



**Всероссийское
Научное
Общество
Кардиологов**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А.А. (Махачкала)
Александровский А.А. (Саранск)
Волкова Э.Г. (Челябинск)
Габинский Я.Л. (Екатеринбург)
Говорин А.В. (Чита)
Довгалевский П.Я. (Саратов)
Коваленко В.М. (Киев, Украина)
Либензон Р.Т. (Владивосток)
Лещинский Л.А. (Ижевск)
Минаков Э.В. (Воронеж)
Ревшвили А.Ш. (Москва)
Симоненко В.Б. (Москва)
Сисакян А.С. (Ереван, Армения)
Туев А.В. (Пермь)
Хрусталева О.А. (Ярославль)
Шугушев Х.Х. (Нальчик)
Ушаков В.Ю. (Саратов)
Adamian K.G. (Армения)
Bondo Kobulia (Тбилиси, Грузия)
Evgenius 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

№ 6 (62)

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

**ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ****A BREAKTHROUGH ARTICLE**

- 6 *Люсов В.А., Харченко В.И., Евсиков Е.М.*
Современные проблемы профилактики и
восполнения дефицита калия в организме
больных хронической недостаточностью
кровообращения с позиций собственного
научного и клинического опыта (ч. 1-я)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**ORIGINAL STUDIES**

- 20 *Иванов А.П., Дедов Д.В.*
Риск развития фибрилляции предсердий
и роль оценки стандартной ЭКГ с позиции
дисперсионного анализа зубца р и
интервала PQ
- 24 *Скибицкий В.В., Медведева Ю.Н.,
Шухардина Е.Л.*
Особенности суточного профиля
артериального давления и структурно-
функционального состояния левого
желудочка у женщин с различным генезом
климакса

**КЛИНИКА
И ФАРМАКОТЕРАПИЯ****CLINIC AND
PHARMACOTHERAPY**

- 29 *Барбараш О.Л.*, Смакотина С.А.*,
Кондрикова Н.В.***
Клиническое применение квадроприла
у больных артериальной гипертонией
в сочетании с хронической обструктивной
болезнью легких
- 33 *Николаев Н.А., Редькин Ю.В., Остапенко В.А.,
Тюрина М.В.*
Рамиприл в комбинированной терапии
пожилых больных гипертонической болезнью
- 37 *Доцицин В.Л., Крамынина О.А., Чернова Е.В.,
Карпуничев О.Б., Барышева О.В.,
Шатухина Е.Ю., Безбородова Ю.В.*
Пропафенон – терапевтический эффект
и влияние на качество жизни у больных
с экстрасистолией.



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

- 41** *Завалина Д.Е., Колотова Г.Б., Гришина И.Ф., Серебренников В.А., Федотов И.Г.*
Особенности структурно-функционального состояния левых отделов сердца у больных ревматоидным артритом при лечении глюкокортикоидами, нестероидными противовоспалительными препаратами и метотрексатом
- 47** *Шувалов С.С., Ушаков В. Ю.*
Особенности внутрисердечной гемодинамики и процессов реперфузии при использовании комбинированной терапии острого инфаркта миокарда

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 52** *Александров С.С., Аникин В.В., Мелессе С.К., Калинин М.Н., Александров С.А.*
Методы стандартизации в определении места внезапной коронарной смерти среди прочих форм ишемической болезни сердца
- 57** *Комарова О.А., Атауллаханова Д.М., Клименко В.С., Черепенина Н.Л.*
Сравнительная оценка информативности критериев выявления гипертрофии миокарда левого желудочка методом классической электрокардиографии у пациентов с артериальной гипертонией

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

EPIDEMIOLOGY

- 62** *Афанасьева Н.Л., Мордовин В.Ф., Семке Г.В., Пекарский С.Е.*
Значение факторов риска в возникновении цереброваскулярных осложнений у больных гипертонической болезнью по данным пятилетнего наблюдения
- 67** *Овсянникова О.В.*
Распространенность артериальной гипертонии у коренных сельских жителей – телеутов – юга Кузбасса

СПОРТИВНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

- 73** *Аль-Обади И.С., Смоленский А.В.*
Немодулируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний или генные маркеры как предикторы внезапной сердечной смерти в спорте



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 79 *Сисакян С.А., Красников Н.Ф., Сисакян А.С.,
Семерджян А.Б., Оганян В.А.*
Феномен предотвращения острого
адреналинового некроза миокарда
искусственной вентиляцией легких в
эксперименте

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

- 82 *Белов Ю.В., Сандриков В.А., Комаров Р.Н.*
Инструментальная диагностика
торакоабдоминальных аневризм аорты
- 87 *Берштейн Л.Л.*
Тканевое доплеровское исследование и его
применение у пациентов с ишемической
болезнью сердца

ИНФОРМАЦИЯ

INFORMATION

- 95 *Пагаева Ф.П., Селиванова Г.Б., Джанашия П.Х.*
Артериальная гипертензия и гипотиреоз в
фазе медикаментозной субкомпенсации

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

Издатель: ООО «Силицея-Полиграф»

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

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ВОСПОЛНЕНИЯ ДЕФИЦИТА КАЛИЯ В ОРГАНИЗМЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ КРОВООБРАЩЕНИЯ С ПОЗИЦИЙ СОБСТВЕННОГО НАУЧНОГО И КЛИНИЧЕСКОГО ОПЫТА (ч. 1)

Люсов В.А., Харченко В.И., Евсиков Е.М.

Российский государственный медицинский университет, Москва

Данная статья представляет собой критическое осмысление крупной работы по лечению недостаточности кровообращения, вышедшей в 2005 году и опубликованной в журнале «Сердечная недостаточность» – том 7, №2 «Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр)» [1]; далее в тексте – «Рекомендации».

В первой части данной работы представлены собственные постулаты и критические замечания по разделам, посвященным лечению ХСН с помощью диетотерапии, во второй части – критические замечания и наши предложения по поводу лечения недостаточности кровообращения диуретиками. Обе части представлены нами в виде аналитического обзора собственных данных по лечению больных с недостаточностью кровообращения диуретиками, основанных на результатах объективных исследований водно-электролитного обмена, проводимых на кафедре госпитальной терапии №1 Российского государственного медицинского университета на протяжении более 40 лет. Кроме того, мы представим данные сравнительного анализа лечения ХСН с помощью диеты и диуретиков, изложенных в «Рекомендациях» и в «Отраслевом стандарте ОСТ 91500.11.0002-2002 «Протокол ведения больных. Сердечная недостаточность» [1,2,3]; далее по тексту – ОСТ.

Интересно отметить, что над ОСТом работали те же авторы, что и над «Рекомендациями» [1]: профессора Ф.Т.Агеев, Г.П.Аругюнов, М.Г.Глезер, В.Ю.Мареев.

Однако оразделы ОСТа и «Рекомендаций», посвященные диете и диуретикам при лечении больных с ХСН, существенно отличаются друг от друга, причем в «Рекомендациях» эти разделы, по нашему мнению, написаны менее глубоко и полно.

Диета при лечении больных ХСН

В разделе «Рекомендаций», цитаты из которых мы будем выделять далее по тексту курсивом, «Диета больных с ХСН» сформулировано:

1. «При ХСН рекомендуется ограничение приема поваренной соли, причем тем больше, чем выраженнее симптомы болезни и застойные явления

1 ФК – не употреблять соленой пищи (до 3 г NaCl);

11 ФК – плюс не досаливать пищу (до 1,5 г NaCl);

111 ФК – плюс продукты с уменьшенным содержанием соли и приготовленные без соли (<1,0 г NaCl);

2. Ограничение потребления жидкости актуально только в крайних ситуациях: при декомпенсированном тяжелом течении ХСН, требующем в/в введения диуретиков. В обычных ситуациях объем жидкости не рекомендуется увеличивать более 2л/сутки (минимум приема жидкости 1,5л/сутки).

3. Пища должна быть калорийной, легко усваиваться, с достаточным содержанием витаминов и белка» [1].

Мы считаем, что, прочитав «Руководство» врачи должны быть конкретно ориентированы, какую диету официально назначать больным ХСН. Традиционно больным с недостаточностью кровообращения, находящимся на лечении в стационаре назначают стол 10 и 10А, согласно так называемой «номерной диете» («по Певзнеру») [8]. До настоящего времени «номерную диету по Певзнеру» в России никто не отменял; более того, этот принцип подтвержден Приказом Минздрава №330 в 2003 году, что должны знать практикующие врачи [9,10].

Стол 10. Среди показаний к применению – «резко выраженная недостаточность кровообращения». Химический состав и энергетическая ценность (ЭЦ): белки 80 г (из них животного происхождения – 50 г), жиры – 70 г (из них растительных – 25 г), углеводы – 350-400 г; минеральные вещества: натрий – 2,3 г, калий – 4,2 г, кальций – 1 г, магний – 0,5 г. ЭЦ – 2500-2600 ккал

Стол 10 А. Показания: заболевания сердечно-сосудистой системы, сопровождающиеся недостаточностью кровообращения II и III стадии. Все блюда готовятся без соли, пища дается в протертом виде. ЭЦ – 1900 ккал. Поваренная соль исключается, количество приемов пищи – 6 раз [8].

Мы считаем, что к номерным диетам «по Певзнеру» надо относиться с определенной поправкой, учи-

тывая, что они были предложены в 1922 году и затем внедрены в стране повсеместно, когда в клинической практике еще не было ни петлевых (ПД), ни тиазидных (ТД),

ни тиазидоподобных диуретиков (ТПД) [8].

В 2003 году был издан приказ Минздрава России №330 от 05.08.2003 г. «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации» [9]. В разъяснении «О применении приказа Минздрава России №330 от 05.08.2003г» отмечено, что использование всех вариантов номерных диет было затруднено, и в практической диетотерапии при всем разнообразии нозологии применялось, в основном, 5 вариантов диет-1,5,7,9 и 15 [10]. В соответствии с настоящим Приказом вводится новая номенклатура диет (система стандартных диет), которая строится по принципу химического состава, объединяет ранее применявшиеся диеты номерной системы с использованием нозологического подхода и группового принципа организации диетического питания (диеты №1-15). При подготовке Приказа пересмотрены химический состав и энергетическая ценность среднесуточных наборов продуктов на одного больного, используемых при организации питания в ЛПУ. Анализ проведенных расчетов выявил завышенную энергетическую ценность и разбалансированность химического состава диет номерной системы, применявшихся в ЛПУ. Энергетическая ценность большинства рационов превышала 3000 ккал/сутки, в то время как потребность в энергии больных, находящихся в стационаре на постельном, палатном и общем режиме, составляет от 1400 до 2400 ккал/сутки. Согласно новой номенклатуре диет стандартных диет, основными их вариантами являются ранее применяемые диеты номерной системы 1-15. Но, наряду с последними, применяются и 4 других варианта диет — с механической и химической обработкой (щадящая диета), а также высокобелковая диета, низкобелковая диета, низкокалорийная диета — с соответствующим цифровым обозначением. Учитывая среднесуточную энергетическую потребность стационарных больных, рекомендуемые уровни потребления энергии, установленные настоящим приказом, составляют от 1340 ккал/день до 2690 ккал/день в соответствии с которыми рассчитаны оптимальные размеры суточного потребления продуктов питания для больных, находящихся на стационарном лечении в ЛПУ. С учетом требований современной науки о питании и рекомендуемых суточных наборов продуктов, являющихся основой для построения диетических рационов в ЛПУ, определены химический состав и энергетическая ценность диет. С целью оптимизации лечебного питания в ЛПУ в стандартные диеты включены специальные диетические продукты и смеси для энте-

рального питания, позволяющие подбирать в ЛПУ индивидуальные по химическому составу и энергетической ценности лечебные рационы, применительно к особенностям течения заболеваний, пищевому статусу и наличию сопутствующей патологии [9,10].

Что касается величины потребления хлорида натрия с пищей больными ХСН, то, разделяя в принципе эту установку, мы считаем, что потребление хлорида натрия должно быть ограничено, и что величина потребления натрия хлорида зависит от стадии ХСН, от состояния компенсации, субкомпенсации и декомпенсации больного, от выраженности отеочного синдрома, от интенсивности лечения диуретиками и выраженности диуретического эффекта.

В нашей работе используется классификация Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, при этом стадии НК IIБ и III стадий этой классификации соответствуют тяжелой ХСН III и IV ФК по классификации ХСН по NYHA [1]; мы применяем термины и ХСН, и недостаточность кровообращения (НК), полагая, что они отражают по сути идентичные понятия.

Если больному с тяжелой ХСН в состоянии выраженной декомпенсации, с выраженным отеочным синдромом проводится интенсивная терапия петлевыми диуретиками, сопровождающаяся интенсивным выведением жидкости, натрия, калия из организма, быстрым снижением массы тела, то резкое ограничение потребления хлорида натрия до 1,5-1,0 г/сутки, как это рекомендовано в указанных «Рекомендациях» [1], нецелесообразно, так как это может привести к так называемой хлорпенической азотемии, резкому понижению артериального давления, к резкой мышечной слабости и т.п. Для поддержания состояния субкомпенсации и компенсации, безотеочного состояния после схождения отеков в результате диуретической терапии указанные уровни потребления хлорида натрия, по нашему мнению, приемлемы.

В «Рекомендациях» указано, «что минимальный прием жидкости при ХСН 1,5 л/сутки».

Исходя из собственного опыта, мы считаем, что при даче рекомендаций по уровням потребления жидкости следует исходить из уровней величин диуреза у конкретного больного, который зависит от тяжести ХСН. Так, многочисленные собственные наблюдения и обобщения показывают, что при НК IIА стадии суточный диурез в дни без приема диуретиков составляет в среднем 1000-1400 мл, у больных со IIБ стадией НК — 700-850 мл, а при выраженной декомпенсации у тех же больных — 500-600 мл; у больных с НК III стадии — 450-550 мл/сутки [11-18]. Поэтому в дни без приема диуретиков количество потребляемой жидкости должно быть равно количеству выделяемой мочи + примерно 400 мл, которые приходятся на выделение жидкости с потом, с водяными парами при дыхании и т.п. Поэтому рекомендуемые 1,5 лит-

Таблица 1

Содержание и распределение общего обменного калия (ООК) в организме женщин с недостаточностью кровообращения

Показатель	Контр. группа	Больные с недостаточностью кровообращения								
		II А стадия			II Б стадия			III стадия		
		Содержание ООК	Дефицит ООК по сравнению с контрольной группой		Содержание ООК	Дефицит ООК по сравнению с контрольной группой		Содержание ООК	Дефицит ООК по сравнению с контрольной группой	
			в ммоль ±	в % ±		в ммоль ±	в % ±		в ммоль ±	в % ±
Общий обменный калий, в ммоль	2300±47 (ожидаемый)	1702±223	-598	-26,0	1423±89	-877	-38,1	1399±65	-901	-39,2
в % к ожидаемой нормальной величине	-	81,2±10,9		-18,8	68,7±4,3	-	-31,3	71,9±2,2	-	-28,1
в ммоль на 1 л общей воды	72,4±2,3	52,1±5,2	-20,3	-28,0	48,7±3,4	-23,7	-32,7	45,2±3,9	-27,2	
Внеклеточный калий, ммоль	44,6±2,2	50,7 ±9,7	+6,1	+13,7	47,2±4,8	+2,6	+5,8	44,4±3,9	-0,2	-
Калий плазмы в ммоль /л	4,59±0,11	4,73±0,3	-	-	4,46±0,17	-	-	4,31±0,28	-	-
Внутриклеточный калий, в ммоль	2243±53	1651±232	-592	-26,6	1376±86	-867	-38,4	1355±65	-888	-39,6
в ммоль на 1 л общей воды	107,4±5,8	76,8±3,8	-30,5	-28,4	76,7±7,2	-30,7	-28,6	70,7±10,5	-36,7	-34,6

ра/сутки жидкости для тяжелых больных могут быть избыточными, хотя в дни интенсивного лечения диуретиками это количество может выпиваться такими больными.

