. Динамика МДА составила от 207 мкМ/мл до 228 мкМ/мл, а активность эбзаимов от + 5 мкМ/мл до 39 мкМ/мл.

Таким образом, полученные данные, с одной стороны, косвенно свидетельствуют об участии микроорганизма *Chlamydia pneumoniae* в одном из важнейших звеньев патогенеза атеросклероза, с другой стороны подчеркивают преимущественное влияние антибиотика азитромицина как на сам микроорганизм, так и на перекисное окисление липидов (в том числе индуцированное липидокисляющими антителами) по сравнению с доксициклином.

Литература

1. Nieto F.J., Folsom A.R., Sorlie P.D., Grayston J.T., Wang S.P., Chambless L.E. Chlamydia pneumoniae and incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*, 1999, v.150, p. 149 - 56.
2. Saikku P., Leinonen M., Mattila K., Ekman M.R., Nieminen M.S., Makela P.H. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet*, 1988, v.2 (8618), p.983-986.
3. Saikku P., Leinonen M., Tenkanen L. Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Ann Intern Med*, 1992, v. 116, p. 273 - 278.
4. Danesh J, Whincup P., Walker M., Lennon L., Thomson A. Chlamydia pneumoniae IgG titres and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *B M J*, 2000, v.321(7255), p. 208 -213.
5. Ridker P.M., Kundsин R.B., Stampfer M.J., Poulin S., Hennekens C.H. Prospective study of Chlamydia pneumoniae IgG seropositivity and risks of future myocardial infarction. *Circulation*, 1999, v. 99, p.1161-1164.
6. Басинкевич А.Б., Шахнович Р.М., Мартынова В.Р., Колкова Н.И., Раковская И.В., Каражас Н.В., Евсеева Л.Ф., Добровольский А.Б., Деев А.Д., Ноева Е.А., Руда М.Я. Роль хламидийной, микоплазменной и цитомегаловирусной инфекций в развитии ишемической болезни сердца. *Кардиология*, 2003, № 11, с. 4 – 9.
7. Fryer R.H., Schwobe E.P., Woods M.L., Rodgers G.M. Chlamydia species infect human vascular endothelial cells and induce procoagulant activity. *J Invest Med*, 1997, v. 45, p. 168 – 174.
8. Petyaev I. M., Milner J. Means for treatment of atherosclerosis. UK Patent № 0219602.0 (09. 04. 2003).
9. Фисенко В.П., Чичкова Н.В. О противовоспалительных свойствах макролидов. *Врач*, 2005, № 2 , с. 50 -52.
10. Brown D.L., Desai K.K., Vakili B.A., Nouneh C., Lee H.M., Golub L.M. Clinical and biochemical results of the metalloproteinase inhibition with subantimicrobial doses of doxycycline to prevent acute coronary syndromes (MIDAS) pilot trial . *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, v. 24, p. 733 - 738.

Поступила 13/04-2006

ВЛИЯНИЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ И МОДИФИКАЦИИ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОГО УЗЛА НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОГО ГЕНЕЗА

Минаков Э. В.¹, Ковалев С. А.², Белов В. Н.³

Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко¹; Воронежская областная клиническая больница № 1²; Воронежский межтерриториальный кардиохирургический центр³

Резюме

С помощью анкеты «Жизнь больных с аритмиями» изучена динамика качества жизни 54 пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза после радиочастотной абляции (модификации) атриовентрикулярного узла и имплантации постоянного водителя ритма. Установлено, что у больных с резистентной к медикаментозной терапии аритмией после оперативного лечения уровень качества жизни повышается. Положительная динамика была выявлена по аспектам, отражающим тяжесть клинических проявлений фибрилляции предсердий, психоэмоциональное состояние больных и качество ночного сна. Наиболее выраженное влияние на КЖ больных с ФП по данным анкеты «ЖБА» оказывают симптомы аритмии, ухудшение психоэмоционального состояния и ночного сна пациентов, а также связанные с лечением дополнительные материальные расходы и необходимость постоянно лечиться.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, радиочастотная абляция и модификация атриовентрикулярного узла, качество жизни, анкета «Жизнь больных с аритмиями».

В настоящее время отмечается повышенный интерес к изучению качества жизни (КЖ) у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями [1, 3-5, 6, 10]. Считается, что КЖ в медицине — это уровень благополучия и удовлетворенности теми сторонами жизни, на которые влияют болезни, несчастные случаи или их лечение [8, 9]. По мнению ряда авторов, изменение КЖ должно обязательно учитываться при оценке эффективности лечения пациентов с различной патологией [7, 9].

При исследовании КЖ, наряду с общими методами, необходимо использовать специальные опросники для оценки более узких аспектов КЖ, определяемых изучаемой патологией. Существует ряд методик для оценки КЖ больных со стабильной стенокардией напряжения, артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью. В то же время, методики, являющейся «золотым стандартом» для изучения КЖ у больных с аритмиями, в настоящее время не создано. В нашей стране для изучения уровня последнего у пациентов с различными нарушениями ритма и проводимости в последние годы достаточно широко применяется разработанная в Оренбургской медицинской академии анкета «Жизнь больных с аритмиями» («ЖБА») [2]. Она состоит из 21 пункта и позволяет оценивать выраженность клинических симптомов аритмии и степень возникающих в связи с этим ограничений в функциональном статусе больного, повседневной жизни, в эмоциональном и социальном состоянии пациента, а также влияние аритмии на качество ночного сна. Анкета «ЖБА» была использована для определения КЖ пациентов с различными видами аритмии. Доказана ее высокая чувстви-

тельность и валидность у больных с суправентрикулярными тахикардиями (в том числе, с фибрилляцией предсердий (ФП)), наджелудочковой и желудочковой экстрасистолией, полной атриовентрикулярной (АВ) блокадой, а также корреляция с показателями медико-социологической анкеты, индексом качества жизни и значениями 1-й, 2-й и 3-й шкал сокращенного многофакторного опросника личности [3,4].

Целью исследования явилось изучение причин снижения КЖ больных с резистентной к медикаментозной терапии ФП неклапанного генеза с помощью анкеты «ЖБА» и влияния на данный показатель катетерных методов лечения (радиочастотной абляции и модификации АВ узла).

Материал и методы

Обследовано 54 пациента с ФП, которым в связи с отсутствием эффекта от проводимой антиаритмической терапии, наличием противопоказаний для ее проведения или развитием побочных эффектов при приеме препаратов, была произведена радиочастотная абляция (РЧА) или радиочастотная модификация (РЧМ) АВ узла. Критериями включения в исследование были: 1) наличие подтвержденной электрокардиографически пароксизмальной, персистирующей или постоянной формы ФП; 2) отсутствие гемодинамически значимой органической патологии клапанного аппарата сердца (врожденных и приобретенных пороков сердца); 3) отсутствие до операции или на момент исследования тяжелой сопутствующей патологии, выраженность симптомов которой преобладала над клиническими проявлениями ФП; 4) эффек-

Таблица 1
Клиническая характеристика больных (n=54)

Показатели	M±m (%)
Возраст (лет)	62,4± 8,8
Мужчины	20 (37%)
Женщины	34 (63%)
Продолжительность ФП (мес.)	95,5±60,3
Продолжительность приступов ФП (час)	13,8±4,4
ЧСС при пароксизмах ФП (в 1 мин)	157±36
Частота приступов ФП	
а) ежедневные	18 (35,3%)
б) еженедельные	19 (37,3%)
в) ежемесячные	14(27,4%)
СССУ	28 (52%)
Приступы МЭС	25 (46 %)
Количество ААП	3±1,5
Время наблюдения (мес)	36,6±12

тивная работа ЭКС в послеоперационном периоде; 5) добровольное согласие больного на участие в исследовании.

У 40 больных (74%) причиной ФП была ишемическая болезнь сердца, у 6 (11%) аритмия была вызвана артериальной гипертензией, у 1 (1,9%) больного был диагностирован WPW –синдром, еще у 1 больного (1,9%) –хронический обструктивный бронхит, у 2 (3,7 %) выявлена дилатационная кардиомиопатия, и у 4 (7,5%) больных ФП была расценена как идиопатическая.

Из 54 больных 22 (41%) была произведена РЧМ АВ узла, 32 (59%) – РЧА АВ узла; 46 больным (88,5 %) были имплантированы электрокардиостимуляторы (ЭКС) в режиме VVI; 6 (11,5%) пациентам – в режиме DDD, DDDR, VVIR. Двум больным после РЧМ АВ узла водитель ритма не имплантировался. У 51 пациента (94%) диагностирована пароксизмальная и персистирующая формы ФП. Всем, не имевшим противопоказания больным, до оперативного лечения проводился подбор антиаритмической терапии. Количество принимаемых антиаритмических препаратов (ААП) составило от 1 до 6 на одного пациента. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл.1. Изучение уровня КЖ проводилось до операции и через 6-72 (в среднем 36,6±16) месяца после РЧА и РЧМ АВ узла.

Для определения достоверности различий использовался непараметрический Т –критерий Уилкоксона. Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью программы «Biostat».

Результаты и обсуждение

При анализе причин снижения КЖ у пациентов с ФП, включенных в исследование, установлено, что наиболее выраженное влияние на КЖ, по данным анкеты «ЖБА», оказывали сердцебиение и перебои в работе сердца, болевые ощущения за груди-

ной и в области сердца, общая слабость и быстрая утомляемость, приступы одышки, головокружения или внезапной потери сознания (клинические симптомы аритмии), а также те ограничения в повседневной жизни, которые они вызывали: затруднения в реализации своего привычного отдыха, работы по дому, в занятиях спортом, хобби, затруднения в поездках из дома куда-либо, необходимость ограничивать свои физические усилия, умственную работу (табл.2).

Больные с ФП отмечали также значительное снижение КЖ по вопросам, отражающим их психоэмоциональное состояние, из-за невольной фиксации внимания на работе сердца и ожидания приступов сердцебиения, из-за страха остановки сердца, снижения настроения, чувства подавленности, появления беспокойства, тревоги за свое здоровье, жизнь, судьбу, необходимости избегать ситуаций, ведущих к эмоциональному напряжению. У обследованных пациентов, по-видимому, в связи с частыми пароксизмами ФП, происходило также значительное ухудшение ночного сна. Выраженное влияние на КЖ больных с ФП оказывали дополнительные материальные расходы, связанные с лечением, приобретением лекарств, платой за другие медицинские услуги, а также необходимость постоянно лечиться, принимать лекарства, периодически лежать в больнице.

При анализе результатов анкетирования после РЧА и РЧМ АВ узла выявлено достоверное улучшение КЖ по данным анкеты «ЖБА» с 44,5±11,3 до 34,1±9,8 баллов (p<0,001). Установлено, что после оперативного лечения положительная динамика была отмечена не по все разделам анкеты. Так, улучшение произошло по следующим пунктам (табл. 2): 1) сердцебиение и перебои в работе сердца (p<0,001), 2) ощущение остановки сердца (p<0,001), 3) приступы головокружения или потери сознания (p<0,01), 4) болевые ощущения за грудиной и в области сердца (p<0,05), 5) затруднения в реализации своего привычного отдыха, работы по дому, в занятиях спортом, хобби (p<0,01), 6) затруднения в поездках из дома куда-либо (в командировку, в гости, ограничения в пользовании общественным транспортом) (p<0,05). Полученные результаты являются, по-видимому, вполне закономерными, так как данные разделы анкеты отражают тяжесть клинических проявлений ФП и те ограничения, которые она вызывала у пациентов до операции в повседневной жизни.

После оперативного лечения отмечается также достоверное улучшение психоэмоционального состояния больного, связанного с аритмией. Было выявлено улучшение КЖ по следующим разделам анкеты: 1) невольная фиксация внимания на работе сердца в ожидании приступов сердцебиения, перебоев в работе (p<0,001) и приступов потери сознания (p<0,05),

Таблица 2

Динамика КЖ после оперативного лечения по данным анкеты «ЖБА»

№ п/п	Рубрики анкеты	До операции M±m (баллы)	После операции M±m (баллы)	p
1.	Неприятные ощущения в области сердца			
	–сердцебиение	2,5±0,9	0,9±1	<0,001
	–перебои в работе сердца	2,1±1,2	0,8±0,7	<0,001
	–ощущение остановки сердца	1,5±1,4	0,4±0,7	<0,001
	–какие-либо другие ощущения	0,9±1,2	0,6±1,1	н.д.
2.	Приступы одышки	1,7±1,2	1,5±1	н.д.
3.	Приступы головокружения или внезапной потери сознания	1,7±1,2	0,9±1	<0,01
4.	Общая слабость, быстрая утомляемость	2,2±0,9	1,8±1	н.д.
5.	Болевые ощущения за грудиной и в области сердца	1,7±1,2	1,2±0,9	<0,05
6.	Невольная фиксация внимания на работе сердца, ожидание приступов:			
	–сердцебиения	2,1±1,4	0,8±0,8	<0,001
	–перебоев в работе сердца	1,8±1,4	1±0,8	<0,001
	–потери сознания	1,3±1,9	0,5±0,9	<0,05
	–из-за страха остановки сердца	1,9±1,9	0,7±1	<0,05
7.	Снижение настроения, чувство подавленности	2±1,3	1,3±1,1	<0,001
8.	Появление беспокойства, тревоги за свое здоровье, жизнь, судьбу	2,3± 1,2	1,6 ±1,3	<0,001
9.	Необходимость постоянно лечиться, принимать лекарства, периодически лежать в больнице	2,1±1,2	2,1±1,3	н.д.
10.	Дополнительные материальные расходы, связанные с лечением, приобретением лекарств, платой за другие медицинские услуги	2±1,4	2,2±1	н.д.
11.	Появление побочных эффектов от принимаемых лекарств (тошнота, сыпь и др.)	0,9±1,2	0,5±0,7	<0,05
12.	Затруднения в профессиональной сфере			
	–необходимость ограничения нагрузок	1,1±1,1	0,9±1	н.д.
	–понижение в заработной плате	0,4±0,9	0,2±0,5	н.д.
	–понижение в должности	0,2±0,5	0,3±0,7	н.д.
13.	Затруднения в реализации своего привычного отдыха, работы по дому, в занятиях спортом, хобби	2,1±1,1	1,5±1,2	<0,01
14.	Затруднения в сексуальной сфере	0,9±1,3	0,6±1	н.д.
15.	Затруднения в поездках из дома куда-либо (в командировку, в гости, ограничения в пользовании общественным транспортом)	2,1±1,3	1,4±1,1	<0,05
16.	Необходимость ограничивать себя в еде, которую любите.	0,8±0,8	1±1,1	н.д.
17.	Необходимость отказа от употребления алкоголя, кофе, крепкого чая, от курения	1,3±1,2	1,1±1,2	н.д.
18.	Необходимость ограничивать свои физические усилия, умственную работу.	1,8±1,1	1,6±1,2	н.д.
19.	Необходимость избегать ситуаций, ведущих к эмоциональному напряжению.	2±1,1	1,8±1,3	н.д.
20.	Ухудшение (нарушение) ночного сна.	2,3±1,3	1,4±1,1	<0,001
21.	Изменения в отношениях с близкими, друзьями	0,9±1,2	0,6±0,9	н.д.

Обозначения: н.д. – различия недостоверны.

2) страх из-за остановки сердца ($p<0,05$), 3) снижение настроения, чувство подавленности ($p<0,001$), 4) появление беспокойства, тревоги за свое здоровье, жизнь, судьбу ($p<0,001$). Также после РЧА и РЧМ АВ узла и имплантации ЭКС улучшилось качество ночного сна ($p<0,001$).

После оперативного лечения КЖ повысилось по такому разделу анкеты «ЖБА», как появление побочных эффектов от принимаемых лекарств (тошнота, сыпь и др.) ($p<0,05$), что может объясняться уменьшением количества принимаемых больными антиаритмических препаратов с $3\pm 1,5$ до $1,1\pm 1$ ($p<0,001$) и

отказом многих пациентов от постоянной антиаритмической терапии.

В то же время, какой-либо динамики по вопросам, отражающим физические аспекты КЖ – выраженность одышки, общей слабости, утомляемости, необходимости ограничивать свои физические усилия – выявлено не было. По-видимому, это связано с тем, что большинству пациентов (88,9%) после РЧА АВ узла были имплантированы ЭКС в режиме VVI, при котором из-за отсутствия АВ синхронизации и частотной адаптации сердечного ритма у части больных происходит уменьшение ударного и ми-

нута объема крови, снижение толерантности к физической нагрузке. Не отмечалось достоверной динамики и по разделам анкеты «ЖБА», отражающим социальные аспекты жизни больных – изменения в отношениях с близкими, друзьями, затруднения в профессиональной сфере. Это объясняется, скорее всего, как значительной долей инвалидов до операции (54%), так и достоверным их увеличением после оперативного лечения с 54% до 78% ($p < 0,05$). Недостоверно изменился такой показатель, как необходимость постоянно лечиться, принимать лекарства, периодически лежать в больнице. По-видимому, это связано с тем, что части пациентов после РЧА АВ узла и имплантации ЭКС в режиме VVI в связи со снижением толерантности к физической нагрузке требовались повторные госпитализации для подбора режима стимуляции и медикаментозной терапии. Хотя количество принимаемых ААП уменьшилось, не было выявлено изменений и по такому разделу анкеты, как дополнительные материальные расходы, связанные с лечением, приобретением лекарств, платой за другие медицинские услу-

Литература

1. Коц Я.И., Либис Р.А. Качество жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология. - 1993. - N 5. - С. 66-72.
2. Кушаковский М.С. Фибрилляции предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика. – СПб.: Фолиант, 1999.
3. Либис Р.А. Качество жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями : дис. ... д-ра мед. наук. - Оренбург, 1998.
4. Прокофьев А.Б. Качество жизни больных с нарушением сердечного ритма и его изменение в процессе лечения : дис. ... канд. мед. наук. - Оренбург, 1998.
5. Шевченко Ю.Л. Концепция исследования качества жизни в кардиологии // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2000. - N 1. - С. 5-13.

Abstract

With a questionnaire «Arrhythmic Patient's Life» (APL), quality of life (QoL) dynamics was investigated in 54 patients with non-valve atrial fibrillation (AF), after radio-frequency ablation (modification) of atrio-ventricular node and pacemaker implantation. In patients with drug treatment-resistant arrhythmia, QoL improved after the surgery. Positive dynamics was observed in QoL aspects reflecting AF clinical severity, psycho-emotional status, and night sleep quality. According to APL questionnaire, QoL in AF patients was mostly affected by arrhythmia symptoms, deteriorated psycho-emotional status and night sleep, as well as the need for permanent and possibly costly treatment.

Keywords: Atrial fibrillation, atrio-ventricular node radio-frequency ablation and modification, quality of life, «Arrhythmic Patients' Life» questionnaire.

ги. Не обнаружено значимых изменений и по ряду других разделов анкеты «ЖБА»: необходимость ограничивать себя в еде, которую любят больные; необходимость отказа от употребления алкоголя, кофе, крепкого чая, курения. В то же время надо отметить, что и до операции по этим пунктам анкеты пациенты испытывали незначительные ограничения.

Выводы

1. Наиболее выраженное влияние на КЖ больных с ФП, по данным анкеты «ЖБА», оказывают симптомы аритмии, ухудшение психоэмоционального состояния и ночного сна пациентов, а также связанные с лечением дополнительные материальные расходы и необходимость постоянно лечиться.

2. После РЧА и РЧМ АВ узла у пациентов с резистентной к медикаментозной терапией ФП происходит улучшение КЖ. Положительная динамика отмечается, прежде всего, по аспектам, отражающим тяжесть клинических проявлений аритмии, психоэмоциональное состояние больных и качество ночного сна.

6. Bulpitt C., Fletcher A. Quality of life and the heart: evaluation of therapeutic alternatives // Brit. J. Clin. Pract. - 1997. - Vol. 73 (Symp. Suppl.). - P. 18-22.
7. Guyatt G., Feeny D. Issues in quality of life measurement in clinical trials // Control Clin. Trials. - 1991. - Vol. 12. - P. 81-90.
8. Najman J.M., Levine S. Evaluation of the impact of medical care and technologies on the quality of life: a review and critique // Soc. Sci. Med. - 1981. - Vol. 15 F. - P. 107-115.
9. Patrisk D.L., Bergner M. Measurement of health status in the 1990 s. // Ann. Rev. public. Health. - 1990. - Vol. 11. - P. 165-183.
10. Quittan M. et al. Quality of life in patients with chronic heart failure: a randomized controlled trial of changed induced by a regular exercise program // Scand. J. Rehabil. Med. - 1999. - Vol. 31, N 4. - P. 223-228.

Поступила 17/05-2006

КАЛЬЦИНИРОВАННЫЙ АОРТАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ ДЕГЕНЕРАТИВНОГО ГЕНЕЗА – КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Шостак Н.А., Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Пискунов Д.В., Ядров М.Е.

Российский государственный медицинский университет, кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета

Резюме

Статья посвящена комплексной оценке отдельных клинико-инструментальных показателей больных с различной тяжестью кальцинированного аортального стеноза дегенеративного генеза (КАСДГ). Основную группу составили 101 больной КАСДГ, контрольную – 32 пациента с ИБС и/или артериальной гипертензией, но без изменений аортального клапана по данным ЭхоКГ-исследования. Было установлено, что нарастание тяжести аортального стеноза в группах больных сопровождалось увеличением частоты встречаемости случаев ангинозного болевого синдрома, пароксизмальной ночной одышки, головокружений, атипичного систолического шума, а также усилением выраженности аортальной регургитации. Холтеровское мониторирование позволило установить наличие ишемии миокарда у 32,6%, а проведение лестничной пробы – у 66,6% больных КАСДГ, носившей в 57,6% безболевого характера. Толерантность к физической нагрузке снижалась при нарастании тяжести аортального порока.

Ключевые слова: кальцинированный аортальный стеноз, эхокардиографическое исследование, Холтеровское мониторирование.

Поражения аортального клапана по распространенности в индустриально развитых странах занимают третье место, уступая лишь ишемической болезни и артериальной гипертензии [12]. В общей популяции частота встречаемости кальцинированного аортального стеноза составляет 3%-4%, но у лиц старше 70 лет она достигает 7%-8% за счет кальцинированного аортального стеноза дегенеративного генеза (КАСДГ) [1, 10]. Наличие длительного латентного периода, во время которого постепенно нарастает выраженность гемодинамической обструкции выходного тракта левого желудочка, затрудняет диагностику заболевания на ранних этапах [6]. С появлением симптомов триады Роберта (стенокардия, головокружения и одышка) средняя продолжительность жизни больных снижается до 5 лет [4], что влечет за собой увеличение случаев внезапной смерти с 1%-3% до 15%-20% в год [8]. Трудности диагностики КАСДГ обусловлены низкой специфичностью симптомов, их стертым характером у пожилых лиц и высокой распространенностью других ассоциированных состояний, в частности артериальной гипертензии и ИБС в старшей возрастной группе [9], что во многом объясняет затруднения, возникающие при интерпретации отдельных ЭхоКГ показателей внутрисердечной гемодинамики [7].

Повышение смертности больных аортальным стенозом на выраженных стадиях порока принято объяснять с позиций возникновения относительной и/или абсолютной коронарной недостаточности, а также появления фатальных нарушений ритма [5, 11]. Остается неуточненной распространенность, характер и клинические проявления ишемии миокарда в

зависимости от тяжести аортального порока у больных КАСДГ.

Цель работы — изучение клинико-гемодинамических параметров с учетом данных Холтеровского мониторирования в комплексном обследовании больных кальцинированным аортальным стенозом дегенеративного генеза.

Материал и методы

Группу исследования составили 101 пациент: 74 женщины (73%) и 27 мужчин (27%) среднего возраста — $74,2 \pm 6,3$ года.

Критерием включения в исследование явилось наличие аортального склероза и/или стеноза трехстворчатого клапана аорты, без признаков ревматического поражения, у лиц старше 65 лет. Критерии исключения: ревматическая лихорадка и/или системные заболевания соединительной ткани, заболевания крови, сахарный диабет, ХПН, заболевания гепатобилиарной системы и онкологическая патология.

Группу контроля составили 32 пациента (19 женщин и 13 мужчин), в среднем возрасте $73,2 \pm 5,2$ года, страдавших ИБС и/или гипертонической болезнью и не имевших изменения аортального клапана при проведении эхокардиографического исследования.

Оценка выраженности симптомов и сопутствующей патологии производилась с помощью изучения карт стационарного больного и опроса пациентов. 2ДЭхоКГ с оценкой клапанного аппарата сердца, показателей внутрисердечной гемодинамики производилась ультразвуковым методом на эхокардиографе фирмы «Toshiba» (Япония) в двухмерной методике с использованием цветного доплеровского картирования.

В соответствии с рекомендациями АСС/АНА

Таблица 1

Показатели тяжести аортального стеноза по данным 2ДЭхоКГ–исследования

Показатель	Степень тяжести		
	1	2	3
Систолическое раскрытие створок аортального клапана (мм) $N > 18$ мм	15 – 12	12 – 8	<8
Максимальный градиент давления на аортальном клапане (мм рт.ст) $N < 10$	11 – 36	36–64	>64
Максимальная скорость потока крови на аортальном клапане (м/с) $N 1,0–1,7$	1,7 – 3,0	3–4	>4

(1998) и Otto С. (2002) для постановки диагноза КАСДГ и оценки его тяжести использовались следующие 2ДЭхоКГ показатели: 1) систолическое раскрытие створок аортального клапана; 2) максимальный градиент давления на аортальном клапане; 3) максимальная скорость потока крови на аортальном клапане (табл. 1) [1, 7].

Холтеровское мониторирование ЭКГ проводилось всем пациентам с использованием программно-аппаратного комплекса «Кардиотехника 4000» (производства фирмы ИНКАРТ, Санкт – Петербург) и «SCHILLER–MT 200» (Швейцария). Оценка ишемических изменений ЭКГ проводилась в соответствии с правилом 1x1x1 (Kodama, 1995). Лестничная проба выполнена 50 больным на аппарате «Кардиотехника 4000», с учетом субмаксимальной ЧСС, объема выполненной работы (ОВР), причины прекращения пробы, наличия ишемии и оценки толерантности к физической нагрузке.

Достоверность распределения данных и различий между группами определялась с помощью критериев Спирмена и Фишера. Различия считались статистически достоверными при вероятности ошибки менее 5% ($p < 0,05$). Математическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с использованием стандартных пакетов программ Statistica 6,0 (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

По выраженности аортального стеноза (АС) пациенты исследуемой группы распределились следующим образом: 1-я группа (аортальный склероз) – 19, 2-я группа (АС 1 степени) – 38, 3-я группа (АС 2 степени) – 38, и 4-я группа (АС 3 степени) – 6 пациентов (рис. 1). Выделенные группы оказались сопоставимыми по антропометрическим данным.

Диагноз КАСДГ впервые был установлен у 68 (67,3%) пациентов, у остальных 33 (32,7%) больных присутствовали данные о наличии аортального порока в предшествующей медицинской документации. Ведущими поводами обращения за медицинской помощью явились декомпенсация хронической сердечной недостаточности (34,7%), гипертонический криз (41,6%) и нарушения ритма (5,9%). Ретроспективное исследование клинического анамнеза пациентов позволило установить, что одышка явилась первым симптомом заболевания у 62 (61,4%), головокруже-

ния – у 28 (27,7%), а боль за грудиной – у 11 (10,9%). Таким образом, имела место гиподиагностика КАСДГ (32,7%) обусловленная сложностями в интерпретации клинико-инструментальной картины заболевания.

Сопутствующие клинические состояния были представлены случаями: ОНМК – 19 (18,8%), инфаркта миокарда – 29 (28,7%), анемии – 9 (8,1%), системных тромбозов и эмболий – 2 (1,8%), острой потери зрения – 1 (0,9%).

Боли в сердце наблюдались у 82 (81,2%) пациентов, из них с продолжительностью более 5 лет – у 43 (52,4%) и менее 5 лет – у 39 (47,6%) пациентов. Характер боли у большинства пациентов (64,6%) был типичным для стенокардии. У остальных больных отмечалась боль колюще–ноющего характера (29,3%) либо дискомфорт в области грудной клетки (6,1%). Локализация боли за грудиной отмечена у 28,2%, в грудной клетке – у 10,9% и в области сердца – у 60,9% больных. При этом с увеличением тяжести АС достоверно увеличивалась не только частота болевого синдрома в целом ($p = 0,009$), но также и частота случаев типичной стенокардии ($p < 0,03$).

Одышка отмечена у 78 (77,3%) пациентов, из которых случаи с продолжительностью более 2х лет отмечены у 56 (71,8%) и менее 2 лет – у 22 (28,2%) больных. Частота одышки в целом и случаев с разной продолжительностью её существования не зависели от тяжести аортального стеноза. В то же время частота пароксизмальной ночной одышки, наблюдавшейся у 23 (22,8%) больных, была достоверно выше в группе с выраженной стадией заболевания (12,3% и 36,4% соответственно; $p = 0,007$).

Головокружения выявлены у 75 (74,3%) пациентов основной группы, с частотой независимой от тяжести АС. Их появление ассоциировалось пациентами с повышением артериального давления у 33,5%

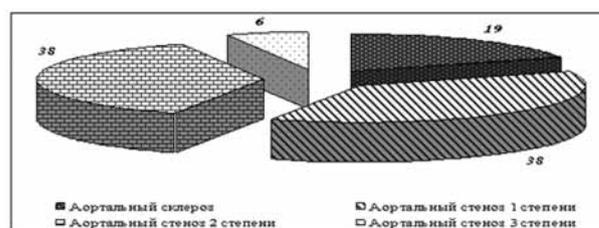


Рис. 1. Распределение больных по группам в зависимости от тяжести аортального стеноза.

Таблица 2
Частота встречаемости патологических изменений параметров 2ДЭхоКГ-исследования у больных КАСДГ

Параметры	Данные
Митральная регургитация	59 (58,4%)
Аортальная регургитация	59 (58,4%)
Нарушения локальной сократимости	29 (28,7%)
Уплотнение аорты	98 (97,1%)
ЗСЛЖ более 12 мм	62 (61,4%)
МЖП более 12 мм	41 (40,6%)
Диастолическая дисфункция	93 (92,1%)
ФВ менее 50%	18 (17,8%)

больных, изменением положения тела (ортостатические) – у 19,8%, физической нагрузкой – у 12,8%, нарушениями ритма и проводимости – у 8,9% больных. Частота случаев продолжительностью свыше 3-х лет составила 52% и менее 3 лет – 48% соответственно. С увеличением тяжести аортального стеноза достоверно увеличивалась частота головокружений, связанных, по мнению больных, с нарушениями ритма ($p = 0,009$). Нарушения ритма в виде ощущений перебоев в работе сердца встречались у 75 (74,3%) больных, с продолжительностью существования менее 5 лет у 45 (60%) и более 5 лет – у 30 (40%), причем фибрилляция предсердий наблюдалась у 18 (17,8%), наджелудочковые экстрасистолы – у 86 (85,1%), желудочковые экстрасистолы – у 34 (33,6%), в том числе желудочковая бигеминия – у 30 (29,7%), а также АВ блокады различных степеней – у 9 (8,9%) больных.

Классические пальпаторные признаки КАСДГ (пульсация во 2-м межреберье справа, пульсация в яремной ямке, систолическое дрожание) определены у 4 (3,9%) больных на выраженной стадии аортального стеноза ($p=0,033$). Было выявлено, что с усилением тяжести аортального стеноза наблюдалось достоверное увеличение частоты встречаемости систолического шума малой интенсивности ($p=0,013$), мягкого тембра ($p<0,0001$) с аускультативным максимумом на верхушке сердца ($p=0,002$), сопровождающимся феноменом «прерывания шума» ($p<0,0001$).

Выявленные изменения параметров центральной гемодинамики представлены в табл. 2.

Таблица 3
Корреляционный анализ показателей внутрисердечной гемодинамики у пациентов КАСДГ

Показатели	r	t(n-2)	p
СР & ФВ	0,21	2,12	0,036
СР & Е/А	0,02	0,23	0,81
СР & ЗСЛЖ	-0,41	-4,52	<0,001
ФВ & Е/А	-0,07	-0,74	0,46
ФВ & ЗСЛЖ	0,08	0,87	0,38
Е/А & ЗСЛЖ	-0,03	-0,31	0,75

Корреляционный анализ показателей систолического раскрытия створок аортального клапана с другими 2ДЭхоКГ параметрами установил, что при снижении значений систолического раскрытия створок клапана аорты (СР) наблюдалось достоверное увеличение толщины задней стенки ЛЖ ($p < 0,001$) и малозначимое снижение фракции выброса ($p = 0,036$; табл. 3).

В ходе нашего исследования было выявлено 59 больных с аортальной (АР) и 59 – с митральной регургитацией (МР). Распределение частоты случаев по группам с различной тяжестью аортального стеноза оказалось равномерным. АР увеличивалась с возрастанием степени тяжести АС ($p = 0,0004$), зависела от роста ($p = 0,002$) и показателей диаметра корня аорты ($p < 0,004$); при этом последние также зависели от роста больных ($p < 0,05$). Полученные результаты позволяют предполагать конституционально обусловленный характер выявленной АР, что согласуется с современными представлениями о возрастных изменениях сердечно-сосудистой системы в целом и строении корня аорты у больных КАСДГ в частности [2].

Выраженность МР зависела от возраста больных ($p=0,03$) и значений фракции выброса ($p=0,000025$). Для уточнения характера МР произведено сравнение отдельных гемодинамических показателей в двух группах пациентов: с изолированным (АС) и сочетанным с митральной регургитацией (АС+МР) аортальным стенозом (табл. 4). Было показано, что в группе больных с сопутствующей МР достоверно чаще наблюдались увеличение размеров левого предсердия, низкие значения фракции выброса и нарушения локальной сократимости, соответствовавшие клинико-anamnestическим данным о перенесенных инфарктах миокарда. В то же время в группе больных без МР не было отмечено зависимости фракции выброса от показателей систолического раскрытия створок ($r = - 0,08$; $p = 0,38$), что позволило прийти к заключению, что выявленная МР отражала наличие сопутствующей ИБС, а не тяжесть аортального порока у больных КАСДГ.

В результате проведенного сопоставления клинических и ЭхоКГ-параметров, единственным показателем, ассоциированным с тяжестью аортального стеноза во всех подгруппах, оказалась толщина задней стенки левого желудочка (рис. 2). С учетом высокой распространенности АГ в основной группе нашего исследования (93,07%), это подтверждает возможность сосуществования двух заболеваний в пожилом возрасте и их взаимоотягощающее течение, что соответствует данным других авторов [3].

В ходе исследования ишемический характер изменений ST выявлен у 33 (32,6%) больных основной и 10 (43,5%) контрольной групп, заключающийся в наличии горизонтальной и косонисходящей депрессии сегмента ST. В целом у больных КАСДГ ишемия мио-

Таблица 4

Сравнительный анализ гемодинамических показателей в группах больных КАСДГ с митральной регургитацией и без таковой

Показатели	Группы		p
	AC (n = 42) M+SD	AC + MP (n = 59) M+SD	
Систолическое раскрытие створок клапана аорты (мм)	13,00±2,68	11,98±2,86	0,083
Транс-аортальный градиент (мм рт.ст.)	14,15±9,22	20,96±19,8	0,073
Пиковая скорость аортального потока (м/с)	1,98±0,72	2,29±0,87	0,181
Е/А	1,26±0,41	1,21±0,65	0,062
Поперечный размер ЛП (мм)	35,52±6,85	39,83±6,82	0,001
Продольный размер ЛП (мм)	45,97±9,47	50,96±7,93	0,001
Толщина МЖП (мм)	12,42±1,23	12,44±1,57	0,842
Толщина ЗСЛЖ (мм)	11,76±1,14	12,29±2,19	0,363
Фракция выброса (%)	56,43±7,17	52,05±6,63	0,003
Нарушения локальной сократимости (n) с митральной регургитацией и без таковой	5	24	0,001

карда в 57,6% случаев носила «немой» характер, в 36,3% случаев проявлялась атипичным и в 6,1% – типичным (стенокардитическим) болевым синдромом. В отличие от них, у пациентов без КАСДГ безболевого ишемии не выявлено ($p=0,002$), атипичный болевой синдром встречался в 60% ($p=0,07$), а типичный – в 40% случаев ($p=0,03$). Лестничная проба проведена 39 (38,6%) пациентам основной и 11 (34,4%) больным контрольной группы. Её проведение позволило выявить больший процент встречаемости ишемических изменений ST, в особенности у больных КАСДГ (32,6% и 66,6%; $p = 0,005$), в сравнении с обычной физической активностью в течение суток. Было также установлено, что, несмотря на достоверное увеличение общего числа эпизодов смещения сегмента ST (в основном неспецифического характера) в группе с положительным результатом лестничной пробы ($p = 0,039$), достоверного увеличения числа ишемических эпизодов не выявлено, а процент «немой» ишемии оказался практически одинаковым (20% и 23% соответственно). Показано, что толерантность к физической нагрузке при проведении лестничной пробы у больных КАСДГ уменьшалась с увеличением тяжести

аортального стеноза ($p = 0,08$) и роста больных ($p = 0,0005$). В тоже время на неё не оказывали влияние величина фракции выброса ($p = 0,93$) и толщина ЗСЛЖ ($p = 0,20$; табл. 14).

Выводы

1. Диагностика КАСДГ на амбулаторном этапе остается низкой (33%), что может быть обусловлено манифестацией заболевания симптомами ХСН у 61,4% и атипичным характером болей в грудной клетке у 35,4% пациентов, отсутствием синкопальных состояний, сосудистым генезом головокружений в 56,4% случаев, а также атипичным характером систолического шума в сердце у 55,5% больных.

2. Нарастание тяжести КАСДГ ассоциируется с повышением частоты встречаемости ангинозного болевого синдрома (с 54% до 76%; $p<0,05$), изменением характера систолического шума (малая интенсивность, $p=0,0001$; мягкий тембр, $p<0,0001$; аускультативный максимум на верхушке сердца, $p=0,002$; феномен прерывания шума, $p<0,0001$), а также головокружений ($p=0,009$) и пароксизмальной ночной одышки ($p=0,007$).

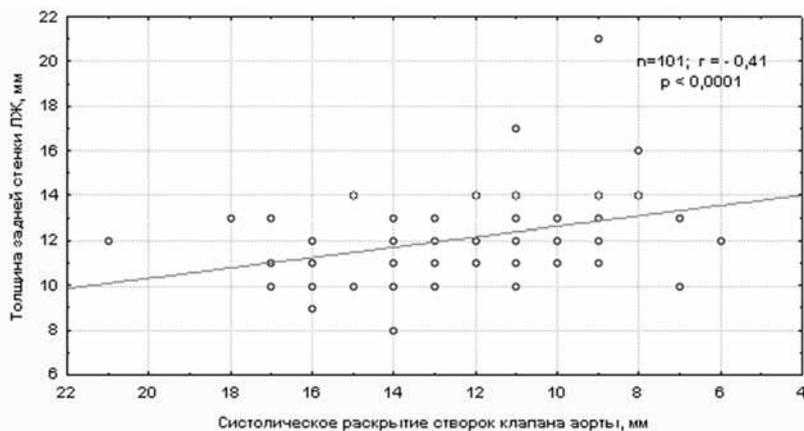


Рис. 2. Зависимость толщины ЗСЛЖ от показателей систолического раскрытия створок клапана аорты.

3. По данным 2ДЭхоКГ-исследования признаки клапанной регургитации выявлены у половины больных КАСДГ (58,4%). Выраженность аортальной регургитации зависела от показателей систолического раскрытия аортального клапана ($r = -0,23$; $p=0,0004$), размеров корня аорты ($r = -0,21$; $p=0,002$) и роста больных ($r = -0,21$; $p=0,002$). Тяжесть митральной регургитации ассоциировалась со значениями фракции выброса ($r = -0,28$; $p=0,00003$), возрастом больных ($r = -0,15$; $p=0,022$) и наличием случаев перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе ($p=0,001$), что не позволяет расценивать её в качестве компонента митрализации аортального порока сердца.

4. По результатам Холтеровского мониторирования ЭКГ безболевого ишемия миокарда встречалась достоверно чаще у больных КАСДГ в сравнении с контрольной группой (57% и 0% соответственно; $p=0,002$) и не зависела от положительного результата пробы с физической нагрузкой и наличия нарушений локальной сократимости по данным ЭхоКГ-исследования. Проведение лестничной пробы сопровождалось снижением толерантности больных к нагрузке в зависимости от тяжести аортального стеноза ($r = 0,29$; $p=0,008$). Это позволяет подтвердить вклад аортального стеноза у пожилых лиц в возникновении эпизодов безболевого ишемии миокарда.

Литература

1. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease) //J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – № 32. – P. 1486 – 1588.
2. Anderson R.H., Devine W.A., Ho S.Y. et al. The myth of the aortic annulus: the anatomy of the subaortic outflow tract. //Ann. Thorac. Surg. – 1991. – № 51. – P. 640-664.
3. Antonini-Canterin F., Huang G. et al. Symptomatic aortic stenosis. Does systemic hypertension play an additional role? //Hypertension. – 2003. – № 41. – P. 1268-1272
4. Braunwald E. On the natural history of severe aortic stenosis [editorial] //J. Am. Coll. Cardiol. – 1990. – № 15. – P. 1018-1020.
5. Carabello B. Aortic stenosis. //N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – № 9. – P. 677 – 682.
6. ESC working group report. Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease //Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 23. – № 16. – P. 1253 – 1266.
7. Otto C.M., Aikawa K. Timing of surgery in aortic stenosis //Progress in cardiovascular diseases. – 2001. – Vol. 43. – № 6. – P. 477-493.
8. Pellica P.A., Sarano M.E., Nishimura R.A. et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up //Circulation. – 2005. – № 111. – P. 3290-3295.
9. Rahimtoola S.H. Severe aortic stenosis with low systolic gradient. The good and bad news //Circulation. – 2000. – № 101. – P. 1892–1894.
10. Rajamannan N., Gersh B., Bonow R.O. Calcific aortic stenosis: from bench to the bedside – emerging clinical and cellular concepts //Heart. – 2003. – № 89. – P. 801 – 805.
11. Rosenhek R. Statins for aortic stenosis //N. Engl. J. Med. – 2005. – № 352. – P. 2441-2443.
12. Tenenbaum A., Fisman E., Schwammenthal E. et al. Aortic valve calcification in hypertensive patients: prevalent risk factors and association with transvalvular flow velocity //Int. J. Cardiol. – 2004. – № 94 (1). – P. 7 – 13.

Abstract

The article is devoted to complex assessment of several clinical and instrumental parameters in patients with calcificated degenerative aortal stenosis (CDAS) of varying severity. The main group included 101 CDAS patients, the control group – 32 individuals with coronary heart disease (CHD) and / or arterial hypertension, but without aortal valve pathology, according to echocardiography data. Aortal stenosis progression was associated with increased prevalence of angina pain syndrome, paroxysmal night dyspnoe, vertigo, atypical systolic murmur, and aortal regurgitation. Holter monitoring demonstrated myocardial ischemia in 32,6% of CDAS patients, and stair test – in 66,6% (painless ischemia in 57,6% of the cases). Physical stress tolerance decreased as aortal stenosis severity increased.

Keywords: Calcificated aortal stenosis, echocardiography, Holter monitoring.

Поступила 10/03-2006

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГИПОТЕНЗИВНОГО ЭФФЕКТА ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Громнацкий Н.И., Новиков В.А., Шиленок В.Н.
Курский государственный медицинский университет

Резюме

Цель исследования – выявить предикторы гипотензивного действия физических тренировок (ФТ) у больных артериальной гипертензией (АГ) I и II степени. Обследовано 74 пациента, в том числе у 35 человек (47%) выявлен достаточный гипотензивный эффект ФТ (I группа) и у 39 больных (53%) он отсутствовал (II группа). У больных I группы выявлено преобладание исходных среднесуточных значений диастолического и среднегемодинамического артериального давления (АД), индексов площади «нагрузки давлением», выраженности диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) сердца, а также более существенные изменения ауторегуляции мозгового кровотока с учетом соотношения метаболического и миогенного резервов. У пациентов II группы (с недостаточным гипотензивным эффектом ФТ) в большей степени повышено сопротивление в бассейне средней мозговой артерии (СМА). Подобные результаты были получены и при расчете диагностической шкалы. Таким образом, предикторами гипотензивного действия ФТ могут служить выраженность АГ, нарушения диастолической функции ЛЖ, неизменённые индексы периферического сопротивления СМА и снижение метаболического резерва ауторегуляции мозгового кровообращения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, физические тренировки, гипотензивный эффект, предикторы эффективности.

В соответствии с рекомендациями ВНОК (2001, 2004), возможно проведение лечения больных АГ с низким и умеренным риском развития сердечно-сосудистых осложнений аэробными ФТ [4], которые могут явиться альтернативой медикаментозному лечению АГ.

По литературным данным, ФТ снижают АД у больных АГ от 4 до 16 мм рт. ст., однако этот эффект нередко оказывался статистически недостоверным вследствие малочисленности выборок [7], хотя в более тщательно спланированных исследованиях отмечались несущественные уровни снижения АД. В рандомизированном исследовании снижение среднего АД составило всего 2 мм рт. ст. [5]. С учётом этих данных был сделан вывод о неэффективности применения ФТ в качестве индивидуальной гипотензивной терапии у больных АГ. Однако даже подобное снижение АД вызывает уменьшение смертности больных АГ от инфаркта миокарда на 4% и от инсульта – на 6% на популяционном уровне [7].

Таким образом, данные литературы об эффективности ФТ неоднозначны, в связи с чем актуальна разработка прогнозирования группы больных, у которых может быть обеспечено адекватное снижение АД на фоне ФТ.

Целью данного исследования явилось выявление предикторов гипотензивного действия ФТ в течение одного месяца у больных АГ I и II степени.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 74 пациента с АГ I и II степени. Диагноз АГ устанавливался на основа-

нии рекомендаций ВОЗ/МОАГ 1999 г. АГ I степени имела место у 54 больных (73%), II степени – у 20 больных (27%). Средний возраст больных – $45,24 \pm 1,46$ года. Среди больных было 29 мужчин и 45 женщин. Средняя продолжительность заболевания составила $7,45 \pm 0,62$ года. Из исследования исключались лица с гемодинамически значимым стеноокклюзирующим поражением магистральных артерий головы и крупных артерий основания мозга (сужение просвета любого из перечисленных сосудов по диаметру более чем на 50%), клиническими и лабораторными признаками сахарного диабета и воспалительного поражения сосудов мозга (васкулиты различной этиологии), недостаточностью кровообращения II – III стадии (Стражеско, Василенко) вследствие ишемической болезни сердца, пороков сердца, кардиомиопатий, аритмий, грубыми изменениями гемореологических показателей, энцефалопатией, острыми нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе и заболеваниями опорно-двигательного аппарата, ограничивающими возможность велосипедирования.

Перед началом обследования всем больным была отменена предшествующая гипотензивная терапия с последующим проведением индифферентного лечения в течение двух недель в условиях привычной диеты и трудовой деятельности.

Выраженность АГ оценивали путём суточного мониторинга АД. Учитывали среднесуточные значения и индексы «нагрузки давлением» (индекс времени ИВ и индекс площади ИП) для систолического (САД), диастолического (ДАД) и среднегемодинамического (срАД) артериального давления. Физическая

работоспособность определялась методом велоэргометрии. Оценивали максимальную частоту сердечных сокращений (ЧСС_{макс}), пороговую мощность прекращения нагрузки (ПМ), двойное произведение (ДП). Структурно-функциональное состояние ЛЖ характеризовали по данным эхокардиографии. Из морфологических показателей определяли конечный диастолический и конечный систолический размеры ЛЖ (КДРЛЖ и КСРЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ (МЖП и ЗСЛЖ), рассчитывали массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ). Из показателей диастолической функции ЛЖ определяли скорость первого и второго пиков митрального потока (V_e и V_a), их соотношение (V_e/V_a), время замедления первого пика (DTe), а также длительность периода изометрического расслабления ($IVRT$). Состояние мозгового кровообращения исследовалось при помощи ультразвукового транскраниального дуплексного сканирования с проведением функциональных нагрузочных тестов. В фоновом состоянии оценивали скоростные параметры (пиковую систолическую, конечную диастолическую и среднюю скорости), а также индексы периферического сопротивления (индекс пульсативности PI и резистивный индекс RI). В качестве нагрузочных тестов метаболической направленности применяли пробу со сжатием кисти, миогенной направленности – пробу с сублингвальным приемом нитроглицерина [3]. Рассчитывали индексы реактивности $ИРмет$ и $ИРмиог$ по динамике средней скорости кровотока в СМА. Соотношение указанных индексов $КВмет/миог$ характеризовало напряжение различных механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения. Исследование сосудодвигательной функции эндотелия проводили с помощью ультразвука высокого разрешения [2]. Определяли скорость кровотока в плечевой артерии после декомпрессии ($V_{гипер}$) и её относительный прирост ($DV_{гипер}$). Оценивали также абсолютное значение и относительный прирост диаметра плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии ($D_{гипер}$, $\Delta D_{гипер}$) и приема нитроглицерина ($D_{нитро}$, $\Delta D_{нитро}$).

После обследования проводились ФТ в качестве самостоятельного метода гипотензивной терапии. Применялись велотренировки с периодичностью 3 – 4 раза в неделю в течение одного месяца. Нагрузка состояла из вступительного (5 минут), основного (25 – 35 минут) и заключительного этапов (5 минут). Интенсивность нагрузки в основном периоде составляла 60 – 80% от максимально выполненной при велоэргометрии.

Гипотензивный и тренирующий эффекты ФТ оценивались по данным динамики суточного мониторирования АД и велоэргометрии после курса тренировок.

При статистической обработке результатов использовали пакеты прикладных программ Microsoft

Excel 2000 и STATISTICA 6.0 (StatSoft). Достоверность полученных данных оценивали с помощью критерия Стьюдента или непараметрического критерия Вилкоксона для парных величин. Результаты представлены в виде средних величин и ошибки средних величин ($M \pm m$). Прогностическая шкала для оценки эффективности ФТ в плане снижения АД разработана на основании методики последовательной диагностической процедуры, в основе которой лежит метод секвенциального анализа, предложенного А. Вальдом [1].

Результаты

Анализ данных мониторинга АД свидетельствует о существенном гипотензивном эффекте ФТ. Так, снизились среднесуточные значения САД с $145,57 \pm 2,09$ до $137,93 \pm 2,03$ мм рт. ст. ($\Delta = -7,64 \pm 1,83$, $p < 0,01$), ДАД – с $92,64 \pm 1,82$ до $84,57 \pm 1,67$ мм рт. ст. ($\Delta = -8,07 \pm 2,41$, $p < 0,01$), срАД – с $109,78 \pm 2,03$ до $102,26 \pm 1,71$ мм рт. ст. ($\Delta = -7,52 \pm 2,54$, $p < 0,01$). Положительная динамика выраженности АГ подтверждается изменением параметров «нагрузки давлением». В частности, снизились индексы времени: ИВ САД – $\Delta = -15,39 \pm 5,14\%$, $p < 0,05$ и ИВ ДАД – $\Delta = -14,69 \pm 4,72\%$, $p < 0,05$; и индексы площади: ИП САД – $\Delta = -114,57 \pm 27,04$ мм рт. ст. х ч/24ч, $p < 0,01$, ИП ДАД – $\Delta = -74,07 \pm 22,58$ мм рт. ст. х ч/24ч, $p < 0,01$; а ИП срАД $\Delta = -70,07 \pm 20,48$ мм рт. ст. х ч/24ч, $p < 0,05$. Лишь сдвиг ИВ срАД оказался несущественным – $\Delta = -13,20 \pm 5,43\%$, $p > 0,05$.

Таким образом, нами выявлен мягкий гипотензивный эффект ФТ у больных АГ. Однако степень выраженности гипотензивного действия физических тренировок у отдельных пациентов с АГ была неоднозначна. На фоне ФТ примерно у половины больных отмечалось незначительное снижение или даже повышение среднесуточных значений АД. В связи с этим пациенты с АГ были подразделены по конечному (после 1 месяца велотренировок) гипотензивному эффекту ФТ на две группы: с положительным эффектом ФТ (I) и с отсутствием гипотензивного эффекта ФТ (II).

В качестве достаточного гипотензивного эффекта были признаны нормализация АД (САД ≤ 130 и ДАД ≤ 80 мм рт. ст.) или снижение САД и/или ДАД на 5 мм рт. ст. и более по среднесуточным данным мониторинга АД. В I группу вошли 35 человек (47%), во II – 39 человек (53%). В дальнейшем анализ результатов проводился с учётом гипотензивного действия ФТ.

Тренирующий эффект ФТ оценивался по показателям физической работоспособности в велоэргометрическом тесте, которая исходно не различалась между группами больных АГ. На фоне курса ФТ увеличилась толерантность к физической нагрузке, при этом

Таблица 1

Исходные данные суточного мониторирования АД с учётом гипотензивного эффекта ФТ

Показатель	Наличие гипотензивного эффекта ФТ, (n=35)	Отсутствие гипотензивного эффекта ФТ, (n=39)	p
САД средн., мм рт. ст.	148,29±2,21	142,86±2,02	>0,05
ДАД средн., мм рт. ст.	96,86±1,57	88,43±1,88	<0,01
СрАД средн., мм рт. ст.	110,29±2,18	103,71±1,87	<0,01
ИВ САД, %	71,71±4,61	62,00±4,53	>0,05
ИВ ДАД, %	53,00±5,53	44,00±4,89	>0,05
ИВ СрАД, %	52,14±5,36	49,43±4,87	>0,05
ИП САД, мм рт. ст. х ч/24ч	378,71±37,83	236,00±30,41	<0,01
ИП ДАД, мм рт. ст. х ч/24ч	215,43±24,91	131,00±19,87	<0,01
ИП СрАД, мм рт. ст. х ч/24ч	218,57±24,01	149,29±19,72	<0,05

различий между двумя группами больных АГ не было выявлено. Увеличились ЧССмакс $\Delta=14,93\pm 1,15$ в мин ($p<0,01$) и $\Delta=15,99\pm 0,78$ в мин ($p<0,001$) у больных с наличием и отсутствием гипотензивного действия ФТ, соответственно, ПМ – $\Delta=33,34\pm 1,25$ Вт ($p<0,01$) и $\Delta=34,08\pm 1,30$ Вт ($p<0,001$), соответственно, ДП – $\Delta=36,36\pm 2,23$ усл. ед. ($p<0,01$) и $\Delta=32,84\pm 2,49$ усл. ед. ($p<0,001$), соответственно. Таким образом, у больных обеих групп выявлен однозначный тренирующий эффект ФТ, что говорит об адекватности режима физических нагрузок.

При сравнении исходных показателей выраженности гипертензии – среднесуточных значений, ИВ и ИП – установлено, что среднесуточные значения ДАД и срАД были выше в группе больных с положительным эффектом ФТ (табл. 1). Так, среднесуточные значения составили: ДАД – $96,86\pm 1,57$ и $88,43\pm 1,88$ мм рт. ст., срАД – $110,29\pm 2,18$ и $103,71\pm 1,87$ мм рт. ст. в группах лиц с положительным гипотензивным эффектом ФТ и его отсутствием, соответственно ($p<0,01$). Анализ значений ИВ не выявил статистически достоверных различий между группами больных, однако ИП были достоверно выше у больных I группы.

По данным ультразвукового исследования сосудов основания мозга линейные скорости кровотока интракраниальных артерий не отличались между больными АГ с различным гипотензивным эффектом ФТ. Однако имели место различия индексов периферического сопротивления в СМА между группами больных АГ, при этом достоверная разница параметров фонового кровотока в ПМА и ЗМА отсутствовала. Так, RI СМА составил $0,86\pm 0,02$ и $0,93\pm 0,02$ ($p<0,05$) в группе с наличием и отсутствием гипотензивного эффекта ФТ, соответственно, а RI СМА – $0,54\pm 0,01$ и $0,58\pm 0,01$ ($p<0,05$), соответственно.

Разница ИРмет и ИРмиог между группами больных АГ оказалась статистически несущественной. Однако их соотношение достоверно разнилось между пациентами с наличием и отсутствием гипотензивного эффекта ФТ: КВмет/миог в первой группе был равен $0,75\pm 0,03$, во второй – $0,86\pm 0,03$ ($p<0,05$).

Анализ исходных средних параметров морфологии ЛЖ показал, что различия между больными АГ обеих групп недостоверны по всем признакам ($p>0,05$).

Диастолическая функция ЛЖ характеризовалась существенной разницей между I и II группами пациентов с АГ по значениям V_e и V_e/V_a . В частности, V_e оказалась равной $42,14\pm 1,11$ и $46,17\pm 1,29$ см/с ($p<0,05$), а V_e/V_a – $0,79\pm 0,01$ и $0,90\pm 0,02$ ($p<0,001$) у больных АГ с наличием и отсутствием гипотензивного действия ФТ, соответственно. Другие показатели диастолической функции ЛЖ были идентичны у пациентов обеих групп. Показатели сосудодвигательной функции эндотелия также существенно не различались.

Нами была разработана прогностическая шкала для оценки эффективности ФТ в плане снижения АД. Если пациент достигал по сумме диагностических коэффициентов значения “+6”, его относили к группе с положительной динамикой, если “-6” – к группе с отрицательной динамикой. Все промежуточные значения (от -6 до +6) говорят о том, что у пациента ожидается сомнительный эффект ФТ. Существенное значение имеет определение информативности каждого из признаков. Использование наиболее информативных показателей позволяет сократить диагностический поиск до минимума, то есть если пациент по нескольким первым параметрам набирает +6 или -6 баллов, то результат эффекта прогностически не вызывает сомнения и продолжать оценку по предложенной шкале не имеет смысла. В табл. 2 признаки размещены по значимости.

Как видно из табл. 2, наиболее значимыми явились показатели диастолической функции ЛЖ, кровотока в интракраниальных артериях и данные суточного мониторирования АД. Достоверными признаками I группы являются выраженное снижение V_e/V_a на фоне низкого RI СМА и повышенного срАД сред, тогда как об отсутствии гипотензивного действия ФТ (II группа) говорят умеренные изменения V_e/V_a и срАД сред с выраженным повышением RI СМА.

Таблица 2

Прогностическая шкала оценки наличия гипотензивного эффекта ФТ у больных АГ

Обсуждение

Критерий	ДК	И
Ve/Va		
< 0,8	6	129
0,8 – 0,9	3	23
> 0,9	-7	200
Сумма		352
RI CMA		
< 0,5	6	129
0,5 – 0,6	0	0
> 0,6	-6	129
Сумма		258
СрАД сред, мм рт. ст.		
< 99	-2	14
99 – 113	-5	73
> 113	6	129
Сумма		216
ДАД сред, мм рт. ст.		
< 86	-5	73
86 – 99	0	0
> 99	3	42
Сумма		115
КВ мет/миог		
< 0,8	0	0
0,8 – 1,0	3	42
> 1,0	-5	73
Сумма		115
Dte, с		
< 0,17	-5	73
0,17 – 0,22	3	23
> 0,22	1	7
Сумма		103
Ve, см/с		
< 40	5	73
40 – 50	-1	7
> 50	-3	23
Сумма		103
ИП САД, мм рт. ст. x ч/24ч		
< 300	-2	28
300 – 500	3	23
> 500	3	23
Сумма		74
ИП срАД, мм рт. ст. x ч/24ч		
< 150	0	0
150 – 300	-3	23
> 300	3	23
Сумма		46
ИП ДАД, мм рт. ст. x ч/24ч		
< 150	-1	7
150 – 300	0	0
> 300	3	23
Сумма		30
DDгипер, %		
< 5,1	3	23
5,1 – 7,8	-1	7
> 7,8	0	0
Сумма		30

Примечания: ДК – диагностический коэффициент; И – информативность признака; при сумме ДК < - 6 не будет эффекта; от -6 до +6 – эффект сомнителен; >6 – положительный эффект.

В результате исследования было выявлено, что в группе больных АГ с наличием гипотензивного эффекта ФТ отмечалась большая выраженность гипертензии по данным среднесуточных значений АД и ИП «нагрузки давлением». Степень снижения АД при применении ФТ определялась его исходным уровнем. Чем более выражена АГ, тем больших сдвигов её показателей можно ожидать на фоне проведения ФТ.

При исследовании мозгового кровотока повышение цереброваскулярного сопротивления было более выражено в группе больных с отсутствием гипотензивного эффекта ФТ. У больных с наличием гипотензивного действия аэробных ФТ АД было повышено в большей степени, однако изменения индексов периферического сопротивления оказались менее выражены в связи с активацией механизмов ауторегуляции. При повышении АД вторично усиливается активность метаболического контура регуляции мозгового кровообращения, и сосудистое сопротивление имеет тенденцию к снижению [3]. Изменения показателей функциональных нагрузочных тестов мозгового кровообращения у больных АГ свидетельствуют о напряжении ауторегуляторных механизмов церебральной циркуляции и повышенном риске нарушений мозгового кровообращения.

Хотя структурные показатели ЛЖ были идентичны у больных АГ двух групп, выраженность диастолической функции ЛЖ преобладала в группе лиц с положительным гипотензивным эффектом ФТ. Это явление трудно объяснить, так как в формировании диастолической функции участвует множество механизмов (ЧСС, давление в левом предсердии, преднагрузка, постнагрузка, состояние сократительной функции, последовательность и амплитуда расслабления ЛЖ, а также механическая податливость ЛЖ) [6]. Таким образом, диастолическая функция ЛЖ является интегральным показателем состояния сердечно-сосудистой системы.

Сосудодвигательная функция эндотелия была в равной степени нарушена в обеих группах больных АГ и информативность её показателей оказалась низкой по данным прогностической шкалы.

Таким образом, у больных АГ нами был выявлен комплекс структурно-функциональных нарушений. Некоторые из них различались между больными двух групп и могут использоваться в качестве предикторов эффективности ФТ. В частности, в качестве последних можно назвать исходный уровень АД, периферическое сопротивление интракраниальных артерий, ауторегуляцию мозгового кровотока, диастолическую функцию ЛЖ. Подобные результаты были получены при расчёте диагностической шкалы, позволившей

ранжировать выявленные различия по их прогностической значимости.

Выявление предикторов гипотензивного действия ФТ осуществлялось двумя путями. Первый заключался в традиционном сравнении средних величин для больных АГ двух групп. Второй – в построении прогностической шкалы. При этом результаты обеих методик были идентичны, что отражает надёжность выводов о существовании предикторов эффективности ФТ.

Показатели диастолы ЛЖ выступают в роли чувствительных критериев оценки структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Среднесуточные значения ДАД и срАД, являясь предикторами гипотензивного действия ФТ, свидетельствуют о степени снижения АД с учётом его ис-

ходного уровня. Показатели мозговой ауторегуляции выступают в качестве критериев соответствия АД его оптимальному уровню. По индексам периферического сопротивления можно косвенно судить о структурных изменениях артерий.

Заключение

Предикторами гипотензивного действия физических тренировок являются наличие диастолической дисфункции левого желудочка, нарушение ауторегуляции на фоне неизменённого периферического сопротивления в бассейне средней мозговой артерии, а также повышенные среднесуточные значения диастолического и среднегемодинамического артериального давления по данным суточного мониторинга.

Литература

1. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях // Л.: Медицина, 1973. - 141 с.
2. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др. Состояние эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения // Кардиология. 1997; 7: 41-46.
3. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология // М.: Реальное время, 2003. - 336 с.
4. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии, Москва, 2004 г. www.cardiosite.ru/medical/recom-artgip.asp
5. Cooper A.R., Moore L.A., McKenna J. et al. What is the magnitude of blood pressure response to a programme of moderate intensity exercise? Randomised controlled trial among sedentary adults with unmedicated hypertension // Br. J. Gen. Pract. 2000; 50(461): 958-962.
6. Turner M.J., Spina R.J., Kohrt W.M. et al. Effect of endurance exercise training on left ventricular size and remodeling in older adults with hypertension // J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2000; 55(4): 245-251.
7. Whelton S.P., Chin A., Xin X. et al. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials // Ann. Intern. Med. 2002; 136(7): 493-503.

Abstract

The aim of the study was to identify predictors of physical training (PT) hypotensive effects in patients with Stage I-II arterial hypertension (AH). In total, 74 patients were examined. In 35 (47%), substantial hypotensive PT effect was registered, and in other 39 (53%), it was not observed (Group II). At baseline, in Group I, higher mean diastolic and mean hemodynamic blood pressure (BP), pressure load indices, as well as more manifested left ventricular (LV) diastolic dysfunction, and cerebral blood flow auto-regulation disturbance, taking into account metabolic and myogenic reserve ratio, were observed. In Group II, with inadequate hypotensive PT effect, middle cerebral artery (MCA) area resistance was more increased.

Similar results were obtained while developing a diagnostic scale. Therefore, hypotensive PT effect predictors were AH severity, LV diastolic dysfunction, unchanged MCA peripheral resistance indices, and decreased metabolic reserve of cerebral blood flow auto-regulation.

Keywords: Arterial hypertension, physical training, hypotensive effect, effectiveness predictors.

Поступила 29/08-2006

МИКРОЭЛЕМЕНТЫ И ПРО- И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ КРОВИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Антонов А.Р., Васькина Е.А., Чернякин Ю.Д.

Новосибирский государственный медицинский университет

Резюме

Обследовано 90 больных с артериальной гипертензией (АГ), разделенных на 3 группы в зависимости от степени тяжести. Исследовали Mg, Ca, Cu, Zn, Fe, про(ПОА) – и антиоксидантную(АОА) активность крови. Выявлены разнонаправленные изменения, определенные как «синдром комбинированного дисбаланса биометаллов». Степень изменения ПОА, АОА коррелировала с МЭ. Гипоцинкемия объясняется истощением запасов с перераспределением в миокард. Повышение Fe в зависимости от степени АГ подтверждает кумуляционную теорию его обмена.

Исследование выявило значимую роль МЭ в системе антиоксидантной защиты и патогенезе АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, микроэлементы, про- и антиоксидантная активность крови.

Артериальная гипертензия (АГ) в настоящее время является одним из самых распространенных заболеваний. У 30–40% взрослого населения России артериальное давление (АД) превышает норму, и этот показатель значительно выше такового в западных странах [5]. Несмотря на некоторые успехи в лечении и профилактике АГ, этого недостаточно для прекращения пандемии [8]. Изучение механизмов патогенеза АГ, особенно на ранних стадиях, является чрезвычайно важным для разработки патогенетически обоснованных подходов к лечению и профилактике заболевания.

Рассматриваются несколько возможных механизмов становления АГ: центральный – нервный механизм, изменения ионного обмена, нарушение эндотелиальной функции, окислительный стресс [1]. Однако нет ясности в понимании триггерных механизмов формирования гипертензивного статуса. Имеющиеся сведения зачастую носят противоречивый характер, либо абсолютизируют значимость одного из механизмов.

Наряду с изучением значимости электролитного обмена в патогенезе АГ, растет интерес к роли микроэлементов (МЭ) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Есть немногочисленные сведения о том, что медь (Cu), цинк (Zn), железо (Fe), являясь неотъемлемыми частями различных ферментов, могут оказывать существенное влияние на развитие АГ, при этом точкой приложения действия МЭ считается их влияние на функционирование про- и антиоксидантных систем [1, 6, 7].

Несмотря на активное изучение роли МЭ в пато-

генезе АГ, ряд аспектов данной проблемы остается недостаточно исследованным, поэтому целью нашего исследования явилось изучение особенностей обмена микроэлементов (Mg, Ca, Cu, Zn, Fe) и про- и антиоксидантной активности крови у больных с различной степенью АГ в сравнении с нормотензивными донорами и обсуждении возможных механизмы формирования гипертензивного статуса.

Материал и методы

В работе исследовано 90 больных АГ, поступивших в кардиологическое отделение МУЗ ГКБ № 1. Из них мужчин было 62, женщин – 28 в возрасте от 36 до 68 лет. Средний возраст составил $44 \pm 5,3$ года. Давность заболевания зависела от степени тяжести АГ и варьировала от 1 года до 34 лет, в среднем – 9,3 года. У 78% больных выявлен отягощенный сердечно-сосудистый анамнез. Все пациенты были разделены на 3 группы, согласно степеням тяжести АГ по классификации ВОЗ, 1999.

Микроэлементы сыворотки крови определялись атомно-абсорбционным методом на спектрофотометре «Unicum - 939». Результаты выражали в мг/л. Прооксидантную активность сыворотки крови оценивали по действию тестируемых сывороток на интенсивность биохемилюминесценции нейтрофилов лейкоконцентратов доноров с люминалом. Результат выражали в виде индекса стимуляции, т.е. соотношения количества хемилюминесцентных импульсов в пробе с добавлением тестируемой сыворотки к пробе без тестируемой сыворотки.

Таблица 1

Характеристика больных

Степень тяжести	Количество больных (n)	Средний возраст (лет)	Давность заболевания (лет)	Систолическое АД, мм рт.ст.	Диастолическое АД, мм рт.ст.
I	9 (10%)	$26,7 \pm 2,1$	$1,8 \pm 0,3$	$138 \pm 1,4$	$91,2 \pm 0,8$
II	52 (58%)	$49,2 \pm 2,6$	$11,4 \pm 1,4$	$165 \pm 1,2$	$101 \pm 0,8$
III	29 (32%)	$52,3 \pm 1,9$	$17 \pm 1,5$	$181 \pm 1,4$	$112 \pm 0,7$

Таблица 2

Содержание микроэлементов в плазме крови доноров и больных АГ (мг/л)

Группы больных	Микроэлементы				
	Mg	Ca	Cu	Zn	Fe
Здоровые доноры (n=30)	25±1,63	195,6±20,5	3,78±0,83	2,26±0,28	10,4±2,18
АГ I степени (n=9)	28,1±1,42	144,4±8,3	4,0±0,51*	1,47±0,14*	1,58±2,14*
АГ II степени (n=52)	44,2±3,32*	132,3±6,2*	4,1±0,42*	1,1±0,32*	18,3±3,21*
АГ III степени (n=29)	49,3±5,14*	129,3±7,3*	3,8±0,54	0,9±0,11*	19,8±2,31*

Примечание: * - достоверные различия с донорами (p < 0,05).

Таблица 3

Про- и антиоксидантная активность сыворотки крови у больных АГ разной степени тяжести

Группы больных АГ	ПОА (усл. ед.)		АОА (усл. ед)	v АОА (усл. ед)
	J max	ИС		
Контроль (n=30)	0,17±0,01	0,5±0,06	3,289±0,13	0,299±0,01
I степень (n=9)	0,04±0,004	0,7±0,1	3,054±0,59	0,342±0,09*
II степень (n=52)	0,03±0,003	1,53±0,06*	3,406±0,68	0,199±0,02
III степень (n=52)	0,04±0,01	1,85±0,14*	3,536±0,7	0,392±0,03

Примечание: * - величины, достоверно отличающиеся от контрольных (p<0,05).

Таблица 4

Соотношение про – и антиоксидантной активности сыворотки крови у больных разной степени тяжести АГ

Степень тяжести	Коэффициент (К)
Контроль	1,10
I степень	1,94
II степень	5,11
III степень	6,36

Примечание: $K = \frac{\text{ПОА больных}}{\text{АОА больных}}$.

Антиоксидантную активность сыворотки крови определяли биохимиллюминесцентным методом с перекисью водорода. Результаты выражали в условных единицах, которые соответствовали кратности подавления хемоллюминесценции, индуцируемой перекисью водорода в присутствии плазмы крови больного за все время исследования. Результаты АОА выражали в условных единицах и в виде скорости снижения хемоллюминесценции, индуцированной перекисью водорода — vОА.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета компьютерных программ (SSPS version 9: Release 7.0 – Inc. Chicago).

Результаты

Из табл. 2 видно, что в сравнении с группой доноров найдено достоверное повышение концентрации Mg и снижение Ca при II и III степенях тяжести АГ. Повышение уровня Cu было достоверным у больных с I и II степенью тяжести, а при III степени уровень Cu был сравним с нормальными показателями. При исследовании Fe во всех группах было достоверное повышение, особенно выраженное при III степени тяжести АГ, превышая показатели контрольной группы в 2 раза.

Гипоцинкемия в зависимости от степени тяжести нарастала. Наиболее выраженное снижение было выявлено при III степени тяжести АГ, когда уровень Zn ниже нормы почти в 2,5 раза.

Из табл. 3 видно, что максимальные значения прооксидантной активности сыворотки крови были отмечены у больных с III степенью тяжести АГ, превышающие контроль более чем в 3 раза. Антиоксидантная активность во всех группах больных АГ практически не отличалась от показателей контрольной группы.

Из табл. 4 видно, что соотношение ПОА/АОА значительно меняется в зависимости от степени тяжести АГ. Уже при I степени АГ K = 1,94, что значительно отличается от контрольного коэффициента в сторону преобладания ПОА, а при III степени тяжести коэффициент увеличивается более чем в 6 раз. При корреляционном анализе содержания МЭ от АОА выявлена сильная положительная связь с Zn (r = +0,66), отрицательная — с Fe (r = -0,62). С Cu и Mg выявлена слабая положительная связь (r = +0,14 и r = +0,11 соответственно).

Обсуждение

Таким образом, показано, что в целой гамме метаболических нарушений при АГ нарушения обмена МЭ занимают не последнее место и особенно ярко проявляются при тяжелом течении АГ, вскрывая серьезные нарушения деятельности антиоксидантных систем. Изменения МЭ имели разнонаправленный характер, и с патофизиологической точки зрения эти нарушения можно определить как «синдром комбинированного дисбаланса биометаллов» [3, 4].

Нарастание Mg в зависимости от тяжести АГ является защитно-приспособительной реакцией, направ-

ленной на предотвращение вазоспастических реакций. Гипомагниемия, особенно в сочетании со снижением калия, создает угрозу возникновения кардиальных аритмий [2]. Осложнения АГ в виде аритмии (экстрасистолия, мерцательная аритмия) наблюдались у больных с низким уровнем Mg.

Выявленные повышения Fe сыворотки крови, особо значимые при тяжелых степенях АГ, подтверждают кумуляционную теорию нарушений обмена Fe и подтверждают клинические и экспериментальные данные о повышенном содержании Fe, как фактора риска развития ИБС [12]. По-видимому, это объясняется тем, что Fe играет большую роль в интенсификации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижает активность глутатионпероксидазы, являющейся одним из основных ферментов – антиоксидантов. С другой стороны, Fe входит в активный центр фермента 5-липооксигеназы, катализирующего метаболизм арахидоновой кислоты до лейкотриенов. Лейкотриены – мощные провоспалительные агенты, и использование их ингибиторов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы патогенетически оправдано. В любом случае, повышенный уровень железа плазмы крови можно расценивать, как отягчающий фактор, участвующий в патогенезе АГ и утяжеляющий ее течение.

Выраженная гипоцинкемия, нарастающая параллельно тяжести АГ, на наш взгляд может объясняться следующими причинами: будучи активным центром фермента супероксиддисмутазы, Zn принимает участие в реакции дисмутации O_2 в перекиси водорода, выступая в качестве мощного антиоксиданта, повышает функционирование оксидантных систем, что и выявлено в исследовании, особенно при III степени тяжести АГ. С другой стороны, описано «гипотензивное» действие Zn, благодаря стимуляции им превращения незаменимых жирных кислот в простагландины, которые являются важной частью депрессорной системы организма, снижающей АД [9]. Выявленная гипоцинкемия, видимо, обусловлена истощением запаса биометаллов в крови и перераспределением Zn в миокард и может, наряду с другими факторами, быть патогенетическим участником прогрессирования АГ.

При исследовании Cu имеется тенденция к снижению этого биометалла, однако относительное снижение выявлено только у больных III степенью АГ. При I и II степени достоверных различий от групп контроля не найдено. Надо отметить, что клинические данные о содержании Cu при АГ и ИБС противоречивы: по мнению одних авторов, уровень Cu повышается [11], а другие считают, что снижается. В наших исследованиях дефицит меди при тяжелой сте-

пени АГ, видимо, связан с истощением МЭ в крови, за счет перераспределения его в миокард, так как, по данным литературы, отмечается избыточное накопление меди в миокарде, что является неблагоприятным фактором, так как ионы Cu принимают участие в активации синтеза оксида азота – одного из основных регуляторов сосудистого тонуса [10].