Удивительно, но в анализируемых «Рекомендациях» ни одного слова не сказано о дефиците калия в организме больных ХСН, о методах диетической коррекции дефицита калия в организме, о содержании калия в диете больных ХСН, о рекомендуемых больным ХСН продуктах, богатых калием. Мы считаем это непростительным упущением для столь авторитетного документа, которое следует исправить.

Дефицит калия в организме больных с недостаточностью кровообращения

С помощью классических объективных методов исследования водно-электролитного обмена (с использованием радионуклидов) на кафедре, руководимой академиком АМН СССР профессором П.Е.Лукомским, а затем профессором В.А.Люсовым, группой исследователей под руководством проф. Б.А.Сидоренко — канд. мед. наук Е.Т.Разумовой и О.И.Отверченко — было доказано, что у больных с недостаточностью кровообращения ее ранним и постоянным признаком, помимо избыточной задержки натрия, является уменьшение количества общего обменного калия (ООК) в организме [19]. По мере прогрессирования НК задержка натрия в организме таких больных увеличивается, а дефицит калия усиливается и не зависит от наличия или отсутствия отеков. Дефицит калия у больных с НК зависит не только от уменьше-

ния клеточной массы, но и от снижения концентрации внутриклеточного калия (табл. 1 и 2) [19].

У женщин уже во II А стадии НК, по классификации Стражеско — Василенко, дефицит ООК в организме, по разным показателям, составляет в % от нормальных величин от -18,8% до -28,4%, а во II Б и III стадиях эти показатели увеличиваются уже до -28, -39,6% (табл. 1) [19].

У мужчин с II Б-III стадиями НК дефицит калия в организме, по разным показателям, составляет в % от нормальных величин от -29,3 до -46,6% (табл. 1) [19].

Содержание ООК было достоверно уменьшено во всех группах больных с НК.

Несмотря на выраженный дефицит ООК в организме, содержание внеклеточного калия у больных с НК имело тенденцию к увеличению. У больных с отеками это увеличение было достоверным [19]. Концентрация калия в плазме крови была достоверно увеличена у мужчин с НК II Б стадии. Следовательно, ни концентрация калия в плазме крови, ни общее количество внеклеточного калия не позволяют судить о содержании калия во всем организме [19]. Если внеклеточный калий составляет около 2% содержания общего калия в организме, то остальная его часть находится внутри клеток.

Таким образом, при НК имеют место 2 основных механизма:

- уменьшение клеточной массы;
- снижение концентрации калия в мышечных клетках.

Таблица 2

Содержание и распределение общего обменного калия (ООК) в организме мужчин с недостаточностью кровообращения

Показатель	Крнтр. группа	Больные с недостаточностью кровообращения					
		II Б стадия			III стадия		
		Содержание ООК	Дефицит ООК по сравнению с контрольной группой		Содержание ООК	Дефицит ООК по сравнению с контрольной группой	
			в ммоль +-	в % +-		в ммоль	в %
Общий обменный калий, в ммоль	3375+-84 (ожидаемый)	1834+-136	-1541	-45,7	1885+-338	-1490	-44,2
в % к ожидаемой нормальной величине	-	64+-5,2	-	-36,0	68,6+-6,8	-	-31,4
в ммоль на 1 л общей воды	81,7+-1,9	51,3+-3,2	-30,4	-37,2	43,6+-9,1	-38,1	-46,6
Внеклеточный калий, ммоль	49,4+-2,1	58,7+-3,1			64,+-7,0		
калий плазмы, в ммоль /л	4,46+-0,1	4,8+- 0,13	-	-	4,73+-0,3	-	-
Внутриклеточный калий, в ммоль	3326+-83	1775+-134	-1551	-46,6	1821+-334	1505	-45,2
в ммоль на 1 л общей воды	112,8+-3,1	79,8+-6,6	-33,0	-29,3	65+-10,5	-47,8	-42,4

По нашим данным, по мере прогрессирования НК внутриклеточная концентрация калия снижается, причем она достоверно ниже у больных с отеками. Это указывает как на нарастание внутриклеточного дефицита калия, так и на внутриклеточную задержку воды у больных с НК [19].

Исходя из вышеизложенного, при лечении больных с НК необходимо принять все меры по предотвращению дефицита калия в организме таких больных и, если это возможно, стремиться к увеличению его содержания. Для достижения этой цели при существующих в современной медицине технологиях можно использовать несколько путей.

1. Успешное применение методов интервенционной кардиологии: протезирование клапанов, имплантируемых кардиовертеров — дефибрилляторов, пересадку сердца и т.п.

2. Диету, богатую калием, сбалансированную по калорийности, содержанию белков, жиров углеводов и микроэлементов, с умеренным ограничением натрия в зависимости от стадии НК, состояния компенсации, субкомпенсации и декомпенсации больного.

В «Рекомендациях», распространяемых по России, должны быть даны конкретные указания, с помощью каких продуктов и ограничений можно реально достичь ежедневного длительного низкого потребления натрия, сохранив при этом оптимальное потребление калия, микроэлементов, белка, энергетическую ценность пищи, как это сделано в ОСТе [2,3].

1. Соблюдайте диету с резким ограничением:

- соли (менее 1 ч. л.) и жидкости (менее 1 л);
- экстрактивных возбуждающих веществ (соленый, маринадов, копченостей, консервов, крепких бульонов);
- продуктов, вызывающих метеоризм (бобы, черный хлеб, газированные напитки, капуста), живот-

ных жиров (сливочное масло, жирное мясо, колбасные изделия);

- холестерина (яичный желток, субпродукты); но обогащенную:
- растительными маслами (подсолнечное, кукурузное, оливковое, соевое),
- легкоусвояемым белком (мясные, рыбные блюда лучше измельчить и готовить на воде или пару),
- витаминами группы В, С, РР (отвар шиповника, черноплодная рябина, облепиха, смородина, цитрусовые и др.),
- солями калия, магния (курага, чернослив, печеный картофель), кальция (творог) и фосфора (рыба) [2,3].

2. Избавьтесь от избыточного веса.

При избыточном весе и/или в случае манифестации клинической картины СН рекомендуется назначение разгрузочных дней 2—3 раза в неделю [2,3]:

- яблочный — 1,5 кг печеных яблок за весь день,
- молочный —1,5 л молока (теплого кипяченого) или кефира в 6 приемов; можно добавить до 2—4 печеных картофелины в обед и/ или 2 банана на ужин;
- компотно — рисовый — 100 г риса (2 каши) и 4 раза по стакану компота (сока);
- ягодный — 1,5 кг малины (клубники) с некрепким чаем, лучше зеленым;
- творожный — 400—500 г творога в 5 приемов, на ночь 1 стакан кефира [2,3].

Кроме того, профилактику и восполнение дефицита калия в организме больных с ХСН можно производить с помощью поваренной соли с пониженным содержанием натрия и содержащей в своем составе соли калия и магния или с помощью применения калийных заменителей поваренной соли, богатых калием.

Соль пищевая профилактическая с пониженным содержанием натрия — «Валетек», Москва.

**Калий-сберегающие диуретики
(Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности
Европейского общества кардиологов, 2001) [25,2,3]**

Калий-сберегающие диуретики: триамтерен, амилорид, спиронолактон.

Применяют только при стойкой гипокалиемии после начала лечения иАПФ и диуретиками.

Начинают с малых доз; через 5-7 дней осуществляют контроль содержания калия и креатинина с последующим увеличением дозы.

Повторные анализы через каждые 5-7 дней до тех пор, пока содержание калия не стабилизируется.

		Дозировки, основные побочные явления	
Триамтерен	25 (50)	100 (200)	Гипотония, гиперкалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гиперурикемия, гипохлоремия, реже гиперкальциемия, НТУ, гипохлоремический алкалоз, сыпь
Амилорид	2,5 (5)	20 (40)	Как и при назначении триамтерена, но в меньшем числе случаев и менее выраженные
Спиронолактон	25 (50)	50 (100-200)	Гиперкалиемия, гипонатриемия, гиперхлоремический ацидоз, гинекомастия, эректильная дисфункция у мужчин, гирсутизм и дисменорея у женщин

Примечание: для калий-сберегающих диуретиков в скобках приведены дозы, используемые в тех случаях, когда препарат назначается без ингибиторов АПФ.

Состав:

Натрий хлористый – 68%, калий хлористый – 27%, магний серноокислый – 5%.

Продукт сертифицирован и рекомендован Институтом питания РАМН для применения в клинике. Рекомендуется вместо обычной соли для приготовления и досаливания пищи. Количество потребляемой больным соли лечащий врач может рассчитать исходя из предполагаемой величины потребления натрия хлорида в смеси.

Одним из путей уменьшения солевого голода, а также увеличения потребления калия является использование калийных заменителей поваренной соли (КЗПС), которые на 70-90% состоят из солей калия. Препараты этой группы широко применяются за рубежом в диете больных ожирением, артериальной гипертонией, недостаточностью кровообращения. Они по вкусу напоминают поваренную соль, используются для подсаливания вторых блюд. Зарубежные препараты оригинально упакованы в виде солонок.

Примером препаратов этой группы может служить отечественный «Санасол», который содержит на 100 г препарата калия хлорида – 60 г, аммония хлорида – 10 г, кальция глюконата – 10 г, магния аскорбината – 5 г, калия цитрата – 10 г, кислоты глютаминовой – 5 г. Мы имеем положительный опыт его применения [20-23]

Одна наполненная до уровня краев чайная ложка содержит 9,5 г солей калия или 8,6 г (при содержании в ней 90% солей калия) КЗПС. Показания к назначению КЗПС: поддержание больным низконатриевой диеты (для этого достаточно 1/4 чайной ложки заменителя в день; предотвращение дефицита калия больным, принимающим диуретики (достаточно 1/2 чайной ложки в день); нормализация концентрации калия в плазме крови при его снижении. Калийные за-

менители поваренной соли не следует применять при нарушении функции почек; совместно с калийсберегающими препаратами; не следует принимать в больших дозах, т.к. для некоторых больных одна чайная ложка заменителя в день может быть токсичной. Мы имеем положительный опыт применения КЗПС отечественного и зарубежного производства у кардиологических больных [20-23].

Другим подходом, направленным на профилактику и восполнение дефицита калия в организме больных ХСН является применение диуретиков с калий-сберегающими свойствами.

Калий-сберегающие диуретики (приводим собственные данные по их применению) [13, 14, 16, 18].

Несмотря на выраженное калий-сберегающее действие, эти препараты вовсе не упоминаются в «Рекомендациях» – даже для лечения больных с выраженной гипокалиемией.

Применение этих препаратов в последние годы сократилось из-за теоретической возможности возникновения гиперкалиемии. Это связано с тем, что, как считают, калий-сберегающие диуретики в сочетании с иАПФ и блокаторами АТ1рецепторов, которые считаются «базисным» средством при лечении ХСН, могут привести к гиперкалиемии. «Индульгенция» в «Рекомендациях» дана только спиронолактону.

Спиронолактон

«С появлением иАПФ появились рекомендации о нежелательном сочетании иАПФ и спиронолактона при лечении ХСН, т.к. это могло быть чревато развитием гиперкалиемии и ухудшением функции почек. Однако сегодня эта комбинация реабилитирована и не рекомендуется лишь сочетание больших доз спиронолактона и высоких доз иАПФ при длительном лечении ХСН. Для достижения состояния компенса-

Таблица 4

Влияние калий-сберегающих и комбинированных диуретиков на величину суточного диуреза и экскрецию натрия и калия с мочой [13,14,16,18]

Название диуретика, показатель диуреза и экскреции натрия и калия с мочой	Суточная доза	Стадии недостаточности кровообращения								
		II А			II Б			III		
		До приема диуретиков Мл, ммоль	После приема диуретиков		До приема диуретиков Мл, ммоль	После приема диуретиков		До приема диуретиков Мл, ммоль	После приема диуретиков	
			Мл, ммоль	(в % к исх. уровню)		Мл, ммоль	(в % к исх. уровню)		Мл, ммоль	(в % к исх. уровню)
Тр Триамтерен										
Диурез в мл	150 мг	963	1444	+1,5р	592	961	+62,3	-	-	-
Экскреция натрия		109	132	+24%	44	87	+2,0р	-	-	-
Экскреция калия		61	48	-21%	36	25	-30%	-	-	-
Коэфф. натрий/калий мочи		1,8	2,8		1,2	3,5		-	-	-
Диурез в мл	300мг	-	-	-	653	1266	+1,9р	-	-	-
Экскреция натрия		-	-	-	46	99	+2,2р	-	-	-
Экскреция калия		-	-	-	28	17	-40,0%	-	-	-
Коэфф. натрий/калий мочи					1,6	5,8				
А Амилорид	10 табл									
Диурез в мл		757	942	+24,4%	823	939	+14,0%	514	657	+28%
Экскреция натрия		87	130	+49%	65	114	+75,4%	19	70	+3,7р
Экскреция калия		37	27	-27,0	39	32	-18,0	29	20	-31%
Коэфф. натрий/калий мочи		2,3	4,8		1,7	3,6		0,6	3,5	
Т Триампур**	6 табл.									
Диурез в мл		963	2326	+2,4р	592	1490	+2,5р	-	-	-
Экскреция натрия		109	304	+2,8р	44	210	+4,8р	-	-	-
Экскреция калия		61	63	+3,0%	36	36	0	-	-	-
Коэфф. натрий/калий мочи		1,8	4,8		1,2	5,8				
М Модуретик***	2табл									
Диурез в мл		757	1887	+2,5р	823	1632	+2,0р	514	1057	+2,1р
Экскреция натрия		87	284	+3,3р	65	248	+3,8р	19	149	+7,8р
Экскреция калия		37	39	+5%	39	42	+7,7%	29	27	-7%
Коэфф. натрий/калий мочи		2,3	7,3		1,7	5,9		0,65	5,5	

Обозначения: * в ммоль/сутки; ** - 12,5 мг ГХТ + 25,0мг триамтерена; *** 50 мг ГХТ + 5 мг амилорида.

ции при обострении ХСН и гипергидратации такая комбинация показана, но требует контроля уровня калия и креатинина» И далее: «После лечения больных ХСН III-IV ФК с выраженной декомпенсацией в течение 1-3 недель спиронолактоном в высоких дозах (100-300 мг или 4-12 таблеток) доза спиронолактона должна быть уменьшена до 25-50 мг дополнительно к иАПФ и БАБ, что позволяет достоверно снизить риск смерти на 27%» [1]. То.есть, во время высоких доз иАПФ не применяются совместно со спиронолактоном (примечание авторов).

По нашим данным, под влиянием ежедневного назначения альдактона в дозе 200 мг (по 50 мг 4 раза в день) больным с НК ПБ-III стадии натрийурез увеличился уже в первые сутки, возрастая в последующие дни. На 5-й день лечения натрийурез был максимальным и составлял, в среднем, 91,2ммоль/сутки при исходном 26,4 ммоль/сутки, т.е. увеличился в 3,5 раза [18].

Экскреция калия с мочой в первые сутки уменьшилась, но затем стала нарастать и на 5-й день лечения уже достоверно не отличалась от исходного уровня.

В настоящее время за рубежом применяется спиронолактон нового поколения – «антагонист альдостерона» – эплеренон, который в России пока не зарегистрирован [1]. Применение нового селективного антагониста рецепторов к альдостерону – эплеренону, имеющего более низкую, чем спиронолактон, аффинность к андрогеновым и прогестинным рецепторам, как полагают, позволит избежать таких побочных эффектов, как геникомастия у мужчин и гиреутизм у женщин.