Выявленная динамика обмена МЭ в зависимости от тяжести АГ имеет значение и для деятельности про- и антиоксидантных систем организма, т.к. МЭ являются активными участниками этих процессов.

Установлен факт практически не отличающейся ПОА сыворотки крови у пациентов с АГ всех групп от показателей контрольной группы. При анализе баланса про- и антиоксидантных систем получены результаты, свидетельствующие о преобладании прооксидантного потенциала у больных с тяжелым течением АГ.

Полученные данные подтверждают описанные в литературе нарушения в системе антиоксидантной защиты больных АГ, которые при I степени тяжести АГ носят функциональный характер, а при II и III степени тяжести нарушения АОА могут являться фактором стабилизации АГ [1]. Можно сделать вывод, что при I степени тяжести АГ, когда окислительно-восстановительные процессы сбалансированы, при создании определенных условий (психоэмоциональное равновесие, рациональное питание и т.д.) прогрессирование АГ можно предупредить.

Положительная корреляционная связь с Zn и отрицательная – с Fe показателей АОА свидетельствует о заинтересованности МЭ в процессе антиоксидантной защиты. Наши данные по исследованию последней подтверждают результаты экспериментальных и клинических изысканий о снижении активности ферментных антиоксидантов (каталазы, глутатионпероксидазы), которые являются основой внутриклеточной защиты от окислительного поражения. Снижение активности ферментных систем нарушает действие систем, обеспечивающих сохранность окислительного равновесия организма, эндотелиальной функции и способствует прогрессированию заболевания.

Выводы

1. Изменения МЭ при АГ имели разнонаправленный характер, что можно оценить как «синдром комбинированного дисбаланса биометаллов».

2. Изменения МЭ при АГ развиваются как защитно-приспособительная реакция, направленная на предотвращение вазоспастических реакций.

3. В механизмах снижения АОА участвуют МЭ, что подтверждается корреляционными связями.

Литература

1. Васькина Е.А. Артериальная гипертензия: окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция: Автореф. дис.... докт. мед. наук. – Новосибирск, 2004. – 34 с.
2. Громова О.А. Физиологическая роль и значение магния в терапии (обзор) // Тер. Архив. – 2004. - № 10. – С. 58-62.
3. Новиков В.С., Горанчук В.В., Шустов Е.Б. Физиология экстремальных состояний. – СПб.: Наука, 1998. – 247 с.
4. Титов В.Н. Эндогенное воспаление и биохимические аспекты онтогенеза артериальной гипертензии / В.Н. Титов, Е.В. Ощепкова, В.А. Дмитриев // Клин. лаб. диагностика. - 2005. - № 5. - С. 3-10.
5. Харченко В.Н., Какорина Е.Т., Корякин Н.М. Смертность от болезней системы кровообращения в России и в экономически развитых странах. Необходимость усиления кардиологической службы и модернизации медицинской статистики в Российской Федерации (аналитический обзор официальных данных Госкомстата, МЗ и СР России, ВОЗ и экспертных оценок по проблеме) // Росс. кард. журнал. – 2005. – Т. 52, № 2. – С. 5-17.
6. Якобсон М.Г. Особенности эндокринно-метаболического профиля в динамике инфаркта миокарда на фоне артериальной гипертензии (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - Новосибирск, 2000. - 43 с.
7. Gemici K., Agaogullary N., Cordan J. et al. Do trace elements play a role in the development of acute coronary syndromes? // Trace Elem. and Elec. – 1998. – Vol. 15, N 3. – P. 151-154.
8. Kromhout D. Epidemiology of cardiovascular diseases in Europe // Publ. Hlth. Nutr. – 2001; 4(2B): 441-457.
9. Peczkowska M., Kabat M., Sitkowska H. et al. Zinc metabolism in essential hypertension and during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy // Trace Elem. and Elec. – 1997. - Vol. 14, N 2. – P. 82-86.
10. Plane F., Wigmore S., Angelini G.D. et al. Effect of copper on nitric oxide synthase and guanylyl cyclase activity in the rat isolated aorta // British J. of Pharmacol. – 1997. – Vol. 121, N 2. – P. 345-350.
11. Singh R.B., Niaz M.A., Ahmad S. et al. Dietary and serum levels of antioxidant minerals in patients with acute myocardial infarction // Trace Elem. in Med. – 1995. – Vol. 12, N 3. – P. 148-152.
12. Tuomainen T.P., Punnonen K., Nyyssonen K. et al. Association between body iron stores and the risk of acute myocardial infarction in men // Circulation – 1998. – Vol. 97, N 15. – P. 1461-1466.

Abstract

Ninety arterial hypertension (AH) patients were divided into three groups, by AH severity. Levels of Mg, Ca, Cu, Zn, Fe, pro- and anti-oxidant blood activity (POA, AOA) were measured. Various disturbances, defined as «combined biometal dysbalance syndrome» were diagnosed. POA and AOA dynamics correlated with microelement (ME) status. Hypozincemia was caused by Zn reserve deficiency and myocardial accumulation. Increased Fe levels, correlating with AH stage, confirmed Fe metabolism cumulative theory. Active ME role in AO defense and AH pathogenesis was observed.

Keywords: Arterial hypertension, microelements, pro- and anti-oxidant blood activity.

Поступила 10/07-2006

ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ:
НЕКОТОРЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ, ПОИСК РЕЗЕРВОВ
(НА ПРИМЕРЕ МОРДОВСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ)

Александровский А.А.¹, Романов М.Д.¹, Морозов М.Ю.², Колпаков Е.В.³, Кузнецик Т.А.¹, Рындина А.В.¹
Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева¹; МУЗ 4-я городская клиническая больница²,
Саранск; НИИ Трансплантологии и искусственных органов МЗ и СР³, Москва

Резюме

Проблемы электрокардиостимуляции (ЭКС) и пути их решения на региональном уровне освещены недостаточно. Поэтому целью данной работы явилось изучение ранних и поздних результатов ЭКС у больных, проживающих в г. Саранске и районах Республики Мордовия; поиск методов, улучшающих «конечные точки» у подобных пациентов. В исследование включен 51 больной с ЭКС, которых оперировали в 4-й горбольнице г. Саранска с 1996 по 2004 год. Использован метод анкетирования и клинического наблюдения, рассмотрена концепция ЭКС: показания к операции, «ранние» и «поздние» осложнения, их диагностика, лечение и профилактика, сформулированы рекомендации по коррекции выявленных недостатков. К сожалению, отсутствуют отечественные стандарты диагностики, лечения (в том числе хирургического) и диспансеризации подобных больных. Оптимальным решением обозначенных проблем в регионе могла бы стать организация филиала НИИ трансплантологии и искусственных органов в Саранске, включающего современный телемедицинский комплекс.

Ключевые слова: электрокардиостимуляция, осложнения, рекомендации, телемедицина.

Доля болезней системы кровообращения в структуре причин смертности населения России в 2002 г. составила 56,1%, в Республике Мордовия – 63,5%, причем 46,3% этих показателей обуславливает ИБС [7, 8, 20]. Классификация ИБС начинается с внезапной сердечной смерти (I 46.1 по МКБ 10), но ей уделяется мало внимания, судя по немногочисленным отечественным публикациям на эту тему. Скоропостижная гибель на фоне благополучного самочувствия не только драматична. Она составляет половину и даже более 1/2 случаев смерти от ИБС, причем в возрасте до 55 лет ее «вклад» может увеличиться до 91% [34, 38, 44]. Триггером внезапной смерти являются тахи- (чаще) или бради- (реже) аритмии [9, 10]. Существуют хотя и относительно «бессимптомные», но всегда потенциально жизнеопасные нарушения ритма. При холтеровском обследовании 136 машинистов и помощников машинистов поездов (средний возраст — 37 ± 3 года) у 62 (45,6%) обнаружена различная патология проводимости и ритма. Эти люди не жаловались на свое здоровье и по роду своей профессиональной деятельности должны были быть безусловно здоровыми, что и фиксировалось регулярными (но, как оказалось, не всегда эффективными) медосмотрами [18]. Уменьшение указанных событий может снизить смертность от болезней органов кровообращения [32], а роль лечебной или профилактической ЭКС, как части интервенционной кардиологии, резко возрастает [4, 5, 11, 12, 30]. На конференции, организованной Европейской Комиссией (Брюссель,

2004), нарушения ритма и внезапная смерть определены среди некоторых других, как приоритеты для исследований на ближайшие 10 лет [37]. Стоит напомнить первые успехи ЭКС из-за их демонстративности:

8 октября 1958 г. шведу Арн Ларссону имплантировали первый пейсмекер. После этого он жил полной жизнью, навещал родственников, путешествовал. А.Л. умер 28 декабря 2001 г. в возрасте 86 лет. За 43 года ему заменили 26 ЭКС [39].

В 1977 г. 30-месячной девочке с врожденной полной сердечной блокадой и приступами М.-Э.-С. был имплантирован однокамерный постоянный кардиостимулятор. Корпус разместили в передней брюшной стенке, через туннель электрод внедрили в эпикард. ЭКС и локализацию электрода неоднократно, через 6 месяцев, в среднем, меняли из-за осложнений, истощения батареи и роста ребенка. В 2004 г. пациентке исполнилось 28 лет. Она уже вышла замуж, родила 2 здоровых детей. Роды без особенности [28].

Первые ЭКС содержали два транзистора, были величиной с хоккейную шайбу и весили около 200 г. Современный пейсмекер Microny (Сант Джуд Медикал) имеет размеры 33x33x6 мм и весит 12,8 г. Появились многокамерные стимуляторы с меняющейся (адаптивной) частотой импульсов, что улучшает результаты лечения. Синхронизация сокращения камер сердца обеспечивает более эффективное наполнение левого желудочка и увеличение конечно-диастолического и ударного объемов, сопровождается сниже-

Таблица 1

Количество операций на сердце в Европе в 2000 г. на 1 млн. населения по данным статистического веб-сайта Британского кардиологического фонда (British Heart Foundation, 2005 г. – www.heartstats.org)

Страна	Количество коронарографий/ количество операций на открытом сердце	Количество коронарных стентов/ количество аорто-коронарных шунтирований	Операции на клапанах	Количество ЭКС/ кардио- вертеров
Бельгия	4798/1230	931/н.д. ¹	н.д.	857/48
Франция	4009/679	1501/408	214	798/18
Исландия	4098/599	1241/404	141	520/н.д.
Португалия	2058/550	458/297	156	390/9
Великобритания	Н.д./645	473/444	79	326/18
Литва	1622/396	127/241	127	249/3
Италия	2846/н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
Сан-Марино ²	2253/113	789/413	188	н.д.
Россия ³ (1997 г.)	86/н.д.	4/30	59	61/н.д.
Мордовия ⁴	0/33	0/0	29	35/0

Примечание: ¹ н.д. – нет данных; ² республика Сан-Марино, государство в Южной Европе, окружено территорией Италии; ³ по Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Хирургия сердца и сосудов в РФ. М., НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева, 1998; ⁴ по данным доклада комиссии Минздрава РМ 24 мая 2004 г.

нием частоты мерцания предсердий, уменьшением количества тромбоемболий и отсюда – повышением выживаемости. Срок службы ЭКС достигает 7-10 лет [36,41]. В мире ежегодно имплантируется 250 000 новых ритм-генераторов. Некоторые количественные представления о современной европейской кардиохирургии представлены в табл. 1.

Только в США около 1 млн. человек уже пользуются постоянными пейсмейкерами. Подсчитано, что потребность в них составляет 400-600 операций на 1 млн. жителей в год [13, 31, 36].

К сожалению, отдалённые результаты имплантации ЭКС в России изучены недостаточно. До настоящего времени нет отечественных стандартов по электрокардиостимуляции и рекомендаций по диспансерному наблюдению подобных больных.

Целью данной работы явилось изучение ранних и поздних результатов ЭКС у больных, проживающих в г. Саранске и районах Республики Мордовия; поиск методов, улучшающих «конечные точки» у подобных пациентов.

Материалы и методы

Исследование изученности темы в отечественной и зарубежной научной периодике проводилось, главным образом через Интернет. Использовались поисковые роботы Google.com, Yandex.ru, Rambler.ru, Aport.ru и локальные службы поиска: Search, Similar articles found in ..., Related Articles, This article has been cited by other articles: ... и т.д., мета-анализ накопленных сведений и их адаптация к российской действительности.

Для сбора данных применяли метод анкетирования по специально разработанной анкете. «Паспортная» часть содержит информационное сообщение о

задачах работы, правах пациента, фамилии, должности, адреса и телефоны руководителей исследования; письменное согласие пациента на участие в проекте. Основная часть – «вопросник» для больного: более 100 вопросов с вариантами ответов. Письма направлены 100 больным, которым в 1996-2004 г.г. были имплантированы ЭКС в кардиохирургическом отделении МУЗ «4-я городская клиническая больница» г. Саранска. Получено 57 ответов, в том числе 2 анкеты вернулись незаполненными, 2 больных умерли дома (1 – скоропостижно), ещё 2 – в больнице в отдалённом периоде (через 1 год после операции). Таким образом, анализируемая группа включает 25 мужчин и 26 женщин (всего 51 чел.), т.е. случайным образом реализован принцип гендерного равноправия [40, 43].

Клиническое исследование больных осуществляли в упомянутом выше отделении.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью вариационного, альтернативного и многофакторного дисперсионного анализа. Вначале с помощью критерия А.Н.Колмогорова и Н.В.Смирнова $\lambda = 0,98 < 1,36$ ($p < 0,001$), установлено, что упорядоченный цифровой ряд полученных данных является частным случаем, так называемого, нормального распределения. Поэтому использование средней арифметической, критерия t Госсета-Стьюдента и т.п. показателей является правомерным [17].

Методы работы были одобрены комиссией по этике научных исследований.

Результаты

Средний возраст мужчин с ЭКС составил $67,4 \pm 3,1$ лет, старше пенсионной границы (60 лет); их было 84%. У женщин средний возраст – $62,3 \pm 3,1$ лет ($p > 0,7$) и 73% из них – в пенсионном возрасте. Время

после имплантации ЭКС у м. = 31 ± 12 мес. (~ 2,5 лет), у ж. = 47 ± 9 мес. (~ 4 года).

У больных ИБС существует наследственный анамнез, который отнесен к немодифицируемым факторам риска. В представленной группе наследственные связи констатированы в среднем у 31% больных: у мужчин – 8%, у женщин – 50% ($p < 0,01$ по методу Фишера с поправкой Йейтса). В отличие от некоторых литературных данных [15, 16], мы считаем, что 31% – не очень сильная корреляция. При более детальном анализе наследственная предрасположенность у мужчин выражается действительно невысокими цифрами ($p=0,05$): $0 \div 25\%$ ($\varphi \pm \Delta = 0,584 \pm 0,459 = 0,125 \leftarrow \rightarrow 1,043 = 0,39 \leftarrow \rightarrow 24,8$, т.е. не менее 0,4 и не более 24,8%). Зато у женщин показатели значительно выше: 30-70% ($\varphi \pm \Delta = 1,575 \pm 0,417 = 1,158 \leftarrow \rightarrow 1,992 = 30,0\% \leftarrow \rightarrow 70,4\%$) [19]. Полученные показатели у женщин вполне согласуются с работой Верткина А.Л. с соавт., обнаружившими наследственную предрасположенность к АГ у 81,8% пациенток [6].

Курили 2 чел., остальные не курили или прекратили курить после операции (в т.ч., 1 женщина курила, но оставила это пристрастие в послеоперационном периоде). Алкогольные напитки употребляли, хотя и редко, 52% (мужчин – 12, женщин – 11).

Индекс Кетле для мужчин равен $26,6 \pm 1,0$, для женщин – $25,8 \pm 1,1$ кг/м². Пользуясь методом сигмальных отклонений (метод Мартина [17]), установили, что средние цифры ($\bar{x} \pm 0,5 \sigma$) для мужчин составляют $24,4 \div 28,8$ и в этот интервал вошло 37%, для женщин, соответственно: $23,6 \div 28,0$ – 40%. У 31% мужчин этот показатель выше среднего, а у 32% – ниже. У 33% женщин индекс выше среднего уровня, у 27% – ниже. 1/3 обследуемых свой рост и вес не указали (не знают!). Таким образом, говорить о преобладании избыточной массы тела как у мужчин, так и у женщин нет оснований.

У половины больных систолическое АД 140 мм и выше, у 28% – больше 160 мм. У 20% обследуемых диастолическое АД > 90-99 мм, еще у 20% > 100 мм, причем у женщин имеется тенденция к большей распространенности АГ. Не указали своего АД 29% больных (не знают): 32% мужчин и 27% женщин.

Из биохимических анализов сахар крови определяли у 32 чел. (62%). Только у 2-х больных он оказался повышенным, хотя на жажду жаловались 17 чел. (38%). Холестерин исследовали у 35% больных, у 10% он выше 5,2 ммоль/л, у остальных – нормальный (парадоксально!).

Доминирующим показанием к имплантации ЭКС являлась атриовентрикулярная блокада (у 72% больных) как следствие атеросклеротического кардиосклероза и СССУ – у 26%. Ревматизмом болели только 2 (4%) женщины в группе.

Динамика трудоспособности и инвалидности показала, что до операции трудоспособными были 51% обследуемых, после операции – 27%; инвалидами – 49% до и 73% – после операции. У женщин инвалидизация более заметна, хотя статистически разность незначима. Многофакторный дисперсионный анализ показал, что операция не является достоверной причиной роста инвалидности. Обнаруженный факт заслуживает отдельного углубленного изучения с точки зрения стандартизации критериев постоянной нетрудоспособности.

Установлено, что у 35% больных в послеоперационном периоде имелись различные осложнения, среди которых приступообразная или постоянная аритмия – у 18%, гнойно-септические – у 4%, смещение электрода – у 10%, другие осложнения – у 4%, среди последних – отказ работы ЭКС у 1 чел., однократная потеря сознания тоже у 1. Не зафиксировано осложнений у 65%.

Только 9% больных не имели жалоб после операции: 3 мужчин и 1 женщина. Одышку отмечали 89%, боли в левой половине груди или за грудиной, отдающие в левую руку, шею или спину – 62%. Сердцебиения беспокоят меньшее число больных – 51%, причем эти симптомы более выражены у женщин (15 чел.), нежели у мужчин (8 чел.). Прочие жалобы отмечали 78% больных, среди которых – плохой сон (у 58%) и депрессия (у 42%), причем преобладали подобные жалобы опять же у женщин. Можно допустить, что это связано с кислородной недостаточностью. У 38% больных наблюдался кашель в положении лёжа (т.е. не исключается декомпенсация сердечно-сосудистой системы), у 38% – жажда.

Изучение качества диспансерного наблюдения у больных с ЭКС показало, что за последний год осматривалось кардиологом – 73%, участковым терапевтом – 67%, стоматологом – 36%, отоларингологом – 33% и другими специалистами – 33%; и не были у врачей – 7%.

ЭКГ сделана 82% больных в течение последнего года. Мерцательная аритмия диагностирована у 18% (9 чел.), хотя на сердцебиения жаловались 51% (23 чел.).

Настораживают данные ультразвуковой диагностики: свыше 60% больных не исследовались в течение года, и у большинства осмотренных – нормальное заключение. Конечный систолический размер левого желудочка > 45 мм только у 2-х, фракция выброса < 60% – только у 7. Больным более 60 лет, у них тяжелая сердечная патология, стенокардия, одышка, и т.п., а систолической или диастолической дисфункции нет, ФВ не изменена.

Видимо, следует согласиться с мнением В.В.Миткова (зав. кафедрой УЗ диагностики РМАПО): «существует колоссальный разброс в квалификации врачей

даже в пределах одного региона»; или с мнением профессора В.А. Сандрикова (зам. директора НЦХ РАМН): «процент ошибок в диагностике очень велик»; или с профессором А.И.Зубаревым — Главным специалистом по УЗД Медицинского центра Президента РФ: «реальный уровень знаний врачей очень низок» [24]. Не очень высокого мнения о квалификации кардиологов такие специалисты, как академик Е.М.Чазов, Ю.Н.Беленков с соавт., Ю.Л.Шевченко, проф. В.Ю.Мареев и др. [2, 3, 14, 21, 22]. Учитывая все вышеприведенное, мы считаем, что при проведении реформ здравоохранения и образования подготовке кадров следует уделить особое внимание.

Из лекарств наиболее часто больные с ЭКС принимают аспирин — 68%, ингибиторы АПФ — 68%, нитраты — 61%, реже диуретики — 36%, бета-блокаторы — 30%, антагонисты кальция — 23%, дигоксин — 18%, антиаритмические препараты — 14%. Никто из больных не принимал варфарин и статины. Важно, что 59% больных получали бесполезную или устаревшую терапию (корвалол, валокордин, рибоксин и т.п.). Половая приверженность фармакотерапии отчетливо не выявляется.

Из результатов данной работы достаточно убедительно следует необходимость предоперационной коронарографии и впоследствии — возможного аорто-коронарного шунтирования (АКШ) параллельно ЭКС. Как ни странно, но подобная рекомендация в научно-методической литературе по ЭКС отсутствует. Даже в последних американских рекомендациях ее нет, но записан совет, что все спорные случаи решаются индивидуально лечащим врачом [33].

Когда пациенту 60 лет и, тем более, он жалуется на боли в груди, да еще имеет инфаркт миокарда в анамнезе, — все ясно. А если ему или, особенно, ей, меньше 40, и жалобы на давящие боли за грудиной отсутствуют, то задача: делать или не делать коронарографию перед ЭКС становится актуальной, но не совсем ясной. Можно сослаться на американские же рекомендации для протезирования клапанов сердца [26]. Там этот вопрос разобран подробно для митральных и аортальных пороков. Краткое резюме следующее: коронарография должна предшествовать операции у мужчин и у женщин 35 лет и старше, имеющих коронарные факторы риска, и у женщин после прекращения менструаций. В Европейских рекомендациях возрастная граница равна 40 годам [35]. В работе В.И.Шумакова с соавт. о результатах протезирования клапанов сердца возрастная планка для коронарографии поднята до 45 лет у мужчин и до 50 — для женщин [23]. Возможно, эти же показания можно использовать для коронароангиографии у больных, планируемых для ЭКС. Во всяком случае, затронутая тема должна быть дополнительно исследована.

Насколько не просто правильно оценить показания для ЭКС и ее результаты, косвенно свидетельствует следующий факт. Первые рекомендации по ЭКС написаны в 1984 г., переработаны и переизданы в 1991 и 1998 гг.; последний вариант — в 2002 г. Авторский коллектив — 10 ведущих специалистов США. Список литературы содержит 417 источников. В 44-х страничном руководстве (2 колонки мелкого шрифта на странице) нет протокола предоперационного обследования и схемы диспансеризации. Есть уже упомянутая выше фраза, что решение в неясных случаях должен принимать лечащий врач.

Обсуждение

Сопоставление результатов проведенных исследований и отчетов кардиологической службы показало, что число ЭКС (около 40 в год), выполняемых в г. Саранске, крайне недостаточно и не отвечает потребностям больных Мордовской Республики с населением 876,1 тыс. чел. Средний возраст больных с ЭКС и динамика инвалидности свидетельствуют об одном — операция «опаздывает». Для большей эффективности ее следовало бы выполнить на несколько лет раньше.

Несмотря на то, что анализ проводился у пожилых людей с атеросклерозом, АГ и т.п., общепризнанные факторы риска: пол, семейный анамнез, курение, ожирение и др. явно не доминировали. Тем не менее, их раздельное изучение у мужчин и женщин представляется перспективным, так как у женщин они выявляются несколько чаще.

Предоперационное обследование больных, планируемых для ЭКС, пока осуществляется не в полном объеме. У лиц пожилого возраста не выполняется коронароангиография, а само операционное вмешательство должно по показаниям, конечно, включать аорто-коронарное шунтирование или стентирование. В противном случае, качество жизни после ЭКС улучшается недостаточно, о чём свидетельствуют жалобы после операции и большие цифры инвалидности. В послеоперационном периоде нет внимания мерцательной аритмии, которая увеличивает осложнения и укорачивает жизнь пациентов (Crystal E., et al., 2002, Bradley D., et al., 2005). Кстати, подсчитано, что надо вылечить 13 больных, чтобы предупредить 1 случай мерцательной аритмии (Rostron A., et al., 2005). Это уже подход с позиций доказательной медицины, так как даже в диссертациях можно встретить стопроцентное излечение при употреблении рекомендованных средств, чего в реальной жизни быть не может.

Диспансерное наблюдение (обследование, лечение) больных с ЭКС и до, и после операции также оставляет желать лучшего. Необходимо создание и широкое внедрение автоматизированных регистров сер-

дечно-сосудистых заболеваний и протоколов ведения больных, в т.ч. и с ЭКС, повсеместный перевод амбулаторных карт и историй болезни на магнитные носители (типа кредитной карточки), создание электронных архивов, широкое использование индивидуальных кардиографов с возможностью передачи ЭКГ и консультацией в Центре и других организационно-технических мероприятий. Необходимо установить контакты с уже существующими в Европе базами данных. Оптимальным* шагом может оказаться создание филиалов столичных кардиохирургических институтов в региональных учреждениях высшего медицинского образования, занимающихся подготовкой, переподготовкой и повышением квалификации врачебных кадров. Эти подразделения будут осуществлять отбор больных, их предоперационное обследование и подготовку, включая фармакологические и инструментальные «мосты»: стресс-пробы, негликозидные инотропы, внутриаортальную контрапульсацию, искусственный левый желудочек и т.п. Здесь же будет выполняться стентирование и ЭКС после аблации дополнительных путей, имплантация одного клапана, экстренная помощь. А вот многоклапанное протезирование, аорто-коронарное шунтирование, многокамерная ЭКС, трансплантация стволовых клеток и органов будут делаться в Москве. Послеоперационная и санаторно-курортная реабилитация, диспансерное наблюдение – это тоже задача филиалов. Составной частью в подобных местных организациях должен стать телемедицинский центр, осна-

щенный адекватной задачам вычислительной техникой и линиями связи. Инженерные кадры для него тоже легче найти в провинциальных университетах. В его функции войдет видеосвязь районов, областного центра и Москвы, создание электронных порталов для врачей, студентов и больных, внедрение магнитных амбулаторных карт и историй болезни, компьютерные медицинские архивы, регистры, электронная диспансеризация и, в перспективе, участие в Европейской интегрированной информационно-поисковой системе по кардиологии.

Выводы

1. Проблемы ЭКС (и кардиохирургии вообще) в регионе решаются пока не по распространенности и выявляемости, а по обращаемости.

2. Необходимы общероссийские и региональные стандарты (протоколы) по кардиологии, содержащие не только вопросы диагностики и лечения, но и лабораторно-инструментальные нормативы и ориентировочные контрольные цифры «конечных» точек: ранняя и поздняя амбулаторная и стационарная заболеваемость и смертность, количество осложнений, «желательных» и допустимых через 1 год, 5 и 10 лет.

3. Оптимальным решением поставленных задач могли бы стать филиалы федеральных клинических НИИ в областных/республиканских столицах, включающие телемедицинские центры, и в перспективе – более активное участие России в Европейском кардиологическом сообществе.

Литература

1. Бабанский Ю.К. Избранные педагогические труды. М., «Педагогика»; 1989: 559.
2. Беленков Ю.Н. Мареев В.Ю., Агеева О.А., Бологова Т.А. Как мы лечим сердечную недостаточность в реальной жизни// Российский медицинский журнал 2000; 8(2).
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Как мы диагностируем и лечим сердечную недостаточность в реальной клинической практике в начале 21 века? Результаты исследования IMPROVEMENT HF// Сердечная недостаточность 2001; 3 (2).
4. Бокерия Л.А., Ревиншвили А.Ш., Ступаков И.Н., Самородская И.В. Организация медицинской помощи больным с нарушениями ритма сердца// Качественная клиническая практика 2003; 1: 75-82.
5. Бураковский В.И., Бокерия Л.А. (ред.) Сердечно-сосудистая хирургия. М., «Медицина»; 1989, 752.
6. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Васильева А.В. и др. Прогностическое значение артериальной гипертонии в период беременности// Российский кардиологический журнал 2005; 4: 53-57.
7. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2002 г. //Здравоохранение Российской Федерации 2004; 1: 3-18.
8. Демографический ежегодник РМ, Саранск, 2004.
9. Дошицин В.Л. Внезапная аритмическая смерть и угрожающие аритмии// Российский кардиологический журнал. 1999; 1: 46-51.
10. Дошицин В.Л. Внезапная аритмическая смерть и угрожающие аритмии. 2003. Available from URL: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=12770>
11. Колпаков Е.В. Однокамерные имплантируемые мультипрограммируемые электрокардиостимуляторы 500-й серии и ЭКС-300: Краткое руководство по клиническому применению для врачей. М.; 2000: 28.
12. Козлов В.Л. Электрическая стимуляция сердца. М., «Оверлей» 2005: 211.
13. Люсов В.А., Колпаков Е.В., Евсиков Е.М. и др. Показания и противопоказания к имплантации электрокардиостимуляторов при брадиаритмиях. Методическое пособие для студентов 5 и 6 курсов медицинских ВУЗов. Москва. 2003: 20.
14. Мареев В.Ю. Основные достижения в области понимания диагностики и лечения ХСН в 2003 году (ч 1)// Сердечная недостаточность 2004; 5 (1): 25-31.
15. Намаканов Б.А. Семейная артериальная гипертония: особенности клинического течения, прогноз и лечение в поликлинике// Российский кардиологический журнал 2005; 4: 30-35.

* «Оптимальный» не идентичен термину «идеальный». Оптимизация – это принцип действий, методика решения задачи, специально рассчитанная на достижение максимальных результатов, возможных для данных условий за отведенное и за меньшее время, меньшими средствами [1].

16. Никитин Ю.П., Воевода М.И., Максимов В.Н. и др. Связь семейного анамнеза и ишемической болезни сердца в популяции города Новосибирска (программа ВОЗ MONICA)// Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4: 37-41.
17. Плохинский Н.А. Биометрия. М.; Изд-во Московского университета, 1970: 367.
18. Свиридов С.Н., Новиков В.Ю., Стародубцева Т.А. и др. Холтеровское мониторирование электрокардиограммы в оценке нарушений сердечного ритма у работников железнодорожного транспорта// Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4(3), ч. II: 66-68.
19. Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях. М., «Медицина»; 1968: 419.
20. 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.
21. Чазов Е.И. Чазов предупреждает. Забота о здоровье россиян должна быть прописана законом. Российская газета от 19 августа 2005 г., стр. 15. цит. по И.Вилковой.
22. Шевченко Ю.Л. Доклад на коллегии Минздрава РФ «Об итогах работы органов и учреждений здравоохранения в 2002 г. и задачах по повышению качества медицинской помощи населению». М., 17-18 марта 2003 г., стр. 2.
23. Шумаков В.И., Семеновский М.Л., Вавилов П.А. Пятилетний опыт протезирования клапанов сердца двустворчатыми протезами «Мединж-2»/ Протезы клапанов сердца «Мединж» в хирургии клапанных пороков сердца (сборник трудов). — М. Издательство НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. - 2004. С. 62-73.
24. Ясинская Д.С. УЗ диагностика: состояние, проблемы, перспективы развития. Компьютерные технологии в медицине 1996; 3: 10-17

Ссылки на иностранные источники № 25 — 44 можно получить у авторов: alexandrovsky@freemail.mrsu.ru

Abstract

So far, electrocardiostimulation (ECS) problems, and their regional solutions, have been inadequately described. Therefore, the aim of this study was to investigate short- and long-term ECS results in patients of Saransk City and Mordovia Republic regions; to search for methods improving end-points in these patients. The study included 51 ECS individuals who underwent pacemaker implantation at Saransk City Clinical Hospital No. 4 (1996-2004).

Questionnaire survey and clinical follow-up methods were used; ECS concept was reviewed: intervention indications, short- and long-term complications, their diagnostics, treatment and prevention; recommendations for controlling the problems identified were developed. Unfortunately, Russian standards of diagnostics, treatment (including surgery), and out-patient follow-up of such patients have not been created yet. Organizing a Saransk branch of Research Institute of Transplantology and Artificial Organs, including a modern telemedicine complex, might be an optimal regional-level solution for these problems.

Keywords: Electrocardiostimulation, complications, recommendations, telemedicine.

Поступила 27/02-2006

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

**ЧАСТОТА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН
В КЛИМАКТЕРИИ С МАНИФЕСТНЫМ ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННЫХ
СУСТАВОВ**

Изможерова Н.В., Попов А.А.

Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

Резюме

Целью исследования явилась оценка частоты сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в климактерическом периоде, страдающих остеоартрозом коленных суставов с ограничением функции нижних конечностей. В исследовании «случай-контроль» включены 117 женщин с клиническими и рентгенологическими проявлениями ОА коленных суставов. Контрольную группу составили 117 женщин, не имеющих суставного синдрома. Оценены антропометрические параметры, показатели липидного обмена, частота артериальной гипертензии, ИБС, хронической сердечной недостаточности, острых нарушений мозгового кровообращения. Женщины с остеоартрозом имели более высокие значения индекса массы тела и объема талии и большую выраженность всех групп климактерических расстройств и сниженный уровень липопротеидов высокой плотности. Остеоартроз коленных суставов ассоциировался с повышением шансов развития артериальной гипертензии (ОШ= 2,18; 95% ДИ: 1,24 – 3,84), метаболического синдрома (ОШ= 3,44; 95% ДИ: 1,95 – 6,07), и стабильной стенокардии напряжения (ОШ= 2,47; 95% ДИ: 1,08 – 5,69).

Всем пациенткам с остеоартрозом в климактерии необходима оценка индивидуального сосудистого риска.

Ключевые слова: исследование «случай-контроль», климактерий, остеоартроз коленных суставов, сердечно-сосудистые заболевания, оценка риска.

Наряду с другими неинфекционными заболеваниями частота остеоартроза (ОА) – самого частого заболевания опорно-двигательного аппарата – нарастает после наступления менопаузы [1, 2, 5]. Не являясь непосредственной причиной смерти, ОА у женщин ассоциируется с укорочением продолжительности жизни, обусловленным, главным образом, сердечно-сосудистой патологией [6, 10].

Целью исследования явилась оценка частоты сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в климактерическом периоде, имеющих значительное ограничение функции суставов нижних конечностей.

Материал и методы

В исследование «случай-контроль» были включены 117 женщин с клиническими и рентгенологическими проявлениями ОА коленных суставов, наблюдавшиеся амбулаторно. Контрольную группу составили 117 женщин, не имеющих суставного синдрома, подобранных по возрасту и менопаузальному статусу из той же популяционной выборки.

Обследование включало клинический осмотр, измерение артериального давления (АД), массы тела, роста, объема талии (ОТ) с последующим вычислением индекса массы тела (ИМТ). Диагностика остеоартроза проводилась в соответствии с клиническими и рентгенологическими критериями Института ревматологии РАМН и Американской коллегии ревматологов [1, 5]. Интенсивность болевого синдрома пациентки оценивали с помощью визуальной аналоговой

шкалы боли (ВАШ). Выраженность функциональных ограничений оценивали с помощью альгофункционального индекса Лекена [5]. Тяжесть нейро-вегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных расстройств, ассоциированных с дефицитом эстрогенов, оценивали с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ) [4].

Диагностика артериальной гипертензии (АГ) и стабильной стенокардии проводилась согласно Российским рекомендациям Комитета экспертов ВНОК 2004 г. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) диагностировалась на основании «Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН».

Содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) определяли ферментативным способом на анализаторе «Cobas Integra», Roche: ОХС – тест-системой «Roche Chol-2», ЛПВП определяли тест-системой «Roche HDL-C plus 2 gen», ТГ тест – тест-системой «Roche». Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле $КА = ОХС/ЛПВП$. Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) рассчитывали по формуле Фридвальда. Кровь для исследования брали натощак в 8 часов из локтевой вены после 14-ти часового голодания [3].

Наличие метаболического синдрома определяли согласно критериям АТР III [8].

Таблица 1

Антропометрические данные и параметры тяжести климактерического и суставного синдрома (Ме, 25 и 75 процентиля)

Группа	Основная	Контрольная	p
Возраст	53,00 (50,00 – 56,00)	53,00 (50,00 – 56,00)	0,808
Длительность постменопаузы	3,65 (1,00 – 8,50)	2,00 (0,00 – 7,00)	0,216
ИМТ, кг/м ²	29,71 (26,03 – 33,36)	26,50 (24,08 – 28,96)	< 0,001
Объем талии, см	92,00 (81,00 – 103,00)	85,00 (77,00 – 91,00)	< 0,001
Индекс Лекена для коленных суставов, баллы	16,00 (14,00 – 20,00)	0	< 0,001
Боль в суставах, мм ВАШ	60,00 (50,00 – 80,00)	20,00 (0 – 40,00)	< 0,001
Нейровегетативные симптомы, баллы	19,00 (14,00 – 23,00)	13,00 (8,00 – 18,00)	< 0,001
Обменно-эндокринные симптомы, баллы	7,00 (5,00 – 9,00)	3,00 (2,00 – 5,00)	< 0,001
Психо-эмоциональные симптомы, баллы	14,00 (10,00 – 18,00)	9,00 (5,00 – 12,00)	< 0,001
ММИ, баллы	40,00 (29,00 – 48,00)	26,00 (16,00 – 33,50)	< 0,001

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ «Statistica for Windows 5.0» с использованием критерия Манна-Уитни, данные приведены в виде медианы, 25-го и 75-го процентиля. Значимость различий частот в группах оценивали с помощью критерия χ^2 . Отношение шансов рассчитывали с помощью программного продукта «Epicalc» (Eclipse Digital Imaging, 1997).

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

Результаты

В исследование были включены пациентки с достоверным ОА коленных суставов: 98 человек имели вторую и 19 – третью рентгенологическую стадию по Kellgren-Lawrence [5]. Функциональные ограничения у всех членов основной группы превышали 8 баллов шкалы Лекена. Женщины основной и контрольной группы не различались по возрасту (табл.1). Обращает на себя внимание, что женщины, страдавшие остеоартрозом, имели более высокие значения ИМТ и объема талии. Выраженность всех групп климактерических расстройств также была значимо выше у пациенток с остеоартрозом.

Как видно из данных, представленных в табл.2, женщины основной группы имели более выраженные расстройства липидного обмена. Наиболее значимым явилось снижение уровня ЛПВП.

Частота артериальной гипертензии, метаболического синдрома и стабильной стенокардии напряжения была значимо выше в основной группе (табл.3). Наличие остеоартроза значимо повышало риск развития артериальной гипертензии, метаболического синдрома и ИБС. Однако по частоте развития хронической сердечной недостаточности и нарушений мозгового кровообращения группы не различались. Инфарктов миокарда у обследованных женщин зафиксировано не было.

Обсуждение

У женщин, имеющих стойкие боли в коленных суставах, а также умеренные и выраженные функциональные ограничения, выявлена большая частота артериальной гипертензии и ИБС, превышающая популяционную [7, 12]. Кроме того, половина женщин основной группы имела клинические проявления метаболического синдрома, который ассоциируется с высоким риском ИБС [11]. Для таких пациентов типично снижение ЛПВП и повышение уровня триглицеридов. Описанные нарушения обмена липидов с высокой частотой выявляются в старших возрастных группах развитых стран [3, 7, 12]. Коморбидный ОА может обуславливать снижение физической активности пациенток, способствовать прибавке массы тела, снижению ЛПВП, развитию артериальной гипертензии и ИБС. В то же время, даже ОА кистей, не вызывающий столь существенных двигательных огра-

Таблица 2

Показатели липидного обмена (Ме, 25 и 75 процентиля)

Показатель	Женщины с остеоартрозом	Контрольная группа	p
Общий холестерин, ммоль/л	5,75 (4,90 – 6,35)	5,50 (4,80 – 6,30)	0,678
ЛПВП, ммоль/л	1,30 (1,00 – 1,61)	1,49 (1,20 – 1,80)	0,009
ТГ, (ммоль/л)	1,49 (1,08 – 2,00)	1,36 (1,01 – 1,79)	0,061
ЛПНП, ммоль/л	3,39 (2,81 – 4,32)	3,51 (2,65 – 4,15)	0,490
ЛПОНП, (ммоль/л)	0,68 (0,50 – 0,92)	0,62 (0,46 – 0,82)	0,061
Индекс атерогенности	3,64 (2,83 – 5,56)	3,24 (2,30 – 4,15)	0,006
ЛПВП/ЛПНП	0,39 (0,24 – 0,52)	0,41 (0,30 – 0,64)	0,024

Таблица 3

Частота и отношение шансов развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений у больных остеоартрозом коленных суставов

Заболевание	Группы		ОШ (95% ДИ)
	Остеоартроз	Контроль	
АГ	91	70	2,18 (1,24 – 3,84)
Метаболический синдром	58	26	3,44 (1,95 – 6,07)
ИБС	20	9	2,47 (1,08 – 5,69)
ХСН	50	41	1,38 (0,81 – 2,35)
НМК в анамнезе	6	2	3,11 (0,61 – 15,73)

ничений как гонартроз, является независимым маркером повышенного риска смерти от сосудистых катастроф среди женщин старше 30 лет [9]. В свою очередь, практически любая сосудистая патология и нарушение различных видов обмена оказывают отрицательное воздействие на состояние синовиальной оболочки и способствуют прогрессированию остеоартроза [5]. Нарастание массы тела, достаточно часто наблюдаемое в постменопаузе [4], приводит к избыточной статической нагрузке. Таким образом, ОА является маркером неблагоприятного прогноза в отношении сердечно-сосудистой патологии, поэтому оценка сосудистого риска должна стать обязательной у всех пациентов, страдающих ОА [6]. Кроме того, ОА, в силу обусловленных им двигательных ограничений, может являться дополнительным препятствием для лечения и профилактики болезней сердца и сосудов. В то же время, снижение избыточной массы тела является ключевым моментом профилактики и лечения ОА и коррекцией одного из важнейших факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [5, 11].

Большая выраженность обменно-эндокринных и психо-эмоциональных симптомов менопаузального синдрома у пациенток с клинически манифестным остеоартрозом была ожидаема. Именно эти разделы

ММИ включают в себя артралгии, клинические проявления депрессии, тревоги [4], которые можно было бы объяснить наличием хронической боли в суставах. Однако больные ОА имели значимо большую выраженность и типичных вазомоторных проявлений менопаузального синдрома – таких, как приливы жара, ночная потливость, ознобы, нестабильность артериального давления, сердцебиения, головокружения. Выраженность указанных симптомов отражает наличие значительно большей дезадаптации, ассоциированной с дефицитом эстрогенов. Наблюдаемые при угасании репродуктивной функции нарушения вегетативной регуляции и метаболические изменения могут обуславливать развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, а также вносить негативный вклад в патогенез остеоартроза.

Выводы

1. Остеоартроз коленных суставов у женщин в климактерии ассоциируется с более тяжёлым течением климактерических расстройств, более высоким ИМТ и повышением частоты артериальной гипертензии и ИБС.
2. Оценка индивидуального сосудистого риска необходима всем пациентам с остеоартрозом коленных суставов.

Литература

1. Беневоленская Л.И., Бржезовский М.М. Эпидемиология ревматических болезней/ АМН СССР? М.: Медицина, 1988.? 133 ?192.
2. Вараксин А.Н., Андреев А.Н., Изможерова Н.В. и др. Анализ распространённости остеоартроза среди сельского населения Среднего Урала. II Всероссийский съезд ревматологов. Тезисы докладов.– Тула, 1997, 21
3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: российские рекомендации// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004, приложение: 8-18.
4. Сметник В.П., В.И. Кулаков. Руководство по климактерию. М.: Медицинское информационное агентство, 2001. 685.
5. Цветкова Е.С. Остеоартроз. Ревматические болезни: Руководство для врачей/ Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. – М.: Медицина, 1997: 385 – 396.
6. Erb N, PACE AV, Douglas KM. et al. Risk assessment for coronary heart disease in rheumatoid arthritis and osteoarthritis// Scand. J. Rheumatol. 2004;33(5):293-9.
7. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and invited experts)// Eur Heart J 2003; 24: 1601-10.
8. Executive summary of the 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, 19: 2486–2497.
9. Naara MM, Manninen P, Kroger H. et al. Osteoarthritis of finger joints in Finns aged 30 or over: prevalence, determinants, and association with mortality//Ann Rheum Dis. 2003;62(2):151-8.
10. Felson DT. Relation of obesity and of vocational and avocational risk factors to osteoarthritis// J Rheumatol. 2005; 32(6):1133-5.
11. Isomaa B., P. Almgren, T. Tuomi et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome// Diabetes Care. 2001; 24: 683–689.
12. Singh G, Miller JD, Lee FH. et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adults with self-reported osteoarthritis: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey// Am J Manag Care. 2002;8 (15 Suppl): S383 – 91.

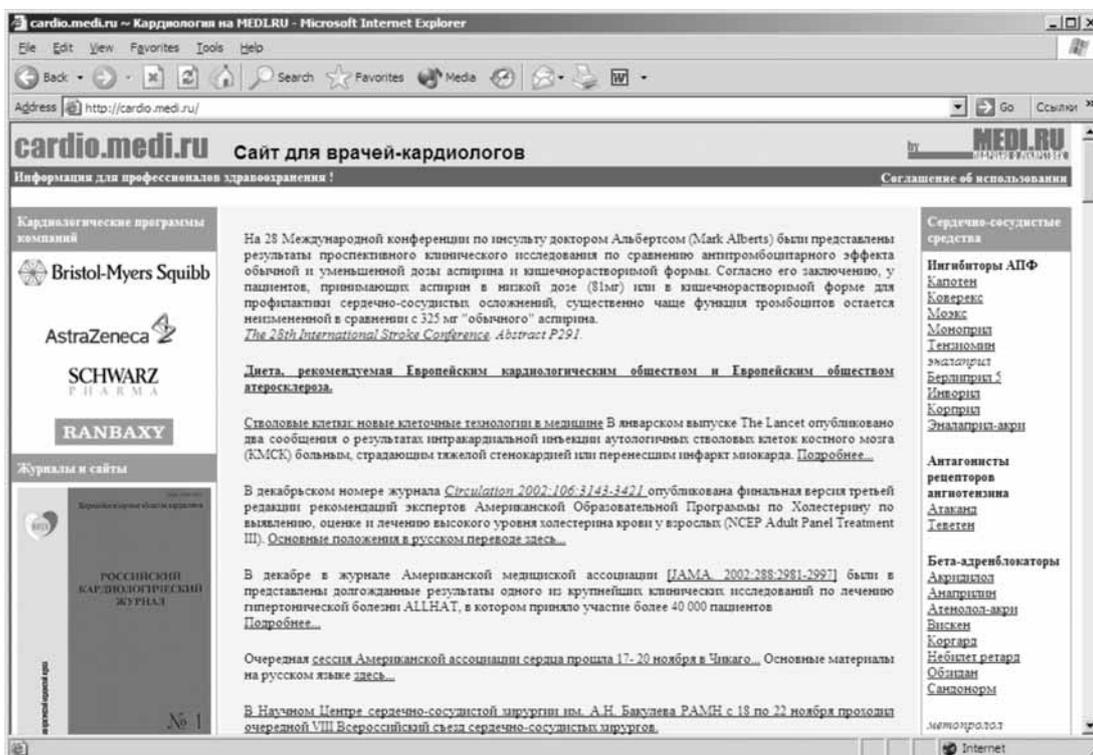
Abstract

The aim of the study was to assess cardiovascular disease (CVD) prevalence in climacteric women with knee osteoarthritis (OA) and joint functional deficiency. The case-control study included 117 women with clinical and X-ray signs of knee OA. The control group included 117 OA-free women. Anthropometry, lipid metabolism parameters, prevalence of arterial hypertension, coronary heart disease (CHD), chronic heart failure, acute stroke and transient ischemic attack were assessed. Women with OA had greater body mass index, waist circumference, climacteric syndrome severity, and decreased levels of high-density lipoproteins. Knee OA was associated with increased prevalence of AH (odds ratio, OR, 2,18; 95% CI 1,24–3,84), metabolic syndrome (OR=3,44; 95% CI 1,95–6,07), and stable effort angina (OR=2,47; 95% CI 1,08–5,69). In all climacteric women with OA, individual cardiovascular risk should be assessed.

Keywords: Case-control study, climacteric period, knee osteoarthritis, cardiovascular disease, risk assessment.

Поступила 26/02-2006

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



КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Дощицин В.Л., Драпкина О.М.

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в нашей стране продолжает увеличиваться. Путь, который проходит конкретный больной, двигаясь к инфаркту миокарда, инсульту или сердечной недостаточности, довольно хорошо изучен. В начале этой драматической «дороги» стоят курение, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе, малоподвижный образ жизни и ожирение. И если лет 100 тому назад тучные люди с брюшком и пышной грудью считались образцами успеха, благосостояния и «сытой жизни», то в конце XX, начале XXI века ситуация коренным образом изменилась: ожирение стало «болезнью цивилизации». Каждый третий житель Земли имеет избыточную массу тела, количество ассоциированных с ожирением заболеваний стремительно увеличивается, люди с индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м², умирают преждевременно [11]. Человечество стало слаще есть, больше спать и меньше двигаться.

Для развития заболеваний большое значение имеет характер распределения жировой ткани. Наиболее опасным является абдоминальный тип ожирения с избыточной локализацией жировой ткани в области живота, отражающее висцеральное накопление жира. В сочетании с атерогенной дислипидемией, артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа (или нарушенной толерантностью к глюкозе), нарушением гемостаза, гиперурикемией абдоминальное ожирение составляет метаболический синдром, представляющий серьезную опасность в развитии различных заболеваний [6,9].

Течение артериальной гипертензии у больных с высоким ИМТ имеет ряд особенностей. Сочетаясь с абдоминальным ожирением, дислипидемией, инсулинорезистентностью, АГ формирует метаболический синдром Х. Еще в 1947 году J.Vague заметил, что андройдное ожирение часто сочетается с болями в области сердца, подагрой, сахарным диабетом. В течение более чем полувека данный патологический процесс называли различными терминами: синдром изобилия (Mehnert A., 1968), синдром Х (Reaven G., 1988), «смертельный квартет» (Kaplan J., 1989), синдром инсулинорезистентности (Haffner S., 1992) и даже «синдром Макдоналдса» Х [18].

Критерии диагностики метаболического синдрома представлены в табл. 1 [8].

Особенности пищевого поведения (преобладание жирной пищи) и гиподинамия приводят к накоплению массы жировых клеток в области живота и бедер и гипертриглицеридемии. Адипоциты выделяют большое количество свободных жирных кислот, лептина, адипонектина и других биологически активных веществ, что обуславливает инсулинорезистентность. В ответ на инсулинорезистентность формируется компенсаторная гиперинсулинемия, которая блокирует рецепторы к инсулину, с одной стороны, усугубляя инсулинорезистентность, а, с другой стороны, подавляя распад жиров и способствуя прогрессированию ожирения. Повышается активность симпатической нервной системы, полидипсия приводит к гиперволемии и уровень артериального давления у пациента возрастает [6].

Главными условиями адекватной антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме служат обеспечение эффективного контроля артериального давления в течение суток, отсутствие биотрансформации в печени и «метаболическая нейтральность» антигипертензивного препарата. Таким требованиям соответствует препарат из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) — лизиноприл (даприл, ПРО.МЕД., Прага, Чешская республика). Лизиноприл — единственный пролонгированный ингибитор АПФ, который для проявления эффекта после всасывания не требует предварительной биоактивации в печени. Он поступает в организм в активной форме и не биотрансформируется в печени (выводится через почки в неизменном виде), поэтому возможно применение данного препарата у пациентов с нарушениями функции печени. Поскольку препарат практически не связывается с белками плазмы, его можно принимать независимо от приема пищи и сочетать с другими препаратами — например, с антиаритмическими средствами. Надежный контроль гемодинамики обеспечивается однократным приемом и сохраняется на протяжении 24 часов, что способствует высокой приверженности лечению. Данные преимущества даприла особенно привлекательны для его назначения больным с патологией печени, сахарным диабетом и гиперлипидемиями [5]. Почему же при лечении артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом так важно учитывать сопутствующую патологию пе-

Таблица 1

Критерии метаболического синдрома

NCEP ATP III	ВОЗ	Американская ассоциация клинических эндокринологов
<p>Абдоминальное ожирение – окружность талии: >102 см у мужчин >88 см у женщин Триглицериды >150 мг/дл Холестерин ЛПВП: < 40 мг/дл у мужчин < 50 мг/дл у женщин АД > 130/85 мм рт.ст. Гликемия натощак > 110 мг/дл</p>	<p>Инсулинорезистентность (наличие 1 из следующих признаков): - сахарный диабет типа 2 - нарушенная гликемия натощак - нарушение толерантности к глюкозе + любые из 2 следующих критериев: антигипертензивная терапия или АД > 140/90 мм рт.ст.; триглицериды > 150 мг/дл Холестерин ЛПВП: < 35 мг/дл у мужчин < 39 мг/дл у женщин ИМТ > 30 (кг/м²) и/или ОТ/ОБ > 0,9 у мужчин и > 0,85 у женщин Экскреция альбумина с мочой > 20 мкг/мин или отношение альбумин/креатинин мочи > 30 мг/г</p>	<p>Избыточная масса тела или ожирение (ИМТ > 25 кг/м²) Триглицериды > 150 мг/дл Холестерин ЛПВП: < 40 мг/дл у мужчин < 50 мг/дл у женщин АД > 130/85 мм рт.ст. Гликемия через 2 часа после нагрузки глюкозой 110-126 мг/дл Другие факторы риска (семейный анамнез диабета 2 типа, артериальной гипертонии или сердечно-сосудистых заболеваний, поликистоз яичников, малоподвижный образ жизни, возраст, определенные этнические группы)</p>

чени? Дело в том, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), протекающая в двух основных формах – стеатоза печени (или жировой дистрофии печени) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) может служить одним из компонентов метаболического синдрома. Первое описание НАСГ принадлежит Ludwig и соавт. (1980 г.), которые изучали характер изменений печени у больных ожирением и сахарным диабетом II типа без указаний на прием алкоголя в гепатотоксичных дозах.

В большинстве случаев НАЖБП ассоциируется с ожирением, сахарным диабетом II типа, гиперлипидемией (преимущественно за счёт гипертриглицеридемии) – основными компонентами метаболического синдрома. Стеатоз печени в 95-100% и в 20-47% НАСГ развивается у лиц с патологическим ожирением (ИМТ >30 кг/м²). Сахарный диабет II типа или нарушение толерантности к глюкозе сочетается с НАЖБП в примерно 75% случаев, при этом у 60% больных верифицируется ЖД, у 15% – НАСГ. Гиперлипидемия выявляется у 20-80% больных НАСГ [1, 2, 14, 16].

Главным героем патогенеза НАЖБП также выступает инсулинорезистентность. Различные медиаторы (свободные жирные кислоты (СЖК), туморнекротизирующий фактор альфа (TNF- α), фактор роста V1 (TGF V1), резистин, адипонектин, лептин, индуцибельная NO-синтаза активно секретируются из жировой ткани и регулируют чувствительность рецепторов к инсулину; m-PHK TNF- α экспрессируется в жировой ткани, и у лиц с ожирением повышена сывороточная концентрация TNF- α . TNF- α активирует ингибитор каппа-киназы бета (IKK β) в адипоцитах и гепатоцитах, что ведет к нарушению связывания инсулина с рецептором. Воздействие TNF- α на инсулино-

вый рецептор 1 типа (IRS-1) проявляется в его фосфорилировании, в результате чего уменьшается его сродство к инсулину, снижается количество специального транспортного белка GLUT4, обеспечивающего вход глюкозы в клетку, что выражается в виде снижения захвата и утилизации глюкозы клетками, нарастания гипергликемии и в финале – формированию сахарного диабета II типа [4, 7, 12, 15].

При метаболическом синдроме и НАЖБП развитие дислипидемии также закреплено на уровне печени и проявляется вследствие избытка СЖК чрезмерным образованием триглицеридов, возрастанием синтеза атерогенных ЛПОНП в гепатоцитах и снижением количества антиатерогенных ЛПВП.

В качестве современной модели патогенеза НАЖБП предложена теория «двух ударов» - первым ударом служит развитие жировой дистрофии, вторым - стеатогепатит. При ожирении, особенно висцеральном, увеличивается поступление в печень СЖК и развивается стеатоз печени, что рассматривается как «первый удар». В условиях инсулинорезистентности увеличивается липолиз в жировой ткани, избыток СЖК поступает в печень. В итоге количество жирных кислот в цитоплазме гепатоцитов резко возрастает, формируется жировая дистрофия гепатоцитов. Одновременно или последовательно развивается окислительный стресс – «второй удар» с формированием воспалительной реакции и развитием стеатогепатита [2, 7].

Подтверждением диагноза НАЖБП служит морфологическое исследование. Показатели биохимических печеночных тестов не имеют корреляции с выраженностью гистологических изменений в печени. Для НАСГ наиболее характерна жировая дистрофия (крупно- и мелкокапельная), воспалительная

Таблица 2

План обследования больных с метаболическим синдромом

	Визит 1	Визит 2 (месяц 1)	Визит 3 (месяц 2)	Визит 4 (месяц 3)
Клиническое обследование (жалобы, анамнез, факторы риска)	+	+	+	+
Объективное исследование	+	+	+	+
Биохимический анализ крови (трансаминазы, холестерин и его фракции, билирубин и т.д.)	+		+	+
ЭКГ	+	+	+	+
ЭхоКГ	+			+
Мониторирование АД	+			+
Титрование дозы даприла	+	+	+	+
Оценка эффективности	+	+	+	+

инфильтрация (нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги), фиброз (преимущественно перивенулярный) и дополнительные признаки: тельца Мэллори, фокальные центрлобулярные некрозы, отложение железа; при электронной микроскопии определяется пролиферация пероксисом [3, 4, 17].

С целью оценки эффективности и безопасности применения даприла (лизиноприла) для лечения АГ у больных с метаболическим синдромом и соответственно с неалкогольной жировой дистрофией печени на базе военного госпиталя ФСБ проводили клиническое исследование.

В исследование было включено 20 пациентов с метаболическим синдромом согласно критериям ВОЗ. Обследование больных проводили по единому плану, который предусматривал тщательный анализ жалоб больного, анамнеза заболевания, оценку факторов риска развития ССЗ, объективное обследование, оценку основных биохимических показателей, ЭКГ, ЭхоКГ, суточное мониторирование АД. План обследования больных представлен в табл. 2.

Начальная доза даприла составляла 10 мг. На каждом визите оценивали эффективность терапии, комплайнс, после чего титровали дозу препарата. Допускалось присоединение к проводимой антигипертензивной терапии даприлом и метаболически нейтрального индапамида (индапа).

Срок активного наблюдения - 3 месяца.

Полностью закончили исследование 9 пациентов с метаболическим синдромом, из них 5 женщин и 4 мужчины. Средний возраст составил 54,2 года. Исходное АД регистрировалось на уровне: систолическое — 165,0 мм рт.ст., диастолическое — 96,4 мм рт.ст. Средняя доза даприла составила $18,00 \pm 1,11$ мг. Шести из 9 больных в качестве дополнительной антигипертензивной терапии назначали индапамид (индап). По данным биохимического анализа крови на фоне терапии отмечалось снижение уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ, гамма-ГТ), уровень глюкозы не изменялся. Следует отметить, что антигипертензивная терапия даприлом

сочеталась с жестким выполнением диетических рекомендаций и соответственно со снижением веса. Переносимость препарата у всех 9 больных расценивалась как высокая. Целевого уровня АД удалось достичь у 100% больных. По данным суточного мониторирования АД, прием даприла обеспечивал адекватный контроль АД в течение суток, предотвращая его утренний подъем.

В результате исследования было показано:

1. Прием даприла в дозе от 5 мг до 20 мг в сутки обеспечивает адекватный гипотензивный эффект в течение суток у больных с метаболическим синдромом и стеатозом печени;
2. Прием даприла не влияет на уровень трансаминаз и билирубина у больных со стеатозом печени;
3. Исследование доказало хорошую переносимость даприла у больных с заболеваниями печени;
4. Приверженность к лечению даприлом (комплаинс) составил 100%.

При выборе терапии больному с метаболическим синдромом следует помнить, что в целом подход к лечению этого заболевания должен быть комплексным.

Первым шагом является коррекция массы тела, что можно осуществить посредством модификации образа жизни, используя комбинацию низкокалорийной диеты и адекватной физической активности. При неэффективности возможно применение лекарственных средств для снижения массы тела.

При недостаточной эффективности перечисленных мер вторым шагом служит патогенетическое лечение. Лекарственные препараты, повышающие чувствительность к инсулину, приводят к улучшению течения НАЖБП. К таким препаратам относятся метформин (воздействует на инсулиновый рецептор, повышая активность АМФ-зависимой протеинкиназы) и тиазолидиндионы (глитазоны, инсулиновые сенситайзеры), селективно повышающие чувствительность тканей к инсулину (стимулируют PPAR?) [1, 17].

Нормализация уровня глюкозы при помощи пероральных сахароснижающих средств, лечение дислип-

пидемии (гиполипидемические препараты) и контроль артериального давления (антигипертензивная терапия) критически важны для минимизации риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые в России занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности [6, 7, 19].

Кто же должен лечить больного с метаболическим синдромом? Эндокринолог, решая проблемы сахарного диабета? Кардиолог, пытаясь снизить АД и уменьшить проявления сердечной декомпенсации? Гастроэнтеролог, воздействуя на «жирную» печень,

или невролог, улучшая церебральный кровоток? Ответ напрашивается сам собою. Такие больные должны наблюдаться и лечиться у врача-интерниста, который с помощью комплексного подхода в сотрудничестве с пациентом и его родственниками должен добиться снижения веса, компенсировать проявления сахарного диабета, снизить артериальное давление, выбрав наименее гепатотоксичные антигипертензивные препараты. Лечение таких больных – сложная, кропотливая и длительная работа, которая требует терпения как от врача, так и от пациента.

Литература

1. Богомолов П.О., Павлова Т.В., Цодиков Г.В., Никитин И.Г. Применение метформина при неалкогольном стеатогепатите//Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 6. 2004 с.11.
2. Буеверов А.О. Жирная печень: причины и последствия//Ж. Практикующий врач. 2002, №1, с. 3638.
3. Буеверов А.О., Маевская М.В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита//Клинич. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2003. № 3. с. 2-7.
4. Диффузные заболевания печени: диагностика и лечение. Методическое пособие / Под ред В.Т. Ивашкина – М.:ООО Издат.Дом «М-Вести», 2004.-72с.
5. Драпкина О.М., Маевская М.В., Корнеева О.Н., Тутнов Д.А., Ивашкин В.Т. Клиническое исследование эффективности и безопасности Даприла (Лизиноприла) у больных с артериальной гипертензией и сопутствующей патологией печени// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2004г.- т. XII, №4.стр.30-33.
6. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., В.Т.Ивашкин. Ожирение в практике врача-кардиолога// Врач.- 2005 №1, стр. 45-48.
7. Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Буеверов А.О., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома// Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. -2005, №4, стр. 21-25.
8. Карнейро де Мура М. Неалкогольный стеатогепатит// Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии 2001, №3, с.12-15
9. Мельниченко Г.А. Ожирение в практике эндокринолога// РМЖ.- 2001, т. 9, № 2: 82–87.
10. Метаболический синдром. Отчет национального института сердца, легких и крови/Американская ассоциация сердца,2004//Клиническая фармакология и терапия - 2004; № 4:66-68.
11. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром// Media medica, 2004.
12. Angulo P. Non-alcoholic fatty liver disease// N. Engl. J. Med. 2002;346:1221-31.
13. Beteridge D.J. The interplay of cardiovascular risk factors in the metabolic syndrom and type 2 diabetes// Eur. Heart J. Suppl. (2004) 6 (Supplement G), G3-G7.
14. Clark JM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States// Am J Gastroenterol. 2003;98(5):955-6.
15. Eriksson S., Eriksson K.F., Bondesson L. Nonalcoholic steatohepatitis in obesity: a reversible condition// Acta Med Scand 1986;220:83–8.
16. Jeffrey D. Browning, Lidia S. Szczepaniak, Robert Dobbins et al. Prevalence of Hepatic Steatosis in an Urban Population in the United States: Impact of Ethnicity// Hepatology; December 2004; 40:6; pp. 1387-1395.
17. Neuschwander-Tetri BA, et al. Improved insulin sensitivity, aminotransferases and hepatic steatosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis treated with the PPAR-? ligand rosiglitazone// Gastroenterology. 2002;122:DDW abstracts.
18. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease// Diabetes 1988; 37: 1595-607.
19. WHO. Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO consultation on obesity. Geneva; 1997

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КАРДИЛОПИНА ПРИ НАРУШЕНИЯХ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ СКОЛИОЗОМ

Еналдиева Р.В. ¹, Автандилов А.Г. ¹, Ветрилэ С.Т. ², Кулешов А.А. ², Махакова Г.Ч. ¹, Крутовцев И.А. ¹, Велитченко И.В. ³

Российская медицинская академия последиplomного образования¹, Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова², Городская клиническая больница № 813, Москва

Резюме

Работа посвящена изучению эффективности антагонистов кальция пролонгированного действия — Кардилопина у больных тяжелым грудным сколиозом, осложнившимся легочной гипертензией и диастолической дисфункцией миокарда правого желудочка.

В исследование были включены 43 человека 18-39 лет, с детства страдающие сколиозом IV степени. У 24 из них при ДЭхоКГ были выявлены признаки легочной гипертензии, гипертрофии и дилатации ПЖ, а также нарушение диастолической функции ПЖ I типа. Этой группе больных был проведен курс лечения Кардилопином (амлодипин, фирма «Эгис», Венгрия) по 5 мг/сут в течение 12 нед. Ежемесячный контроль давления в легочной артерии показал, что тенденция к снижению СрДЛА наблюдалась уже в конце первого месяца лечения и к концу исследования СрДЛА статистически достоверно уменьшилось. К концу 12-й недели приема препарата отмечено статистически достоверное уменьшение размера и толщины передней стенки ПЖ, а также улучшение диастолической функции ПЖ.

Таким образом, кардилопином возможна фармакологическая коррекция легочной гипертензии и морфо-функциональных нарушений ПЖ у больных тяжелым грудным сколиозом.

Ключевые слова: Кардилопин, сколиоз, легочная гипертензия, гипертрофия правого желудочка, диастолическая дисфункция.

Грубая кифосколиотическая деформация грудной клетки с ротацией сердца, сужением межреберных промежутков и уменьшением области ультразвукового окна затрудняют эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование больных сколиозом. Тем не менее, этот неинвазивный высокоинформативный метод исследования кардиогемодинамики приобретает все большее значение как в раннем выявлении нарушений легочного кровотока и диастолической функции правых отделов сердца у больных грудным сколиозом, так и для контроля эффективности различных методов лечения [1].

При тяжелой степени сколиоза установлено развитие легочной гипертензии и кифосколиотического (легочного) сердца [2-4], которые увеличивают инвалидизацию и летальность больных сколиозом в молодом наиболее трудоспособном возрасте [5, 6]. Показано, что при снижении сердечного выброса менее 2 л/мин ожидаемая продолжительность жизни больных с легочным сердцем без лечения — около 1 года [7]. В связи с этим актуальна разработка медикаментозной терапии сколиотического легочного сердца при тяжелых деформациях грудного отдела позвоночника. Однако возможности фармакологической коррекции легочной гипертензии и морфофункциональных нарушений сердечной деятельности при сколиозах практически не изучены, хотя в единичных исследованиях представлены данные об эффективности использования антагонистов кальция в терапии легочного сердца при сколиозе [8, 9].

Антагонисты кальция (АК) — это препараты, широко используемые для лечения больных артериальной гипертензией (АГ), причем в настоящее время для длительной терапии используют АК пролонгированного действия (амлодипин, фелодипин и др.). Наиболее часто применяют амлодипин, который показал высокую эффективность и хорошую переносимость в многочисленных клинических исследованиях. В настоящей работе был использован Кардилопин, выпускаемый фармацевтической фирмой «Эгис» (Венгрия). По данным фармакологических исследований этот препарат проявил полную биоэквивалентность с оригинальным амлодипином, не уступая по переносимости и антигипертензивному эффекту Норваску (США) [10]. Однако в доступной литературе не представлены работы, исследующие влияние Кардилопина на легочный кровоток и морфофункциональные нарушения правых отделов сердца у больных с тяжелым грудным сколиозом, в том числе и при длительном назначении препарата. Между тем подобные работы представляют интерес для практического здравоохранения, так как доказано, что при легочном сердце пятилетняя выживаемость среди пациентов, постоянно принимающих АК, составляет 94%, а среди пациентов, не использующих эти препараты в схеме лечения — всего 55% (цит. по 7).

Цель работы — изучение изменений легочного кровотока и диастолической функции правых отделов сердца у больных с тяжелой степенью грудного

сколиоза в динамике длительного применения антагониста кальция – кардилопина.

Материал и методы

Обследованы 43 пациента в возрасте 18-39 лет с тяжелой степенью грудного сколиоза (средний угол основной дуги искривления – $93,7 \pm 10,30$); соотношение мужчины/женщины соответствовало 1:7. Контрольная группа состояла из 35 практически здоровых лиц, сопоставимых с больными по полу, возрасту и антропометрическим данным, у которых при обследовании были исключены сколиотическая болезнь и заболевания легких и сердца.

Допплерэхокардиологическое исследование (ДЭхоКГ) сердца выполняли на аппарате «Vivid 3» (США) по стандартной методике. Определяли размер правого желудочка (ПЖ, см) и толщину передней стенки правого желудочка в диастолу (ТПС ПЖ, см) в М-режиме; максимальную скорость раннего наполнения (V_e , м/с) и позднего наполнения правого желудочка (V_a , м/с) и их отношение (Е/А) с помощью импульсно-волнового доплера. Определяли временные параметры: время замедления кровотока в фазу раннего наполнения правого желудочка ПЖ (DTE), время ускорения потока из ПЖ в легочную артерию (AccT, мс), продолжительность изгнания крови из правого (RVET, мс) и вычисляли отношение AccT/ RVET. Количественное определение среднего гемодинамического давления в легочной артерии (СрДЛА, мм рт. ст.) выполняли по A.Kitabatake et al. (1983) с использованием общепринятой специальной таблицы соответствия определенного значения СрДЛА определенному отношению между временем ускорения потока и периодом изгнания (AccT/RVET). В норме это отношение составляет 0,40-0,45, что соответствует значениям СрДЛА 12-18 мм рт. ст. Уменьшение этого показателя указывает на увеличение давления в ЛА [11, 12].

Кардилопин назначали больным, у которых при исследовании были выявлены признаки легочной гипертензии и морфо-функциональные нарушения ПЖ. Курс лечения продолжался в течение 12 нед, суточную дозу препарата назначали после титрования (в течение 2-4 дней по 2,5 мг однократно под контролем системного артериального давления и пульса). При нормальной переносимости и стабильных цифрах АД больной принимал Кардилопин по 5 мг/сутки однократно. В течение всего периода исследования пациенты вели дневник оценки самочувствия, самоконтроля АД и пульса.

До лечения, в ходе лечения и в конце 12-недельного курса лечения Кардилопином больным проводили клинический осмотр и ДЭхоКГ. Эффективность лечения оценивали по степени снижения легочной гипертензии и регрессу патологических морфо-функциональных изменений правого желудочка.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы Exell for Windows. Данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверность различий оценивали с использованием t-критерия Стьюдента. Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

В результате исследования, проведенного до начала лечения, у 55,8% пациентов было установлено увеличение ПЖ до $1,53 \pm 0,04$ см/м² ($p < 0,01$) при IY степени сколиоза в сравнении с группой здоровых лиц, у которых размер ПЖ в диастолу, нормализованный к площади поверхности тела, составил $1,27 \pm 0,07$ см/м². Толщина передней стенки правого желудочка, нормализованная к площади поверхности тела, также существенно увеличилась у больных, составляя при IY степени $0,34 \pm 0,01$ см/м², в группе сравнения – $0,21 \pm 0,04$ см/м² ($p < 0,01$).

Время ускорения кровотока из правого желудочка (AccT, мс) у больных с тяжелым искривлением позвоночника оказалось ниже, чем в контрольной группе: в контроле – $141,1 \pm 2,4$ мс, при IY степени – $106,2 \pm 3,3$ мс ($p < 0,001$). Общая продолжительность изгнания крови из правого желудочка (RVET) у больных с тяжелой деформацией позвоночника достоверно увеличилась до $309,4 \pm 4,6$ мс; в группе сравнения RVET соответствовала $291,3 \pm 3,1$ мс ($p < 0,01$). Вследствие этого отношение AccT/RVET оказалось значительно сниженным при сколиозе: в контрольной группе – $0,48 \pm 0,01$, при IY степени искривления позвоночника – $0,35 \pm 0,02$ ($p < 0,001$). При определении СрДЛА у больных с тяжелым грудным сколиозом установлено достоверное повышение до $24,6 \pm 0,9$ мм рт.ст. против $12,7 \pm 0,5$ мм рт.ст. в группе сравнения ($p < 0,001$).

У обследованных больных было выявлено значительное уменьшение максимальной скорости раннего трикуспидального потока V_e до $0,54 \pm 0,01$ м/с (в группе сравнения – $0,63 \pm 0,01$ м/с), $p < 0,05$. При этом повышалась скорость позднего наполнения правого желудочка в систолу правого предсердия V_a до $0,43 \pm 0,02$ м/с (в контроле – $0,38 \pm 0,02$ м/с), $p < 0,05$, что привело к достоверному снижению отношения Е/А до $1,26 \pm 0,05$ (в группе сравнения последний составил $1,66 \pm 0,03$), $p < 0,001$. Также в этой группе больных было выявлено достоверное увеличение времени замедления скорости потока быстрого наполнения DTE до $223,05 \pm 12,04$ мс (в контроле – $180,01 \pm 2,31$ мс), $p < 0,001$. Эти изменения могли быть связаны с замедлением снижения давления в правом желудочке в результате нарушения его активного расслабления в диастолу.

Таким образом, до лечения при ДЭхоКГ у 24 больных (55,8%) с IY степенью сколиоза было выявлено повышение среднего гемодинамического дав-

Таблица

Динамика ЭхоКГ-показателей у больных сколиозом на фоне лечения Кардилопином

Показатели	Кардилопин		
	до лечения (n=24)	через 12 недель приема Кардилопина (n=17)	Δ%
ПЖд, см/м ²	1,53±0,04	1,32±0,02**	-13,5
ТПСПЖ, см/м ²	0,34±0,01	0,28±0,01**	-17,6
Асст, мс	106,2±3,3	120,3±5,1*	+13,1
RVET, мс	309,4±4,6	300,0±3,2	-3,1
Асст/ RVET	0,35±0,02	0,40±0,01*	+14,2
СрдЛА, мм рт.ст.	24,6±0,9	19,1±1,0**	-22,3
Ve, м/с	0,54±0,01	0,59±0,04	+9,1
Va, м/с	0,43±0,02	0,40±0,03	-7,1
E/A	1,26±0,05	1,47±0,03**	+16,7
DTE, мс	223,05±12,04	191,09±17,01	-14,3

Примечание: Δ% - изменение показателя через 12 недель; * - p<0,05, ** - p<0,001 относительно исходного уровня.

ления в легочной артерии, дилатация и гипертрофия миокарда ПЖ, признаки диастолической дисфункции ПЖ 1 типа, то есть грубая сколиотическая деформация позвоночника и грудной клетки создает условия для нарушения легочного кровотока, развития легочной гипертензии и формирования «кифосколиотического» (легочного) сердца. Эти 24 пациента было отобраны для проведения курса лечения Кардилопином.

Анализ показателей легочного кровотока и морфо-функционального состояния ПЖ в динамике лечения показал, что в конце первого месяца у них сохранялись гипертрофия передней стенки и дилатация ПЖ, однако наметилась тенденция к уменьшению легочной гипертензии и улучшению показателей трансстрикуспидального потока наполнения ПЖ. СрДЛА снизилось до 21,1 ± 0,8 мм рт. ст. (на 16,7% в сравнении с исходной величиной); Ve выросла на 5,5% и составила 0,57 ± 0,04 м/с; Va снизилась до 0,41 ± 0,03 м/с. Соответственно статистически достоверно увеличилось соотношение E/A до 1,39 ± 0,01 (p<0,05 в сравнении с исходной величиной).