При добавлении альдактона к фуросемиду и урегиту значительно увеличивался их диуретический и натрий-уретический эффект, без увеличения калийуреза(но и без его уменьшения). Сочетание альдактона с тиазидным производным салътуцином в виде комплексного препарата альдактона-салътуцина в дозе от 4

Частота побочных эффектов при лечении тиазидами [24]

<p>Более, чем в 5% случаев лечения тиазидами</p> <p>Гипокалиемия</p> <p>Гиперурикемия</p> <p>В 0,1- 5% случаев лечения тиазидами</p> <p>Желудочно-кишечный тракт: тошнота, метеоризм, панкреатит, сухость во рту</p> <p>Сердечно-сосудистая система: учащенное сердцебиение, ортостатическая гипотензия, боль в грудной клетке, одышка.</p> <p>Центральная нервная система: головная боль, депрессия, шум в ушах.</p> <p>Метаболические: (помимо гипокалиемии и гиперурикемии) гипергликемия, гипертриглицеридемия и др.</p> <p>Аллергические: сыпь, точечные кровоизлияния, лихорадка, артралгия.</p> <p>Другие: слабость, снижение либидо, зрительные нарушения, жжение глазных яблок</p> <p>Редкие, менее, чем в 0,1% случаев лечения тиазидами</p> <p>Со стороны крови, лимфатической системы: лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, эозинофилия, гемолитическая анемия, спленомегалия, лимфоаденопатия.</p>
--

до 8 таблеток (200-400 мг альдактона и 20-40 мг салтуцина) показало, что суточный натрийурез достоверно увеличивался, в среднем в 3 раза, у больных с НК ПА стадии; в 5 раз — у больных с НК ПБ стадии и в 9,5 раза — у больных с III стадией НК [14,18].

Увеличение суточной экскреции калия с мочой было незначительным и статистически недостоверным [18]. Добавление альдактона-салтуцина к фуросемиду значительно увеличивало диурез (в 1,6 раза) и натрийурез (в 2 раза). Экскреция калия при этом сохранялась на прежнем уровне. Коэффициент натрий/калий мочи увеличился, в среднем, с 4,9 до 11,6 [14,18].

Мы считаем, что спиронолакто нецелесообразно применять для лечения больных с НК ПБ-III стадий. Больным с начальными стадиями НК, особенно в молодом возрасте, назначение спиронолактона не показано из-за возможных метаболических осложнений.

Триамтерен и амилорид

Эти два калий-сберегающих диуретика показали свою высокую калий-сберегающую активность у больных с НК ПА-ПБ, а в комбинации с гидрохлортиазидом (триампур, модуретик) — и свое высокое натрий-уретическое действие у больных с ПА стадией НК, а в комбинации с фуросемидом — и при ПБ стадии НК [14,16,18].

Минимумом побочных явлений и осложнений при высоком калий-сберегающем эффекте обладает препарат амилорид. Его целесообразно применять в комбинации с ТД, ТПД и петлевыми диуретиками.

Исследование электролитов плазмы крови показало, что под влиянием 2-х недельного лечения амилоридом в сочетании с ГХТ или фуросемидом концентрация натрия в плазме крови имела тенденцию к увеличению (в среднем, со 145,1 ммоль/л до 146,5 ммоль/л), концентрация калия также имела тенденцию к увеличению (в среднем, с 4,83±0,37 до 5,13±0,42 ммоль/л $p < 0,1$). Минимальная концентрация калия в плазме крови у больных, получавших амилорид, составила 4,15 и 4,20 ммоль/л [16,18]. Со-

держание ООК (в ммоль) у 14 больных с ПБ и II стадиями НК под влиянием 2-недельного лечения модуретиками не уменьшилась. У 2-х больных с рефрактерной к терапии НК ООК снизился. Эти больные умерли через 3 и 9 мес после исследования [18].

Мы считаем, что калий-сберегающее действие диуретиков триамтерена и амилорида и их комбинации с ГХТ несравненно выше, чем у спиронолактона, и они могут быть охарактеризованы в «Рекомендациях» как диуретики выбора (резерва). Для этого мы видим весомые основания, так как данные диуретики могут быть назначены больным ХСН:

- при необходимости уменьшения экскреции калия с мочой в течение определенного времени без одновременного назначения иАПФ, как это практикуется при лечении спиронолактоном;
- больным, которые не принимают иАПФ по какой-то причине, например из-за сопровождающего их прием кашля;
- в тех случаях, когда у больных ХСН гипокалиемия столь резко клинически выражена и столь тяжело переносится, что целесообразно отменить иАПФ для их приема;
- если прием диуретиков сопровождается клиникой и лабораторными данными быстро возникающей гипокалиемии, калий-сберегающие диуретики следует применять совместно с петлевыми или тиазидными диуретиками;

«Диуретики выбора» следует предпочесть спиронолактону при необходимости калий-сберегающего действия при лечении молодых больных ХСН, так как прием последнего может сопровождаться гинекомастией, эректильной дисфункцией (у 10% пациентов) и другими негативными метаболическими проявлениями [24]. Препарат триампур, например, не снят с производства и продается в аптеках.

Следует отметить, что вероятность, выраженность, скорость развития и опасность гиперкалиемии и азотемии при сохраненной функции почек у больных и ХСН, и гипертонической болезнью при назна-

чении им иАПФ или блокаторов АТ1 рецепторов и калий-сберегающих диуретиков или солей калия недостаточно ясна, судя по отсутствию убедительных публикаций на эту тему.

По данным ОСТА, «Триамтерен. первоначально назначается по 0,1-0,2 г утром и в полдень. Поддерживающая доза составляет 0,1 г/сутки утром или 0,2 г через день. В настоящее время триамтерен в «чистом виде» практически не применяется, а используется в виде комбинации с ГХТ – препарат триампур, который назначается в поддерживающей дозе 1-2 табл. в день [19].

В 70-х годах мы применяли его в начальной фазе терапии ХСН в дозе до 6 табл./день [2-3]. Необходимо подчеркнуть, что в клинической практике для лечения ХСН нужны новые инновационные вазодилататоры, помимо иАПФ и блокаторов АТ1 рецепторов, которые можно с уверенностью и безбоязненно назначать совместно с калий-сберегающими препаратами или с солями калия.

Следует также учитывать, что ежедневный прием диуретиков, особенно тиазидных, как рекомендуют авторы «Рекомендаций», или петлевых диуретиков без одновременного приема калий-сберегающих диуретиков типа триамтерена или амилорида или без приема их комбинаций с ГХТ, может закономерно привести к гипокалиемии разной степени выраженности. Авторы «Рекомендаций» даже не упоминают о необходимости увеличения потребления калия с пищей или солей калия в виде лекарственных форм при лечении диуретиками, равно как и калий-сберегающих диуретиков – триамтерена и амилорида.

Мы считаем, что при необходимости частого назначения, например ТД или ТПД, больным НК, это следует делать только в сочетании с вышеназванными калий-сберегающими препаратами.

Приводим данные из «Рекомендаций по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов» 2001 года по применению препаратов калия и калий-сберегающих диуретиков при лечении ХСН (табл.3) [25].

«Назначение калий – сберегающих диуретиков оправдано лишь в случае стойкой гипокалиемии, несмотря на терапию иАПФ, а также при тяжелой ХСН в дополнение к комбинации иАПФ и небольших доз спиронолактона (уровень доказательности Б). В этих ситуациях добавление калий-содержащих препаратов менее эффективно (уровень доказательности Б) [25].

Большинство больных, получающих диуретики по поводу ХСН, должны также лечиться препаратами иАПФ. До недавнего времени считалось, что сочетанный прием калий-сберегающих диуретиков с иАПФ потенциально опасен из-за высокого риска развития тяжелой гиперкалиемии. В одном небольшом исследовании показано, что назначение спиро-

нолактона в диуретической и натрий – уретической дозе (50-100 мг/сутки) на фоне терапии иАПФ и петлевыми диуретиками при их неэффективности приводит к быстрому снижению массы тела, не вызывая при этом гиперкалиемии» [25].

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

Прием внутрь порепаратов калия уступает калий-сберегающим препаратам по эффективности поддержания уровня калия в крови во время лечения диуретиками [25].

Анализ информации ОСТА о возможности применения солей калия и калий-сберегающих диуретиков с современных позиций при лечении ХСН [2,3].

Тщательный анализ данного источника привел нас к заключению, что по этим вопросам в нем есть ряд противоречий. В разделах ОСТА «Алгоритм терапии диуретиками» (выделено нами как пункты 1-6) сделан акцент на следующее:

1) в связи с риском развития гиперкалиемии не рекомендуется одновременный прием препаратов калия и калий-сберегающих диуретиков;

2) 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: «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!

Эналаприл, фозиноприл – при одновременном применении с калий-сберегающими препаратами возможно развитие гиперкалиемии.

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)». То есть, применение блокаторов АТ1 + 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.

Лозартан – при одновременном применении с калий-сберегающими препаратами (спиронолактон, триамтерен, амилорид) препаратов калия или заменителей соли, содержащих калий, возможно развитие гиперкалиемии.

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)». То есть, применение блокаторов АТ1 + ГХТ + соли калия возможно, но под наблюдением врача!

Возвращаясь к следующим пунктам ОСТА в разделе «Алгоритм терапии диуретиками», читаем:

3) при одновременном назначении фуросемида с ингибиторами АПФ, отсутствии признаков гипокалиемии препараты калия можно не назначать;

4) при одновременном приеме ГХТ с иАПФ препараты калия не назначаются.

5) при назначении фуросемида или ГХТ без иАПФ или блокаторов АТ1 рецепторов: «Во избежание гипокалиемии во время приема препарата соблюдать диету, богатую солями калия, или принимать калий в виде лекарственных препаратов. Совместно с врачом контролировать биохимические показатели крови (калий, креатинин)».

По нашим данным, лазикс в/венно в дозе 40 мг у больных с НК IIБ стадии увеличивает выведение калия с мочой примерно на 80%, а ГХТ в дозе 75мг у таких же больных увеличивает экскрецию калия на 58%. Рекомендации не назначать иАПФ или блокаторы АТ1 совместно с фуросемидом или ГХТ, вероятно, по мнению их авторов, предполагают, что эти препараты обладают калий-сберегающим действием гораздо более сильным, чем триамтерен и амилорид, которые снижают экскрецию калия у таких больных на 20-40%, и даже задержка калия может превысить выведение калия при назначении лазикса и ГХТ на 58-80%? Это представляется маловероятным, тем более, что «разрешено» применение калий-сберегающего спиронолактона совместно с иАПФ. И – далее:

б) при лечении спиронолактоном возможно его применение совместно с иАПФ в малых дозах

(25-50 мг/сутки). Из-за возможности гиперкалиемии препараты калия не назначают:

калий-содержащие заменители поваренной соли следует использовать с осторожностью, поскольку в

сочетании с приемом ингибиторов АПФ они могут провоцировать развитие гиперкалиемии» [2,3].

К пункту 1 мы хотим сделать добавление, что еще более опасно, из-за развития гиперкалиемии, внутривенное введение препаратов калия на фоне применения калий-сберегающих диуретиков типа триамтерена или амилорида или комбинированных препаратов – триампура и модуретика.

В информации, приводимой в ОСТе, мы видим нестыковки и противоречия.

К пунктам 2, 5, и 6: если назначение калий-сберегающих диуретиков с иАПФ возможно, так как риск развития гиперкалиемии невысок, то почему калийные заменители поваренной соли при совместном применении с иАПФ могут вызывать гиперкалиемию? Известно, что калий-сберегающие диуретики гораздо эффективнее повышают уровень калия в крови, чем соли калия.

К пунктам 3 и 4: если безопасно назначение препаратов иАПФ с калий-сберегающими диуретиками, то почему не следует назначать соли калия при назначении фуросемида и ТД и ТПД, обладающих способностью выводить значительное количество калия с мочой?

В «Алгоритме терапии ингибиторами АПФ (каптоприл, квинаприл, лизиноприл, периндоприл, фозиноприл, эналаприл)» 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) [3].

Основным недостатком ОСТА является наличие многочисленных алгоритмов – например, «лечения диуретиками» или «терапии ингибиторами АПФ», но абсолютно неясно, каким по тяжести ХСН они соответствуют и при наличии каких особенностей течения ХСН их следует применять, что вызывает раздражение у читателя!

Мы считаем, что все противоречия в пунктах 2-6 и между этими пунктами [3], «Алгоритмом терапии ингибиторами АПФ» [3] и статьями из «Формуляра» [3] объясняются тем, что в цифровом реальном выражении не известно, в какой степени иАПФ и блокаторы АТ1 снижают экскрецию калия с мочой и способствуют развитию гиперкалиемии по сравнению, например, с калийс-берегающими диуретиками, особенно в зависимости от дозы и типа этих препаратов. Также

не известно повреждающее действие этих препаратов при совместном применении их с солями калия. Поэтому все эти предостережения базируются на слабо обоснованных с научных позиций объективных данных. Однако игнорировать эти данные нельзя, так как они изложены в официальном документе Минздрава.

Выход из этой ситуации мы видим в том, что, в зависимости от тяжести и особенностей течения ХСН у конкретного больного, в треугольнике диуретик (петлевой или ТД или ТПД) – иАПФ или блокатор АТ1 рецепторов) – соли калия или калий-сберегающие диуретики, следует «пожертвовать» какими-то препаратами «треугольника», исключив их из совместного применения. При необходимости, как мы считаем, в первую очередь можно «пожертвовать» применением блокаторов АТ1 рецепторов, так как они, согласно коэффициенту «затраты – эффективность», показывают более низкую эффективность.

У больных с выраженным отеком синдромом, с тенденцией к развитию гипокалиемии, можно временно исключить из лечения иАПФ, что даст возможность широкого применения комбинаций диуретиков и/или препаратов калия. При поддержании безотечного состояния можно вновь назначать иАПФ или блокаторы АТ1 рецепторов в сочетании с гипонатриевой диетой и с применением небольших дозировок диуретиков, в том числе – при необходимости – и калий – сберегающих.

Можно заменить иАПФ и блокаторы АТ1 рецепторов на другие вазодилататоры. Согласно ОСТу, «применение комбинации гидралазина (суточная доза до 300 мг) и изосорбита динитрата (суточная доза до 160 мг) дополнительно к дигоксину, мочегонным позволяет улучшить толерантность к физической нагрузке, фракцию выброса левого желудочка; влияние на снижение смертности меньше, чем у иАПФ» [2,3].

Из изложенного вытекают следующие выводы:

При лечении больных с НК приходится решать уравнение с несколькими неизвестными.

С одной стороны, является аксиомой, что

- дефицит калия в организме больных с НК является неоспоримым фактом (табл. 1,2); чем больше дефицит ООК в организме больного НК, тем тяжелее больной НК и тем хуже прогноз;

- необходимо проводить профилактику дефицита калия, и по возможности, его восполнение в организме таких больных;

- рекомендуется ежедневный прием ТД и ТПД, а иногда и петлевых диуретиков или их комбинаций с ТД или ТПД, которые увеличивают выведение калия с мочой;

- гипокалиемия встречается при лечении недостаточности кровообращения ТД и ТПД до 5% случа-

ев их применения, лечение этими препаратами ведет к снижению ООК организма таких больных (табл.5) [24].

С другой стороны,

- лечение калий-сберегающими диуретиками рекомендуют проводить на фоне лечения больных НК иАПФ или блокаторами АТ1 рецепторов, которые, как считают, приводят к снижению экскреции калия с мочой;

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

- 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 [25].

- калий-содержащие препараты по их способности увеличивать уровень калия в крови уступают калий-сберегающим диуретикам [25].

1. В связи с тем, что для лечения НК применяются лекарственные препараты с разнонаправленным действием на экскрецию калия с мочой и которые могут привести как к гипо-, так и к гиперкалиемии, но совершенно не ясно, к чему приведет сочетанное применение иАПФ или блокаторов АТ1 рецепторов в разных дозировках с ТД, ТПД или петлевыми диуретиками также в разных дозировках у конкретного больного НК: к увеличению или к уменьшению экскреции калия с мочой, к гипо- или к гиперкалиемии?