Следует отметить, что прием препарата большая часть больных переносила хорошо, однако наблюдались и побочные эффекты в виде диспноэ (у 1 больного), сердцебиения и колебаний АД в первые часы после приема препарата (у 2 больных), системной гипотензии (у 1 больного). Кроме того, выбыли из исследования по разным причинам (нарушение режима лечения, невозможность самоконтроля АД, переезд в другой город) еще трое больных. Таким образом, завершили исследование 17 человек.

При оценке легочного кровотока, морфометрических и функциональных показателей ПЖ в конце 12-недельного курса лечения Кардилопином выявлено дальнейшее увеличение времени ускорения потока из легочной артерии с соответствующим ростом отношения Асст/RVET до 0,40 (табл.), что свидетельствовало статистически достоверном улучшении ле-

гочного кровотока вследствие уменьшения легочной гипертензии. СрДЛА снизилось в конце лечения на 22,3% в сравнении с исходными данными (p<0,001).

У пациентов, завершивших курс лечения Кардилопином, наблюдалось статистически достоверное увеличение максимальной скорости раннего трикуспидального потока Ve на 9,1% (p>0,05) и снижение скорости позднего наполнения ПЖ в систолу правого предсердия Va на 7,1% (p>0,05), что привело к статистически достоверному повышению отношения E/A до 1,47 ± 0,03 (в исходной группе указанный индекс составил 1,26±0,05). Также у больных было выявлено уменьшение DTE до 191,09 ± 17,01 мс. Полученные данные свидетельствовали об улучшении диастолической функции ПЖ, возможно, в связи с улучшением активного расслабления миокарда в диастолу в результате улучшения структуры ПЖ. Это подтвердилось при анализе динамики морфометрических изменений ПЖ. В конце 12-недельного курса лечения Кардилопином было установлено уменьшение ПЖ до 1,32 ± 0,02 см/м² (p<0,001 в сравнении с исходными данными), а ТПСПЖ – до 0,28 ± 0,01 см/м² (p<0,001 в сравнении с исходными данными).

Обсуждение

Проведенное исследование позволяет сделать вывод о наличии у больных с тяжелой степенью сколиоза легочной гипертензии и формировании у них «кифосколиотического сердца» с диастолической дисфункцией миокарда правого желудочка. Это значит, что для своевременной диагностики и профилактики ранней декомпенсации легочного сердца у больных сколиозом необходимо осуществлять постоянный контроль за состоянием сердечно-сосудистой системы, в том числе с использованием эхокардиографии и доплерографии, и своевременное включение в комплекс реабилитационных мероприятий фармакологических методов лечения. Поддержание нормальной сердечной деятельности больных сколиозом воз-

можно более длительное время — это основная задача врачей, направленная на обеспечение нормальной жизнедеятельности, физической работоспособности и социальной адаптации больных.

Результат исследования показал, что использование антагонистов кальция, особенно длительно действующего Кардилопина, можно считать оправданным у больных с тяжелым грудным сколиозом, у которых выявлена легочная гипертензия и диастолическая дисфункция миокарда. Кардилопин способствовал эффективному снижению давления в легочной артерии, соответственно улучшались морфометрические параметры и функциональное состояние. В

конце 12-недельного курса лечения больные отмечали повышение физической активности, что отражалось на качестве их жизни.

К достоинствам препарата следует отнести хорошую переносимость, удобство применения (однократно в течение суток), отсутствие тяжелых осложнений и побочных эффектов при лечении больных подросткового и молодого возраста. Полученное в исследовании подтверждение его эффективности при грудном сколиозе с сопутствующей легочной гипертензией и «кифосколиотическим» сердцем позволяет рекомендовать его для лечения этой группы пациентов.

Литература

1. Неманова Д.И. Состояние кардиореспираторной системы у подростков с различной степенью сколиоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000. — 21 с.
2. Казьмин А.И., Кон И.И., Бельский В.Е. Сколиоз. — М.: Медицина, 1981. — 272 с.
3. Фищенко В.Я. Патогенез «cor pulmonale» при сколиозе /Мат. международного симпозиума “Адаптация различных систем организма при сколиотической деформации позвоночника. Методы лечения”. — М., 2003. — С. 101-102.
4. Swank S.M., Winter R.B., Moe J.H. Scoliosis and cor pulmonary //Spine. — 1982. — V. 7, N 4. — P. 343-354.
5. Bjure J. Why is the fourth decade dangerous for non-treated patients with scoliosis //J. Bone Jt Surg. - 1974. — Vol. 56B, N 2. — P. 443.
6. Nilsson U., Lundgren K.D. Longterm prognosis in idiopathic scoliosis //Acta Orthop. Scand. — 1968. — V. 39. — P. 456-465. №21
7. Бачинская Е.Н. Ведение больных с легочной гипертензией //Компьютерная версия: www.rusmedserv.com/cardio/gip.htm-45k
8. Schroder A, Schumacher T, Tromm A. Kyphoscoliosis as a cause of pulmonary hypertension //Med Klin (Munich). — 2003. — Vol. 98, N 2. — P. 100-103.
9. Sturani C, Cornia BM, Corbascio M et al. Effects of nifedipine and oxygen on pulmonary haemodynamics in severe scoliosis //Eur J Respir Dis. — 1987. — Vol. 71, № 3. — P. 195-201.
10. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и др. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертензией. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования //Росс. кардиол журнал. — 2004. - № 4. — С. 53-57.
11. Воробьев А.С., Бугаев Т.Д. Клиническая эхокардиография у детей и подростков: Руководство для врачей. - СПб., 1999. — 423 с.
12. Щетинин В.В., Берестень Н.Ф. Кардиосовместимая доплерография. — М.: Медицина, 2002. — 240 с.

Abstract

The article is devoted to prolonged calcium antagonist, Cardilopin, effectiveness in patients with severe thoracic scoliosis, complicated by pulmonary hypertension and right ventricular diastolic dysfunction (RVDD).

The study involved 43 patients aged 18-39, with Stage IV scoliosis diagnosed in childhood. According to Doppler echocardiography data, 24 participants had pulmonary hypertension, RV hypertrophy and dilatation, Type 1 RVDD. These patients received Cardilopin (amlodipine, Egis, Hungary), 5 mg/d, for 12 weeks. Monthly control of pulmonary artery blood pressure (PA BP) demonstrated that the tendency towards mean PABP decrease manifested as early as by the end of the first month, lasting till the end of the study. Moreover, RV size and anterior wall thickness tended to decrease, and RV diastolic function — to improve.

Therefore, Cardilopin could be used for pharmaceutical correction of pulmonary hypertension and morpho-functional RV abnormalities in patients with severe thoracic scoliosis.

Keywords: Cardilopin, scoliosis, pulmonary hypertension, right ventricular hypertrophy, diastolic dysfunction.

Поступила 29/12-2005

КОРРЕКЦИЯ ВНУТРИСОСУДИСТОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ С ПОМОЩЬЮ ФОЗИНОПРИЛА

Медведев И.Н., Толмачев В.В.

Курский институт социального образования—филиал Российского государственного социального университета; Курский Центр гемостазиопатий областной станции переливания крови

Резюме

*Целью работы было проведение оценки терапевтического влияния фозиноприла на состояние внутрисосудистой активности тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом. 33 больным назначали на 4 месяца фозиноприл по 10 мг в сутки. Оценивались динамика антропометрических показателей, липидного спектра крови, перекисного окисления липидов в плазме и тромбоцитах, антиоксидантная защищенность жидкой части крови и кровяных пластинок, а также внутрисосудистая активность тромбоцитов. Результаты обработаны с использованием *t*-критерия Стьюдента.*

Фозиноприл у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом оказывает позитивное влияние на синдром перекиссации и оптимизирует внутрисосудистую активность тромбоцитов. Продолжительное применение фозиноприла способно закрепить достигнутый эффект. С целью снижения массы тела у больных АГ с МС необходимо сочетать применение фозиноприла с немедикаментозными средствами.

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

Материал и методы

Широкое распространение метаболического синдрома (МС) среди трудоспособного населения России делает его изучение весьма актуальным. Это грозное состояние включает артериальную гипертонию (АГ), сочетающуюся с инсулинорезистентностью (ИР), андронным ожирением (АО), гиперлипидемией, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией и нарушением толерантности к глюкозе — НТГ [10]. Признано, что при МС возникают сосудистые нарушения, развивающиеся на фоне дислипидемии и АГ, способствующие внутрисосудистой активации тромбоцитов (ВАТ) с развитием тромбофиллических состояний [1]. Однако механизмы нарушения тромбоцитарного звена гемостаза у больных АГ с МС изучены недостаточно. Не выяснены возможности наиболее перспективной по органопротекции группы гипотензивных средств — ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), современным представителем которой является фозиноприл в плане коррекции тромбоцитарных дисфункций. Представляется актуальным определение возможностей фозиноприла в оптимизации первичного гемостаза у больных АГ с МС. Авторами было высказано предположение, что этот препарат будет способствовать нормализации внутрисосудистой активности тромбоцитов у больных АГ с МС и станет одним из компонентов системы профилактики тромбозов у данного контингента пациентов. В этой связи была сформулирована цель работы: оценить эффективность терапевтического влияния фозиноприла на состояние внутрисосудистой активности тромбоцитов у больных АГ с МС.

Обследовано 33 больных АГ 1-3 степени, риск 2-4, в том числе 9 мужчин и 24 женщины среднего возраста (критерии ВОЗ/МОАГ (1999)). У больных имелся кластер метаболического синдрома, включающий в себя АГ, НТГ, гиперлипидемию II б типа, АО (индекс массы тела более 30 кг/м², отношение объема талии к объему бедер >0,85 у женщин и >1,0 у мужчин). В группу контроля вошли 27 здоровых лиц аналогичного возраста. Комплекс обследований состоял из определения антропометрических показателей: массы тела, индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ). Взятие крови осуществлялось в утренние часы, натощак. Определяли содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) энзиматическим колориметрическим методом набором фирмы «Витал Диагностикум», общие липиды (ОЛ) набором фирмы «Лаксма» АО — БРНО, Чешская республика, ХС ЛПНП рассчитывали по W.Friedwald et. al. [13], ХС ЛПОНП — по известной формуле (содержание ТГ/2,2). Уровень общих фосфолипидов (ОФЛ) определяли по содержанию фосфора [7]. Результаты оценивали по критериям атерогенности сыворотки, рекомендованными Национальной программой США по холестерину для взрослых лиц, Европейскими обществами по изучению атеросклероза, кардиологов и гипертонии [12,14,15]. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы определяли по содержанию ацилгидроперекисей (АГП) [3], тиобарбитуровую кислоту (ТБК) активных продуктов — набором фирмы ООО «Агат-Мед» и антиокислительной актив-

ности (АОА) жидкой части крови [2]. В отмытых и ресуспендированных тромбоцитах определяли содержание АГП [3], базального и стимулированного уровня малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислоты [16] в модификации [8]. Для косвенной оценки обмена арахидоновой кислоты (АА) в тромбоцитах, а также активности в них циклооксигеназы и тромбоксансинтетазы использованы три пробы переноса по методу Ермолаевой Т.А. и соавт. [5] с регистрацией агрегации тромбоцитов на ФЕКе [6]. Подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови производился в камере Горяева [4]. Морфологически внутрисосудистая активность тромбоцитов определялась визуально с использованием фазово-контрастного микроскопа [10] по Шитиковой А.С. и соавт. (1997). Для определения состояния эндотелиальной выстилки сосудов определялся уровень эндотелиоцитемии [4]. Для коррекции артериального давления и попытки коррекции ВАТ всем больным АГ с МС на 16 недель назначался фосфатный ингибитор АПФ — фозиноприл в дозе 10 мг 1 раз в сутки. Все пациенты прошли полное обследование с помощью изложенных методов в начале лечения, через 4 и 16 недель применения фозиноприла и через 4 недели после отмены препарата с возвращением к прежним схемам лечения. Статистическая обработка результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента [12].

Результаты исследования

При назначении фозиноприла побочных эффектов выявлено не было ни в одном случае. Лечение больных АГ с МС на протяжении 16 недель не сопровождалось достоверной динамикой антропометрических показателей, что свидетельствует о сохранении у них объема висцеральной жировой ткани и отсутствии влияния препарата на жировые депо.

У пациентов была выявлена гиперлипидемия II типа и активация свободнорадикального окисления липидов плазмы. Фозиноприл не оказывал воздействия на липидный спектр крови (ОЛ — $8,59 \pm 0,02$ г/л, общий холестерин и триглицериды — $6,07 \pm 0,002$ ммоль/л и $3,32 \pm 0,03$ ммоль/л, соответственно), не изменяя концентрации ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП и не влияя на содержание ОФЛ ($1,45 \pm 0,02$ ммоль/л). Индифферентность фозиноприла к липидному обмену подтверждена также отсутствием достоверной динамики градиента ХС/ОФЛ и коэффициента атерогенности плазмы.

К исходу 16-недельного курса терапии отмечено увеличение АОА плазмы ($29,26 \pm 0,03\%$) и снижение перекисидации липидов крови. Так, уровень первичных продуктов ПОЛ — АГП снизился до $1,60 \pm 0,01$ Д₂₃₃/1мл ($p < 0,01$). Содержание вторичных продуктов свободнорадикального окисления липидов — ТБК-

активных соединений — также подверглось достоверной динамике ($4,21 \pm 0,02$ мкмоль/л). Фозиноприл эффективно тормозил активированное внутритромбоцитарное ПОЛ. Содержание АГП в тромбоцитах на фоне применения препарата составило $2,70 \pm 0,01$ Д₂₃₃/10⁹ тр (в исходе $3,32 \pm 0,06$ Д₂₃₃/10⁹ тр), базальный и стимулированный МДА также снизились, составив $0,92 \pm 0,002$ нмоль/10⁹ тр и $7,52 \pm 0,03$ нмоль/10⁹ тр., соответственно. На фоне 16-недельного лечения фозиноприлом произошло достоверное уменьшение секреции МДА тромбоцитами — $6,60 \pm 0,02$ нмоль/10⁹ тр (в исходе — $7,65 \pm 0,02$ нмоль/10⁹ тр).

В конце 16-недельного лечения регистрировалась положительная динамика исследованных аспектов тромбоцитарного гемостаза, при этом количество тромбоцитов не изменилось. Укороченная длительность кровотечения у пациентов в исходном состоянии — $80,6 \pm 0,07$ с, в контроле — $139,0 \pm 1,12$ с, претерпела положительную динамику и составила на фоне 16-недельного приема фозиноприла — $110,6 \pm 0,07$ с ($p < 0,01$).

Установлено достоверное снижение интенсивности арахидонового обмена в тромбоцитах по данным трех проб переноса. Ослабление тромбоксанообразования в простой пробе ($40,0 \pm 0,07\%$) наступало в результате снижения активности ключевых ферментов АА в тромбоцитах (циклооксигеназы — до $70,1 \pm 0,02\%$ и тромбоксансинтетазы — до $61,6 \pm 0,04\%$). Вероятно, стабильность гемодинамики и снижение эндотелиоцитемии с $23,2 \pm 0,07$ клеток/мкл до $10,2 \pm 0,08$ клеток/мкл, указывающее на оптимизацию состояния эндотелиальной выстилки сосудов у больных АГ с МС на фоне приема фозиноприла, во многом обусловили снижение активности тромбоцитов, уменьшая риск тромботических осложнений.

У больных прием фозиноприла способствовал выраженной оптимизации ВАТ (табл.). В частности, у пациентов на фоне лечения отмечалось достоверное увеличение в кровотоке дискоидных форм кровяных пластинок, снижение активных форм тромбоцитов ($24,8 \pm 0,16\%$) за счет уменьшения всех их разновидностей (диско-эхиноцитов, сфероцитов, сферо-эхиноцитов и биполярных форм). Уменьшилось количество свободно циркулирующих в крови малых тромбоцитарных агрегатов до $8,0 \pm 0,10\%$, средних и больших агрегатов — до $1,45 \pm 0,02\%$; число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты в конце лечения, составило $8,5 \pm 0,02\%$. Эти данные свидетельствуют о позитивном влиянии фозиноприла на микроциркуляцию у больных АГ с МС. Через 4 недели после отмены препарата антропометрические параметры не изменились, а биохимические и гематологические показатели восстановились на уровне, близком к исходному.

Таблица

Внутрисосудистая активность тромбоцитов у больных АГ с МС на фоне лечения фозиноприлом

Параметры	Фозиноприл, n = 33, M±m				Контроль, (n = 27), M±m
	Исходные значения	4 нед.	16 нед.	4 нед. после отмены	
Дискоциты, %	51,2±0,16	56,21±0,07, p1<0,05	75,67±0,31, p1<0,01	53,16±0,22, p1<0,01	83,96±0,10, p<0,01
Диско-эхиноциты, %	28,10±0,19	27,38±0,39, p1<0,05	11,56±0,13, p1<0,01	27,47±0,11, p1<0,01	10,95±0,10, p<0,01
Сфероциты, %	14,96±0,12	12,11±0,16, p1<0,01	9,26±0,09, p1<0,01	13,91±0,26, p1<0,01	2,7±0,03, p<0,01
Сферо-эхиноциты, %	4,24±0,03	3,00±0,01, p1<0,01	2,61±0,02, p1<0,01	3,96±0,07, p1<0,01	1,84±0,04, p<0,01
Биполярные формы, %	1,50±0,06	1,3±0,06, p1<0,01	0,9±0,02, p1<0,01	1,50±0,03, p1<0,01	0,55±0,02, p<0,01
Сумма активных форм, %	48,80±0,14	43,79±0,12, p1<0,05	24,33±0,16, p1<0,01	46,84±0,25, p1<0,01	16,04±0,14, p<0,01
Число тромбоцитов в агрегатах, %	13,26±0,12	11,56±0,07, p1<0,05	8,50±0,02, p1<0,01	13,12±0,08, p1<0,01	6,52±0,06, p<0,01
Число малых агрегатов по 2-3 тромб.	16,1±0,18	13,06±0,17, p1<0,05	8,0±0,10, p1<0,01	15,90±0,17, p1<0,01	3,24±0,03, p<0,01
Число средних и больших агрегатов, по 4 и более тромб.	5,2±0,03	4,51±0,02, p1<0,01	1,45±0,02, p1<0,01	5,02±0,03, p1<0,01	0,14±0,002, p<0,01

Обозначения: p - достоверность различий между группами больных и здоровых; p1 - достоверность изменений показателей в группе больных на фоне лечения по сравнению с исходом; * - достоверность не получена.

Обсуждение

Фозиноприл не оказывает влияния на липидный обмен и антропометрические показатели, т.е. на жировые депо. Это означает, что для уменьшения массы тела, нивелирования ИР и коррекции гиперлипидемии у больных АГ с МС назначение фозиноприла должно сочетаться с гипокалорийной диетой и физическими нагрузками. Стабилизация свободнорадикального окисления в жидкой части крови и нормализация артериального давления способны оптимизировать состояние сосудистого эндотелия, обеспечивая уменьшение различных стимулирующих влияний на тромбоциты, имеющих место при АГ с МС. Снижение активности ПОЛ в мембранах тромбоцитов обеспечивает оптимизацию активности ферментных систем кровяных пластинок и рецепторов на их поверхности. В частности, понижение активности ферментов обмена арахидоната в тромбоцитах с уменьшением образования в них тромбксана способствует антитромботическому эффекту фозиноприла у больных АГ с МС.

Улучшение показателей ВАТ у больных на фоне приема фозиноприла говорит о его позитивном влиянии на микроциркуляцию в результате суммации его оптимизирующих влияний на различные проявления метаболического синдрома. При отсутствии прямого дезагрегирующего действия фозиноприл уменьшает ВАТ, опосредуя свое влияние на

тромбоциты через нормализацию гемодинамики, снижение ПОЛ и стабилизацию сосудистой стенки.

Оптимизация ВАТ, сочетающаяся с ослаблением синдрома пероксидации, говорит о значении препарата в плане первичной профилактики тромботических осложнений. Для стойкой нормализации тромбоцитарных функций проводимая терапия должна быть продолжительной, так как положительное действие фозиноприла на тромбоцитарный гемостаз больных АГ с МС постепенно нивелируется после его отмены. Для снижения массы тела у лиц с АГ и МС фозиноприл необходимо сочетать с немедикаментозными средствами лечения.

Выводы

1. Фозиноприл позитивно влияет на синдром пероксидации и корректирует внутритромбоцитарные механизмы регуляции кровяных пластинок у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом.
2. Фозиноприл способен ингибировать повышенную активность тромбоцитов *in vivo*. Стабилизация этого эффекта возможна при длительном применении препарата.
3. Для снижения массы тела, ослабления инсулинорезистентности и стойкой коррекции функций тромбоцитов у больных АГ с МС требуется длительное назначение фозиноприла совместно с гипокалорийной диетой и физическими тренировками.

Литература

1. Алмазов В.А., Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб: Изд. СПб. ГМУ;1999.
2. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск.2000:150.
3. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови// Лабораторное дело.1983; 3: 33-36.
4. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний / Под ред. Петрищева Н.Н., Папаян Л.П. СПб.:1999.
5. Ермолаева Т.А., Головина О.Г., Морозова Т.В. и др. Программа клиничко-лабораторного исследования больных тромбоцитопатиями. СПб.:1992:12-13.
6. Захария Е.А., Кипах М.В. Упрощенный способ определения агрегации и дезагрегации тромбоцитов.// Лабораторное дело. 1989; 1: 36-38.
7. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск «Беларусь»-1982.
8. Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз// Бюлл. экспер. биологии и медицины.1979; 5: 414-417.
9. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н., Метельская В.А. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертонией и их связь с дислипидемией// Тер.архив.1998; 12: 19-23.
10. Шитикова А.С., Тарковская Л.Р., Каргин В.Д. Метод определения внутрисосудистой активации и его значение в клинической практике// Клинич. и лабор. диагностика.1997; 2: 23-35.
11. Углова М.В., Углов Б.А., Архипов В.В. и др. Применение методов морфометрии и статистического анализа в морфологических исследованиях. Куйбышев.-1982:28-29.
12. Assmann G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM), results of follow-up at 8 years// Eur. Heart J./ 1998; 19: 3-11.
13. Fridwald W.T., Levy R.J., Fredrickson L.S. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge// Clinical Chem. 1972; 18: 499-502.
14. Pyorala K., De Backer G., Graham J. et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Task Force European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension// Eur. Heart J.; 1994; 15: 1300-1331.
15. Report of the National Cholesterol Education program: expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood in adults// Arch intern. Med. 1988; 148: 36-69.
16. Schmith J.B., Jngerman C.M., Silver M.J. Malondialdehyde formation as an indicator of prostaglandin, production by human platelet// J. lab. Clin.Med.1976; 88: 167-172.

Abstract

The aim of the study was to assess therapeutic effects of fosinopril on intravascular platelet (PL) activity in patients with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS). Thirty-three patients received fosinopril (10 mg/d) for 4 months. Dynamics of anthropometry and lipid profile parameters, plasma and PL lipid peroxidation, blood and PL anti-oxidant activity, intravascular PL activity were assessed.

In AH and MS patients, fosinopril improved peroxidation syndrome and intravascular PL activity. Long-term fosinopril treatment could strengthen this beneficial effect. To reduce body mass in AH and MS patients, fosinopril should be combined with non-pharmaceutical interventions.

Keywords: Arterial hypertension, metabolic syndrome, platelets, fosinopril.

Поступила 23/03-2006

Н-ТЕРМИНАЛЬНЫЙ ПРО-МОЗГОВОЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ВЛИЯНИЕ НА НЕГО АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ

Галевич А.С., Валиуллина Э.Р.

Казанский государственный медицинский университет, городская клиническая больница № 18 г. Казани

Резюме

Целью исследования было изучение роли N-терминального про-мозгового натрийуретического пептида (N-проМНП) у больных гипертонической болезнью (ГБ) и влияние на него антигипертензивных средств. В исследование было включено 43 человека. Установлено, что у больных ГБ уровень N-проМНП не зависит ни от пола, ни от возраста. Антигипертензивные средства оказывают разное действие на уровень N-проМНП. Ингибитор АПФ спираприл достоверно снижает уровень N-проМНП. Антагонист кальция нифедипин и бета-адреноблокатор метопролол не изменяют уровень N-проМНП у больных ГБ.

Ключевые слова: N-терминальный про-мозговой натрийуретический пептид, артериальная гипертензия, спираприл.

В развитии и прогрессировании гипертонической болезни (ГБ) принимают участие ряд систем — симпато-адреналовая, ренин-ангиотензиновая и другие. В настоящее время известно, что важную роль в регуляции гомеостаза играют натрийуретические факторы. В 1981 г. de Bold A.J. et al. [1] обнаружили, что введение экстракта миокарда предсердий экспериментальным животным вызывает натрийурез и диурез. Данное активное вещество было названо предсердным натрийуретическим фактором, а позднее — предсердным натрийуретическим пептидом (ПНП). В 1988 г. похожий натрийуретический пептид был выделен из мозгового вещества свиней и был назван мозговым натрийуретическим пептидом (МНП) [2]. Последующие эксперименты показали, что МНП продуцируется кардиомиоцитами [3]. Было установлено, что из 108 аминокислот прогормона проМНП под влиянием протеолитического фермента фурина образуются 2 биологически активных гормона: МНП, состоящий из 32 аминокислот, и N-терминальный про-МНП (N-проМНП), состоящий из 76 аминокислот [4]. Основным источником МНП являются кардиомиоциты. Недавно было обнаружено, что сердечные фибробласты также могут продуцировать МНП [5]. Основным стимулом для синтеза и секреции МНП и ПНП является напряжение стенки сердца [6].

МНП связывается с рецептором натрийуретического пептида типа А, вызывающим увеличение продукции внутриклеточного циклического гаунозинмонофосфата (ГМФ) [3]. Это приводит к следующим биологическим эффектам — диурезу, вазодилатации, подавлению продукции альдостерона и ренина и росту кардиомиоцитов. В нормальном организме основным источником МНП и ПНП являются предсердия. При хроническом растяжении миоцитов происходит увеличение выработки натрийу-

ретических пептидов в миокарде желудочков [7, 8, 9]. Продукция натрийуретических пептидов из-за растяжения стенки сердца осуществляется прямо или косвенно через эндотелин-1 [10], оксид азота [11] и ангиотензин 2 [12].

Роль данных натрийуретических пептидов в регуляции гомеостаза и в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, по-видимому, велика. Так, мозговые натрийуретические пептиды тесно коррелируют с размерами, функцией и массой левого желудочка [13]; имеют важное значение в диагностике сердечной недостаточности и прогнозе у этих больных [14, 15]. Мозговые натрийуретические пептиды являются также строгими прогностическими маркерами развития сердечно-сосудистых осложнений в общей популяции [16]. Относительно значимости N-проМНП при ГБ данных мало. Имеются сообщения, что у больных артериальной гипертензией (АГ) увеличение N-проМНП свидетельствует о систолической и/или диастолической дисфункции [17].

Известно, что антигипертензивное лечение уменьшает степень выраженности гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и приводит к снижению концентрации натрийуретических пептидов [18], однако данные по влиянию антигипертензивной терапии на уровень N-проМНП у больных ГБ практически отсутствуют.

Целью нашего исследования было изучение роли N-терминального про-мозгового натрийуретического пептида у больных гипертонической болезнью и влияние на него антигипертензивных средств.

Методы исследования

В исследование были включены больные с гипертонической болезнью. Все больным измерялось систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) по ме-

Таблица 1

Основные характеристики больных

Показатель	Больные (n=43)
Возраст, лет	57,43±6,35
ИМТ	28,17±4,64
САД мм рт.ст.	177,3±29,1
ДАД мм рт.ст.	101,7±14,9
ЧСС	74,2±10
ЭхоКГ – КДР, см	5,03±0,42
КСР, см	3,14±0,62
ФВ, %	66,37±4,52
ЛП, см	3,55±0,47
Толщина МЖП, см	1,23±0,39
Толщина ЗСЛЖ, см	1,08±0,2
Е/А	0,94±0,36
ИММЛЖ, г/м ²	134,1±51,14
ОТС	0,42±0,09
N-проМНП, фмоль/мл	575,26±224,78
Креатинин, ммоль/л	0,911±0,162
Калий, моль/л	4,39±0,53

Примечание: сокращения см. в тексте.

тому Короткова. Определялся индекс массы тела (ИМТ) по формуле: вес в кг/площадь поверхности тела в м². Всем больным производилась запись ЭКГ. Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась по общепринятой методике с определением следующих показателей: конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), размер левого предсердия (ЛП), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИМЛЖ), индекс относительной толщины стенки (ОТС) по формуле: 2 толщины ЗСЛЖ/КДР [19], оценка диастолической функции левого желудочка по доплеровскому трансмитральному кровотоку по индексу Е/А. Определялся уровень креатинина, калия. Для исключения острой коронарной патологии определялся уровень тропонинов. Уровень N-проМНП определялся методом иммуноферментного анализа на приборе EL 808 (фирма Bio-Тек, США) с помощью реактивов фирмы BIOMEDICA. Данные выражались в фемтомоль/л (фмоль/л). При этом за нормальный уровень N-проМНП принималась величина не более 350 фмоль/л.

Из исследования исключались больные с острой коронарной недостаточностью (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), хронической сердечной недостаточностью, клинически выраженной стабильной стенокардией напряжения, почечной недостаточностью, печеночной недостаточностью, выраженными электролитными нарушениями, сопутствующими бронхообструктивными заболеваниями, заболеваниями щитовидной железы, онкологическими заболеваниями, а также лица старше 70 лет.

Всем больным с момента поступления в стационар назначалась антигипертензивная терапия: 17 больным был назначен ингибитор АПФ спираприл (препарат Квадроприл фирмы «Плива») в стандартной дозе 6 мг/сутки; 17 больным – антагонист кальция пролонгированного действия нифедипин (препарат Кордипин ХЛ фирмы «ЛЕК») в стандартной дозе 30 мг/сутки, 9 больным – метопролол пролонгированного действия (препарат Беталок ЗОК фирмы «Астра Зенека») в дозе 25-50 мг/сутки. Все лекарственные средства назначались с учетом противопоказаний. Уровень N-проМНП определялся до и через 7 дней антигипертензивного лечения.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Excel 7,0 с использованием пакета программ GraphPadInStat 3,0. Для оценки динамики показателей на фоне лечения использовали парный непараметрический метод анализа по

Вилкоксоу. Межгрупповое сравнение проводили по методу Манна-Уитни с применением критерия Фишера. Для выявления взаимосвязи изучаемых параметров применяли метод линейного корреляционного анализа по Спирмену. Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M – выборочное среднее, SD – выборочное стандартное отклонение. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

N-проМНП у больных гипертонической болезнью

В исследование было включено 43 человека с ГБ в возрасте 57,43±6,35 лет с умеренной ГЛЖ (средняя толщина МЖП – 1,23±0,39 см и средний ИММЛЖ 134,1±51,14 г/см² по данным ЭхоКГ) и с изменениями ЭКГ виде умеренной депрессией сегмента ST и инверсией зубца Т. У всех больных была сохраненная систолическая функция левого желудочка (средняя ФВ – 66,37±4,52 %). Выраженного нарушения диастолической функции также не было (среднее отношение Е/А 0,94±0,36). Уровень калия был в пределах нормы (в среднем – 4,39±0,53 ммоль/л). Основные характеристики больных представлены в табл. 1.

Были проанализированы уровни N-проМНП в зависимости от пола (мужчины – женщины), возраста (до 60 лет и старше 60 лет), ИМТ (до 30 и более 30), индекса ОТС (до 0,40 и более 0,40).

Уровень N-проМНП у мужчин был выше на 1,6%, по сравнению с женщинами – соответственно 580,29±210,48 фмоль/л и 570,67±241,74 фмоль/л. Разница при этом была недостоверной.

У лиц старше 60 лет по сравнению с больными до 60 лет уровень N-проМНП был выше на 11,1% – со-

Таблица 2

Сравнительные характеристики групп спираприла, нифедипина, метопролола

Показатели	Спироприл (17 чел.)	Нифедипин (17 чел.)	Метопролол (9 чел.)
Возраст, лет	57,39±6,28	57,88±7,23	56,67±5,27
САД, мм рт.ст.	169,41±31,91	185,29±26,48	177,22±27,28
ДАД, мм рт.ст.	100,29±15,05	104,12±14,6	100±16,58
ЧСС	71,35±10,91	74,82±8,66	78,56±7,17**
ИМТ	27,64±5,08	29,62±4,22	26,5±4,15
ЭхоКГ КДР, см	5,04±0,35	4,99±0,51	5,09±0,41
КСР, см	3,12±0,37	3,11±0,79	3,27±0,62
ФВ, %	66,19±5,26	65,36±3,79	69,28±3,73
ЛП, см	3,42±0,35	3,66±0,53	3,57±0,55
Толщина МЖП, см	1,26±0,56	1,22±0,21	1,2±0,35
Толщина ЗСЛЖ, см	0,97±0,14	1,16±0,15**	1,11±0,31
Е/А	0,94±0,26	0,89±0,36	1,12±0,53
ИММЛЖ, г/м ²	112,25±18,34	136,19±50,01	136,23±77,88
ОТС	0,38±0,06	0,44±0,11*	0,44±0,12
N-проМНП, фмоль/л	564,07±268,23	550,67±167,08	644,11±236,57

Примечание: * p<0,05; ** - p<0,005.

ответственно, 624,15 ± 306,13 фмоль/л и 554,76 ± 182,94 фмоль/л, однако эта разница также была недостоверна.

У больных с ИМТ до 30 уровень N-проМНП был выше на 19,3%, чем у лиц с ИМТ более 30 (соответственно, 630,47 ± 251,46 фмоль/л и 509,01 ± 171,29 фмоль/л), однако эта разница была также недостоверной.

По индексу ОТС с величиной менее 0,40 уровень N-проМНП был равен 562,76±240,99 фмоль/л, а с ОТС более 0,40 – 58,95±210,65 фмоль/л (разница недостоверна).

Таким образом, мы не выявили разницы в уровнях N-проМНП ни в зависимости от пола, ни от возраста, ни от ИМТ, ни от индекса ОТС.

Была выявлена достоверная положительная связь уровня N-проМНП с толщиной МЖП (r=0,61, p<0,0001), с ИММЛЖ (r=0,34, p=0,04). Также достоверная положительная связь была выявлена между уровнем N-проМНП и интервалом QT ЭКГ (r=0,46, p=0,0019). Между уровнем N-проМНП и ИМТ была выявлена достоверная отрицательная связь (r=-0,32, p=0,03). Такая же достоверная отрицательная связь была установлена между уровнем N-проМНП и ФВ ЛЖ по ЭхоКГ (r=-0,33, p=0,037).

Влияние антигипертензивных средств на уровень N-проМНП

Группы лечения спираприлом, нифедипином и метопрололом не отличались достоверно между собой ни по возрасту, ни по уровню САД и ДАД. Достоверные отличия были выявлены: между группами спираприла и метопролола по ЧСС – на 9,2% выше в группе метопролола, между группами спираприла и нифедипина по толщине ЗСЛЖ – больше на 16,4% в группе нифедипина, по индексу ОТС – на 13,6% больше в группе нифедипина. По остальным изучаемым показателям достоверной разницы выявлено не было. Сравнительные характеристики групп представлены в табл. 2.

В группе спираприла произошло достоверное снижение САД на 16,1% – с 169,41±31,91 мм рт.ст. до 145,88±14,6 мм рт.ст. (p<0,001), ДАД достоверно снизилось на 15,95% – с 100,29±15,05 мм рт.ст. до 86,47±7,86 мм рт.ст. (p<0,001). При этом уровень N-проМНП достоверно снизился на 20% – с 564,07±268,23 фмоль/л до 469,75±248,4 фмоль/л (p=0,02).

В группе нифедипина произошло достоверное снижение САД на 20,2% – с 185,29±26,48 мм рт.ст. до 154,12±14,17 мм рт.ст. (p<0,001), ДАД достоверно снизилось на 12,7% – с 104,12±14,6 мм рт.ст. до 92,35±10,33 мм рт.ст. (p<0,001). При этом уровень N-проМНП недостоверно увеличился на 2,2% – с 550,67±167,08 фмоль/л до 563,34±159,78 фмоль/л.

Таблица 3

Сравнительное влияние спираприла, нифедипина и метопролола на уровни АД и N-проМНП

	Снижение САД, %	Снижение ДАД, %	Изменение уровня N-проМНП, %
Спироприл	-16,1**	-15,9**	-20*
Нифедипин	-20,2**	-12,7**	2,2
Метопролол	-14,7**	-6,5	4,5

Примечание: * - p < 0,05; ** - p<0,001.

Существенного и достоверного изменения ЧСС на фоне лечения нифедипином выявлено не было.

В группе метопролола произошло достоверное снижение САД на 14,7% – с $177,22 \pm 27,28$ мм рт.ст. до $154,44 \pm 24,04$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), ДАД недостоверно снизилось на 6,5% – с $100 \pm 16,58$ мм рт.ст. до $93,89 \pm 14,95$ мм рт.ст. ЧСС недостоверно снизилось на 9,4% – с $78,56 \pm 9,99$ до $71,78 \pm 3,49$. Уровень N-проМНП недостоверно увеличился на 4,5% – с $644,11 \pm 236,57$ фмоль/л до $674,64 \pm 239,5$ фмоль/л.

Данные по влиянию антигипертензивных средств на уровни АД и N-проМНП представлены в табл. 3. В наше исследование были включены больные ГБ с умеренной ГЛЖ и изменениями ЭКГ в виде умеренной депрессии сегмента ST и инверсии зубца T. Были изучены взаимоотношения уровня N-проМНП с некоторыми лабораторно-инструментальными показателями. Мы не выявили достоверной разницы в уровнях N-проМНП ни в зависимости от пола, ни от возраста, ни от величины ИМТ, ни от показателя ОТС.