При таком лечении «в идеале», необходимо исследовать баланс калия, поступившего с пищей за сутки и выводимого за сутки с мочой. Кроме того, согласно «Рекомендациям по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов, 2001», применительно к назначению калий-сберегающих диуретиков, через 5-7 дней осуществляют контроль содержания калия и креатинина с последующим увеличением дозы. Повторные анализы 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.

2. 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 требуют тщательного изучения.

3. 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 вышеописанного лабораторного контроля. Применение калий-сберегающих препаратов или солей калия менее затруднено и ограничено при замене иАПФ и блокаторов АТ1 рецепторов вазодилататорами из других групп.

Нерациональное применение диуретиков — основная причина усугубления дефицита калия и тяжелой гипокалиемии в организме больных ХСН.

Причиной развития гипокалиемии и усугубления дефицита калия в организме в целом у больных ХСН, особенно со IIБ стадией НК, является ежедневный прием ТД и ТПД.

С появлением в клинике в начале 60-х годов петлевых диуретиков, особенно лазикса, фактически была решена проблема лечения отеочного синдрома. До появления в клинике этих препаратов, несмотря на наличие ТД и ТПД, больные с отеочным синдромом считались некурабельными или малокурабельными. Широко применялись методы парацентеза, но, тем не менее, они погибали «от водянки».

Есть убежденные сторонники и пропагандисты ежедневного назначения ТД и ТПД, как при лечении гипертонической болезни [26,28], так и при лечении ХСН [27,29]. Как отмечают

М.Ю. Ситникова и соавт. из специализированной клиники хронической сердечной недостаточности (СОСН) НИИ Кардиологии имени В.А.Алмазова МЗ и СР РФ в Санкт-Петербурге, «в 2003 г. в СОСН все пациенты с III-IVФК ХСН ежедневно получали диуретики, что соответствует международным рекомендациям по лечению ХСН [29]. Однако, мы таких указаний в международных рекомендациях по лечению ХСН не встретили [25].

Частота назначения мочегонных препаратов в таком режиме увеличилась на догоспитальном этапе (с 29,3% в 2002 году, до 40% в 2003 году). Нарушение диуретической терапии способствует декомпенсации у большинства пациентов с выраженной тяжелой ХСН, поэтому несоблюдение ежедневного режима терапии мочегонными средствами более чем у половины больных остается одной из нерешенных проблем амбулаторного этапа [29].

Наш комментарий. Мы не сторонники ежедневного назначения диуретиков, особенно ТД и ТПД, больным ХСН. Эта точка зрения будет подробно обоснована во 2-й части нашей работы.

Петлевые диуретики, ТД и ТПД выводят из организма больного не только натрий и воду, но, к сожалению, и большое количество калия, магния и других микроэлементов, азотистых веществ, водорастворимые витамины. Поэтому ежедневное назначение диуретиков может создать отрицательный баланс калия (потребление с пищей/потеря с мочой), что приведет к усугублению дефицита калия в организме.

Интенсивная нерациональная терапия способствует потере организмом перечисленных веществ, усугубляя тот 30%-й дефицит реабсорбции нутриентов, характерный для больных ХСН, который способствует потере тощей массы тела (ТМТ), что, в свою очередь, ведет к более быстрому развитию кахексии, не говоря о серьезных возможных побочных явлениях, связанных с выраженной гипокалиемией [30].

В связи с этим, коли уж «в моде» нефизиологичное, нерациональное ежедневное назначение ТД и ТПД, то логичным является высчитывать баланс потерь вышеуказанных веществ под влиянием лечения диуретиками и их количество, поступающее с пищей. Вероятно, наряду с назначением диуретиков, целесообразно одновременное назначение питательных смесей, восполняющих потерю жизненно важных веществ.

Рациональным, по нашему мнению, было бы применение ТД и ТПД вместе с калийсберегающими диуретиками, помимо спиронолактона, который целесообразно назначать больным, особенно молодым, с начальными стадиями ХСН из-за возможных тяжелых побочных явлений и осложнений. К таким диуретикам относятся амилорид и триамтерен и их комбинации с гидрохлортиазидом — модуретик и триампур. Эти препараты показаны больным ХСН с выраженной гипокалиемией, даже несмотря на прием иАПФ [2,3]. Считают, что именно калийсберегающие диуретики значительно эффективнее, чем препараты калия и увеличение калия в диете. Например, триамтерен, по нашим данным, может снижать экскрецию калия с мочой во время своего действия «до следов» в моче. Правда, на следующий день больной выделит обычное количество калия + задержанное накануне с помощью триамтерена.

Например, у больных с НК IIА триамтерен в дозе 150 мг/сутки снижал экскрецию калия в среднем по группе, на 21%, амилорид — на 27%, у больных с НК IIБ стадии триамтерен в дозе 300 мг /сутки снижал экскрецию калия на 40%, амилорид — на 18%. Комбинированные препараты триампур и модуретик значительно увеличивали экскрецию натрия у больных с НК обеих стадий. Экскреция калия у этих больных изменялась в пределах от 0 до + 7,7% по сравнению с исходным уровнем (табл.4).

Калий, содержащийся в пище и в препаратах калия, менее эффективен при коррекции гипокалиемии, вероятно именно из-за мальабсорбции и повышенного выведения калия больными ХСН и, особенно, при ежедневном приеме ТД и ТПД. «В идеале» сторонникам ежедневного назначения ТД и ТПД больным ХСН неплохо бы ежедневно считать баланс выведенного калия и калия поступившего с пищей, и чаще контролировать концентрацию калия в плазме крови у больных.

Сетования М.Ю. Ситниковой и соавт., что половина больных с ХСН не принимает ежедневно диуретики [29], мы объясняем тем, что больные просто не выдерживают ежедневного их приема, в первую очередь, из-за резкой мышечной слабости и других побочных явлений и осложнений. На самом же деле, как показывает наш сорокалетний опыт применения диуретиков, значительная часть больных, которые утверждают, что ежедневно принимают ТД или ТПД, говорят это « из уважения к врачу», а на самом деле не принимают диуретик ежедневно!

По данным ОСТА, «Гидрохлортиазид (ГХТ) назначается по 50-100 мг/сутки утром, максимальная доза-200 мг/сутки, при последующем увеличении дозы дальнейшего усиления диуреза не происходит» [2,3].

Мы считаем, что если ГХТ не эффективен в дозе 100 мг/сутки, то дальнейшее увеличение дозы нецелесообразно, так как это приведет к значительному увеличению экскреции калия с мочой при незначительном приросте натрийуреза. В таких случаях следует перейти к лечению петлевыми диуретиками.

С позицией, что «ГХТ принимается ежедневно или через день, возможны кратковременные перерывы (3-5 дней) ; в связи с побочными эффектами временно отменяется или заменяется другим диуретиком», мы полностью согласны [2,3].

Напомним о побочных явлениях, которые возможны при лечении ТД и ТПД, особенно в дозах, предлагаемых авторами «Рекомендаций»: 75-100мг/сутки ежедневно, длительно (табл. 5) [24].

Положительными фрагментами «Рекомендаций» следует считать описание понятия «трофологический статус», принципов нутритивной поддержки и принципов введения энтерального питания в рацион [1], хотя не совсем ясно, какая калорийность суточного рациона, примерно, должна быть у больных с НК IА, II Б, III стадий. Хотелось бы знать химический состав таких смесей, хотя бы наиболее популярных, содержание в них белка, аминокислот, калия, натрия, микроэлементов, удельную калорийность, данные о клинической эффективности применения таких смесей у больных с разной тяжестью НК и т.п., тем более, что применение одной из таких смесей при лечении больных с ХСН подробно описано [30,31]. Думаем, что такая информация пока мало известна широкому кругу врачей и была бы весьма полезна и врачам, и больным ХСН.

Мы считаем, что в «Рекомендациях» целесообразно было бы информировать врачей о наличии так называемой «питательной недостаточности», ведущей к «низкому трофологическому статусу» и, в конечном итоге, к развитию сердечной кахексии [1]. Одним из ведущих механизмов в развитии этого состояния считают поражение тонкой кишки при ХСН, что было отмечено еще Г.Ф.Лангом и, как следствие, развитие синдрома мальабсорбции, приводящего к снижению

всасывания нутриентов примерно на 30% [30]. Поэтому обоснованно, как метод патогенетической терапии рассматривается нутритивная поддержка — дополнительное питание таких больных специальными сбалансированными смесями. Особенно ценно, что предложен алгоритм лечения больных ХСН III-IV \ФК со сниженной массой тела [30].

По данным Г.П.Арутюнова и соавт., в условиях стационара больным ХСН III-IV ФК после стабилизации состояния назначали сбалансированные питательные смеси

(Берламин-Модуляр) в количестве, равном 25% от потребности [30]. Эффективность нутритивной поддержки оценивалась через 6 месяцев. В результате лечения, по сравнению с контролем, количество госпитализаций по поводу прогрессирования ХСН было ниже на 18,2%, тощая масса тела увеличилась на 3,6%, в контроле же снизилась на 2,3%. Прирост ТМТ на 3,6% — довольно невелик, поэтому возникает вопрос: сколько стоит 6-месячное лечение питательными смесями, с учетом того, что все больные ХСН III — IV ФК — инвалиды I группы с соответствующими денежными доходами.

Мы считаем, что назначение питательных смесей при ХСН — положительное явление в терапии данного контингента больных. Но лечение будет менее эффективно, чем хотелось бы, так как применение смесей не решает основной цели лечения ХСН — увеличения доставки кислорода к органам и тканям. Если у тяжелых больных с ХСН имеет место сердечный фиброз (цирроз) печени, то ожидать сколь-нибудь значимого эффекта от применения смесей, как нам кажется, даже теоретически вряд ли возможно.

Мы неоднократно видели и видим, как «расцветают», прибавляют в весе, в том числе и ТМТ, больные с ревматическими пороками сердца после удачных операций на сердце (комиссуротомия или протезирование клапана), когда удается восстановить гемодинамику и доставку кислорода к органам и тканям организма!

Если для больного с пороком сердца и с тяжелой ХСН операция уже невозможна, то такой больной будет «угасать», несмотря на современную терапию и применение питательных смесей. Хотя вопрос, будет ли применение таких смесей позитивно влиять на продолжительность и качество жизни неоперабельных больных, остается открытым.

Мы считаем, что в «Рекомендации» целесообразно также внести раздел, посвященный профилактике и коррекции гипокалиемии и гиперкалиемии, вызванной применением диуретиков.

Выводы

Мы считаем, что лечение ХСН, как и лечение сахарного диабета, атеросклероза, ожирения или истощения, подагры и т. п. без строгого соблюдения боль-

ными основных диетических принципов— нонсенс. Принципы и реальное применение диеты больными ХСН должны быть четко сформулированы в «Рекомендациях».

При лечении ХСН нельзя пренебрегать диетой. Рекомендации должны быть конкретными, а не формальными, типа: «Диета должна быть богата белком и витаминами, с ограничением потребления натрия», когда о калии даже не упоминается. Врачи должны знать, что диета с ограничением натрия и богатая калием в определенной степени должна являться альтернативой лечению диуретиками, особенно это касается поддержания безотечного состояния после проведенной дегидратационной терапии с помощью диуретиков.

Мы считаем, что раздел рецензируемых «Рекомендаций», посвященный диетотерапии больных ХСН, по всем параметрам сравнения значительно уступает аналогичным разделам ОСТА. Принципы диеты больных ХСН в «Рекомендациях» изложены несистематизированно и крайне неполно, в отличие от ОСТА, без учета клинических особенностей течения ХСН у конкретного больного, без учета стадии НК, состояния компенсации, субкомпенсации и декомпенсации. В разделах «Рекомендаций», посвященных диетотерапии и лечению диуретиками больных ХСН, калий-сберегающие диуретики и препара-

ты калия, как и тактика их применения при лечении ХСН различными лекарственными препаратами, даже не упоминается, в отличие от ОСТА и «Европейских рекомендаций по лечению ХСН». Проблема профилактики и восполнения дефицита калия при лечении больных ХСН в «Рекомендациях» вообще не обозначена. Рекомендации по применению питательных смесей при лечении ХСН можно отметить как положительный фрагмент рецензируемой работы, однако без указания химического состава этих смесей и, в частности, содержания в них макроэлектролитов и микроэлементов, он недостаточно информативен. Немаловажно также знать: во сколько обойдется один месяц применения смесей для лечения одного больного?

Мы считаем, что раздел «Рекомендаций», посвященный диетотерапии, должен быть скорректирован с ОСТА. Информация по применению калий-сберегающих диуретиков (за исключением спиронолактона) и солей калия при лечении ХСН, которой вообще нет в «Рекомендациях», должна в них присутствовать, так как проблема применения этих препаратов в кардиологии усложнилась в связи с широким применением иАПФ и блокаторов АТ1 рецепторов. И, нам не следует забывать о практических врачах, в повседневной работе которых с больными упоминаемая информация крайне необходима.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Глезер М.Г., Мареев В.Ю., Ревизишли А.Ш. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр)// Сердечная недостаточность, том 7, №2, с. 53-78.
2. «Отраслевой стандарт. Протокол ведения больных. Сердечная недостаточность.» Приказ №164. МЗ и СР РФ, Москва от 27.08.2002. М., Изд-во «Русский врач»- 2003.- Часть1, с.1-131, часть 2-3 с.1-208//Приложение к ж.Врач.
3. Приложение к приказу Минздрава России от 27.05.02.№164 Отраслевой стандарт. Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации. «Протокол ведения больных. Сердечная недостаточность (150)» .: Изд-во «Русский врач».- 2003.- Часть1, с.1-131, часть 2-3 с.1-208//.Приложение к ж. Врач.
4. Постановление Правительства РФ от 05.11.97 №1387 « О мерах по стабилизации и развитию здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации» (Собрание законодательства РФ,1997, №46, ст.5312).
5. Постановление Правительства РФ от 26.10.1999г.;1194 «Об утверждении Программы государственных гарантий обеспечения граждан Российской Федерации бесплатной медицинской помощью» (Собрание законодательства РФ,1997,№46, ст.5322).
6. Сидоренко Б.А. Гемодинамика и водно-солевой обмен у больных с недостаточностью кровообращения и применение салуретических препаратов триамтерена и фуросемида. Дисс. канд. М., 1967.
7. Сидоренко Б.А. Дисс. докт.
8. Дорофеев Г.И., Ивашкин В.Т., Самсонов М.А. и др. Питание лечебное. БМЭ. Москва- Изд-во « Сов. Энциклопедия», 1982. Издание третье./Под ред. акад. Б.В.Петровского. Том 19. С..277-285.
9. «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации . Приказ Минздрава России №330 от 05.08.2003г.
10. «О применении приказа Минздрава России №330 от 05.08.2003г . Минздрав России, 2003г.
11. Сидоренко Б.А., Харченко В.И., Толстых А.Н., Мельниченко Г.А. Сравнение эффективности и механизма действия салуретиков лазикса, этакриновой кислоты, бринальдикса и триамтерена у больных с застойной сердечной недостаточностью // Кардиология 1971, №9,с.20-31.
12. Сидоренко Б.А., Разумова Е.Т., Харченко В.И. и др. Влияние фуросемида на обмен натрия и калия при лечении больных с застойной сердечной недостаточностью. Новости фармации и медицины, 1972,№4,(27),с.2-9.
13. Сидоренко Б.А., Харченко В.И., Титов В.Н. и др. Сравнение эффективности и механизма действия салуретических препаратов триамтерена, гипотиозида и их сочетаний (триампур) у больных с недостаточностью кровообращения// Кардиология 1973,№4,с.57-67.
14. Сидоренко Б.А., Харченко В.И., Савенков П.М., Евсиков Е.М. Применение альдактона –салгьюцина у больных с недостаточностью кровообращения// Кардиология 1975,№5,с.108-116.
15. Сидоренко Б.А., Харченко В.И., Толстых А.Н. Применение салуретического препарата гигротон для лечения больных с хронической недостаточностью кровообращения// Кардиология,1974,№7, с. 142-153.
16. Сидоренко Б.А., Харченко В.И., Евсиков Е.М. Терапевтическое применение амилорида и его сочетаний с гидрохлортиазидом и фуросемидом у больных с хронической недостаточностью кровообращения// Кардиология 1978,№11,с.106-114.
17. Харченко В.И., Евсиков Е.М.Применение больших доз фуросемида у больных с тяжелой недостаточностью кровообращения// Кардиология 1978,№9, с.130-137.
18. Сидоренко Б.А., Разумова Е.Т., Харченко В.И., Евсиков Е.М.