Была выявлена достоверная положительная связь уровня N-проМНП с толщиной МЖП, с ИММЛЖ. Также достоверная положительная связь была выявлена между уровнем N-проМНП и интервалом QT. Между уровнем N-проМНП и ИМТ была выявлена достоверная отрицательная связь. Такая же достоверная отрицательная связь была установлена между уровнем N-проМНП и ФВ по ЭхоКГ. Таким образом, наши данные подтвердили выводы некоторых авторов о положительной взаимосвязи уровня N-проМНП с ИММЛЖ [20] и отрицательной взаимосвязи с ФВ ЛЖ [17].

В исследование Hildebrandt P. и соавт. [20] было включено 38 пациентов с АГ, ЭКГ-признаками ГЛЖ и сохранной функцией левого желудочка по данным ЭхоКГ (фрагмент исследования LIFE). В сравнении со здоровыми добровольцами, уровень N-проМНП у этих пациентов был достоверно выше почти в 8 раз. Авторами было найдено, что логарифм N-проМНП достоверно ассоциировался с индексом массы миокарда левого желудочка по данным магнитной резонансной томографии.

Однако по взаимосвязи уровня N-проМНП и толщины стенок левого желудочка имеются противоположные данные. Так, в исследование Talwar S. и соавт. [21] было включено 5 групп пациентов: 1 группа – 15 здоровых лиц с нормальными показателями ЭхоКГ; 2 группа – 22 человека с артериальной гипертонией (АГ) с нормальной функцией левого желудочка по ЭхоКГ и без гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ); 3 группа – 24 человека с АГ с нормальной функцией левого желудочка по ЭхоКГ и с ГЛЖ; 4 группа – 13 человек с АГ без ИБС с индексом движения стенки левого желудочка 1,9-1,3; 5

группа – 17 человек с АГ без ИБС с индексом движения стенки левого желудочка менее 1,2. Было установлено, что концентрация N-проМНП увеличена у лиц с АГ с нарушенной функцией левого желудочка в сравнении с нормотензивными. Не было найдено достоверной корреляции между уровнем N-проМНП и такими показателями как масса левого желудочка, толщина МЖП и ЗСЛЖ. Talwar S. и соавт., объяснили отсутствие корреляции между показателями N-проМНП и ИММЛЖ возможным влиянием антигипертензивной терапии, поскольку лечение пациентов было активным. Таким образом, авторы сделали выводы, что наличие АГ с ГЛЖ или без неё при нормальной функции левого желудочка не приводит к изменению концентрации N-проМНП, а увеличенный уровень N-проМНП отражает нарушение функции левого желудочка.

В нашем исследовании у всех больных была сохраненная функция левого желудочка и не было выраженной диастолической дисфункции. Несмотря на это, была выявлена положительная корреляция уровня N-проМНП с толщиной МЖП и ИММЛЖ и отрицательная корреляция с ИМТ и ФВ.

Имеется весьма незначительное количество работ по оценке влияния антигипертензивной терапии на уровни натрийуретических пептидов [22].

В нашем исследовании определялся уровень N-проМНП и влияние на него антигипертензивных средств различных классов – современного ингибитора АПФ с двойным путем выведения и наивысшим периодом полувыведения Квадроприла® (спираприла), антагониста кальция нифедипина и бета-адреноблокатора метопролола. Только под влиянием ингибитора АПФ Квадроприла® произошло достоверное снижение уровня N-проМНП. Назначение нифедипина и метопролола привело к увеличению уровня N-проМНП, хотя и недостоверному. Возможно, эта разница в эффектах ингибитора АПФ, антагониста кальция и бета-адреноблокатора на уровень N-проМНП была связана с более выраженным снижением ДАД в группе Квадроприла® в сравнении с нифедипином и метопрололом. С другой стороны, вероятно в связи с краткой продолжительностью лечения (7 дней), не проявились эффекты пролонгированных нифедипина и метопролола. Так, в исследовании COPERNICUS [23] было показано, что у больных с хронической сердечной недостаточностью под влиянием бета-адреноблокатора карведилола через 1 месяц лечения уровень N-проМНП увеличивался, а к 4 и 6 месяцу существенно снижался. Другое возможное объяснение положительного эффекта спираприла на уровень N-проМНП – блокада ангиотензинпревращающего фермента, поскольку продукция натрийуретических пептидов осуществляется с участием ангиотензина 2 [12].

Снижение уровня N-проМНП положительно для больных ГБ, т.к. показано прогностически неблагоприятное значение высокого уровня N-проМНП. В исследовании [24] была проведена оценка роли N-проМНП как прогностического маркера сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у 270 человек с АГ в возрасте 50-89 лет с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Уровень N-проМНП оказался независимым предиктором комбинированной конечной точки и смерти в данной когорте пациентов. В другом исследовании (часть исследования LIFE) на 183 пациентах с АГ и ГЛЖ, по данным ЭхоКГ, было продемонстрировано, что N-проМНП является строгим прогностическим маркером для комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный мозговой инсульт, нефатальный инфаркт миокарда) [25]. При этом после лечения в течение 1 года бета-адреноблокатором атенололом или блокатором рецепторов ангиотензина 2 лозартаном сохранялась значимость уровня N-проМНП как прогностического фактора.

В нашем исследовании применение ингибитора АПФ привело к достоверному снижению уровня N-проМНП, что следует расценивать как дополни-

тельный благоприятный эффект спираприла у больных ГБ.

Таким образом, нами установлено, что у больных ГБ уровень N-проМНП не зависит ни от пола, ни от возраста больных. Антигипертензивные средства оказывают разное действие на уровень N-проМНП. Ингибитор АПФ спираприл достоверно снижает уровень N-проМНП. Пролонгированные препараты нифедипина и метопролола не изменяют уровень N-проМНП у больных ГБ после 7-дневного лечения.

Выводы

1. У больных ГБ уровень N-проМНП не зависит ни от пола, ни от возраста больных, ни от индекса массы тела.

2. С увеличением толщины межжелудочковой перегородки и индекса массы миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью уровень N-проМНП увеличивается.

3. Ингибитор АПФ спираприл (Квадроприл®) приводит к достоверному снижению уровня N-проМНП у больных гипертонической болезнью уже через 7 дней лечения.

Литература

- De Bold A.J., Borenstein H.B., Veress A.T. et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats // *Life Sci* 1981; 28: 89-94.
- Sudoh T., Kangawa K., Minamino N. et al. A new natriuretic peptide in porcine brain // *Nature* 1988; 332: 78-81.
- Suga S., Nakao K., Hosoda K. et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide // *Endocrinology* 1992; 130: 229-239.
- Sawada Y., Suda M., Yokoyama H. et al. Stretch-induced hypertrophic growth of cardiocytes and processing of brain-type natriuretic peptide are controlled by proprotein-processing endoprotease furin // *J Biol Chem* 1997; 272: 20545-20554.
- Tsuruda T., Boerrigter G., Huntley B.K. et al. Brain natriuretic peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases // *Circ. Res.* 2002; 91: 1127-1134.
- Magga J., Marttila M., Mantymaa P. et al. Brain natriuretic peptide in plasma, atria, and ventricles of vasopressin- and phenylephrine-infused conscious rats // *Endocrinology* 1994; 134: 2505-2515.
- Hystad M.E., Geiran O.R., Attramadal H. et al. Regional cardiac expression and concentration of natriuretic peptides in patients with severe chronic heart failure // *Acta. Physiol. Scand.* 2001; 171: 395-403.
- Luchner A., Stevens T.L., Borgesson D.D. et al. Differential atrial and ventricular expression of myocardial BNP during evolution of heart failure // *Am. J. Physiol.* 1998; 274: H 1684-1689.
- Mukoyama M., Nakao K., Hosoda K. et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide // *J. Clin. Invest.* 1991; 87: 1402-1412.
- Bruno B.G., Piazza L.A., de Bold A.J. BNP gene expression is specifically modulated by stretch and ET-1 in a new model of isolated rat atria // *Am. J. Physiol.* 1997; 273: H2678-H2686.
- de Lemos J.A., McGuire D.K., Drazner M.H. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease // *Lancet* 2003; 362: 316-223.
- Wiese S., Breyer T., Dragu A. et al. Gene expression of brain natriuretic peptide in isolated atrial and ventricular human myocardium: influence of angiotensin II and diastolic fiber length // *Circulation* 2000; 102: 3074-3079.
- Groenning B.A., Nilsson J.C., Sondergaard L. et al. Detection of left ventricular enlargement and impaired systolic function with plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide concentrations // *Am. Heart. J.* 2002; 143(5): 23-29.
- Gustafsson F., Badskj J., Hansen F.S. et al. Value of N-terminal proBNP in the diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in primary care patients referred for echocardiography // *Heart. Drug.* 2003; 3: 141-146.
- Gardner R.S., Ozalp F., Murday A.J. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure // *Eur. Heart. J.* 2003; 24(19): 1735-1743.
- McDonagh T.A., Cunningham A.D., Morrison C.E. et al. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population // *Heart* 2001; 86(1): 21-26.
- Furumoto T., Fujii S., Mikami T. et al. Increased plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide reflect the presence of mildly reduced left ventricular diastolic function in hypertension // *Coron. Artery. Dis.* 2006 Feb; 17(1): 45-50.
- Kohno M., Yokokawa K., Yasunari K. et al. Changes in plasma cardiac natriuretic peptide concentrations during 1 year treatment

- with angiotensin-converting enzyme inhibitor in elderly hypertensive patients with left ventricular hypertrophy// *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1997; 35: 38-42.
19. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension// *J. Am. Coll. Card.* 1992; 19: 1550-1558.
 20. Hildebrandt P., Boesen M., Olsen M. et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide in arterial hypertension—a marker for left ventricular dimensions and prognosis// *Eur. J. Heart. Failure* 2004; 6(3): 313-317.
 21. Talwar S., Siebenhofer A., Williams B., Ng L. Influence of hypertension, left ventricular hypertrophy, and left ventricular systolic dysfunction on plasma N terminal proBNP// *Heart.* 2000; 83: 278-282.
 22. Yalcin F., Aksoy F.G., Muderrisoglu H. et al. Treatment of hypertension with perindopril reduces plasma atrial natriuretic peptide levels, left ventricular mass, and improves echocardiographic parameters of diastolic function// *Clin. Cardiol.* 2000 Jun; 23(6): 437-441.
 23. Hartmann F., Packer M., Coats A. et al. NT-proBNP in severe chronic heart failure: rationale, design and preliminary results of the COPERNICUS NT-proBNP substudy// *Eur. J. Heart. Failure* 2004; 6: 343-350.
 24. Pedersen F., Raymond I., Kistorp C. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in arterial hypertension: a valuable prognostic marker of cardiovascular events// *J. Card. Fail.* 2005 Jun; 11(5 Suppl): S 70-75.
 25. Olsen M.H., Wachtell K., Tuxen C. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study// *J. Hypertens.* 2004 Aug; 22(8): 1597-1604.

Abstract

The authors studied N-terminal pro-brain natriuretic peptide (N-proBNP) role in 43 essential arterial hypertension (EAH) patients, as well as antihypertensive therapy effects on N-proBNP. N-proBNP levels were independent of gender or age. ACE inhibitor spirapril significantly decreased N-proBNP level, while calcium antagonist nifedipine and beta-adrenoblocker metoprolol did not affect it.

Keywords: N-terminal pro-brain natriuretic peptide, arterial hypertension, spirapril.

Поступила 11/09-2006

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

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

Справочник MEDI.RU распространяется среди врачей бесплатно и свободно!

Справочник MEDI.RU можно получить:

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

Чтобы бесплатно получить MEDI.RU CD, направьте нам запрос

по электронной почте cd@medi.ru

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

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

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

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

Запрос может содержать список лиц _____

Вам будет предоставлено соответствующее количество MEDI.RU CD.

ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У БОЛЬНЫХ СТАРШИХ ВОЗРАСТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А.

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра геронтологии и гериатрии

Актуальность проблемы артериальной гипертензии (АГ) у больных пожилого и старческого возраста связана с ее широкой распространенностью, определяющей ролью в структуре сердечно-сосудистой и общей летальности, тенденцией к старению населения [5]. Известно, что в пожилом возрасте чаще встречаются факторы риска и сопутствующие заболевания, что позволяет отнести их к группам высокого/очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений независимо от степени повышения артериального давления (АД).

У лиц с повышенным артериальным давлением, начиная с 45-летнего возраста, продолжительность жизни в среднем на 10 лет короче, чем у людей без артериальной гипертензии, что связано с более ранним развитием атеросклероза и, как следствие — инфаркта миокарда и мозгового инсульта.

Многими исследователями показано наличие прямой взаимосвязи между уровнем АД и риском сердечно-сосудистых осложнений [13, 14, 15, 17]. Еще в 1965 г. А.Л. Мясников в своей книге «Гипертоническая болезнь и атеросклероз» подчеркивал, что «сочетание гипертонической болезни с атеросклерозом и связанной с ним коронарной недостаточностью настолько часто встречается в практике и так преобладает над «чистыми» формами, что возникает задача рассматривать эти патологические состояния не только в их типичном изолированном виде, но и в часто встречающемся комплексе».

По данным мета-анализа MacMahon et al., основанного на результатах 9 проспективных исследований, включивших в общей сложности более 400000 больных, вероятность развития ишемической болезни сердца (ИБС) находится в прямой линейной зависимости от уровня как систолического (САД), так и диастолического (ДАД) АД [15]. Артериальная гипертензия является важнейшим прогностическим фактором инфаркта миокарда (ИМ), острого и преходящего нарушения мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточности, общей и сердечно-сосудистой смертности [13, 14, 15, 17]. В свою очередь, наличие у больного с артериальной гипертензией ИБС, независимо от ее формы (стенокардия напряжения, инфаркт миокарда) рассматривается как «сопутствующее клиническое состояние», значительно влияющее на общий сердечно-сосудистый риск пациента.

Прогноз больных с АГ и решение о дальнейшей тактике ведения этих больных зависит не только от уровня

АД, но и от наличия сопутствующих факторов риска (ФР), вовлечения в процесс «органов-мишеней», а также наличия ассоциированных клинических состояний, которые имеют не меньшее значение, чем степень АД. В связи с этим в современную классификацию, наряду со степенью и стадией АГ, введена стратификация больных в зависимости от степени риска. Для оценки суммарного влияния нескольких факторов риска тяжелых сердечно-сосудистых поражений экспертами ВОЗ/МОАГ предложено распределение риска по четырем категориям (низкий, средний, высокий и очень высокий). Риск в каждой категории рассчитан, исходя из усредненных данных о риске смерти от сердечно-сосудистых заболеваний за 10 лет, а также риске инсульта или инфаркта миокарда по результатам Фраммингемского исследования.

Категория риска зависит от наличия или отсутствия ФР, поражения «органов-мишеней» (ПОМ), и ассоциированных клинических состояний (АКС).

Группа низкого риска (риск 1) включает всех мужчин и женщин моложе 55 лет с АГ 1-й степени при отсутствии факторов риска, поражения органов-мишеней и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет в этой группе составляет менее 15%.

Группа среднего риска (риск 2) включает пациентов с широким диапазоном колебаний АД. Принципиальным признаком принадлежности к этой группе является наличие факторов риска при отсутствии поражений органов-мишеней и сопутствующих заболеваний. Иными словами, эта группа объединяет пациентов с небольшим повышением АД и многочисленными факторами риска и пациентов с выраженным повышением АД. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет в этой группе составляет 15–20%.

Группа высокого риска (риск 3). К этой категории относятся пациенты, имеющие поражение органов-мишеней независимо от степени АГ и сопутствующих факторов риска. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет у этих больных составляет более 20%.

Группа очень высокого риска (риск 4). К этой группе относят пациентов при наличии ассоциированных заболеваний (стенокардия и/или перенесенный инфаркт миокарда, операция ревааскуляризации, сердеч-

ная недостаточность, перенесенные мозговой инсульт или транзиторная ишемическая атака, нефропатия, хроническая почечная недостаточность, поражение периферических сосудов, ретинопатия III–IV стадии) независимо от степени АГ. К этой же группе относятся больные с высоким нормальным АД при наличии сахарного диабета. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет в этой группе превышает 30%.

Международное Общество по Артериальной Гипертензии и Европейское Общество Кардиологов (ISH/ESC) рекомендуют относить больного, страдающего одновременно ГБ и ИБС, к группе очень высокого риска [12].

Сотрудником нашей кафедры Карагодиной Ю.Я. было обследовано 500 больных с АГ, госпитализированных в ГКБ №15 (271 мужчина и 229 женщин в возрасте от 18 до 89 лет, средний возраст мужчин – $60,5 \pm 14,0$ лет, женщин – $63,0 \pm 12,7$). Все больные были распределены по категориям риска. Группу низкого риска (1-я группа) составили 6% больных, группу среднего риска (2-я группа) – 33%, высокого риска (3-я группа) – 18%, очень высокого (4-я группа) – 43% больных. Группы высокого и очень высокого риска представлены преимущественно пациентами пожилого и старческого возраста (рис.), однако обращает на себя внимание высокий процент (30,9%) мужчин до 60 лет, имеющих очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

У мужчин старше 60 лет во 2-й группе риска чаще встречались такие ФР, как курение (29,8%), повышение общего холестерина (21,6%); в 3-й группе преобладали те же ФР и у 20% имелась гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), в группе очень высокого риска увеличился процент больных с ГЛЖ – до 23,6%.

У женщин старших возрастов в 1-й группе риска преобладали такие ФР, как наследственность (семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний) – 34,6%, гиперхолестеринемия – 18,6% и дополнительный ФР, негативно влияющий на прогноз больного с АГ, – ожирение (24,4%); в группах высокого и очень высокого риска также увеличивается процент больных с ГЛЖ (22,9% и 30,4% соответственно).

Фрамингемское исследование (Framingham Heart Study) показало, что существует взаимосвязь между степенью ГЛЖ и показателями смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, у больных с ЭКГ-признаками ГЛЖ чаще наблюдались ИБС, сердечная недостаточность, мозговой инсульт, обструктивные заболевания периферических сосудов и внезапная смерть. Риск развития мозгового инсульта или инфаркта миокарда у больных с АГ и ГЛЖ в 5 раз выше, чем у больных без ГЛЖ [3].

Таким образом, больные старших возрастов составляют основную группу высокого и очень высокого

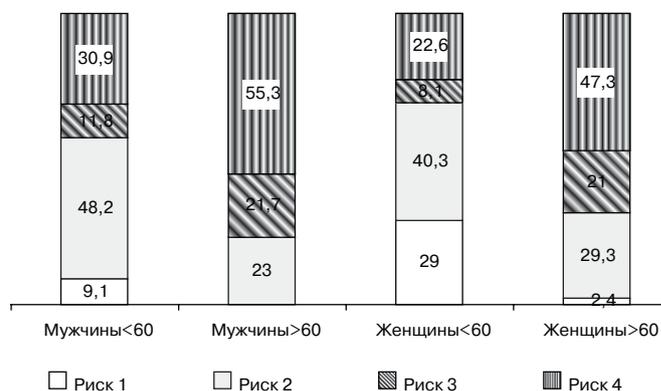


Рис. 1. Распределение больных по категориям риска.

риска нуждающихся в назначении медикаментозной терапии.

В международных исследованиях HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial ongoing trial), SYST-EUR (Systolic hypertension – Europe) (в последнем принимала участие наша кафедра) и других показано, что коррекция систолического, диастолического, и особенно пульсового АД благоприятно влияет на прогноз больных АГ старших возрастов, предотвращая, в первую очередь, такие осложнения, как инфаркт миокарда и инсульт.

Доказано, что повышенное артериальное давление увеличивает темпы развития атеросклероза, является одним из главных факторов риска ИБС, поэтому эти две нозологические формы часто протекают в виде сопутствующих заболеваний (стенокардия, инфаркт миокарда, аритмии), что повышает риск развития осложнений и летального исхода [1]. Больным с подобным сочетанием особенно важно постепенное снижение АД, без крайне нежелательной симпатической активации и развития рефлекторной тахикардии. Поэтому, если необходимо назначение препаратов вазодилатирующего действия, приводящих к развитию тахикардии, обязательно присоединение бета-блокаторов.

Наличие АГ со стенокардией является специфическим показанием для применения бета-блокаторов и/или тех антагонистов кальция, которые не обладают способностью активировать симпатoadреналовую систему. Назначение больным нестабильной стенокардией или острым инфарктом миокарда короткодействующих дигидропиридинов противопоказано. Больным после перенесенного инфаркта миокарда рекомендуется назначение бета-блокаторов (снижение риска повторного инфаркта миокарда и внезапной смерти), а при наличии сердечной недостаточности (дисфункция левого желудочка) – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) для профилактики развития и прогрессирования сердечной недостаточности и выживаемости. При неэффективности и наличии противопоказаний к бета-блокаторам могут использоваться верапамил или дилтиазем, поскольку они уменьша-

ют частоту сердечно-сосудистых осложнений и смертность после перенесенного инфаркта миокарда, не сопровождающегося дисфункцией левого желудочка.

Больным с АГ, имеющим на ЭКГ признаки ранее перенесенного инфаркта миокарда и нарушения ритма, не рекомендуется назначение в виде монотерапии тиазидных диуретиков из-за опасности развития жизнеопасных аритмий [1].

Степень регрессии ГЛЖ во многом определяется фармакокинетическими особенностями гипотензивных препаратов, т.е. способностью влиять на негемодинамические факторы (ренин-ангиотензиновая система (РАС), симпатическая нервная система, факторы роста и др.), ответственные за прогрессирование или регрессию ГЛЖ.

Таким образом, антигипертензивные препараты, блокирующие активность РАС и – в меньшей степени – активность симпатической нервной системы, способствуют выраженной регрессии ГЛЖ. Наиболее благоприятное действие оказывают ингибиторы АПФ, которые способны ингибировать активность факторов роста.

Если у пациента с артериальной гипертензией нет ишемической болезни сердца (ИБС), то в отношении такого больного верно утверждение «чем ниже АД, тем больше продолжительность жизни», т.е. возможно снижение АД до нормы. Значительное снижение АД при наличии ИБС может вызвать ухудшение коронарного кровообращения. Риск развития инфаркта миокарда наиболее низок при поддержании диастолического АД в пределах 90 мм рт.ст. и начинает расти при его более высоком или более низком уровне. Темп снижения АД также имеет важное значение. При неотложных состояниях следует стремиться к снижению АД в течение 24 часов. В остальных случаях обычно нет оснований принимать экстренные меры. Для больных пожилого и старческого возраста допустимо снижение АД до целевых значений в течение 3-4 недель, что уменьшает риск развития осложнений и улучшает переносимость лекарственных препаратов.

Лечение больных, страдающих одновременно ИБС и АГ, требует комплексного подхода, то есть одновременного воздействия на оба состояния. Первостепенной задачей лечения является максимальное снижение общего риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности за счет предупреждения ИМ, мозгового инсульта и хронической почечной недостаточности, обратного развития поражения органов-мишеней [4, 9, 10, 11].

В качестве задач второго ряда следует рассматривать уменьшение клинических проявлений и улучшение качества жизни, а именно: уменьшение частоты и продолжительности приступов стенокардии, а также предотвращение ее прогрессирования [10]. Задачей собственно антигипертензивной терапии является дос-

тижение и стабильное поддержание АД на целевом уровне (ниже 140/90 мм рт.ст.) [4, 11, 12].

В совместных рекомендациях по ведению больных со стабильной стенокардией Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (2002) в качестве медикаментозной терапии с учетом уровня доказанности предлагается использовать [10] препараты класса I (методы лечения, польза и эффективность которых доказана и не вызывает сомнений у экспертов):

- ацетилсалициловую кислоту при отсутствии противопоказаний (уровень доказанности А);
- бета-блокаторы, как препараты первого выбора при отсутствии противопоказаний у пациентов, перенесших ИМ (уровень доказанности А) и без предшествующего ИМ (уровень доказанности В);
- ингибиторы АПФ у всех пациентов с ИБС в сочетании с сахарным диабетом и/или систолической дисфункцией левого желудочка (уровень доказанности А);
- гиполипидемическую терапию у пациентов с установленной и предполагаемой ИБС и уровнем холестерина более 130 мг/дл с целью достижения уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) менее 100 мг/дл (уровень доказанности А);
- нитроглицерин сублингвально или в виде спрея для купирования приступа стенокардии (уровень доказанности В);
- антагонисты кальция или пролонгированные нитраты как препараты первого выбора для уменьшения проявления симптомов стенокардии, когда бета-блокаторы противопоказаны (уровень доказанности В);
- антагонисты кальция или пролонгированные нитраты в комбинации с бета-блокаторами при недостаточной эффективности последних (уровень доказанности В);
- антагонисты кальция или пролонгированные нитраты, как альтернатива бета-блокаторам, если последние приводят к нежелательным побочным эффектам (уровень доказанности С).

Бета-блокаторы (БАБ) относятся к препаратам первого ряда в лечении АГ. Наличие у пациента с АГ стенокардии напряжения является неоспоримым показанием к назначению БАБ. За счет уменьшения ЧСС и АД, препараты этой группы повышают пороговую физическую нагрузку, провоцирующую ангинозный приступ. БАБ достоверно уменьшают сердечно-сосудистую смертность больных АГ и ИБС, увеличивают выживаемость после перенесенного инфаркта миокарда, снижают риск развития повторного ИМ, а также инсульта и сердечной недостаточности у пациентов с АГ.

Противопоказаниями к их назначению являются брадикардия (ЧСС < 50 в 1 мин), гипотония, выраженные нарушения проводимости (атрио-вентрикулярная блокада II-III степени), синдром слабости синусового

узла, тяжелая застойная сердечная недостаточность, бронхоспастические заболевания, перемежающаяся хромота, гиперчувствительность к препаратам. БАБ нередко комбинируют с нитратами для профилактики рефлекторной тахикардии на фоне приема последних. Комбинированная терапия нитратами и бета-блокаторами является более эффективной, чем монотерапия препаратами каждой из групп.

Антиангинальный эффект нитратов обусловлен, прежде всего, развитием периферической вазодилатации под влиянием высвобождающегося оксида азота. В результате уменьшается приток крови к сердцу, снижается конечное диастолическое давление левого желудочка и потребность миокарда в кислороде. Кроме того, нитраты также вызывают расширение непосредственно коронарных артерий. Показано также антиромбоцитарное и антитромботическое действие нитратов, улучшение реологических свойств крови [2]. Разнообразные эффекты нитратов обуславливают увеличение толерантности к физической нагрузке и, как следствие, улучшение качества жизни. Нитроглицерин в таблетках для сублингвального приема и в виде спрея используют для купирования приступов стенокардии и предупреждения развития эпизодов ишемии миокарда перед запланированной физической нагрузкой. Для профилактики ангинозных приступов применяют изосорбид ди- или мононитрат внутрь или трансдермальный пластырь с нитроглицерином. Одним из неудобств, связанных с длительным приемом нитратов, является развитие толерантности. При использовании нитратов короткого действия этот нежелательный эффект может быть преодолен путем создания «безнитратного» промежутка продолжительностью в несколько часов (так называемое прерывистое назначение нитратов). К побочным эффектам нитратов относят головную боль, головокружение, тахикардию, гипотензию. Прием нитратов противопоказан при идиопатической гипертрофической кардиомиопатии и тяжелом аортальном стенозе.

Ацетилсалициловая кислота способна не только предупреждать развитие тромбоза, но и подавлять атерогенез. Применение ацетилсалициловой кислоты приводит к снижению общей смертности, частоты инсульта, ИМ и других сосудистых осложнений [6].

Необходимость применения статинов для вторичной профилактики ИБС в настоящее время практически не подвергается сомнению. Дополнительные доводы в пользу их широкого использования были получены в ходе исследования ASCOTL (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), которое продемонстрировало эффективность статинов в профилактике осложнений у лиц с АГ и пограничным или нормальным уровнем общего холестерина. Таким образом, у пациентов с АГ проведение гиполипидемической терапии может быть оправдано даже при умеренно повышенных или погра-

ничных уровнях общего холестерина и ЛПНП [8].

АГ является одним из основных факторов развития инфаркта миокарда. Кроме того, подъем АД может быть обусловлен активацией симпатoadренальной системы в первые часы некротических изменений сердечной мышцы. Гипертензивная реакция неблагоприятно сказывается на течении ИМ. Увеличение постнагрузки и напряжения стенки левого желудочка приводит к повышению потребности миокарда в кислороде и, следовательно, к расширению зоны инфаркта и развитию осложнений. В раннем периоде острого крупноочагового ИМ АГ является одним из основных факторов риска разрыва миокарда [16]. В большинстве случаев при эффективном обезболивании и адекватной терапии нитратами и БАБ не требуется применения дополнительных антигипертензивных средств. При сочетании ИМ с неконтролируемой гипертензией необходимо более активное вмешательство. Однако в данной ситуации важно помнить, что для эффективного тромболизиса агрессивная терапия до нормализации АД не требуется. В первые сутки при отсутствии у пациента распадающейся аневризмы аорты рекомендуется снижение АД на 15–20% [7]. Такая тактика ведения больных обусловлена, с одной стороны, необходимостью уменьшения риска сердечной недостаточности и аритмий, что нередко осложняет ИМ при высоком АД, и, с другой стороны, опасением возникновения гипотонических реакций на фоне приема тромболитических препаратов с высокой вероятностью развития геморрагического инсульта. Оптимальна стратегия терапии, сочетающая с первых минут влияние на оба состояния. У пациентов с ИМ в сочетании с АГ и высоким риском осложнений тромболизис является показанием при САД > 180 мм рт.ст. и ДАД > 110 мм рт.ст. Внутривенное введение нитроглицерина противопоказано пациентам с острым коронарным синдромом и САД < 90 мм рт.ст., а также выраженной брадикардией (< 50 уд/мин).

Раннее применение БАБ показано не только независимо от тромболизиса, но и от первичной ангиопластики. Эффективность раннего назначения БАБ установлена и при ИМ без подъема сегмента ST. Относительные показания (класс II) для применения БАБ в постинфарктном периоде дополнены перенесенным ИМ без подъема сегмента ST. Применение БАБ при умеренной и выраженной дисфункции левого желудочка в постинфарктном периоде переместилось из абсолютных противопоказаний в относительные показания. Обозначен нижний предел САД в 100 мм рт.ст. для применения ингибиторов АПФ в первые сутки ИМ [10].

Тактика ведения больных АГ в постинфарктном периоде включает в себя обязательное назначение БАБ, ингибиторов АПФ и ретардных форм нитратов. Антагонисты кальция применяются как препараты резерва при непереносимости БАБ. Пациентам после перене-

сенного инфаркта миокарда не рекомендуется назначение тиазидных диуретиков в виде монотерапии при выявлении на ЭКГ нарушений ритма из-за возможности развития жизнеопасных аритмий [4].

После успешного завершения ряда крупномасштабных рандомизированных клинических испытаний по изучению эффективности и безопасности различных ингибиторов АПФ (иАПФ) у пациентов, перенесших ИМ, препараты этой группы прочно вошли в число лекарственных средств, рекомендуемых для лечения данной патологии.

Ранняя активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) после инфаркта миокарда и её вовлечение в патогенез сердечной недостаточности свидетельствуют в пользу применения ингибиторов АПФ при инфаркте миокарда. Сейчас имеются веские свидетельства того, что использование ингибиторов АПФ при ИМ связано со значительными клиническими преимуществами. Также важно отметить, что ингибиторы АПФ, по-видимому, эффективно снижают связанную с инфарктом миокарда заболеваемость и смертность независимо от того, используются ли они в качестве монотерапии или в сочетании с ацетилсалициловой кислотой.

При чрезмерной активации РААС ангиотензин II (АП) оказывает проишемический эффект, усугубляя существующий дисбаланс между доставкой кислорода и его потребностью при инфаркте миокарда. Кроме этого, АП стимулирует синтез белков и рост кардиомиоцитов, а в случае длительной стимуляции способствует развитию гипертрофии левого желудочка. Ангиотензин II и альдостерон, помимо задержки жидкости, ведут к развитию фиброза и увеличению массы миокарда за счет повышения образования коллагена.

К потенциальным механизмам кардиопротекции у пациентов с ИМ на фоне лечения ингибиторами АПФ, относятся: снижение преднагрузки и постнагрузки на левый желудочек, раннее улучшение диастолической функции, снижение симпатической стимуляции, восстановление баланса между потребностью и доставкой кислорода в миокард, положительное воздействие на реперфузионное повреждение, уменьшение размеров инфаркта миокарда, улучшение эндогенного фибринолиза.

Эксперты ЕОК считают, что положительное влияние на клиническое течение ИМ является свойством всех препаратов этой группы. Вначале лечения назначают внутрь малые разовые дозы, которые постепенно увеличивают до полной рекомендуемой дозы в течение 24–48 ч. В современных рекомендациях по использованию иАПФ при остром ИМ упоминаются следующие препараты: каптоприл, лизиноприл, рамиприл, зофеноприл, эналаприл и квинаприл.

В одном крупномасштабном исследовании ISIS-4 (58050 пациентов с острым инфарктом миокарда) было

показано, что применение каптоприла (по сравнению с плацебо) снижает риск смерти в среднем на 7%. Наиболее эффективным препарат оказался у больных с повторным ИМ или с клиническими признаками сердечной недостаточности, а также при передней локализации инфаркта. В другом исследовании (GISSI-3) было выявлено снижение смертности от ИМ на 11% при назначении лизиноприла (по сравнению с плацебо).

Среди различных ингибиторов АПФ зофеноприл являлся высокоэффективным в моделях экспериментальной ишемии, а также у пациентов с ИБС, инфарктом миокарда. Доклинические исследования документально подтвердили кардиопротективные свойства препарата, что послужило обоснованием для его использования в лечении острого инфаркта миокарда.

Представляют интерес данные исследования SMILE, в которое были включены больные с острым ИМ передней стенки ЛЖ, по разным причинам не получавшие тромболитическую терапию. В первые 24 часа им назначался иАПФ зофеноприл (начальная доза 7,5 мг каждые 12 часов первые 2–е суток, затем – увеличение дозы при отсутствии артериальной гипотонии до 30 мг 2 раза в день). Уже в первые сутки снижение риска смерти составило 56%. Достоверное уменьшение первичной точки (смерть+тяжелая сердечная недостаточность) за 6 недель составило 34%. На фоне лечения зофеноприлом в группе пожилых людей основной и дополнительные показатели были сравнимы с воздействиями, наблюдаемыми в группе пациентов среднего возраста, и не требовалось специальной корректировки дозы. В результате анализа подгрупп исследования SMILE выявлен интересный аспект лечения зофеноприлом пациентов с инфарктом миокарда: клиническая польза от препарата значительно усилена у пациентов со стенокардией или у тех, кто ранее перенёс инфаркт миокарда. Положительные эффекты лечения зофеноприлом у таких пациентов могут иметь место благодаря ингибированию АПФ и различными факторами, ответственными за прогрессирование ИБС и атеросклероза (например, регулирование артериального давления, благоприятное влияние на ремоделирование левого желудочка, коронарная вазодилатация, ингибирование агрегации тромбоцитов, антиадренергические эффекты и т. д.). Отмечена способность зофеноприла предотвращать избыточное снижение артериального давления во время острой фазы инфаркта миокарда и способствовать контролю артериального давления у пациентов с гипертонией. Так называемая «фармакологическая пластичность» может позволить зофеноприлу приспособиться к различным клиническим условиям.

На основании мета-анализа четырех исследований, в которых оценивалась эффективность и безопасность раннего назначения иАПФ больным с ИМ, были выделены группы больных с наиболее благоприятным влиянием препаратов на течение и исход заболевания: воз-

раст 65–74 года, ИМ передней стенки, уровень САД более 150 мм рт.ст., ЧСС более 100 уд в 1 мин, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ИМ в анамнезе и очень высокий риск неблагоприятного исхода.

По данным M. Flather et al., «позднее» назначение иАПФ (после 48 часов от развития ИМ) приводит к снижению смертности, снижению риска развития сердечной недостаточности, госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности, частоты повторного ИМ.

Наиболее безопасно назначать иАПФ со вторых суток инфаркта миокарда, когда стабилизируется гемодинамика. При этом значительно снижается шанс развития гипотонии, но эффективность профилактики развития ремоделирования и нарушения функции сердца остается высокой.

В рекомендациях ЕОК по ведению пациентов с острым ИМ с элевацией сегмента ST на ЭКГ и в докладе экспертов ЕОК по назначению иАПФ при лечении сердечно-сосудистых заболеваний имеются две альтернативные точки зрения о том, следует ли назначать иАПФ всем больным с ИМ или препараты должны принимать только пациенты высокого риска. В связи с этим практикующий врач имеет альтернативу выбора в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Зофеноприл оказывает два важных клинических воздействия: антигипертензивное и кардиопротективное, которые могут быть связаны с нейтрализацией свободных радикалов кислорода и защитным действием на эндотелий.

Раннее его применение у пациентов с инфарктом

Литература

1. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия. Москва, 1999, с.139.
2. Лупанов В.П. Стабильная стенокардия: тактика лечения и ведения больных в стационаре и амбулаторных условиях// РМЖ. 2003; 11:65–70
3. Морозов К.А. Роль крупных артериальных сосудов в адаптации системы кровообращения при старении организма. Старение и адаптация. Киев. 1980.-с. 107–109.
4. Первый Доклад экспертов научного общества по изучению Артериальной Гипертензии, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации// Клиническая фармакология и терапия. 2000; 9 (3):5–30.
5. Практическая гериатрия / Под ред. Л.Б. Лазебника. Москва 2002.
6. Роль аспирина в профилактике сердечно-сосудистых болезней: новые данные// Клиническая фармакология и терапия 2003; 12:11–14
7. Руксин В.В. Неотложная кардиология. СПб.; 1999. – 471 с.
8. Статины и артериальная гипертензия// Клиническая фармакология и терапия. 2003; 12:8–11.
9. Сыркин А.Л. Лечение стабильной стенокардии// Consilium medicum. 2000; 2:470–477.
10. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina)// J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 36: 970–1062.
11. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high pressure: The JNC 7 report// JAMA 2003; 289:2560–2572.
12. Guidelines Subcommittee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension// J. Hypertens. 2003; 21:1011–1053.
13. Kannel W.B. Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension// J. Hum. Hypertens. 2000; 14:83–90.
14. Kannel W.B. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study// Am. J. Hypertens. 2000; 13 (1 Pt 2):3S–10S.
15. MacMahon S., Peto R., Cutler J. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias// Lancet 1990; 335:765–774.
16. Myocardial Infarction Redefined – A Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee// Eur. Heart. J. 2000; 21:1502–1513.
17. Stamler J., Neaton J., Wentworth D. Blood pressure (systolic and diastolic) and risk of fatal coronary heart disease// Hypertension 1993; 13:2–12.

Поступила 14/10-2006

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРИ ТЕСТИРОВАНИИ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ВЫНОСЛИВОСТИ В СПОРТЕ***Сейфулла Р.Д., Орджоникидзе З.Г., Ким Е.К., Куликова Е.В.*

Московский научно-практический центр спортивной медицины, Москва

Все виды спортивной деятельности по интенсивности работы можно подразделить на очень высокую, высокую, среднюю и низкую, что соответствует разным уровням спортивной квалификации (от спортсменов экстра-класса до лиц, поддерживающих спортивную форму). Но всех их объединяет одно – это пределы возможностей или факторы, лимитирующие физическую работоспособность. К ним относятся поражения опорно-двигательного аппарата, угнетение центральной и периферической нервной системы, недостаточное функционирование эндокринной системы, ослабление функции дыхания вследствие чрезмерных физических нагрузок, изменение реологических свойств крови, сдвиги кислотно-щелочного равновесия в кислую сторону, инициация свободно – радикальных процессов в результате запредельных нагрузок и др. [3,8]. Снижение функции сердечно - сосудистой системы, нарушения ритма, микроциркуляции в коронарных сосудах, сократительной способности миокарда ограничивают работоспособность спортсмена. При этом происходит уменьшение кровотока, снижение транспорта кислорода и питательных веществ к работающим мышцам, развитие гипоксии и, вследствие этого, утомления, что и приводит к снижению работоспособности.

Существует зависимость между величиной ударного объема кровотока и производительностью сердца, а также максимальной аэробной мощностью. В этом случае систему кровообращения рассматривают как одно из главных звеньев в системе транспорта кислорода для обеспечения максимальной работоспособности [1, 7]. Важную роль в этом играет состояние сосудистого тонуса. Несоответствие фактического периферического сопротивления должному может приводить к повышению артериального давления, изменению упругоэластических свойств сосудов и коронарного кровотока. К ранним признакам дезадаптации сердечно - сосудистой системы относятся транзиторная гипертония, появление нарушений на электрокардиограмме в покое [2,6]. При анализе ЭКГ у спортсменов выявляются резко выраженная синусовая аритмия, миграция водителя ритма, эктопический ритм, экстрасистолия, атриовентрикулярные блокады, нарушение процессов реполяризации. Частота нарушений ЭКГ различна у спортсменов разных групп двигательной деятельности, возраста и пола.

В последние годы обращает на себя внимание увеличение частоты нарушений ритма сердца, по-видимому, в связи с возрастанием стрессорных нагрузок во время тренировок и увеличения объема соревновательных нагрузок [3, 11]. В зависимости от вида спорта программа диагностики включает в себя функционально-диагностическое обследование и тестирование физиологических систем и функций (центральной и вегетативной нервной системы, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, нервно-мышечного аппарата), физического развития, соматической и биологической зрелости (в тех видах спорта, в которых высокие спортивные результаты достигаются в юном возрасте), психофизиологического состояния [1, 7].

В настоящее время для определения общей физической работоспособности применяют тест PWC170. В его основе лежит определение той мощности физической нагрузки, при которой ЧСС достигает 170 уд/мин, т.е. уровня оптимального функционирования кардио-респираторной системы [6, 7]. При выполнении пробы проводится электрокардиографическое мониторирование, результаты которого необходимы для оценки адаптации спортсмена к физической нагрузке и процессам восстановления после неё. Если в процессе ЭКГ-мониторинга выявляется какое-либо нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы, то возникает необходимость проведения проб с фармакологическими маркерами, механизм действия которых хорошо известен. Эти исследования нужны для дифференциальной диагностики и подбора методов метаболической коррекции нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, что необходимо учитывать для диагностики неотложных состояний и принципов лечения, а также для решения вопроса о динамике физических нагрузок, если нарушения достаточно серьёзны [6,9]. Согласно данным статистики, ежегодно на 1 млн. спортсменов происходит от 1 до 5 случаев внезапной кардиальной смерти. Причиной смерти среди спортсменов в возрасте до 35 лет является, в большинстве случаев, гипертрофическая кардиомиопатия, аритмогенная дисплазия правого желудочка, аномалии развития коронарных артерий, врождённые пороки сердца [9, 11]. По данным литературы, у 18-37% спортсменов за 3-24 месяца до внезапной смерти отмечались пресин-

копальные и синкопальные состояния или были жалобы кардиального характера [3,6].

Известно, что все виды спорта содержат элемент выносливости или полностью зависят от последней. Выносливость – это способность организма противостоять утомлению. Она измеряется временем и напрямую зависит от интенсивности выполняемой работы. Одним из важных компонентов является кардио-респираторная выносливость. Она напрямую зависит от развития и функционирования сердечно-сосудистой и дыхательной систем и характеризуется аэробными возможностями организма в целом. Она связана со способностью организма выдерживать длительную циклическую нагрузку, что характерно практически для всех видов спорта [7, 8]. Размеры сердца спортсменов в значительной мере определяются характером спортивной деятельности и наибольших величин достигают у лиц, тренирующихся на выносливость: лыжников, велосипедистов, бегунов на средние и длинные дистанции, а увеличение размеров сердца происходит, главным образом, за счёт дилатации его полостей. Физиологическая дилатация сердца у спортсменов является весьма лабильной. По мнению Н.Д. Граевской, в процессе роста тренированности и подготовительном периоде объём сердца может увеличиться на 15-20%. Динамика объёма сердца меняется в ходе тренировочного процесса, являясь основным механизмом увеличения ударного выброса, подтверждая, тем самым, большую корреляционную связь с диастолическим объёмом желудочка, чем с толщиной миокарда [3]. К признакам физиологического спортивного сердца относится брадикардия, артериальная гипотензия и гипертрофия миокарда. Характерным для спортивного сердца является сочетание максимально экономного функционирования в покое и возможность достижения высокой, предельной функции при физической нагрузке. Необходимо отметить, что для спортсмена показатели ЧСС достигающие величины до 250 ударов в минуту являются нормальными, и соответствуют уровню высокой физической нагрузки [7]. Улучшение капилляризации миокарда является основным фактором, обеспечивающим высокую работоспособность сердца [8, 3, 1]. К особенностям физиологического спортивного сердца относится способность к увеличению минутного объёма крови при физической нагрузке, в основном, за счёт увеличения ударного объёма. Брадикардия, характерная для спортсменов, снижает потребность миокарда в кислороде, вследствие уменьшения величины его работы, а также увеличивает диастолу, возникающую в результате изменения уровня нейровегетативной регуляции в покое, когда наряду с повышением тонуса парасимпатической нервной системы снижается активность симпатико-адреналовой системы [1, 6].

Гипертрофия миокарда возникает уже в первые годы напряженной тренировки, вследствие чего формируется собственный вариант адаптации сердца, который поддерживается и мало меняется в зависимости от динамики тренированности. Гиперфункция сердца при рациональной физической нагрузке сопровождается определёнными положительными изменениями и становится устойчивой. Такое высокое функциональное состояние миокарда свойственно спортсмену, тренировка которого обоснована оптимально. Длительная гиперфункция приводит к увеличению массы сердца за счёт умеренной гипертрофии, в основе которой лежит активация генетического аппарата клетки [3, 6, 8]. Для здоровых спортсменов характерно сохранение нормальных пропорций числа волокон и ядер, ультраструктур и числа капилляров на единицу массы миокарда. Вследствие этого повышаются запасы калия и мощность системы окислительного ресинтеза АТФ, активируются ферментные системы, увеличивается транспорт кислорода к митохондриям, повышаются сила и скорость сокращения и расслабления мышечных волокон, усиливается соединительно-тканый каркас, увеличивается число нервных элементов сердца. Все это позволяет, при отсутствии элементов перенапряжения, избежать деструктивных изменений и стадии изнашивания.

Поэтому наряду с функциональными исследованиями – такими, как тесты с физической нагрузкой, большое значение имеют медикаментозные или фармакологические пробы [4, 5]. По их результатам можно судить о степени подготовленности сердечно-сосудистой системы спортсмена к чрезмерным физическим нагрузкам, а также проводить дифференциальную диагностику выявленной ранее коронарной недостаточности [10, 11]. Пробы с фармакологическими маркерами обладают достаточной диагностической ценностью для решения ряда вопросов о дальнейшей возможности повышения уровня нагрузок у спортсмена, а при выявленной коронарной патологии – её степени, метаболической коррекции и дальнейшем пребывании спортсмена в спорте высших достижений.

По принципу фармакологического воздействия эти пробы можно разделить на нагрузочные и разрешающие. Нагрузочными называют те пробы, в которых применяемый фармакологический препарат оказывает стимулирующее действие на исследуемый физиологический или патофизиологический механизм. В дифференциальной диагностике коронарной недостаточности определённое место занимают фармакологические нагрузочные пробы с использованием лекарственных препаратов, обладающих способностью влиять на коронарные сосуды и функциональное состояние миокарда [4, 5, 7]. Выбор препара-

Таблица 1

Тестирование кардиовыносливости при помощи провокационных проб

Препарат	Доза препарата	Механизм действия	ЭКГ оценка	Назначение пробы
Эргометрин	Внутривенно струйно в нарастающих дозах 0,05-0,15-0,3 с пятиминутным интервалом	Вызывает изменение ЭКГ ишемического характера	Критерием положительной пробы считается смещение сегмента ST кверху или книзу от изоэлектрической линии	Проводится для выявления спазма коронарных артерий
Курантил	0,75 мг на 1 кг массы тела	Провоцирование ухудшения трофики миокарда	ЭКГ регистрируется через 10, 15 и 20 мин после введения препарата, появление признаков ишемии миокарда говорит о наличии коронарной недостаточности	Дифференциальная диагностика характера изменений ЭКГ
Изадрин	0,5 мг внутривенно в 5% растворе глюкозы медленно	Повышает число сердечных сокращений, сократительную способность миокарда и коронарный кровоток.	ЭКГ регистрируют до, во время введения и после введения до возвращения ЭКГ в исходное состояние	Проба проводится для выявления коронарной недостаточности
Добутамин	Вводят внутривенно медленно со скоростью 10 мкг/мин., доводя ЧСС до 130 в мин.	Препарат является избирательным стимулятором бета-1 адренорецепторов миокарда и оказывает сильное инотропное влияние на миокард	ЭКГ регистрируется до пробы, в момент введения препарата и после него	Проба проводится для дифференциальной диагностики коронарной недостаточности

та для проведения пробы определяется целями и задачами исследования. Особое место занимают пробы с курантилом, изадрином, добутамином, эргометрином и другими препаратами, провоцирующими «недостаточность» трофики миокарда [4, 10]. Появление на ЭКГ, через латентное для каждого из препаратов время, признаков ишемии миокарда свидетельствует о наличии коронарной недостаточности.

Если целью проведения функциональной пробы является уточнение состояния симпато-парасимпатического баланса, то их проводят с блокаторами бета-адренергических рецепторов, реже – с холинолитиками, симпатомиметиками. Пробы необходимы для уточнения природы зарегистрированных ранее на ЭКГ нарушений процессов реполяризации (сегмента RS-T и зубца T), а также для проведения дифференциальной диагностики функциональных и органических поражений сердца. При проведении фармакологических проб с калием и бета-блокаторами, при которых, как правило, все изменения ЭКГ исчезают на короткое время, позволяют исключить коронарогенный генез ЭКГ-нарушений. Специалисты по спортивной медицине называют их пробами «выключения» или «разрешающими» [6, 7].

Практически все фармакологические препараты, применяемые для исследований, являются допингами. Исследование следует проводить заблаговременно, так как их применение в соревновательном пери-

оде запрещено Всемирной Антидопинговой Ассоциацией.

Все исследования проводятся в следующей последовательности: утром натощак, в горизонтальном положении, с регистрацией исходной ЭКГ в 12 общепринятых отведениях.

К нагрузочным пробам относятся те, в которых в качестве фармакологических маркеров используются также адреналин, эуфиллин, эфедрин, компаламин и другие препараты.

При оценке результатов исследования с вышеперечисленными препаратами проба считается положительной при частичной или полной нормализации ЭКГ, и в данном случае речь идет о функциональной природе нарушений со стороны сердца. При полной или незначительной реакции на препарат, фиксируемой с помощью ЭКГ, говорят об органической природе поражения сердца.

Значительное физическое перенапряжение у спортсменов, достаточно часто сопровождаемое эмоциональным стрессом, приводит в конечном итоге к нарушению окислительных процессов, накоплению избыточного количества катехоламинов в миокарде и электролитно-тканевому дисбалансу [11]. Соблюдение режима рациональной тренировки предотвращает развитие патологической стадии гипертрофии миокарда. Для физиологической стадии характерно нарушение только процесса деполяризации, что часто

Таблица 2

Тестирование кардиовыносливости при помощи проб исключения

Применяемый препарат	Доза препарата	Механизм действия	ЭКГ оценка	Назначение пробы
Атропин	Препарат вводят п/к 1-2 мл 0,1% раствора	Блокирует периферические М-холинорецепторы, делает их нечувствительными к ацетилхолину	ЭКГ регистрируют на 5, 15, 30 и 60 минуте	Пробу проводят для уточнения природы нарушений сердечного ритма и проводимости
Нитроглицерин	1 таблетку или 2-3 капли 0,1% раствора под язык	Улучшение кровоснабжения и метаболизма миокарда	Регистрируют ЭКГ каждые 1-2 минуты в течение 10 минут	Пробу проводят для дифференциальной диагностики коронарной недостаточности
Хлорид калия	Внутрь 6-8 грамм разведенного в стакане воды	Улучшение метаболизма миокарда	Регистрация ЭКГ через 30, 60 и 80 минут после приема препарата	При частичной или полной нормализации ранее измененных сегментов RS-T и зубца Т свидетельствует о функциональной природе изменений миокарда
Обзидан	60 мг внутрь	Блокирование альфа-рецепторов	Повторное исследование проводят через 40-60-90 минут после приема препарата	Применяется для дифференциальной диагностики гемодинамических форм артериальной гипертонии

Примечание: некоторые препараты могут быть использованы для проведения и тех, и других проб (индерал).

проявляется на ЭКГ изменением начальной части желудочкового комплекса. При промежуточной стадии к этому присоединяются начальные нарушения процесса реполяризации, выражающиеся в изменении сегмента ST. При патологической стадии гипертрофии нарушение процесса реполяризации выражено больше и проявляется в изменении зубца Т и ST. Большое значение в развитии этого процесса имеют очаги хронической инфекции. Они ухудшают сократительную функцию сердца вследствие интоксикации и способствуют переходу физиологической стадии в патологическую. Сочетание чрезмерно частой соревновательной нагрузки и нерационально построенного тренировочного процесса приводит к прогрессированию гипертрофии миокарда. Количество жалоб на боли в сердце возрастает с прогрессированием гипертрофии и составляет 29,2% в физиологической, 36,7% – в переходной и 42,6% – в патологической стадии процесса [4, 5, 9].

Дистрофия миокарда, развивающаяся вследствие физического перенапряжения, основывается в основном на данных ЭКГ, при анализе которых выявляют 3 стадии миокардиодистрофии. Для I стадии характерно уплощение зубца Т или его сглаженность в aVL, aVF, V4-V6 отведениях. Достаточно часто регистрируется зубец U характерный для гипокалиемии [1]. Для II стадии характерен двухфазный зубец Т в стандартных и грудных отведениях, а также смещение ST вниз от изолинии в V4-V6 и повышение ST в отведениях V1-V3. При III стадии отмечается полная

инверсия зубца в большинстве отведений, снижение интервала ST. В основе изменения миокарда лежит перенапряжение сердечной мышцы, проявляющееся дистрофическими изменениями, которые при острой нагрузке могут привести к смерти вследствие трепетания желудочков, наступающего при резком нарушении функции проводимости и возбудимости на фоне значительных биохимических изменений миокарда [9]. На месте дистрофических изменений появляются некрозы мышечных волокон – главным образом, левого желудочка и развивается миодистрофический кардиосклероз, что создает условия для хронической сердечной недостаточности. Эта патология достаточно распространена у ветеранов спорта и требует пристального внимания.

Кроме того, необходимо отметить, что систематические физические нагрузки приводят к увеличению стенки левого желудочка, толщина которого у молодых спортсменов редко превышает 12 мм. Это затрудняет дифференциальную диагностику между «спортивным сердцем» и гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП), которая является причиной каждого третьего случая внезапной смерти среди молодых спортсменов [3, 6, 11]. После проведения фармакологических проб, уточняющих генез миокардиодистрофии, необходимых для дифференциальной диагностики сердечной патологии и уточнения диагноза, встает вопрос о дальнейших тренировках спортсмена. Он решается индивидуально в зависимости от характера и степени изменений сердца. Сохранение рабо-

тоспособности и незначительно выраженные симптомы заболевания обязательно влекут за собой проведение обоснованной профилактики и лечения, а также необходимость временного сокращения продолжительности и интенсивности тренировки. Продолжительность таких ограничений зависит от степени изменений, функционального состояния и вида спорта. Для профилактики и лечения назначаются препараты метаболического типа. При своевременно проведенном лечении и соблюдении режима профилактики в 60 – 88 случаев [3,6] наступает нормализация показателей ЭКГ. При положительной динамике тренировочный процесс постепенно расширяется, и спортсмен под наблюдением врача возобновляет тренировки в полном объеме.

Таким образом, метод использования фармакологических маркеров при тестировании кардиовынос-

ливости при интенсивной физической нагрузке может быть целесообразен в спортивной медицине в следующих случаях:

- при проведения спортивного отбора и рекомендаций по выбору вида спорта;
- для выявления патологии и рекомендации к занятиям спортом у лиц, занимающихся ;
- для обоснования коррекции физиологических сдвигов в деятельности сердца;
- для профилактики и лечения выявленной кардиальной патологии;
- для предотвращения неотложных состояний;
- для лечения ветеранов спорта (аритмии, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, инфаркт миокарда), и подборе соответствующей метаболической коррекции.

Литература

1. Абзалов Р.А., Павлова О.И., Показатели ударного объема крови у спортсменов разного возраста и спортивной квалификации// Теория и практика физической культуры, 1997, №4, с. 34-36.
2. Васляева С.Н., Люсов В.А., Цыганкова О.В., Гордеева И.Г., Волков Н.А. Безболевого ишемия миокарда: патогенетические и патофизиологические механизмы. Традиционные и метаболические аспекты терапии// Российский кардиологический журнал/ 2004, №4, с. 74-84.
3. Граевская Н.Д., Гончарова Г.А., Калугина Г.Е. Ещё раз к проблеме «спортивного сердца»// Теория и практика физической культуры. 1997, №4, с. 23-25.
4. Гуревич М.А., Гордиенко Б.В. Опыт применения нагрузочной добутаминовой пробы для дифференциальной диагностики дилатационной ишемической кардиопатии// Российский кардиологический журнал. 2004, №6, с. 51-57.
5. Давидович И.М., Скидан В.И., Мостовский В.Ю., Кузнецова И.А. Панангин и хлорид калия: сравнительная эффективность при проведении нагрузочных фармакологических проб у больных молодого возраста с миокардиодистрофией // Вестник аритмологии. 2000, № 5, с. 50-53.
6. Иорданская Ф.А., Юдинцева М.С. Диагностика и дифференцированная коррекция симптомов дезадаптации к нагрузкам современного спорта и комплекс мер по их профилактике// Теория и практика физической культуры. 1999, № 1, с. 16-19.
7. Сейфулла Р.Д., Орджоникидзе З.Г., Куликова Е.В., Рожкова Е.А. Правила изучения средств восстановления в спортивной фармакологии. Методические рекомендации № 25. МНПЦСМ., Москва 2005.
8. Сейфулла Р.Д., Орджоникидзе З.Г., Эмирова Л.Р., Рожкова Е.А., Сейфулла Н.Р. Мониторинг и фармакологическая коррекция факторов, лимитирующих спортивную работоспособность. Методические рекомендации № 51, МНПЦСМ, Москва, 2005.
9. Смоленский А.В., Любина Б.Г. Внезапная смерть в спорте: мифы и реальность// Теория и практика физической культуры. 2004, №10.
10. Chierchia S.L. Dobutamine stress echocardiography and the effects of trimetazidine on left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease// Coron Artery Dis. 2001; 12 (Suppl 1): 519-521.
11. Maron B.J. Hypertrophy a. Cardiomyopathy. A systematic review// JAMA 2002, v. 287 №10, p. 1308-1320.

Поступила 25/09-2006

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ЗНАЧЕНИЕ ТУРБУЛЕНТНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И АЛЬТЕРНАЦИИ Т-ВОЛНЫ В ДИАГНОСТИКЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА

Радзевич А.Э., Попов В.В., Князева М.Ю.

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра терапии № 1 факультета последипломной подготовки

Резюме

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему остается важной проблемой в кардиологии. Известно, что одной из наиболее частых причин смерти у больных с ИБС является внезапная сердечная смерть (ВСС). При этом степень риска развития ВСС у пациентов не одинакова. По существующим сейчас представлениям немаловажное место в оценке неблагоприятного исхода занимают возможности инструментальных методов исследования. Альтернация Т зубца (TWA) и турбулентность сердечного ритма (HRT) являются относительно “новыми” неинвазивными тестами, использование которых у больных ИБС, позволяет получить важную информацию о предрасположенности пациента к развитию жизнеопасных аритмий.

При сравнении прогностической значимости уже известных стратификационных тестов с прогностической ценностью микроальтернации и турбулентности сердечного ритма были получены убедительные данные о важной клинической значимости новых методов.

Ключевые слова: альтернация зубца Т, внезапная сердечная смерть, желудочковые тахикардии, турбулентность сердечного ритма.

В настоящее время в развитых странах мира смертность от ишемической болезни сердца находится на первом месте, существенно превышая таковую от онкозаболеваний. Патогенез ИБС очень сложен и до конца не изучен, однако общепризнано, что в подавляющем большинстве случаев (90 % и более) морфологической основой заболевания является атеросклеротическое поражение коронарных артерий.

С практической точки зрения наиболее важным в отношении ИБС является раннее выявление угрожающих предвестников прогрессирования болезни и, особенно, случаев внезапной сердечной смерти. Довольно часто, но, к сожалению, ретроспективно, за несколько дней или даже недель до неблагоприятного исхода удается установить некоторые настораживающие симптомы: появление или усиление слабости, боли или неприятные ощущения в области сердца, ухудшение самочувствия, настроения.

Степень риска ВСС у каждого больного неодинакова и с определенной долей вероятности может быть оценена только на основании комплексного клинико-инструментального обследования, включающего стандартную ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, оценку вариабельности сердечного ритма, ЭКГ высокого разрешения, нагрузочные тесты, эхокардиографию и электрофизиологическое исследование (ЭФИ). Однако, несмотря на высокую информативность ЭФИ, метод не может использоваться как скрининговый в связи с инвазивностью и высокой стоимостью, что делает его малодоступным для большинства клиник.

Внедрение в клиническую практику неинвазивных методов ЭКГ диагностики – таких, как альтернация Т-зубца, турбулентность сердечного ритма значительно расширило возможности оценки риска возникновения злокачественных желудочковых аритмий, ВСС и позволяет выделить пациентов, нуждающихся в проведении внутрисердечного электрофизиологического исследования

Альтернация Т - зубца (T-wave Alternance, TWA)

Впервые термин «альтернация» появился в литературе в 1909 году [18], когда Hering был описан случай изменения полярности зубца Т у пациента на фоне эмоциональной нагрузки и сразу же вызвал массу вопросов. Большинство исследователей придерживалось мнения, что это явление связано с дисфункцией миокарда, возникающей на фоне нарушения процессов реполяризации [1]. Двумя годами позже Thomas Lewis объяснил альтернацию с точки зрения патофизиологии сердца: «Альтернация зубца Т возможна либо при учащенном сердечном ритме здорового сердца, либо в поврежденном сердце при нормальном ритме». В 1984 году J.Smith и R.Cohen, исследуя процессы проводимости левого желудочка, пришли к выводу, что альтернация предшествует желудочковой тахикардии [23]. Позже Kalter показал, что вероятность внезапной смерти резко увеличивается при наличии признаков изменения Т – волны [19].

Понятие «электрическая альтернация» характеризуется наличием морфологической разнородности элект-

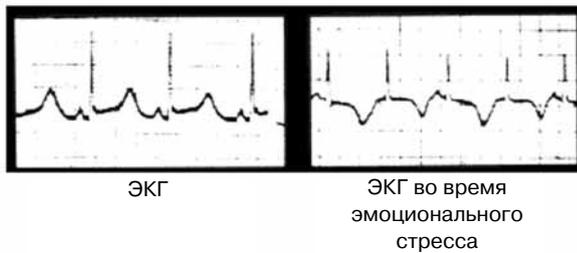


Рис. 1. Пример макроальтернации зубца Т. На ЭКГ, зарегистрированной в состоянии покоя и эмоционального стресса у одного и того же больного, наблюдается четкая динамика изменений морфологии Т-зубца [19].

рокардиографических комплексов. Таким образом, альтернация Т – зубца не что иное, как изменение формы, полярности или амплитуды зубца Т в нескольких, следующих друг за другом, кардиоциклах.

Электрическая альтернация, включающая в себя варианты морфологических изменений ЭКГ-волны, изначально комбинируется из двух типов альтернаций: деполяризационной и реполяризационной. Деполяризационная альтернация или альтернация QRS-комплекса характерна для пароксизмальных тахикардий с узкими комплексами. Morady et al. [14], проводившие электрофизиологические исследования, выделили следующие типы таких аритмий: предсердная тахикардия, ортодромная реципрокная тахикардия при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта и атриовентрикулярная, непрерывно рецидивирующая, тахикардия. Таким образом, QRS- альтернация – явление ритмозависимое и тесно связанное с механизмом тахикардии [17].

Реполяризационная альтернация, наоборот, регистрируется при тахикардиях с широкими комплексами и характеризуется изменениями сегмента ST помимо изменений морфологии Т-зубца. Такие тахикардии (чаще всего, это – желудочковая тахикардия и антидромная реципрокная тахикардия) развиваются у пациентов с острым инфарктом миокарда, вариантной стенокардией Принцметала и кардиомиопатией.

Таким образом, электрическая альтернация является признаком электрической нестабильности сердца, которая развивается при изменении процессов реполяризации [22]. Замедление реполяризации может быть

обусловлено первичными (врожденный синдром удлиненного QT-интервала) и вторичными причинами (ишемия миокарда, электролитный дисбаланс).

В настоящее время разработана гипотеза о возможном механизме появления альтернации Т в связи с нарушением способности ионных каналов к восстановлению исходного состояния за время диастолы перед возникновением следующего потенциала действия.

В зависимости от возможности визуализации изменений зубца Т альтернацию условно подразделяют на: макроальтернацию и микроальтернацию.

Макроальтернация оценивается по стандартной ЭКГ (так называемый «предварительный» метод) и при проведении статических нагрузочных проб по динамике непрерывно регистрируемой электрокардиограммы. Критериями наличия альтернации являются изменения амплитуды, полярности и формы сегмента ST и зубца Т (рис.1).

При интерпретации полученных результатов (в том числе и положительных), следует помнить, что причиной изменения зубца Т могут являться разнообразные физиологические и патологические состояния (табл.1).

Изолированное изменение зубца Т при нагрузочных пробах имеет весьма низкую специфичность относительно прогноза злокачественных тахикардий. Запись электрокардиограммы в течение 24 часов показывает, что приблизительно у 30 % здоровых людей встречаются преходящие изменения зубца Т. К ним относятся: увеличение амплитуды зубца Т в 2 и более раз или, наоборот, снижение его амплитуды вплоть до перехода зубца Т в отрицательный. Эти изменения часто связаны с тахикардией, нервным возбуждением, умственной или физической активностью, изменением положения тела, приемом пищи, курением.

Снижение амплитуды зубца Т на 25 % во время и после нагрузки по сравнению с исходной в покое вызывает подозрение, а снижение амплитуды этого зубца на 50 % с большой вероятностью может указывать на коронарную недостаточность. Во всяком случае, появление этих признаков при отсутствии других проявлений ишемии или диссинергии миокарда должно настораживать.

Реверсия или репозитивизация отрицательного зубца Т при проведении нагрузочных проб встречается до-

Таблица 1

Причины изменений зубца Т

Причины	Факторы
Физиологические	Позиция сердца, нарушения проводимости, температура, гипергликемия, физическая нагрузка
Фармакологические	Дигитализация, антиаритмические препараты
Экстракардиальные	Электролитные расстройства, шок, анемия, аллергические реакции, острый живот, тромбоэмболия легочной артерии
Заболевания миокарда	Миокардиопатии, миокардиты, гемохроматоз, болезни соединительной ткани
Ишемическая болезнь сердца	Инфаркт миокарда, стенокардия, аневризма сердца

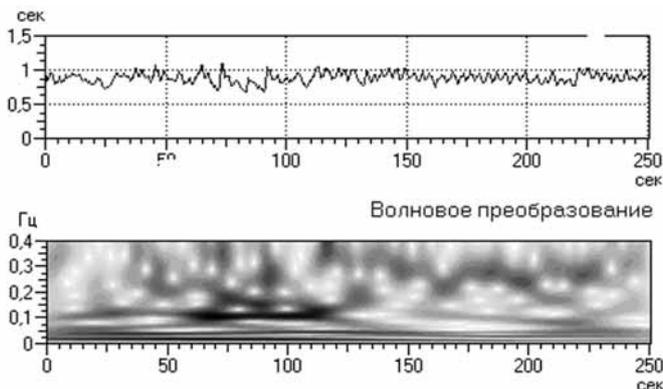


Рис.2. Волновое преобразование Фурье.

волно часто. В прежние годы этот признак относился к критериям прекращения пробы. Однако в настоящее время он не вызывает особой настороженности в отношении ИБС [1]. Механизм происхождения до конца еще не изучен. В частности, придается значение усилению симпатического воздействия на миокард при нагрузке.

Вышесказанное наглядно демонстрирует спорность возможных результатов при оценке макроальтернации. Ценность метода как возможного предиктора риска возникновения осложнений ИБС также до конца не ясна. В связи с этим были продолжены разработки в области микроальтернации [15].

Для оценки микроальтернации используется высоко чувствительный спектральный метод, который позволяет выявлять изменения Т волны, не заметные на электрокардиограмме. Метод основан на измерении уровня отклонения от изолинии точек, составляющих зубец Т в 128 последовательных сердечных сокращениях, и переводе их при помощи быстрого преобразования Фурье в спектр мощности колебаний.

На представленном рисунке изображены ритмограмма и результат волнового преобразования (яркость элементов пропорциональна спектральной мощности в данное время для данной частоты). Используя последний, возможно проводить оценку частотных составляющих ритмограммы в любой момент времени. Применение метода позволяет обнаружить альтернацию в 98 % случаев при низкой шумовой регистрации электрокардиограммы. Для уменьшения шумовых эффектов при снятии ЭКГ используются контактные мультисегментарные электроды с большой степенью разрешения.

Микроальтернация, равно как и макроальтернация, чаще оценивается во время проведения стресс-тестов. Для контроля ЭКГ можно пользоваться разными системами отведений. Чаще всего применяются стандартные и ортогональные корригированные отведения по Франку [16].

Тест на микроальтернацию считается положительным, если:

- 1) амплитуда Т- петли $> 1,9$ мВ (при отношении шум/сигнал $> 3,0$) в течение времени > 1 минуты;
- 2) частота сердечных сокращений < 110 ударов в минуту.

Таким образом, пациенты с признаками Т-альтернации и сердечным ритмом 110 и менее ударов в минуту признаны тест - положительными, а пациенты с более частым ритмом и без признаков Т-волны – тест - отрицательными. Остальные пациенты считаются тест - сомнительными. Причиной неопределенных результатов может быть неадекватное нарастание частоты сердечных сокращений и/или высокий уровень шумов.

По данным D. Rosenbaum, J. Ruskin и R. Cohen (1994 г.), чувствительность метода как предиктора возникновения опасных аритмий составляет 81 %, специфичность – 84 %. У тест - отрицательных пациентов с низким риском аритмических осложнений специфичность и чувствительность составляют 89 % ($p < 0,001$).

Одно из первых крупных исследований было проведено S. Hohnloser [5]. В нем участвовало 95 пациентов с ИБС. Целью исследования было сравнение значимости уже известных стратификационных тестов (фракция выброса левого желудочка, чувствительность барорецепторов, вариабельность сердечного ритма, поздние потенциалы желудочков, QT- дисперсия) с прогностической ценностью микроальтернации относительно возникновения жизнеопасных аритмий [4,7]. Полученные данные показали, что микроальтернация зубца Т является наилучшим неинвазивным методом для оценки возможного риска.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-III функционального класса [10] чувствительность и специфичность метода по конечным точкам исследования (развитие желудочковой тахикардии и внезапная смерть) составили, соответственно, 100 % и 42 % (Frankfurt study, 1999 г.).

Willem J. Кор с соавт. [26] сравнивали влияние тестов с физической и психоэмоциональной нагрузкой на альтернацию зубца Т у 23 пациентов с ИБС и имплантированным кардиовертером - дефибриллятором (ИКД), а также у 17 здоровых лиц из группы контроля. Пробы с психоэмоциональной и физической нагрузкой проводились в разные дни. Во время психоэмоционального нагрузочного теста требовалось вспомнить недавний инцидент, вызывавший чувство гнева, а затем решить в уме арифметическую задачу с постоянным прерыванием и требованием лучше выполнять тест. Для повышения предсказательной ценности TWA перед выполнением нагрузочных проб у большинства участников отменялись сердечно-сосудистые препараты, в том числе ингибиторы АПФ, пролонгированные нитраты, бета-блокаторы, антагонисты кальция. Дополнительно, для оценки ишемии миокарда, выполнялась двойная изотопная однофотонная эмиссионная

Таблица 2

Альтернация зубца Т как предиктор жизнеопасных аритмий в зависимости от физической активности [6]

Физическая активность	Чувствительность	Специфичность	Позитивный тест	Негативный тест
Отдых	50 %	91 %	80 %	71 %
Нагрузка	80 %	91 %	89 %	84 %
Чередование отдыха и нагрузки	100 %	91 %	91 %	100 %

Таблица 3

Взаимосвязь альтернации зубца Т и факторов риска внезапной сердечной смерти у пациентов с ИБС

TWA риск *	Тест –негативные пациенты	Тест –позитивные пациенты
Низкий клинический риск	17 32 %	15 28 %
Высокий клинический риск	4 7 %	18 33 %

Примечание: * пациенты с 2 и более факторами риска отнесены к группе высокого риска, менее 2 – к группе с низким риском; * чувствительность метода –54 %, специфичность – 81 %.

компьютерная томография.

Показано, что на фоне любой нагрузки чаще выявлялся TWA, особенно у пациентов с ИКД, по сравнению с контролем ($p=0,043$). Во время психоэмоционального стресса TWA появлялся при меньшей ЧСС, чем во время физической нагрузки: при увеличении ЧСС на 9,7 и 53,3 ударов в минуту, соответственно. После поправки на увеличение ЧСС оказалось, что любой стресс повышает частоту TWA у больных с ИКД, но не у здоровых лиц.

По предположению авторов, психоэмоциональный стресс вызывает электрическую нестабильность миокарда за счет других, отличных от физической нагрузки, центральных и автономных механизмов.

Микроальтернация информативна у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда [8]. Доказано, что наибольшая информативность теста показана в период 4 – 6 недель после развития инфаркта (R. J. Cohen, 2001 г.). Ikeda с соавторами [7] в течение года наблюдали за пациентами с постинфарктным кардиосклерозом. У пациентов с положительным тестом на альтернацию, проводимым на 20-й день после инфаркта, через 12 месяцев риск возникновения желудочковых тахикардий составлял 28 %, в то время как риск у тест-негативных пациентов был 2 % [5].

Турбулентность сердечного ритма

В настоящее время доказана важная роль оценки сократимости миокарда (фракции выброса левого желудочка) и вегетативной регуляции сердечной деятельности для выявления пациентов, страдающих ИБС с повышенным риском развития злокачественных аритмий. Вариабельность сердечного ритма и определение чувствительности барорецепторов позволяют изучать вегетативные и рефлекторные влияния на функцию сердца [11].

Однако, как отмечалось впоследствии, значения вариабельности сердечного ритма не являются специфичными для сердечной патологии, так как на нее оказывает действие множество различных факторов, как

внутренних, так и внешних [24]. На этом фоне чувствительность барорецепторов лучше отражает физиологию сердца. В основе метода лежит измерение отношений между давлением крови и частотой сердечных сокращений, что позволяет оценить приспособительную способность сердечного ритма при рефлекторной провокации [13].

В начале 1999 года Georg Schmidt были опубликованы результаты наблюдений за колебаниями синусового ритма, возникающими после единичных желудочковых экстрасистол (ЖЭ) [20].

Авторы обратили внимание, что после ЖЭ ЧСС вначале возрастает в течение 1, 2 -х синусовых сокращений, а затем уменьшается. Было показано, что длительность нормального пост - экстрасистолического RR интервала начинает увеличиваться, начиная с 3-го синусового сокращения и пик брадикардии 77 ± 111 мс ($M \pm SD$) по сравнению с базовым уровнем приходится на 8 й кардиоцикл.

Данный феномен получил название «турбулентность сердечного ритма (HRT)» - физиологический двухфазный ответ синусового узла на желудочковую экстрасистолу, состоящий из короткого периода увеличения ЧСС с последующим урежением синусового ритма.

Механизм возникновения турбулентности ритма до конца еще не изучен. Известно, что желудочковые экстрасистолы оказывают влияние на автоматизм синусового узла. Предполагается, что даже незначительное изменение давления артериальной крови (более низкая амплитуда давления крови во время экстрасистолы и увеличенная амплитуда следующего синусового сокращения) способно стать триггерным механизмом для турбулентности [20,17]. В норме данный феномен присутствует и отчетливо видна двухфазность ответа синусового узла на желудочковую экстрасистолу (рис.3).