- и др. Калий-сберегающие диуретики и их применение в лечении застойной сердечной недостаточности / В сб. «Ишемическая болезнь. Недостаточность кровообращения». Труды 2-го МОЛГМИ. М., 1981, вып. 15. с.122-139.
19. Сидоренко Б.А., Отверченко О.И., Разумова Е.Т., Степанова Л.В. Содержание и распределение воды и калия в организме больных с хронической недостаточностью кровообращения// Кардиология, 1975, №2, с.25-32.
 20. 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.
 21. Люсов В.А., Харченко В.И., Евсиков Е.М. и др. Потенцирование гипотензивного эффекта лабеталола у больных гипертонической болезнью при воздействии на баланс натрия в организме// Кардиология, 1987, №2, с.71.
 22. Люсов В.А., Харченко В.И., Евсиков Е.М. и др. Выбор показаний и тактика коррекции водно-электролитных нарушений при гипертонической болезни. Методические рекомендации. Москва, МЗ РСФСР, 1986.
 23. Харченко В.И., Евсиков Е.М., Бахшалиев А.Б. Патогенетические основы коррекции водно-электролитного обмена у больных гипертонической болезнью с помощью низконатриевой диеты и калийных заменителей поваренной соли/ В сб. IV Всесоюзный съезд кардиологов, Москва, 1986. с.189.
 24. Curb JD, Borhani NO, Blazzkowski TP e.a. Long-term surveillance for adverse effects of antihypertensive drugs// JAMA 1985; 253:3263-3268
 25. Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов// Сердечная недостаточность 2001, том 2, №6, С.251-276.
 26. Мареев В.Ю. Должны ли мы сомневаться в перспективах применения тиазидных диуретиков в лечении артериальной гипертонии и каково место хлорталидона?(дискуссия)// Сердечная недостаточность, 2005. том 5, №4с.154-158.
 27. Мареев В.Ю. Рекомендации по рациональному лечению больных с сердечной недостаточностью// Consilium medicum 1999, том1, №3, с.124-129.
 28. Беленков Ю. Н. Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. и др. Всероссийская программа по восстановлению навыков применения отечественного тиазидоподобного диуретика препарата оксодолин (хлорталидон) в лечении больных с артериальной гипертонией (Программа «Восток»)// Сердце. 2005, Том 4, №3(21), с. 256-161.
 29. Ситникова М.Ю., Нестерова И.В., Иванов С.Г. и др. Роль специализированной клиники хронической сердечной недостаточности в реализации рекомендаций по лечению больных ХСН// Сердечная недостаточность. 2005, том 6, №3(31), с.105-106.
 30. Арутюнов Г.П., Костюкевич О.И. Питание больных хронической сердечной недостаточностью. Проблемы нутритивной поддержки. Решенные и нерешенные аспекты//. Сердечная недостаточность 2002, том 3, №5(15), с. 245.
 31. Арутюнов Г.П., Костюкевич О.И., Рылова Н.В. и др. Применение сбалансированной смеси «Пентамен» для энтерального питания в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью (пилотное исследование)// Сердечная недостаточность. 2002, том 3, №5(15), с. 221—225.

Поступила

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

РИСК РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И РОЛЬ ОЦЕНКИ СТАНДАРТНОЙ ЭКГ С ПОЗИЦИИ ДИСПЕРСИОННОГО АНАЛИЗА ЗУБЦА P И ИНТЕРВАЛА PQ

Иванов А.П.¹, Дедов Д.В.²Тверская медицинская академия¹; Тверской кардиологический диспансер²

Резюме

Для оценки риска развития фибрилляции предсердий (ФП) у 371 больного проведен сравнительный анализ временных характеристик зубца P и интервала PQ и их дисперсий в 12 отведениях стандартной ЭКГ. Показана низкая диагностическая значимость длительности зубца P и индекса Макруза, рассчитанных общепринятыми методами. Наиболее существенные различия выявлены по минимальной длительности зубца P, оказавшейся ниже при ФП (в среднем 63,28 и 70,05 мс; $p < 0,05$), нормированной длительности зубца P (соответственно – 15,68 и 29,50 мс; $p < 0,05$) и дисперсии зубца P (51,28 и 42,39 мс; $p < 0,01$). Кроме этого, для развития ФП оказалось характерным увеличение минимальной и нормированной длительности интервала PQ, а также его дисперсии. При этом данные параметры коррелировали с наличием у больных клинических признаков сердечной недостаточности и, отчасти, стабильной стенокардии. С артериальной гипертензией корреляции отсутствовали. Высказано предположение о новых маркерах нарушений электромеханического сопряжения в миокарде предсердий и их значении в патогенезе развития ФП.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, стабильная стенокардия, фибрилляция предсердий, длительность зубца P и интервала PQ, дисперсия зубца P и интервала PQ.

В последние годы внимание исследователей не перестают привлекать проблемы изучения особенностей фибрилляции предсердий (ФП), считающейся наиболее часто регистрируемой сердечной аритмией [4], существенно ухудшающей функциональный статус пациента [5]. При этом в диагностическом плане отмечается возврат к хорошо себя зарекомендовавшему методу электрокардиографии (ЭКГ), анализ которой осуществляется с позиций дисперсионного метода, однако частая иерархия новых маркеров риска ФП отсутствует.

Целью исследования явился поиск и оценка диагностической значимости новых ЭКГ – признаков стандартной ЭКГ, снятой в 12 общепринятых отведениях, способных наиболее точно указать на риск развития данного вида аритмии.

Материал и методы

Изучено клиничко-функциональное состояние 371 больного, преимущественно мужчин (205; 55,2%) в возрасте 28–64 года (в среднем $44,6 \pm 9,2$ года), наблюдавшихся амбулаторно в Тверском кардиологическом диспансере по поводу стабильной стенокардии (196; 52,8%), артериальной гипертензии (АГ) (98; 26,4%), имевших клинические признаки сердечной недостаточности (СН) (52; 14,0%), либо в отсутствии симптомов, когда ФП регистрировалась случайно на стандартной ЭКГ в покое, либо при проведении холтеров-

ского мониторирования (ХМ), т.е. имевших идиопатический вариант ФП (у 92; 24,8%). Для исследования выделена основная группа (190; 51,2%) с наличием ФП и группа сравнения (181; 48,8%) без эпизодов ФП, но с наличием различных комбинаций суправентрикулярной экстрасистолии при ХМ. Исходя из анамнестических данных о частоте развития ФП, отдельно изучены результаты исследований 44 (11,8%) пациентов, у которых ФП регистрировалась лишь однократно (1-я группа), 58 (15,6%) – с частотой ФП не чаще 1 раза в месяц (2-я группа) и 88 (23,2%) пациентов с развитием ФП 1 раз в месяц и чаще. В исследование не включались больные, имевшие клапанные пороки сердца и лица с различными вариантами кардиомиопатий.

Всем обследованным проведено комплексное изучение состояния сердечно-сосудистой системы, включавшее, помимо стандартной ЭКГ в состоянии покоя, различные варианты нагрузочных ЭКГ – проб, ХМ, а также эхокардиографию. На стандартной ЭКГ снятой в 12 отведениях, изучались наличие «специфических» вариантов морфологии зубца P – «P-pulmonale» и «P-mitrale», анализировались форма и длительность зубца P с расчетом индекса Макруза [1], а так же продолжительность зубца P во II отведении. Дополнительно продолжительность зубца P во всех 12 отведениях ЭКГ характеризовали в виде его максимальной и минимальной величин (Pmax; Pmin), а также как дисперсию

Таблица 1

Временные значений зубца Р на ЭКГ в 12 отведениях в анализируемых группах (M±σ)

Группы наблюдения		Pdis	Pmax	Pmin	Рнорм
Контрольная (n=181)	м	42,40±13,54	112,51±11,65	70,05±13,71	29,18±8,75
	ж	42,37±13,62	112,48±11,63	70,05±14,00	29,12±8,73
1-я (n= 44)	м	51,96±18,15	116,01±17,68	63,24±16,46	16,01±4,86
	ж	50,73±16,99 p1<0,01	114,97±16,68 p1<0,1	63,27±16,35 p1<0,01	15,70±4,57 p1<0,01
2-я (n=58)	м	51,11±17,77	115,16±16,76	63,11±16,72	15,83±4,77
	ж	50,62±17,19 p2<0,1	114,91±16,91 p2<0,1	63,31±16,44 p2<0,01	15,67±4,64 p2<0,01
3-я (n=88)	м	51,34±17,44	115,78±17,58	63,48±16,40	15,87±4,87
	ж	52,05±18,18 p3<0,01	116,15±17,68 p3<0,01	63,21±16,38 p3<0,01	16,08±4,87 p3<0,01

Примечание: p1 – достоверность сравнений 1-й и контрольной групп; p2 - достоверность сравнений 2-й и контрольной групп; p3 - достоверность сравнений 3-й и контрольной групп.

(Pdis), рассчитываемую как разница Pmax-Pmin [3, 7]. Одновременно, учитывая трудности выделения зубца Р, во всех 12 отведениях ЭКГ [9] рассчитывали нормированную длительность зубца Р (Рнорм), исходя из числа отведений ЭКГ с четко идентифицированным зубцом Р. Аналогично этому оценивалась и продолжительность интервала PQ с учетом информации о всех 12 отведениях ЭКГ [7].

Полученные в исследовании результаты заносились в электронную таблицу Exsel 7.0 и обрабатывались с использованием прикладных статистических программ с использованием дисперсионного метода исходя из возможностей параметрического и непараметрического подходов. При наличии параметрического варианта использовали парный критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при p<0,05. При ненормальном распределении использовался критерий Манна-Уитни (U) и χ^2 Пирсона.

Результаты и обсуждение

При анализе средней длительности зубца Р во II стандартном отведении его величина, превышающая 110 мс, как критерий межпредсердной блокады и один из маркеров риска ФП [2], определялась в основной и контрольной группах соответственно у 29 и 34 (15,3 и 18,8%; p>0,05) обследованных. В свою очередь, индекс Макруза, превышающий 1,6, имел место соответственно в 36 и 32 (18,9 и 17,7%; p>0,05) наблюдениях. При этом средняя длительность зубца Р во II стандартном отведении в группах так же существенно не различалась (соответственно – 98,82± 11,07 и 87,44± 12,3 мс; p>0,05).

В то же время анализ временных характеристик зубца Р на ЭКГ исходя из всех 12 отведений показал, что в контрольной группе его длительность колебалась от минимальной до максимальной на уровне 70,05 и 112,50 мс, при этом величина Рнорм составила 29,50± 8,72 мс, а Pdis – 42,39± 13,58 мс. Напротив, в основной группе значения Pmax существенно не отличались от группы контроля, составляя 115,50± 12,34 мс (p>0,05), тогда как Pmin оказался существенно ниже (63,28± 11,12 мс; p<0,05). Однако наиболее

значимые отличия выявлены по уровню Рнорм, которая у больных с ФП была существенно ниже (15,68± 4,11 мс; p<0,05), а также по уровню Pdis, оказавшейся достоверно увеличенной (51,28± 16,12 мс; p<0,01). Одновременно с этим отмечались и некоторые особенности изучаемых показателей в зависимости от частоты развития пароксизмов ФП, что представлено в табл. 1.

Как следует из приведенных данных, отчетливой динамики изучаемых показателей, по мере учащения эпизодов ФП, выявить не удалось, однако уже при минимальной частоте ФП (1-я группа) отмечалось снижение Pmin и Рнорм (соответственно – в 1,1 и 1,8 раза) и возрастание Pmax и Pdis (соответственно – в 1,03 и 1,2 раза), что показывает наибольшую диагностическую значимость в этом случае показателей Рнорм и Pdis, однако с отсутствием половых различий.

Анализ показателя Pdis во 2-й группе показывает также его существенное отличие от уровня, наблюдавшегося в 1-й группе (возрастание в 1,21 раза). При этом использованный критерий U выявил достоверные отличия Pdis у пациентов 1–2 групп (U=942,5; p<0,05). В 3-й группе его значения также достоверно отличались от показателей группы контроля: у мужчин и женщин он оказался выше на 8,94± 4,64 и 9,68± 4,55 мс (U=1043,5; p<0,01). При этом именно в 3-й группе Pdis оказался выше у женщин, нежели у мужчин, тогда как во всех остальных случаях пропорция была обратной.

При анализе показателя Pmax выявлено, что у лиц контрольной группы он был выше у мужчин (U=3794; p<0,01), повышаясь в 1-й группе при сохраняющейся пропорции среди мужчин и женщин. Подобный характер отмечен и во 2-3 группах, особенно существенно у последних (U=6285,5; p<0,001) при достоверных различиях с пациентами 3-й группы (U=2017; p<0,01). Необходимо отметить, что в 3-й группе данный показатель также оказался выше у женщин, превышая значения у мужчин на 0,37± 0,08 мс (p<0,01).

В свою очередь Pmin имел наибольшее значение у пациентов при отсутствии ФП, не различаясь

Таблица 2

Временные значения интервала PQ на ЭКГ в 12 отведениях в анализируемых группах (M±σ)

Группы наблюдения		PQdis	PQmax	PQmin	PQнорм
Контрольная (n=181)	м	39,44±14,88	166,98±20,84	127,54±19,96	13,97±5,85
	ж	39,44±14,40	167,12±21,20	127,67±20,33	13,91±5,86
1-я (n= 44)	м	48,13±25,56	176,43±26,03	128,29±28,06	14,74±7,29
	ж	47,34±25,58 p1<0,01	176,21±26,06 p1<0,01	128,87±27,33 p1>0,05	14,54±7,34 p1<0,05
2-я (n=58)	м	47,66±25,61	175,83±26,03	128,16±27,81	14,34±7,32
	ж	47,54±25,64 p2<0,05	176,28±26,18 p2<0,05	128,74±27,36 p2 >0,05	14,31±7,35 p2>0,05
3-я (n=88)	м	47,07±25,32	175,89±25,12	128,82±27,02	14,46±7,27
	ж	48,10±25,48 p3<0,05	176,63±26,08 p3<0,01	127,54±19,96 p3>0,05	14,74±7,26 p3>0,05

Примечание: p1 – достоверность сравнений 1-й и контрольной групп; p2 - достоверность сравнений 2-й и контрольной групп; p3 - достоверность сравнений 3-й и контрольной групп.

между полами, снижаясь в 1-й группе соответственно на 6,81±1,73 и 6,78±2,36 мс (U=2522,5; p<0,01) и на 6,94±2,31 и 6,74±1,64 мс (U=5757; p<0,01) – во 2-й группе обследованных. Наименьший уровень изучаемый показатель имел у больных 3-й группы, где его значения у мужчин и женщин оказались на 6,57±0,64 и 6,84±0,55 мс ниже, чем у пациентов 2-й и 3-й групп (U=5748,5; p<0,01). При этом, если у пациентов 1-й и 2-й групп Pmin был выше у женщин, то в 4-й группе его уровень оказался преобладающим у мужчин.

В то же время анализ показателя Pнорм выявил его наибольшие значения у пациентов группы контроля, с достоверным снижением у мужчин (U=105; p<0,05) и женщин (U=220; p<0,01) в 1-й группе наблюдения. Во 2-й группе изучаемый показатель еще больше снизился, отличаясь от уровня Pнорм как в группе с отсутствием ФП (U=86,3; p<0,01), так и в 1-й группе (U=229; p<0,01). Аналогичный характер показателя отмечен и у пациентов 3-й группы, где его значения отличались от значений у мужчин и женщин контрольной группы соответственно – на 13,31±3,92 и 13,04±4,03 мс (p<0,01). Необходимо отметить, что если в случаях отсутствия ФП, а так же в 1-2 группах его уровень был выше у мужчин, то в 3-й группе Pнорм оказался выше у женщин.

Таким образом, анализ основных временных характеристик зубца P на ЭКГ выявил особенности, характерные как для наличия ФП, так и для частоты ее возникновения. При этом, если эпизоды аритмии встречались не столь часто, уровень большинства параметров был выше у мужчин, а при учащении пароксизмов ФП отмечено изменение половых соотношений большинства анализируемых характеристик.

В то же время электрические процессы в миокарде предсердий отражаются не только длительностью зубца P, но и отчасти интервалом PQ, что отражается и в концепции изучения индекса Макруза [1]. Однако оценка этих параметров только в одном (чаще П стандартном) отведении ЭКГ существенно снижает ценность методики.

В табл. 2 приведены показатели интервала PQ, оцененные аналогично длительности зубца P во всех 12 отведениях ЭКГ.

Как следует из полученных данных, в отсутствии ФП изучаемые показатели существенно не отличались у мужчин и женщин. В то же время при развитии ФП (1-я группа) параметры интервала PQ возрастали. При этом наиболее существенно изменялся PQmax (увеличение у мужчин и женщин на 5,66 и 5,44%; U=2717,5; p<0,01) и PQнорм (соответственно – на 5,51 и 5,44%; U=2111,3; p<0,01). В то же время наибольшие изменения имелись в отношении показателя PQdis, возросшего у мужчин и женщин на 22 и 20% (U=6530; p<0,001).

При дальнейшем учащении пароксизмов ФП (2-я группа) PQmax увеличился у мужчин и женщин соответственно на 5,3 и 5,58% (U=2717,5; p<0,01), а в 3-й группе – на 5,34 и 5,5% (U=4313; p<0,05). В свою очередь PQнорм у больных 2-й группы увеличился, по сравнению с группой контроля, на 4,79 и 5,03% (U=900,5; p<0,05), а в 3-й группе – соответственно на 3,51 и 5,97% (U=924,4; p<0,05). Так же, как и у больных 1-й группы, во 2-й группе существенно увеличился PQdis (у мужчин и женщин – соответственно на 20,84 и 20,54%), а в 3-й группе – на 19,36 и 21,96% (U=949,5 и 6652,5; p<0,01).

При сопоставлении характера наиболее изменчивого показателя PQdis с клинической симптоматикой отмечается, что в 1-й группе при минимальной частоте ФП имеется связь с клиническими проявлениями СН (U=346,5; p<0,01), которая прослеживалась и в остальных группах, тогда как связь с наличием стабильной стенокардии начинала проявляться только во 2-й (U=169,5; p<0,01) и 3-й группе (U=337; p<0,01). Необходимо отметить, что связь с артериальной гипертензией не имела места.

Можно полагать, что миокард предсердий наиболее существенно изменяется в электрическом плане при присоединении клинической картины СН, что связано с наличием его ремоделирования. При этом более значимо не удлинение зубца P как показателя межпредсердной блокады [2], а нарушения электро-

механического сопряжения [6]. В то же время сама волна Р на поверхностной ЭКГ представляет из себя сумму множества электрических потенциалов [8] взаимосвязи которых проявляются на разных уровнях предсердий [11], в том числе и в зоне атрио-вентрикулярного соединения [12], что и отражается существенной динамикой дисперсии как зубца Р, так и интервала PQ. Нельзя исключить, что удлинение дисперсии PQ у больных с ФП может ассоциироваться с возрастанием напряжения стенки предсердий [10],

что является одним из признаков их электрического и структурного ремоделирования. Однако тонкие взаимодействия этих процессов пока не ясны, что требует дальнейших исследований.

Таким образом, выявленные изменения в минимальных и нормированных длительностях зубца Р, а так же его дисперсии можно считать, наряду с дисперсией интервала PQ, новыми критериями «аритмической готовности» предсердий к развитию ФП и риску появления клинических признаков СН.

Литература

1. Радзевич А.Э., Уранов В.Н. Нормальная электрокардиограмма. В кн. Функциональная диагностика в кардиологии / Под ред. Л.А.Бокерия и др. М., Из-во НЦССХ им Бакулева 2005. т.1. 45-73.
2. Ariyaratnam V., Spodick D.H. Progression of Advanced Interatrial Block to Atrial Flutter: A Prospectively-Followed Case //Cardiology 2006. 106. (3). 161-163.
3. Boriani G., Diemberger I., Biffi M. et al. P-wave dispersion and short-term vs late atrial fibrillation recurrences after cardioversion //Int.J.Cardiol. 2005. 101. (3). 355-361.
4. Boriabi G., Diemberger I., Martignani C. et al. The epidemiological burden of atrial fibrillation: a challenge for clinical and health care system //Eur.Heart J. 2006. 27. (8). 893-894.
5. Folkerling R.J., Hartgrees J., Tieleman R.G. et al. Atrial extrasystoles after exercise predict atrial fibrillation in patients with left ventricular hypertrophy //Heart 2006. 92. 545-546.
6. Holmqvist F., Strith M., Waktare J.E. et al. Indices of electrical and contractile remodeling during atrial fibrillation in man //PACE 2006. 29. (5). 512-519.
7. Joeda-Mydeowska B., Kobusiak-Prokopowicz M., Negrusz-Kawecka M. Estimation of the P wave and PQ interval dispersion in patients after the myocardial infarction // Pol.Merkuriusz. Lek. 2005. 19. (114). 783-787.
8. Krandycheva V.V., Kharin S.N., Shmakov D.N. P-wave body surface potential distribution in rats // J.Electrocardiol. 2006. 39. (1). 88-92.
9. Lin B., Wang P.J., Mahapatra S. et al. Extraction of buried P wave from printed electrocardiograms //Ann.Noninvas.Electrocardiol. 2005. 10. (2). 142-145.
10. Monte I., Licciardi S., Modica G. Myocardial strain rate in normal subjects //Ital.Heart J. 2005. 6. (9.Suppl). 609-611.
11. Neuberger H.R., Schotten U., Blaauw Y. et al. Chronic atrial dilatation, electrical remodeling, an atrial fibrillation in the goat //JACC 2006. 47. (3). 644-653.
12. Sigg D.S., Hiniduma-Lokuge P., Colles J.A. et al. Focal Pharmacological Modulation of Atrio-Ventricular Nodal Conduction via Implantable Catheter. A Novel Therapy for Atrial Fibrillation? //Circulation 2006. 113. 2383-2390.

Поступила

ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНЫМ ГЕНЕЗОМ КЛИМАКСА

Скибицкий В.В., Медведева Ю.Н., Шухардина Е.Л.

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

Резюме

С целью выявления особенностей суточного профиля артериального давления и структурно-функционального состояния левого желудочка при климаксе различного генеза обследовано 155 женщин с хирургической и естественной менопаузой. Проводилось общеклиническое обследование, суточное мониторирование АД, эхокардиография. При климаксе различного генеза установлены отличия характеристик АД в течение суток. Установлено преобладание у пациенток в хирургическом климаксе эксцентрической гипертрофии левого желудочка, развивающейся на фоне преимущественно метаболических нарушений; в естественном – концентрической. Показатели диастолической функции в исследуемых группах достоверно не отличались. Выявленные особенности позволят дифференцированно подходить к профилактике сердечно-сосудистых осложнений у женщин в климаксе различного происхождения.

Ключевые слова: хирургический и естественный климакс, гипертрофия и диастолическая дисфункция левого желудочка.

Наступление климакса характеризует начало качественно нового периода в жизни женщины. Именно в этот момент значительно возрастают заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистой патологии [15]. Доказано, что риск развития кардиоваскулярных осложнений многократно повышается при наличии гипертрофии левого желудочка и его дисфункции [7,9]. У большинства пациенток в периоде климакса наиболее часто развивается диастолическая ХСН [14]. По происхождению климактерий подразделяется на естественный (физиологические угасание репродуктивной функции) и хирургический (постоперационный). Известно, что изменения в различных системах организма при естественном и хирургическом климаксе неодинаковы [4]. Вместе с тем остаются неясными факторы, приводящие к возникновению ассоциированных с климактерием разного генеза нарушений в сердечно-сосудистой системе.

Учитывая вышеизложенное, целью нашего исследования явилось сравнительное изучение суточного профиля артериального давления и структурно-функционального состояния левого желудочка у женщин с различным происхождением климакса.

Материал и методы

В исследование включено 155 женщин в климаксе, которые были разделены на 2 группы. В 1 группу вошли 80 пациенток с хирургическим климаксом (после удаления матки и придатков), во 2 группу – 75 женщин в естественном климаксе.

Критериями включения были: объем операции – удаление матки и придатков, сохранность менструальной функции до операции у лиц в хирургическом климаксе, до менопаузы: отсутствие артериальной

гипертонии (АГ), сердечной недостаточности, сахарного диабета, пороков сердца. Все женщины дали согласие на участие в обследовании после ознакомления с протоколом. Пациентки в хирургическом климаксе обследовались через 1 год после операции, в естественном – через 2-3 года от момента наступления менопаузы.

Проводили антропометрические измерения с вычислением индекса массы тела (ИМТ), отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), физикальное обследование с контролем офисных значений артериального давления (АД), исследование липидного спектра, гликемии натощак по стандартным методикам.

Артериальную гипертонию диагностировали согласно рекомендациям ВНОК (2001). Выполняли суточное мониторирование АД (СМАД) («Кардиотехника 4000» (Россия)). Регистрировали среднесуточные, дневные и ночные показатели систолического АД (САД) и диастолического (ДАД). По величине суточного индекса (СИ) САД и ДАД выделяли 4 типа кривых АД: «dipper» – физиологический, «non-dipper» – недостаточное снижение АД ночью, «over-dipper» – чрезмерное снижение АД ночью, «nigth-peaker» – ночная АГ [3]. Эхокардиография проводилась на аппарате «Combison-420» (Австрия). Размеры ЛЖ определяли по стандартной методике, массу миокарда (ММ) ЛЖ (г) вычисляли по формуле R. Devereux и соавторов (1986). При значении менее 225 г. ММЛЖ считали нормальной. ММЛЖ индексировали к площади поверхности тела; нормой считали значение индекса (ИММЛЖ) менее 110г/м². Типы гипертрофии ЛЖ интерпретировали в соответствии с рекомендациями A. Ganau и соавторов (1992). Общее перифери-

Таблица 1

**Антропометрические и инструментально-лабораторные показатели
у женщин в хирургическом и естественном климаксе**

Показатель	1 группа - хирургический климакс (n=80)	2 группа - естественный климакс (n=75)
Возраст, годы	52,0* (48,0-55,0)	53,0 (50,0-56,0)
ИМТ, кг/м ²	29,0 (27,0-32,0)	29,5 (26,0-31,25)
ОТ/ОБ	0,86* (0,83-0,91)	0,82 (0,78-0,86)
САД, мм рт.ст.	145,0 (132,5-160,0)	140,0 (130,0-160,0)
ДАД, мм рт.ст.	90,0 (70,0-100,0)	100,0 (90,0-100,0)
О-ХС, ммоль/л	5,7 (5,2-6,3)	5,7 (5,0-6,5)
ТГ, ммоль/л	1,70* (1,30-1,80)	1,35 (1,11-1,70)
β-ЛП, ЕД	60,0 (56,0-70,0)	60,0 (54,0-68,0)
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,4* (3,9-5,2)	4,1 (3,8-4,7)
Глюкоза через 2 часа, ммоль/л	5,05 (4,40-6,00)	5,00 (4,20-5,82)

Обозначения: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое АД, О-ХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, β-ЛП – бета-липопротеиды.

Данные представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов * $p \leq 0,05$ – достоверность различий показателей между группами.

ческое сопротивление сосудов (ОПСС, $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$), возрастные нормы и типы гемодинамики определяли по таблицам Ю.А. Власова и Г.Н. Окуновой (1992). Диастолическую функцию (ДФ) ЛЖ и ее типы исследовали в режиме доплер-эхокардиографии. Полученные параметры соотносили с возрастными нормами по таблицам А. Mantero и соавт (1995).

Статистическую обработку проводили с использованием программы SPSS 10.0. Данные представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов. Сравнение независимых выборок осуществляли по непараметрическим критериям Манна-Уитни и тесту χ^2 . Корреляционный анализ проводили с вычислением коэффициента Спирмана (r) с уровнем значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам общеклинического обследования между пациентками, находящимися в климаксе различного генеза, выявлен ряд отличий (табл. 1).

Как следует из табл. 1, обследованные отличались по возрасту – пациентки в хирургическом климаксе были моложе. Обнаружены различия уровня гликемии натощак, отношения ОТ/ОБ, а также количества триглицеридов в крови с большими значениями в хирургическом климаксе. В хирургическом климаксе АГ зафиксирована у 57 (71,25%) женщины, нормальное АД – у 23 (28,75%) обследованных, в естественном климаксе АГ имела место у 49 (65,33%), нормальное АД – у 26 (34,67%) человек. У 53 (66,25%) пациенток 1 группы наблюдалось сочетание артериальной гипертензии, абдоминального ожирения, гиперлипидемии и изменений углеводного обмена, что достоверно превалировало в сравнении со 2 группой – 39 (52%) человек с указанной комбинацией признаков. Как известно, перечисленные признаки являются

составляющими метаболического синдрома, приводящего к многократному повышению риска развития сердечно-сосудистых осложнений [8,12,13]. Это свидетельствует о большой роли метаболических нарушений в хирургическом климаксе.

В обеих группах отмечалось кризовое течение АГ – у 2/3 женщин в каждой группе. При анализе параметров СМАД выявлен ряд особенностей. Общими признаками суточного профиля АД являлись изменения ночного САД и ДАД, которые, как известно, прогностически неблагоприятны, особенно у женщин [3], и высокая вариабельность АД, ассоциирующаяся с ранним поражением органов-мишеней [5].

Вместе с тем наблюдались и отличия изучаемых параметров. В частности, в хирургическом климаксе чаще фиксировались высокие скорость и величина утреннего подъема АД – у 62 (77,5%) человек в 1 группе против 36 (48,0%) обследованных во 2 группе. Указанные параметры были связаны большим количеством корреляций с метаболическими сдвигами: установлены взаимосвязи скорости утреннего подъема ДАД с ИМТ ($r=0,821$; $p < 0,001$), скорости и величины утреннего подъема САД и ДАД с ОТ/ОБ ($r=0,600$; $p < 0,01$ для всех показателей) и уровнем натощаковой гликемии ($r=0,700$; $p < 0,01$ для всех показателей). Высокие скорость и величина утреннего подъема АД являются прогностически важными показателями, так как именно в утренние часы регистрируется наибольшее количество инфарктов миокарда и инсультов [11]. В хирургическом климаксе повышалось как САД, так и ДАД, в то время как в естественном – в большей степени изменялось САД. Рост ДАД может быть обусловлен высоким сосудистым сопротивлением, которое зафиксировано у 43 (53,75%) женщин в 1 группе. В естественной постменопаузе ОПСС было нормальным или сниженным;

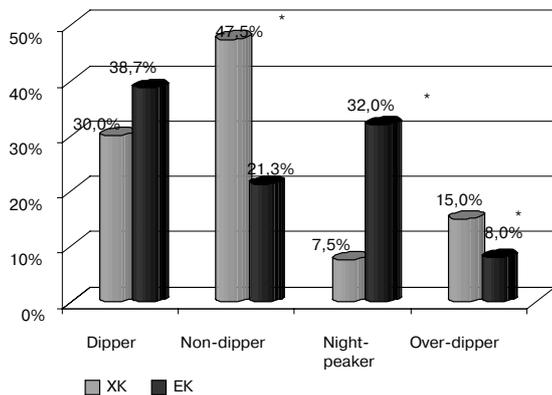


Рис. 1. Частота (в %) различных типов суточных кривых артериального давления у женщин в хирургическом (ХК; n=80) и естественном (ЕК; n=75) климаксе.