Если же вегетативная регуляция сердца нарушена (например, после перенесенного инфаркта), то реакция ритма ослаблена или отсутствует.

Georg Schmidt предложил два числовых выражения турбулентности: Turbulence onset (TO) и Turbulence slope (TS) [20].

Turbulence onset (TO %) определяется, как отношение разности между средними значениями величин первых двух нормальных синусовых RR интервалов, следующими после компенсаторной паузы (RR1+RR2) и двумя RR интервалами, предшествующими экстрасистоле (RR-2+RR-1) к сумме двух предэктопических синусовых интервалов RR, выраженное в процентах:

$$TO (\%) = \frac{(RR1+RR2) - (RR-2+RR-1)}{(RR-2+RR-1)} \times 100 \%$$

Данные измерения проводятся для каждой индивидуальной ЖЭ в суточной записи ЭКГ а затем усредняют, получая значение, характерное для данного пациента.

Turbulence slope (TS мс / RR) это – максимальный позитивный наклон линии регресса, проведенной вдоль любой последовательности пяти синусовых RR интервалов в пределах двадцати постэкстрасистолических интервалов RR. Получают значения TS из тахограммы RR1, RR2, RR3, RR 4..... RR20, единица измерения TS - мс / RR (рис. 4).

TO представлен как отношение разницы 2 RR интервалов, предшествующих ЖЭ, и 2 RR интервалов, следующих за ЖЭ/ компенсаторной паузой к длительности 2-х RR интервалов, предшествующих ЖЭ, выраженное в процентах. В примере, TO= - 4% из 100 % x (960-1000)/1000.

TS это – максимум линии наклона, рассчитанный для 5 последовательных RR интервалов. На примере – нисходящая регрессионная линия для кардиоциклов 3~7 (slope 3) и кардиоциклов 6~10 (slope 6) – показано, что TS была 36,4, так как slope 3 имеет наибольший наклон 36,4 мс/ RR среди всех линий наклона[25].

HRT обычно рассчитывается для каждой ЖЭ из суточной записи ЭКГ а затем усредняется, представляя данные, характеризующие общую турбулентность для пациента.

Анализ HRT не ограничивается только Холтеровским мониторингом ЭКГ, анализ турбулентности

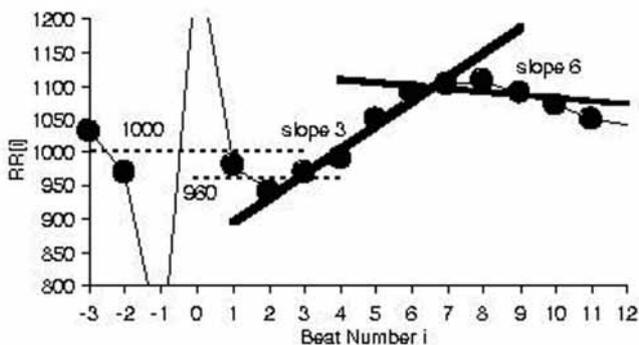


Рис. 4. На рисунке показан пример измерения TO и TS.

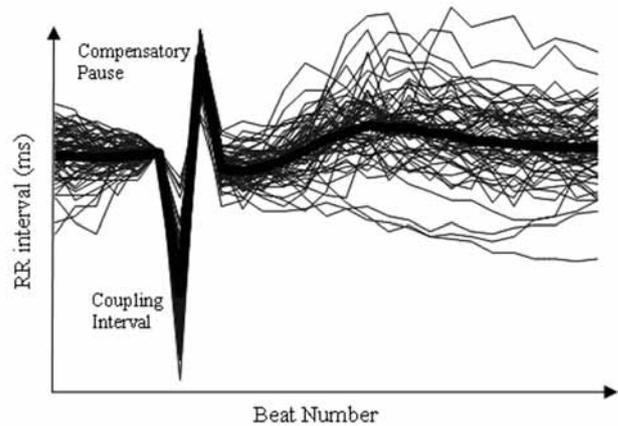


Рис. 3. На рисунке представлены примеры колебаний синусового ритма, возникающие после единичных желудочковых экстрасистол [25].

может быть проведен с использованием данных имплантированного кардиовертера дефибриллятора или ЭФИ. Такая HRT называется индуцированной (рис. 5).

Проведенные клинические исследования позволили определить оптимальные диагностические критерии для TO и TS [20]. 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 сердечной смертью [13].

В ходе анализа холтеровских данных проспективных исследований MPIP и EMIAT было наглядно продемонстрировано, что у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, имеющих высокий риск развития аритмических осложнений, турбулентность сердечного ритма значительно снижена или отсутствует [20].

При наблюдении за 577 пациентами, перенесшими острый инфаркт миокарда, в исследовании MPIP (Multicentre Post Infarction Program) было показано, что при TO > 0 % показатели смертности в течение первых 2-х лет увеличились до 20% против 11% у больных с TO > 0 %.

В исследовании EMIAT (European Myocardial Infarction Amiodarone Trial) были проанализированы холтеровские данные 614 постинфарктных больных. Показано, что при TO ≥ 0 % показатели смертности были 24 % против 11% у больных с TO ≥ 0 %.

При оценке TS у тех же пациентов в исследовании MPIP получилось, что при TS >2,5 мс / RR и TS ≤ 2,5 мс / RR показатели смертности отличались на 17% (соответственно, 9 % и 27 %). В исследовании EMIAT соответствующие показатели смертности в сходных группах составили 9 % и 26 %.

Сочетание обоих признаков TO ≥ 0 % и TS ≤ 2,5 мс / RR увеличило положительную прогностическую ценность неблагоприятного исхода до 33 % (p ≤ 0,001).

Комбинация значений турбулентности сердечного ритма с другими уже известными предикторами (вари-

абельность ритма сердца, фракция выброса левого желудочка) у больных с постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью позволяет с большей точностью говорить о прогнозе заболевания (чувствительность метода 40 %).

Результаты исследований продемонстрировали, что турбулентность сердечного ритма является составляющей нормального ритма у лиц с низким риском развития осложнений на фоне ишемической болезни сердца [12]. Отсутствие этого феномена, наоборот, в несколько раз увеличивает возможность внезапной сердечной смерти. И начальная, и наклонная турбулентность вполне могут выступать в роли самостоятельных предикторов риска, но наиболее достоверные результаты получаются в результате комбинированного использования показателей [12].

В исследовании MPIP только фракция выброса левого желудочка $\leq 30\%$ и $TS \leq 2,5$ мс/RR были независимыми предикторами смертности ($p \leq 0,001$). В то же время в исследовании EMIAT таковыми являлись $TO \geq 0\%$, $TS \leq 2,5$ мс / RR, высокая средняя ЧСС (RR < 800 мс), низкая фракция выброса левого желудочка ($\leq 30\%$), перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе ($p \leq 0,001$) [20].

В исследовании ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes after Myocardial Infarction) HRT была использована наряду с другими параметрами оценки автономной нервной системы для прогноза остановки сердца. В исследование было включено 1212 пациентов, перенесших инфаркт миокарда, с периодом наблюдения 20,3 месяца. При этом конечной точки достигли 49 пациентов (4 %). Было показано, что TS и комбинация TO и TS достаточно высоко оценивали риск неблагоприятного исхода (4,1 и 6,9 соответственно ($p \leq 0,0001$)).

Был предложен комплексный индекс автономной дисфункции — комбинация TO, TS, SDNN и чувствительность барорефлекса. У пациентов с сочетанием патологических значений указанных выше параметров риск неблагоприятного исхода был в 16,8 раз выше, чем у лиц, все 4 параметра у которых были в пределах нормы [25].

Показано, что чувствительность и положительная прогностическая ценность HRT превосходит все известные неинвазивные тесты, но, к сожалению, лишь немногим. Объединение TO, TS позволяет получить следующие значения чувствительности, специфичности и положительной предсказывающей ценности: 30 %, 90 % и 32 % соответственно [20]. В то же время положительная предсказывающая ценность низкой фракции выброса левого желудочка, по данным исследования MPIP, составила 30 %.

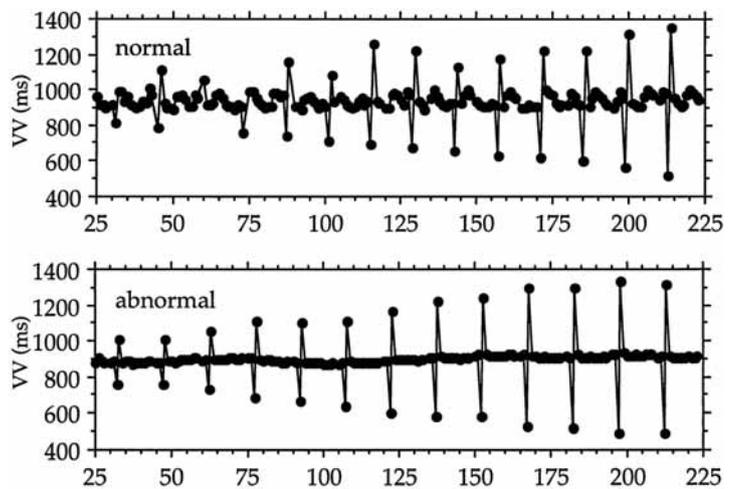


Рис 5. Пример тахограмм больных.

Примечание: показаны нормальный (normal) и патологический (abnormal) HRT ответ на желудочковые экстрасимулы; патологический ответ показан как отсутствие осцилляций RR интервалов после ЖЭ (P.Barthel et al., 2003).

Также было показано, что фракция выброса левого желудочка обладала несколько лучшей чувствительностью (43 %) и специфичностью (85 %) при сравнении с параметрами HRT.

Таким образом, HRT и дополнительное применение общепринятых маркеров — таких, как суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография с определением фракции выброса левого желудочка, вариабельность сердечного ритма, ЭКГ ВР и тщательно собранный анамнез заболевания поможет легче идентифицировать пациентов с высоким риском аритмических осложнений.

Применение неинвазивных методов оценки электрической нестабильности миокарда в совокупности с традиционными методами функциональной диагностики (ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография) при высокой чувствительности и специфичности этих методов позволяет повысить качество ранней диагностики электрической нестабильности миокарда, предшествуя более дорогим и инвазивным методам исследования. Получение таких данных, несомненно, имеет важное практическое значение, так как позволит снизить количество неблагоприятных исходов.

Использование уже существующих и создание новых интегральных показателей из индивидуальных маркеров риска может способствовать дальнейшему развитию комплексного подхода в стратификации риска возникновения ВСС и профилактике аритмических осложнений у пациентов, страдающих ИБС.

Литература

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии.-М.: МЕДпресс-информ, 2002. - 296 с.
2. Epstein S.E., Quyyumi A.A., Bonow R.O. Sudden cardiac death without warning: possible mechanisms and implications for screening asymptomatic population // N. Engl. J. Med.- 1989.-Vol. 321.- P. 321.
3. Estes M.N.A., Michaud G., Zipes D.P. et al. Electrical alternance during rest and exercise as predictor of vulnerability to ventricular arrhythmias // Am. J. Cardiol. 1997; -Vol 80- P. 1314-8
4. Gold M, Bloomfield D, Anderson K, et al. A comparison of T-wave alternans, signal averaged electrocardiography and programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk stratification // J.Am.Coll.Cardiol.-2000.-Vol.36.-P. 2247-225.
5. Hohnloser SH, Klingenhoben T. et al. T-wave alternans as a predictor of recurrent ventricular arrhythmias in ICD recipients: prospective comparison with conventional risk markers // J. Cardiovasc. Electrophysiol.-1998.-Vol. 9.-P. 1258-1268.
6. Hohnloser S.H., Klingenhoben T., Zabel M. et al. T- wave alternans during exercise and atrial pacing in humans // J. Cardiovasc. Electrophysiol.- 1997.- Vol. 8.-P. 987-993.
7. Ikeda T, Sakata T, et al. Combined assessment of T-wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction: a prospective study // J. Am.Coll.Cardiol.-2000.-Vol. 35.- P.722-730.
8. Ikeda T, Saito H., Tanno K. et al. T- wave alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction // Am. J. Cardiol.- 2002.- Vol. 89.- P. 79-82.
9. Klingenhoben T, Zabel M, et al. Predictive value of T-wave alternans for arrhythmic events in patients with congestive heart failure // Lancet.-2000.-Vol. 356.-P. 651-652.
10. Klingenhoben T., Zabel M., D'Agostino R.B. et al. Predictive value of T wave alternans for arrhythmic events in patients with congestive heart failure // Lancet.- 2000.- Vol. 356.- P. 651-652.
11. La Rovere M, Bigger J, Marcus F, et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction // Lancet.- 1998.- Vol. 351.-P. 478-484.
12. Malik M, Schmidt G, Barthel P. Heart-rate turbulence is a post-infarction mortality predictor which is independent of and additive to other recognised risk factors // Pace.- 1999.-Vol. 22.-P, 741.
13. Malik M, Wichterle D, Schmidt G. Heart-rate turbulence // G. Ital. Cardiol.-1999.-Vol. 29, Suppl. 5.-P. 65-69.
14. Mustafa A., Murda'h, Mckenna W.J. et al. Repolarization alternans: techniques, mechanisms, and cardiac vulnerability // Pace.-1997.- Vol. 20, Pt II.-P. 2641-2657.
15. Pruvot E, Rosenbaum D. T – wave alternans for risk stratification and prevention of sudden cardiac death // Curr. Cardiol. Rep. – 2003. – Vol. 5, № 5. – P. 350 – 357.
16. Rosenbaum D.S., Albrecht P., Cohen R.J. Predicting sudden cardiac death from T- wave alternans of the surface electrocardiogram: promise and pitfalls // J. Cardiovasc. Electrophysiol.-1996.- Vol. 7.- P. 1095-1111.
17. Rosenbaum D.S., Jackson L.E., Smith J.M. et al. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias // N. Engl. J. Med.-1994.- Vol. 330.- P. 235-241.
18. Saul J.P., Arai Y., Berger R.D., et al. Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis // Am. J. Cardiol. – 1988.- Vol. 61.- P. 1292-1299.
19. Schwartz J.P., Malliani. Electrical alternation of the T-wave: clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long QT syndrome//Am. J. Cardiol.- 1975. - Vol 89 - P :45-50
20. Schmidt G, Malik M, Barthel P, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction // Lancet.-1999.- Vol. 353.- P. 1390-1396.
21. Schmidt G., Morfill G.E., Barthel P., et al. Variability of ventricular premature complexes and mortality risk // Pacing Clin. Electrophysiol.- 1996.- Vol. 19.- P. 976-980.
22. Smith J.M., Clancy E.A., Valery C.R., et al. Electrical alternans and cardiac electrical instability // Circulation.-Vol. 77.- P. 110-121.
23. Takagi M, Yoshikawa J. T-wave alternans and ventricular tachyarrhythmia risk stratification: a review // Indian pacing Eelectrophysiol.J. 2003.-Vol.3.-P.67-73.
24. Task force of the european society of cardiology and the american society of pacing and electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // Circulation.-1996.- Vol. 93.-P. 1043-1065.
25. Watanabe M. Heart Rate Turbulence: a Review. // Indian Pacing Electrophysiol. J. 2003;3 (1):10.
26. Willem J. Kop, David S. Krantz et al. Effects of Acute Mental Stress and Exercise on T-Wave Alternans in Patients With Implantable Cardioverter Defibrillators and Controls // Circulation, Apr 2004; 109: 1864 - 1869.

Abstract

Coronary heart disease (CHD) remains an actual problem in cardiology. One of the leading causes of CHD patient death is sudden cardiac death (SCD). In CHD patients, individual SCD risk varies substantially. According to modern views, instrumental methods play an important role in adverse outcome risk assessment. T wave alternation (TWA) and heart rate turbulence (HRT) are relatively new, non-invasive tests, providing valuable information on life-threatening arrhythmia risk in CHD patients.

Comparing prognostic value of already known stratification tests to that of TWA and HRT, the authors demonstrated substantial clinical importance of the new methods.

Keywords: T wave alternation, sudden heart death, ventricular tachyarrhythmias, heart rate turbulence.

Поступила 21/04-2006

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Корнеева О.Н., Драпкина О.М.

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова — клиника пропедевтики внутренних болезней

Резюме

Метаболический синдром или синдром инсулинорезистентности, в состав которого входят абдоминальное ожирение, атерогенная дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа (или нарушенная толерантность к глюкозе) и др., представляет большую опасность в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, занимающих прочное первое место в структуре заболеваемости и смертности в экономически развитых странах. Инсулинорезистентность и вызванная ею компенсаторная гиперинсулинемия патогенетически связаны с развитием АГ при сахарном диабете и висцеральном ожирении. В статье представлены современные данные о патогенетических взаимосвязях артериальной гипертензии и инсулинорезистентности, показана роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в формировании артериальной гипертензии и инсулинорезистентности, преимущества применения препаратов, блокирующих РААС, в частности, ингибитора АПФ лизиноприла.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, ингибиторы, сахарный диабет, ингибиторы АПФ.

В прошлом основной причиной смерти являлись инфекционные заболевания и недостаточное питание. Однако, во второй половине XX века ситуация изменилась. Сейчас, в начале XXI века избыточное питание, как следствие этого, ожирение служат одними из основных факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний, занимающими прочное первое место в структуре заболеваемости и смертности в экономически развитых странах. Сердечно-сосудистые факторы риска в совокупности с инсулинорезистентностью представляют собой метаболический синдром или синдром инсулинорезистентности. При инсулинорезистентности возникает сниженная чувствительность рецепторов к инсулину, вырабатываемому в нормальном или даже повышенном количестве. Артериальная гипертензия (АГ), нарушенная толерантность к глюкозе или подтвержденный сахарный диабет, гиперлипидемия, центральное ожирение, основные компоненты метаболического синдрома, часто встречаются в различных комбинациях и широко распространены. Одним из базовых компонентов метаболического синдрома является артериальная гипертензия — самое распространенное сердечно-сосудистое заболевание. Доля АГ в структуре болезней системы кровообращения составляет около 30 %. Среди взрослого населения России 39,2% мужчин и 41,2 % женщин имеют повышенное артериальное давление. От 25 до 47 % лиц, страдающих АГ имеют инсулинорезистентность или нарушенную толерантность к глюкозе. Инсулинорезистентность и вызванная ею компенсаторная гиперинсулинемия патогенетически связаны с развитием АГ при сахарном диабете и висцеральном ожирении.

Патофизиология артериальной гипертензии и ин-

сулинорезистентности — сложные взаимосвязи и роль РААС.

Связь между артериальной гипертензией и инсулинорезистентностью очевидна. С одной стороны, известно, что основой развития сахарного диабета 2 типа является инсулинорезистентность. Многие эпидемиологические исследования доказывают наличие общих генетических и приобретенных факторов, приводящих к развитию, как АГ, так и сахарного диабета. Инсулинорезистентность провоцирует развитие воспалительной реакции в тканях, увеличение синтеза реактивных форм кислорода (РФК), вырабатываемых при эндотелиальной дисфункции, активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), гиперактивацию симпатической нервной системы (СНС). Эти и другие механизмы участвуют в патофизиологии и диабета и АГ.

При инсулинорезистентности биологическая и физиологическая способность тканей реагировать на инсулин резко снижается. У пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией при отсутствии терапии обнаруживают более высокий уровень инсулина натощак и постпрандиальный, чем у нормотензивных пациентов независимо от массы тела, и также выявляется прямая корреляционная зависимость между уровнем инсулина и показателями артериального давления. Интересно, что взаимосвязь между гиперинсулинемией и артериальной гипертензией не отмечена при симптоматических гипертензиях. Это доказывает, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия не являются следствием АГ, и имеющаяся генетическая предрасположенность служит причиной обоих патологических состояний. Так, нарушенный метаболизм глюкозы наблюдается у детей, чьи родители страдали гипертонической болезнью.

Существуют сложные ассоциативные связи между регуляцией РААС, развитием гипертензии и инсулинорезистентностью. Гиперактивация РААС приводит к увеличению образования РФК, нарушает утилизацию глюкозы, и этим же объясняется связь гипертензии и инсулинорезистентности. Инсулин запускает сложную систему в скелетных мышцах, жировой ткани и миокарде и инициирует транслокацию рецептора глюкозы GLUT-4 в клеточную мембрану. Увеличение аутокринной/паракринной активации ангиотензина II (АТ II) блокирует активность инсулина и инсулинового фактора роста -1 (ИФР-1) через систему фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3-K). АТ II ингибирует PI3-K – фермент, необходимый для передачи внутриклеточного сигнала от инсулина к транспортеру глюкозы, и, таким образом АТ II приводит к замедлению инсулиновых механизмов вазодилатации (синтез NO) и транспорта глюкозы в клетки. АТ II, воздействуя на рецептор к ангиотензину (АТ 1R), приводит к образованию избытка РФК и активации низкомолекулярного G-протеина и фосфолипазы А. РФК через сигнальную систему PI3-K замедляют работу эндотелиальной NO-синтазы, натриевой и кальциевой клеточных ионных помп, оказывают провоспалительное действие, что в итоге стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток и вызывает вазоконстрикцию. С другой стороны, РФК усугубляют гипергликемию из-за блокады входа глюкозы в клетки.

Гиперактивация РААС запускает «альдостероновый» механизм повышения артериального давления. Секретирующийся в избыточном количестве альдостерон приводит к задержке соли и жидкости, усиливает влияние СНС, снижает эффекты парасимпатической нервной системы, и снижает чувствительность барорецепторов. Помимо задержки соли альдостерон обуславливает отложение внеклеточных депозитов около гломерулярных клеток, приводя к гломерулосклерозу и гипертензии.

Другие возможные причины АГ у лиц в условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии включают повышенную активность СНС, задержку ионов натрия в почечных канальцах, высокую концентрацию внутриклеточного кальция, пролиферацию гладкомышечных клеток, развитие атеросклероза, нарушение процессов регуляции оксида азота. Ещё одним механизмом служит воздействие инсулинорезистентности на сосудистые рецепторы к ангиотензину 1 (АТ1-R) на уровне посттранскрипции, увеличивая вазоконстрикцию. Некоторые исследования показали, что возрастающий уровень инсулина может влиять на податливость стенки крупных сосудов и снижает способность аорты реагировать на пульсовые волны.

Терапевтическая стратегия

Терапевтическая стратегия у лиц с АГ и инсулинорезистентностью направлена на достижение целевых

уровней артериального давления для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и предотвращение осложнений АГ, в первую очередь – мозгового инсульта и инфаркта миокарда.

Модификация образа жизни

Первой ступенью при лечении артериальной гипертензии у лиц с метаболическим синдромом является изменение образа жизни, что включает соблюдение определенной диетической программы, регулярную физическую активность, контроль веса, отказ от курения. Снижение массы тела показало себя как эффективное немедикаментозное средство при лечении АГ. Более того, нормализация веса может снизить дозы и даже отказаться от применения антигипертензивных препаратов. Пациентам с ожирением целесообразно придерживаться низкокалорийной диеты (800-1500 ккал/сут) с большим содержанием растительной пищи, клетчатки, продуктов, богатых калием и ограничением соли. Параллельно с диетой необходимо повышать физическую активность, в объёме 30-45 минутной ходьбы 3-5 раз в неделю, что, как было доказано, влияет положительно не только на АД, но улучшает липидный профиль и снижает инсулинорезистентность.

Фармакотерапия

Как уже было сказано выше, необходим адекватный контроль уровня артериального давления для уменьшения сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости. Необходимо учитывать патогенетические и патофизиологические аспекты АГ и инсулинорезистентности при назначении того или иного лекарственного препарата. Препаратами выбора у таких больных, которые стоит включать в схемы лечения, служат средства, блокирующие влияние РААС. К ним относятся ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов к ангиотензину (АРА). На схеме 1 видны точки приложения данных препаратов. Данные крупных клинических исследований, таких как SAPP, HOPE, ALLHAT, LIFE, VALUE доказывают преимущества блокаторов РААС. В ходе таких исследований было показано, что у больных, получавших блокаторы РААС – ингибиторы АПФ или АРА – риск развития сахарного диабета был значительно ниже, чем у больных, получающих другую антигипертензивную терапию или плацебо. Ингибиторы АПФ – хорошо изученный и высокоэффективный класс антигипертензивных препаратов. Они обладают целым рядом преимуществ: снижение инсулинорезистентности, улучшение гликемического контроля, отсутствие отрицательного влияния на липидный и пуриновый обмен. Так же как и АРА, ингибиторы АПФ повышают чувствительность тканей к инсулину, снижают относительный риск развития сахарного диабета 2 типа у лиц с метаболическим синдромом, останавливают прогрессирование сахарного диабета. Ввиду наличия

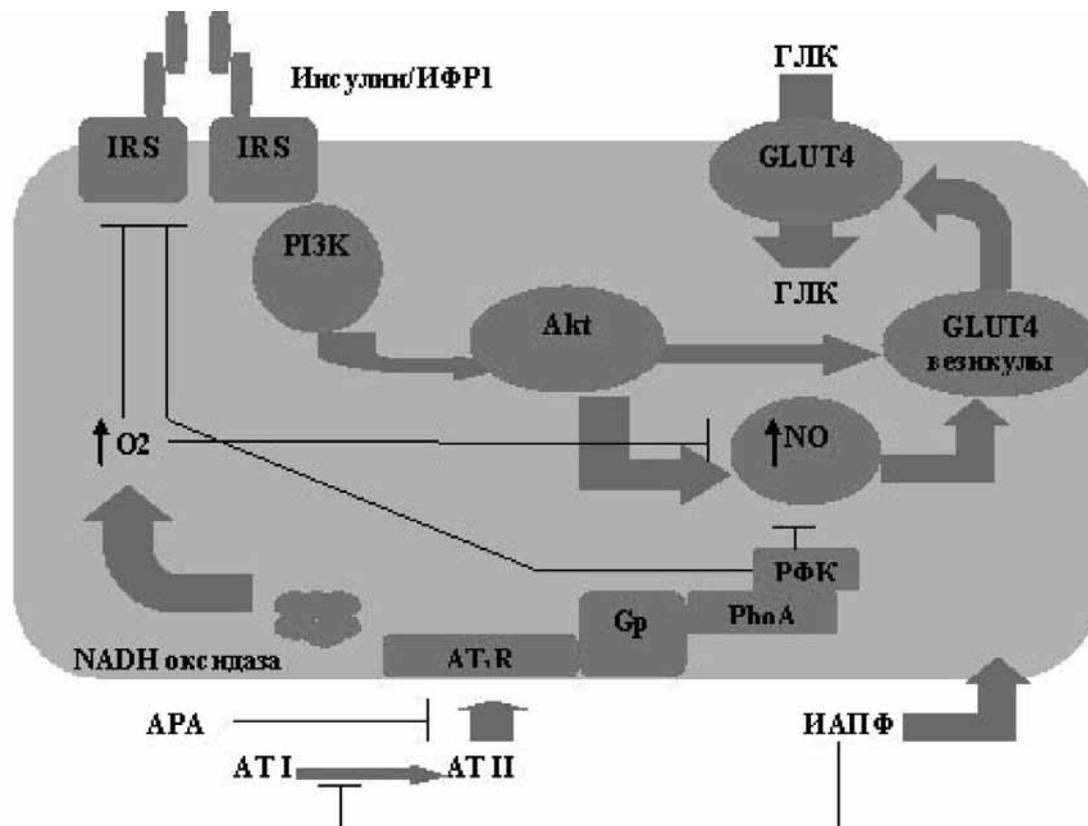


Схема 1. Нарушение транспорта глюкозы в условиях инсулинорезистентности под воздействием ангиотензина II и точки приложения АРА и ИАПФ.

Примечание: ИАПФ - ингибиторы АПФ, АРА - антагонисты рецепторов к ангиотензину; ИФР 1 - инсулиновый фактор роста - 1; PI3K – фосфатидилинозитол -3-киназа; ГЛК – глюкоза; Phn A – фосфолипаза А; Gp – гликопротеид; АТ I – ангиотензин I; АТ II – ангиотензин II; АТ1R – рецептор к ангиотензину; IRS – субстрат инсулинового рецептора.

ренопротективных свойств, предупреждается прогрессирование нефропатии и микроальбуминурии по сравнению с другими антигипертензивными препаратами. Описанные свойства определяют преимущества ингибиторов АПФ при лечении АГ у лиц с синдромом инсулинорезистентности. Одним из представителей группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента является препарат лизиноприл (Даприл, ПРО.МЕД. Прага, Чехия), поступающий в организм в активной форме и не подвергающийся первичной биотрансформации в печени для образования активных метаболитов. Лизиноприл – единственный гидрофильный ингибитор АПФ, который, вследствие гидрофильности, не распределяется и не «задерживается» в жировой ткани, что позволяет поддерживать высокие концентрации лизиноприла в кровотоке, сосудах, органах и тканях. Помимо этого, протективное воздействие, оказываемое лизиноприлом на сердечно-сосудистую систему, способствуют регрессу гипертрофии левого желудочка, оказывают антитромботическое и антиоксидантное действие, корригирует эндотелиальную дисфункцию. Надежный контроль гемодинамики обеспечивается однок-

ратным приемом лизиноприла (1 раз/сутки) и сохраняется на протяжении 24 часов, что способствует высокой приверженности (комплайсу) больных к лечению. Таким образом, применение лизиноприла оправдано у пациентов с метаболическим синдромом, составляющей которого является ожирение. Многие свойства препаратов, блокирующих РААС, до конца не изучены, но, по имеющимся научным данным, полученным в результате клинических исследований, четко прослеживается позитивная роль последних в процессах развития инсулинорезистентности, артериальной гипертензии. В настоящее время ведется ряд исследований (NAVIGATOR, ONTARGET, TRANSCEND), где впервые среди прочих свойств будет оцениваться эффективность этих препаратов в профилактике нарушенной толерантности к глюкозе. В отношении инсулинорезистентности, АГ и проблемы метаболического синдрома в целом, на препараты, блокирующие РААС, возлагаются большие надежды, и это, возможно, позволит проводить своевременную и адекватную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета в будущем.

Литература

1. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Ожирение в практике врача-кардиолога//Врач. 2005 №1.
2. Драпкина О.М., Маевская М.В., Корнеева О.Н. и др. Клиническое исследование эффективности и безопасности лизиноприла у больных артериальной гипертензией и сопутствующей патологией печени// Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2004 №5.с 18.
3. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю. и др. Метаболический синдром: терапевтические возможности и перспективы// Consilium Medicum 2005 г., том 7, № 9, с. 725-733.
4. Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Буеверов А.О. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2005 №4 с.24.
5. Самородская И.В. Сердечно-сосудистая заболеваемость и факторы риска сердечно-сосудистых событий в Российской Федерации// Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2005; 4(3),ч.II.
6. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром // Media medica, 2004.
7. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль// Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2001; 2:3-7.
8. Шестакова М.В. Блокада ренин-ангиотензиновой системы в профилактике сахарного диабета типа 2.// Consilium Medicum 2005 г., том 7, №9, с. 743-746.
9. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии// Кардиоваскулярная терапия и профилактика (Приложение) 2004.
10. Govindarajan G., Sowers J. Hypertension and diabetes mellitus. Business Briefing US Cardiology 2006: 47-50.
11. Grundy S., Cleeman J. et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome// Circulation. 2005;112:2735-2752.
12. Handa S., Hamada M. et al. Regression of increased left ventricular masses in elderly hypertensive patients on lisinopril as assessed by magnetic resonance imaging// Acad Radiol. 1996; 3:294-9.
13. Ryan D. Risk and benefits of weight loss: challenges to obesity research// Eur. Heart J. Supp. (2005)7 (Supplement L), L27-L31.
14. Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the renin-angiotensin system// Drugs. 2004; 64: 2537–2565.
15. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group; The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)// JAMA. 2002; 288: 2981–2997.

Abstract

Metabolic syndrome, or insulin resistance (IR) syndrome, including abdominal obesity (AO), atherogenic dyslipidemia, arterial hypertension (AH), Type 2 diabetes mellitus, DM (or impaired glucose tolerance) etc., is a major cardiovascular threat. Cardiovascular disease remains on the first place in mortality and morbidity structure in economically developed countries.

IR and resulting compensatory hyperinsulinemia, are pathogenetically linked to AH development in DM and AO. Modern data on pathogenetic interaction between AG and IR, renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) role in AH and IR development, RAAS inhibitor (in particular, ACE inhibitor lisinopril) benefits are presented in the article.

Keywords: Insulin resistance, arterial hypertension, inhibitors, diabetes mellitus, ACE inhibitors.

Поступила 10/04-2006



ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО КАРДИОЛОГОВ
SOCIETY OF CARDIOLOGY OF RUSSIAN FEDERATION

IX ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ "КАРДИОЛОГИЯ 2007"

22-25 января 2007 г., г. Москва

Информационное письмо

Уважаемые коллеги!

От имени Президиума Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), приглашаю Вас принять участие в научно-образовательном форуме «Кардиология 2007», который проходит под эгидой общества. Форум проводится 22-25 января 2007 года в г. Москве.

Сегодня интерес к проблеме сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) значительно вырос в связи с существенным вкладом этой патологии в заболеваемость, преждевременную смертность населения и отрицательным влиянием на демографические показатели нашей страны. От работы врачей, прежде всего первичных служб здравоохранения по предупреждению развития ССЗ, ранней диагностики и эффективного лечения больных во многом зависит каче-

ство и продолжительность жизни людей.

В огромном мире научной медицинской информации по диагностике, лечению и профилактике ССЗ важно выбрать ту, которая базируется на принципах доказательной медицины, что практически врачам бывает сделать трудно. На форуме Вы сможете не только получить информацию о новейших, с позиций доказательной медицины, достижениях в области кардиологии от ведущих специалистов страны, но и обсудить те проблемы, с которыми Вы сталкиваетесь в Вашей практической работе.

Большая выставка отечественного и зарубежного медицинского оборудования и лекарственных препаратов «Кардиология 2007» даст возможность выбрать наиболее эффективные из них для практического использования.

До скорой встречи на форуме.
Искренне Ваш

Р.Г. Оганов
Президент ВНОК, Академик РАМН

**ПЕРЕЧЕНЬ ВОПРОСОВ, ПЛАНИРУЕМЫХ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ
НА IX ВСЕРОССИЙСКОМ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ ФОРУМЕ
«КАРДИОЛОГИЯ 2007»**

- ССЗ – основная причина смертности населения России: медицинские, социальные и политические аспекты проблемы.
- Факторы риска развития и прогрессирования ССЗ: выявление, оценка и профилактика.
- Оригинальные препараты и дженерики в лечении ССЗ: от клинических исследований к реальной практике.
- Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия: рекомендации по диагностике, лечению, профилактике.
- Метаболический синдром: надвигающаяся эпидемия, диагностика, патогенетическая терапия, профилактика.
- Скорая и неотложная помощь кардиологическим больным.
- Коронарная ангиопластика и аортокоронарное шунтирование: показания, реабилитация и прогноз.
- Нарушения ритма сердца: диагностика, медикаментозные и инвазивные методы лечения и профилактики.
- Некоронарогенные поражения сердца.
- Особые группы кардиологических больных: дети и подростки, беременные женщины, пожилые, сочетанная патология.

**ЗАЯВКА НА УЧАСТИЕ
ДЕЛЕГАТА IX ВСЕРОССИЙСКОГО НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ФОРУМА
«КАРДИОЛОГИЯ 2007»**

Дата и место проведения: 22-25 января 2007 г., Москва, Центр международной торговли, Краснопресненская наб., д. 12, подъезд №4.

Проезд: Москва, ст. метро «Улица 1905 года», далее пешком 10 мин. до ЦМТ.

Для участия в форуме Вам необходимо заполнить НАСТОЯЩУЮ ЗАЯВКУ (разборчиво), ПЕРЕДАТЬ ее ВМЕСТЕ С КОПИЕЙ КВИТАНЦИИ/ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ об оплате по факсам: 938 2458, 938 9211
Оригинал ЗАЯВКИ И КВИТАНЦИИ/ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ предъявлять при регистрации

Регистрация делегатов форума состоится: 22 января с 8.00

Крайний срок подачи ЗАЯВКИ: 17 января

Ф.И.О. (полностью) _____

Название лечебного учреждения _____

Должность _____

Рабочий тел/факс с кодом города _____

Адрес места работы (город, индекс, улица, дом, корпус) _____

E-mail: _____

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС 1200 руб., включая НДС 18% (183 руб. 05 коп.)

В регистрационный взнос входит: Каталог выставки с программой форума, “Материалы форума”, сертификат делегата, бэдж, ручка, блокнот, посещение выставки, прослушивание всех докладов и лекций

ПОЛУЧАТЕЛЬ:

ЗАО «МЕДИ ЭКСПО». ИНН/КПП 7707223607/ 771301001 Р/с 4070281080000001141 в ООО КБ «Славянский Кредит», г. Москва, к/с 30101810200000000788, БИК 044585788

Назначение платежа: Участие в форуме «КАРДИОЛОГИЯ 2007», Ф.И.О., в том числе НДС (183 руб. 05 коп.) Платежный документ, в котором НДС не выделен отдельной строкой с указанием суммы, приниматься к регистрации не будет

УСЛОВИЯ ОПЛАТЫ:

ОПЛАТА РЕГИСТРАЦИОННОГО ВЗНОСА производится по безналичному расчету

ОПЛАТА НАЛИЧНЫМИ НЕВОЗМОЖНА

В СЛУЧАЕ НЕПРИБЫТИЯ ДЕЛЕГАТА НА ФОРУМ, РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС НЕ ВОЗВРАЩАЕТСЯ!

БРОНИРОВАНИЕ ГОСТИНИЦ

Иногородним гостям услуги по бронированию гостиницы предоставляет наш партнер - компания «Отель Сервис»

При бронировании гостиницы обязательно сообщите, что Вы участник форума «Кардиология»

Заказ осуществляется в соответствии с Вашей заявкой, которую Вы можете отправить нам по электронной почте на адрес:

manager@hservice.ru,

на наш факс +7(495) 781-08-26

либо по тел. +7(495) 781-08-26, 740-95-40