Примечание: * – p – достоверность различий между группами ($\chi^2=22,096$; df=8; p=0,001)

корреляций параметров АД и типов гемодинамики с метаболическими нарушениями не выявлено.

В исследуемых группах с разной частотой регистрировались определенные типы суточных кривых АД (рис. 1). Выявлено достоверное преобладание суточной кривой АД типа «night-peaker» (12 обследованных) в хирургическом климаксе по сравнению с естественным (6 женщин), что свидетельствует о наличии высокого риска ишемических осложнений. Кроме того, в хирургической менопаузе достоверно чаще регистрировался суточный профиль АД «non-dipper» – у 38 человек в 1 группе против 16 пациенток во второй. При естественном климаксе, напротив, было больше пациенток с ночной АД – профиль «night-peaker» встречался у 24 лиц во 2 группе и у 6 – в первой.

По большинству эхокардиографических показателей группы были сопоставимы (табл. 2). Как следует из таблицы, отличались лишь медианы относительной толщины межжелудочковой перегородки с большим значением в хирургическом климаксе.

Сравниваемые группы были сопоставимы по количеству человек с гипертрофией ЛЖ – 57 (71,25%) женщин в хирургическом и 47 (62,67%) – в естественном климаксе. Вместе с тем оценка типов геометрии ЛЖ показала, что в хирургическом климаксе преобладающим вариантом гипертрофии оказался эксцентрический, который встречался у 42 (73,68%) пациенток (рис. 2). Напротив, концентрическая ГЛЖ (КГЛЖ) чаще регистрировалась при естественном климаксе – у 31 (66%) женщины во 2 группе по сравнению с 11 (19,32%) – в первой.

Развитие эксцентрической ГЛЖ при хирургическом климактерии наблюдалось на фоне сочетания абдоминального ожирения (АО), гипокинетического типа гемодинамики и суточного профиля АД «non-dipper», взаимосвязь с которыми подтверждается данными корреляционного анализа. Абдоминальное

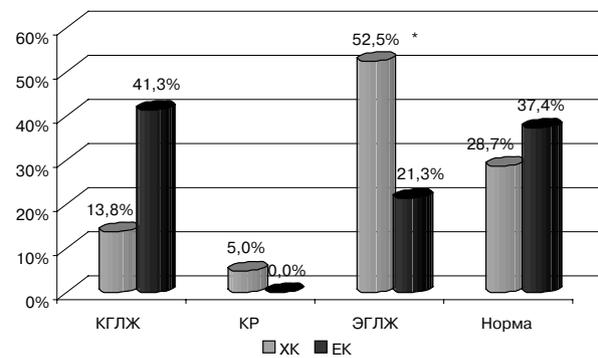


Рис. 2. Частота (в %) различных типов геометрии левого желудочка у женщин в хирургическом (ХК; n=80) и естественном (ЕК; n=75) климаксе.

Примечание: * p – достоверность различий между группами ($\chi^2=25,534$; df=8; p=0,001).

ожирение выявлено у всех пациенток с ЭГЛЖ, гипокинетический тип гемодинамики – у 38 (90,48%), суточный профиль АД «non-dipper» – у 35 (83,33%) обследованных. В естественном климаксе эксцентрическая ГЛЖ ассоциировалась с гиперкинетическим типом гемодинамики, который установлен у 14 (87,5%) женщин с ЭГЛЖ.

Изменение геометрии ЛЖ по концентрическому типу (КГЛЖ и концентрическое ремоделирование ЛЖ) в хирургическом климаксе регистрировалось при сочетании АО, гиперкинетического типа гемодинамики и профиля АД «night-peaker». Совокупность АО и гиперкинетического типа гемодинамики выявлена у всех пациенток с КГЛЖ, профиль АД «night-peaker» – у 6 из 11. В естественном климаксе КГЛЖ ассоциировалась с уровнем ДАД и величинами минутного объема и сердечного индекса.

Таким образом, в хирургическом климаксе, вероятно, повышена опасность развития сердечной недостаточности, так как известно, что именно эксцентрическая ГЛЖ быстро приводит к ХСН [1]. В естественном климаксе, в связи с более частой регистрацией КГЛЖ, очевидно, велика вероятность возникновения различных нарушений ритма сердца [10].

В хирургическом климаксе среди всех женщин с ремоделированием ЛЖ у 10 (17,5%) пациенток ГЛЖ зарегистрирована при нормальных цифрах АД, в естественном – лишь у 1 обследованной. Этот факт подтверждает значимость иных, не гемодинамических, процессов в изменении структурного состояния ЛЖ. Вероятно, одними из основных факторов возникновения ГЛЖ у данных больных являются инсулинорезистентность и гиперинсулинемия [6, 13], влияние которых на сердечно-сосудистую систему опосредуется через рецепторы к инсулиноподобному фактору роста-1, либо высокими концентрациями

Таблица 2

**Параметры структурно-функционального состояния
левого желудочка у женщин в хирургическом и естественном климаксе**

Показатель	1 группа – хирургический климакс (n=80)	2 группа – естественный климакс (n=75)
КДР, мм	50,0 (47,0-52,0)	50,0 (47,0-53,0)
ММ ЛЖ, г	230,0 (191,0-265,7)	228,0 (287,7-260,3)
ИММ ЛЖ, г/м ²	127,0 (104,2-144,7)	121,6 (103,6-136,2)
ЗС, мм	10,0 (9,0-11,0)	10,0 (9,0-11,0)
МЖП, мм	11,0 (9,0-11,0)	11,0 (9,5-11,0)
ОТС	0,41 (0,38-0,46)	0,42 (0,39-0,46)
ОТ ЗС	0,41 (0,36-0,42)	0,41 (0,37-0,44)
ОТ МЖП	0,44* (0,38-0,47)	0,42* (0,39-0,46)
Е/А	1,14 (1,0-1,23)	1,12 (1,05-1,21)
Е/А ₁	0,99 (0,93-1,14)	0,99 (0,90-1,13)
ВИР, мс	90,0 (80,0-100,0)	90,0 (80,0-100,0)
ВИР ₁ , мс	90,0 (90,0-107,0)	90,0 (80,0-110,0)

Обозначения: КДР – конечный диастолический размер, ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ, ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ, ЗС – толщина задней стенки, МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ОТС – относительная толщина стенок, ОТ ЗС – относительная толщина ЗС, ОТ МЖП – относительная толщина МЖП, Е/А – соотношение пиковых скоростей раннего и позднего наполнения ЛЖ, Е/А₁ – соотношение пиковых скоростей раннего и позднего наполнения ЛЖ при пробе Вальсальвы, ВИР – время изоволюметрического расслабления ЛЖ, ВИР₁ – время изоволюметрического расслабления ЛЖ при пробе Вальсальвы. Данные представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов *p≤0,05 – достоверность различий показателей между группами.

инсулина, обладающего пролиферативными свойствами [7].

Нарушение диастолической функции ЛЖ имело место у 67 пациенток в 1 группе и у 57 – во второй. В климаксе любого происхождения чаще встречался псевдонормальный тип нарушения ДФЛЖ: у 47 (58,7%) обследованных в 1 группе и у 35 (46,7%) – во второй, хотя статистической значимости это преобладание не достигло. Ригидный тип диастолической дисфункции (ДД) зафиксирован у 20 (25%) и 22 (29,3%) пациенток соответственно. Ни у кого из женщин не обнаружено наиболее клинически неблагоприятного рестриктивного варианта. Нормальная ДФЛЖ регистрировалась у 13 (16,3%) и 18 (24%) женщин 1 и 2 групп.

Установлено, что ДДЛЖ при отсутствии его гипертрофии наблюдалась в одинаковом количестве случаев – у 10 пациенток в каждой группе. Это, возможно, является предвестником развития диастолической ХСН [2] и диктует необходимость раннего выявления ДДЛЖ и лечения.

Факторами, с которыми были взаимосвязаны показатели ДФЛЖ в климаксе различного генеза, являлись АО, АГ, а также уровень гликемии натощак. Следовательно, у женщин в хирургическом климаксе, имеющих АО, АГ и изменения уровня гликемии, имеются факторы риска развития диастолической ХСН.

Таким образом, по результатам проведенного исследования можно сделать заключение, что суточный профиль АД и структурно-функциональное состояние ЛЖ у женщин в климаксе различного генеза име-

ют существенные отличия. В хирургическом климаксе наблюдаются высокие скорость и величина утреннего подъема АД, значительное повышение ДАД, чаще регистрируются суточные кривые АД «over-dipper» и «non-dipper», гипокINETический тип гемодинамики и эксцентрическая ГЛЖ. У пациенток с чрезмерным снижением АД ночью требуется особая осторожность при применении пролонгированных антигипертензивных препаратов из-за опасности усугубления ночной гипотонии [3], особенно в случае их назначения во второй половине суток, что нередко имеет место в реальной клинической практике. Показатели АД в течение суток и параметры структурно-функциональной перестройки ЛЖ в хирургическом климаксе коррелируют с метаболическими нарушениями.

Естественный климакс характеризуется преимущественным повышением САД, преобладанием профиля «nighth-peaker» и концентрической ГЛЖ. С учетом выявленных в нашей работе особенностей представляется целесообразным включение в протоколы постоперационного ведения женщин в хирургическом климаксе суточного мониторинга АД, а также мер, направленных на раннее выявление и профилактику инсулинорезистентности и ассоциированных с ней состояний, в первую очередь – абдоминального ожирения.

Выводы

1. Параметры и типы суточных профилей АД у женщин в постменопаузе имеют существенные различия, зависящие от генеза климакса.

2. Структурные изменения ЛЖ в хирургическом климаксе характеризуются эксцентрической ГЛЖ, которая развивается на фоне гипокинетического типа гемодинамики и метаболических нарушений — абдоминальное ожирение, изменения углеводного обмена.

3. Ремоделирование ЛЖ в естественном климаксе характеризуется преимущественно концентрической гипертрофией, возникающей в тесной связи с повышением систолического АД и гиперкинетическим типом гемодинамики.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум//Сердечная недостаточность 2002; 3; 1: 96-100.
2. Беленков Ю.Н., Агматова Э.Т. Диастолическая функция сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и методы диагностики ее нарушений с помощью тканевой миокардиальной доплер-эхокардиографии//Кардиология 2003; 11: 58-65.
3. Кобалава Ж.Д., Терешенко С.Н., Калинин А.Л. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М. 1997: 32с.
4. Краснопольский В.И., Рубченко Т.И. Хирургическая менопауза (клиническая лекция)//Проблемы репродукции 1998; 5: 76-80.
5. Лышова О.В., Провоторов В.М. Клинико-диагностическое значение суточной вариабельности артериального давления и сердечного ритма у больных гипертонической болезнью. Всероссий. науч-практ. семинар «Современные возможности холтеровского мониторирования». Санкт-Петербург 2000: 53с.
6. Мамедов М.Н., Метельская В.А., Перова Н.В. Метаболический синдром: пути реализации атеротромбогенного потенциала//Кардиология 2000; 2: 83-89.
7. Рязанов А.С., Аракелянц А.А., Юренев А.П. Гипертоническое сердце. Состояние проблемы//Клинич. медицина 2003; 6: 15-18.
8. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром// Изд-во Media Medica 2004: 163 с.
9. Шляхто Е.В., Конради А.О., Захаров Д.В. и др. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью//Кардиология 1999; 2: 49-55.
10. Шляхто Е.В., Белоусов Ю.Б., Кириченко А.А. Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе (круглый стол)//Кардиология 2003;4: 88-95.
11. Collaborative groups: Morning peak in the incidence of myocardial infarction: Experience in the ISIS-2 Trial//Eur. Heart. J. 1992; 13: 594-598.
12. Pyorala K. Hoffman R., Hanrath P. Type 2 diabetic subjects without prior myocardial infarction are at the same risk of coronary events as non-diabetic subjects with prior myocardial infarction//Eur. Heart. J. 1999; 20: 473-475.
13. Reaven G.M. The role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-1607.
14. Voutilainen S., Hippellainen M., Vainio P. et al. Influence of 4-year female hormonal substitution on left ventricular diastolic function in post-menopausal women // Eur. Heart. J. 1995; 16 (suppl 1287): 128-138.
15. Who monica Project. Geographical variation in the major risk factors of coronary heart disease in men and woman aged 36-64 years. World Health Stat. Q. 1988; 41: 115-140.

Поступила

КЛИНИКА И ФАРМАКОЛОГИЯ

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КВАДРОПРИЛА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Барбараш О.Л.*, Смакотина С.А.*, Кондрикова Н.В.**

*Кемеровская государственная медицинская академия; **Кемеровская областная клиническая больница

Резюме

Целью настоящего исследования являлась оценка гипотензивного эффекта, переносимости и профиля безопасности препарата квадроприла у больных гипертензивной болезнью в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких в течение 2 месяцев лечения. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что квадроприл в дозе 6 мг в сутки представляет собой высокоэффективный препарат для монотерапии у пациентов с мягкой и умеренной гипертензивной болезнью, эффекты которого проявляются в достоверном снижении среднесуточного систолического и диастолического АД, снижении показателей АД в дневное и ночное время. Выявлено, что 8-недельная терапия квадроприлом не нарушает показатели внешнего дыхания. Терапия квадроприлом не оказывает отрицательного влияния на липидный и углеводный обмен, хорошо переносится больными и не дает существенных побочных реакций.

Ключевые слова: гипертензивная болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

В настоящее время наряду с высокой распространенностью артериальной гипертензии (АГ) растет частота сочетанных форм АГ с хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОБЛ) [1, 2]. Сочетанное течение АГ и ХОБЛ имеет свои особенности, обусловленные тесной функциональной связью между системами кровообращения и дыхания, взаимным влиянием этих патологических состояний на системную и внутрисердечную гемодинамику. Кроме того, сочетание таких патологических состояний требует более дифференцированного подхода к выбору антигипертензивной терапии. Такая терапия не должна приводить к бронхообструкции и влиять на эффективность лекарственных препаратов, применяющихся при лечении ХОБЛ.

В последнее время все более широкое применение в кардиологической практике, в том числе и при лечении АГ, находят ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Но, несмотря на их широкое применение, данных, демонстрирующих влияние этих препаратов на параметры внешнего дыхания (ПВД) у больных АГ в сочетании с ХОБЛ, малоисследованы. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение гипотензивной эффективности и безопасности применения ИАПФ у такого рода пациентов. Препаратом выбора стал квадроприл (спираприл, «Pliva»), который является представителем перспективной группы ИАПФ пролонгированного действия.

Материал и методы

Обследовано 25 мужчин в возрасте $55,4 \pm 1,4$ года. Все пациенты имели гипертензивную болезнь (ГБ) в сочетании с ХОБЛ средней степени тяжести в фазе ремиссии, длительность легочного заболевания не превышала у них продолжительность АГ: $9,2 \pm 2,3$ и $9,6 \pm 1,9$ лет соответственно. Никто из пациентов ранее не принимал ИАПФ. Критерием включения пациента в исследование было исходное (в конце периода отмывания до приема исследуемого препарата) ДАД в положении сидя – 91-109 мм рт.ст. и/или САД в положении сидя 141-180 мм рт.ст. В исследование включали пациентов, ранее не принимавших гипотензивной терапии или с неэффективностью ранее проводимой терапии.

Лечение проводилось в амбулаторных условиях в течение 8 недель. После установления диагноза эссенциальной гипертензии и 14 – дневного периода «вымывания», помимо опроса и осмотра больных, проводили запись электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, оценку клинических и биохимических анализов крови и суточное мониторирование АД (СМАД) монитором Vplab («Петр Телегин»). Параметры СМАД анализировали за весь период мониторирования и отдельно за период дневной активности и время ночного сна, которые разграничивались в соответствии со стандартным дневником, заполняемым пациентом в процессе мониторирования. Параметры внешнего дыхания оценивали аппаратом Shiller. Из-

Таблица 1

Динамика показателей суточного мониторирования АД на фоне лечения квадроприлом

Показатели	До лечения	После лечения
Максимальное САД (день) мм рт.ст.	174,4±2,3	158,3±1,8***
Максимальное САД (ночь) мм рт.ст.	152,4±1,8	135,7±3,0***
Максимальное ДАД (день) мм рт.ст.	108,3±1,8	103,5±3,7
Максимальное ДАД (ночь) мм рт.ст.	97,4± 2,4	85,5±2,8*
Ср ЧСС (сутки) в минуту	71,3±2,9	67,8±2,4
СрСАД(день) мм рт.ст.	147,3±1,5	129,3±1,4***
СрДАД(день) мм рт.ст.	90,6±1,35	82,2±1,23***
СрСАД(ночь) мм рт.ст.	135,9±1,5	126,5±1,6**
СрДАД(ночь) мм рт.ст.	86,1±2,2	73,0±2,7**
Индекс времени САД – день (%)	69,8±2,6	25,8±2,2***
Индекс времени САД – ночь (%)	65,4±3,2	16,5±1,4***
Индекс времени ДАД – день (%)	56,8±2,4	37,2±2,3***
Индекс времени ДАД – ночь (%)	62,2±2,6	20,8±1,9***

Примечание: * - достоверность различий показателей при $p < 0,05$; ** при $p < 0,01$; *** при $p < 0,001$.

меряли следующие показатели: жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную ЖЕЛ, объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1).

Последующие визиты больных осуществлялись на 4 и 8 неделях на фоне приема изучаемого препарата. Во время каждого визита проводили оценку критериев эффективности и параметров безопасности. Определяли уровень АД методом Короткова (ртутным сфигмоманометром) и частоту пульса после 30 минут отдыха в положении сидя. Пациенты на протяжении всего исследования самостоятельно ежедневно оценивали пиковую объемную скорость выдоха (ПОС) при помощи пикфлоуметра. Поскольку показатели легочной вентиляции не имеют строгих констант, полученные данные сравнивали с должными величинами, учитывающими возраст, пол, рост, массу тела пациента. Кроме того, во время визита через 8 недель повторяли СМАД, оценку ПВД, биохимический и клинический анализы крови.

Квадроприл в дозе 6 мг назначали 1 раз в сутки. На протяжении всего исследования применение других антигипертензивных препаратов было исключено. Учитывая исходно низкий уровень охваченности лечением, у всех больных оценивали степень приверженности лечению по стандартному методу подсчета таблеток (отношению реального количества принятых таблеток к расчетному). При значениях более 120% и менее 80% результаты исключали из дальнейшего анализа.

Статистическую обработку материала проводили при помощи программы «Statistica». Достоверность различий средних значений показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Выбор для лечения квадроприла в данном исследовании обусловлен известной эффективностью пре-

парата, минимумом описанных ранее нежелательных явлений, удобством приема. Так, в ряде экспериментальных и клинических исследований было доказано, что квадроприл одинаково блокирует как циркулирующую, так и локальные ренин-ангиотензиновые системы. Высокая степень его сродства к соответствующему рецептору обуславливает длительный период полувыведения препарата и сохранение суточного гипотензивного эффекта у подавляющего большинства больных. Одновременно двойной путь элиминации не требует корректировки терапевтической дозы квадроприла при нарушении функций почек и печени. Кроме того, в ряде постмаркетинговых исследований доказана высокая эффективность, переносимость и безопасность применения этого препарата у пациентов с АГ в сочетании с сахарным диабетом и нефропатией [3, 4, 5].

Исходно у обследованных пациентов уровень систолического АД при измерении методом Короткова составил 158,6±2,6 мм рт.ст., диастолического – 94,3±2,2 мм рт.ст. После 4-недельного приема квадроприла в дозе 6 мг один раз в сутки уровень АД нормализовался у 11 (44 %) пациентов, при этом средний уровень САД уменьшился на 12,1 % ($p < 0,05$), а ДАД – на 9,3 % ($p < 0,05$). После 8-недельного лечения происходило дальнейшее снижение АД, при этом его нормализация отмечена у 17 из 25 (68%) пациентов. Уровень САД уменьшился, по сравнению с исходным уровнем, на 27% ($p < 0,001$), а ДАД – на 10,8% ($p < 0,001$).

Приведенные данные свидетельствуют о постепенном и нарастающем гипотензивном эффекте квадроприла до достижения нормальных значений АД после 8-недельного лечения у большей части пациентов, что позволяет надеяться на регрессию последствий длительной артериальной гипертензии и отсутствие развития толерантности к препарату при длительном его приеме.

Таблица 2

Показатели внешнего дыхания у больных артериальной гипертонией в сочетании с ХОБЛ

Показатели	До лечения	Через 8 недель на фоне приема квадроприла
ЖЕЛ (л)	3,6±0,45	3,9±0,33
ДЖЕЛ (л)	4,5±0,44	4,5±0,44
ЖЕЛ/ ДЖЕЛ (%)	80,0±3,5	86,6±4,6
ОФВ1 (л)	2,7±0,3	3,0±0,15
ДОФВ1 (л)	3,5±0,23	3,5±0,23
ОФВ1 / ДОФВ1 (%)	77,1±3,3	85,7±4,2
ПОС (л/с)	295,6±22,0	298,2±14,8

Современные подходы к лечению гипертонической болезни предполагают выбор лекарственного средства, способного обеспечить адекватный контроль АД на протяжении 24 часов [6]. В настоящей работе, по данным суточного мониторирования, отмечено достоверное снижение средних значений САД и ДАД за сутки, в периоды бодрствования и сна (табл. 1). Так, среднесуточные величины САД уменьшились со 142,7±4,3 до 127,9±3,1 мм рт.ст. (p<0,01), среднесуточные уровни ДАД – с 88,2±4,1 до 79,2±3,9 мм рт.ст. (p<0,01). Отмечено также достоверное снижение средних показателей САД и ДАД в дневное (с 6 до 22 ч) и ночное (с 22 до 6 ч) время, при этом в наибольшей степени изменился средний уровень дневного САД (уменьшение на 13%). Снижение АД оставалось, таким образом, значимым в течение полных суток, что свидетельствует об эффективности однократного приема квадроприла у больных ГБ. При этом гипотонических эпизодов у обследованных пациентов при СМАД зарегистрировано не было.

Индекс времени систолического и диастолического АД как ночью, так и в дневные часы, у обследованных пациентов до лечения превышал 60%. Данные настоящего исследования подтверждают тот факт, что наличие бронхо-легочного заболевания, ассоциированного с изменениями в системах, регулирующих АД, проявляется изменениями суточного профиля АД [7]. Как известно, отсутствие ночного снижения АД ассоциируется с большей вероятностью поражения органов-мишеней и, следовательно, с неблагоприятным прогнозом течения заболевания [8,9]. Обнаружено, что до начала приема квадроприла у 14 (56%) пациентов превалировал тип суточной кривой АД «non dipper», профиль АД «night peacker» наблюдался у 4 (16%) пациентов, тип «dipper» регистрировался у 7 (28%) больных.

Таким образом, у больных артериальной гипертонией в сочетании с ХОБЛ, преобладали патологические типы суточных кривых АД, характеризующиеся недостаточной степенью его снижения ночью. По-видимому, это связано с тем, что во время сна у больных ХОБЛ имеют место более выраженные гипоксе-

мия и гиперкапния, повышающие нейро-гуморальную активность [10].

Приведенные данные согласуются с результатами других исследований, свидетельствующих о том, что легочная патология вносит определенный вклад в формирование и закрепление гипертензивного синдрома. Кроме того, большинство исследователей отмечают тенденцию к более устойчивому повышению АД у таких больных на протяжении суток, что обуславливает высокую частоту выявления у данной категории пациентов патологических суточных ритмов АД типа «non dipper» и «night peacker» [2,7]. Терапия квадроприлом изменила суточный профиль АД у обследованных больных. Так, на фоне 8 недель терапии тип суточной кривой «night peacker» не регистрировался, а число пациентов с типом кривой «non dipper» уменьшилось до 8 (32%) – преобладали пациенты с суточной кривой АД «dipper» (68%).

При анализе параметров внешнего дыхания на фоне 8-недельной терапии квадроприлом у обследованных пациентов не отмечено достоверной динамики (табл. 2). Ежедневное мониторирование показателей пикфлоуметрии свидетельствовало об отсутствии усиления бронхообструктивного синдрома. Среди всех обследованных пациентов только у одного было отмечено усиление кашля, однако это не повлекло за собой отмену препарата.

Отрицательной динамики ЭКГ и изменений общих параметров крови и мочи на фоне лечения квадроприлом не зарегистрировано, не выявлено и значимых изменений показателей углеводного и липидного профилей. Таким образом, лечение квадроприлом в дозе 6 мг в сутки не изменяло метаболический статус пациентов.

Включение ИАПФ как средства первой линии в лечении пациентов с АГ в сочетании с ХОБЛ имеет серьезные аргументы. Так, ранее доказано, что вследствие хронической гипоксемии у пациентов с ХОБЛ высока активность как ренин-ангиотензин-альдостероновой, так и симпато-адреналовой систем, являющихся основной точкой приложения препаратов данной группы [11]. Кроме того, ранее доказано, что ИАПФ ограничивают развитие облитерации дыха-

тельных путей в результате антипролиферативного действия [12]. В ряде клинических исследований показано, что ИАПФ восстанавливают нарушенную функцию эндотелия, подавляют обусловленную ангиотензином II стимуляцию эритропоэза, уменьшают гипоксическую вазоконстрикцию и вследствие этого снижают давление в легочной артерии [13,14]. Приведенные благоприятные эффекты ИАПФ не только способствуют снижению системного АД, но и оптимизируют показатели бронхиальной проходимости и бронхореактивности.

Кашель является наиболее частым (5-39% больных) побочным эффектом, возникающим при использовании ИАПФ. Несмотря на то, что влияние ИАПФ на функцию бронхолегочной системы у

больных ХОБЛ изучено недостаточно, и этот вопрос был предметом изучения лишь ограниченного количества небольших исследований, показано, что использование ИАПФ у данной категории пациентов не увеличивает вероятность развития кашля [15]. Результаты настоящего исследования являются подтверждением этого факта

Таким образом, на фоне приема квадроприла в течение 8 недель отмечаются стабильность параметров внешнего дыхания, а также благотворное влияние препарата на суточный ритм АД при его хорошей переносимости. Эти данные свидетельствуют о безопасности назначения ИАПФ, в частности квадроприла, больным артериальной гипертензией в сочетании с ХОБЛ.

Литература

1. Ольбинская Л.И., Белов А.А., Юсупова А.О. Клинические, кардиогемодинамические и респираторные эффекты ингибитора ангиотензин-превращающего фермента цилазаприла у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2005. - № 3. - С. 43-49.
2. Зодионченко В.С., Кузьмичева Н.В., Свиридов А.А. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии при хроническом обструктивном синдроме // Тер. архив. - 2000. - № 1. - С. 51-55
3. Якусевич В.В. Новый ингибитор ангиотензин-превращающего фермента спираприл: клинические исследования // Практикующий врач. - 2001. - № 20. - С. 56-58.
4. Карпов Ю.А. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и лечение артериальной гипертензии // Практикующий врач. - 2002. - № 4. - с. 23-26.
5. Элиот Г.Л. Применение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента спираприла при хронической почечной недостаточности, гипертензии и диабетической нефропатии // Терю архив. - 2000. - № 1. - С. 2-6
6. Волков В.С. Взаимосвязь циркадного ритма артериального давления и вторичных изменений сердца у больных гипертонической болезнью // Кардиология. - 2000. - №3. - С.27-30
7. Барсуков А.В., Казанцев В.А., Таланцева М.С. и др. Артериальная гипертензия у пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями. В фокусе проблемы – сердце как орган-мишень // Артериальная гипертензия. - 2005. - № 3. - С. 48-54.
8. Леонова, Ю.Б. Белоусов, Г.А. Семенчук М.В и др. Анализ показателей амбулаторного суточного мониторирования артериального давления у больных артериальной гипертензией // Тер. архив. - 1997. - №1. - С.35-38.
9. Зельвеян П.А., Ощепкова Е.В., Буниатян М.С. и др. Прогностическая ценность степени ночного снижения систолического артериального давления у больных с мягкой и умеренной формами гипертонической болезни (7 - 9-летнее проспективное наблюдение) // Тер. архив. - 2003. - №1. - С.48-51.
10. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: ЗАО «изд-во БИНОМ»; 1999. 245 с.
11. Косов И.Н., Якушин С.С. Влияние ренитека на вегетативный гомеостаз больных ГБ на фоне хронического бронхита / VI Пульмонологический конгресс. Москва 1997; 1481.
12. Maclean A.A., Liu M., Fisher S. et al. Targeting the angiotensin system in posttransplant airway obliteration: the antifibrotic effect of angiotensin converting enzyme inhibition // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2000. - vol.162 (1). - p. 310-315.
13. Dart R., Gollub S., Lazar J. et al. Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonale diseases COPD and asthma (special reports) // Chest. - 2003 - vol. 123 (1). - p. 222-243.
14. Marshall R.P. The pulmonary rennin-angiotensin system // Curr. Pharm. Des. - 2003. - vol. 9 (9). - p. 715-722.
15. Архипов В.В. Применение иАПФ при бронхообструктивных заболеваниях: безопасность и нежелательные лекарственные реакции // Качественная клиническая практика – 2003. - № 2. - с. 101-107.

Поступила

РАМИПРИЛ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Николаев Н.А., Редькин Ю.В., Остапенко В.А., Тюрина М.В.

Омская государственная медицинская академия; городской клинический кардиологический диспансер

Резюме

Оценена клиническая эффективность комбинированной терапии пожилых больных (80 человек) гипертонической болезнью с использованием рамиприла, рамиприла, эналаприла, небиволола, индапамида.

Изучена динамика артериального давления, клинических и лабораторных показателей на фоне лечения комбинациями рамиприла-индапамида-небиволола и эналаприла-индапамида-небиволола. Показана более высокая клиническая эффективность и безопасность комбинации с использованием рамиприла. Выявлено, что комбинация с титрованием рамиприла продемонстрировала большую способность регулировать показатели систолического и диастолического артериального давления, чем комбинация с титрованием эналаприла.

Заключение: использование титруемой по рамиприлу комбинации рамиприл-индапамид-небиволол является предпочтительной для хронической терапии пожилых больных гипертонической болезнью.

Ключевые слова: рамиприл, гипертоническая болезнь, комбинированная терапия, эффективность.

Гипертоническая болезнь (ГБ) — крупнейшая неинфекционная пандемия в мире — является одной из главных проблем современной кардиологии, так как прогрессирование ГБ прямо коррелирует с увеличением риска развития ее тяжелых осложнений, а высокие показатели смертности определяют значимость проблемы для общества [1-3].

Наиболее часто ГБ осложняется развитием субкортикальной артериосклеротической (гипертензивной) энцефалопатии, ишемической болезни сердца, острого нарушения мозгового кровообращения [4-6]. гипертоническая болезнь является причиной развития хронической сердечной недостаточности у жителей Европы в 53% случаев, у россиян — в 78% [7]. Повышение АД ускоряет течение атеросклеротического процесса [8, 9].

Присоединение осложнений значительно ухудшает прогноз ГБ и увеличивает затраты на лечение, в первую очередь — за счет увеличения доз и расширения ассортимента используемых антигипертензивных средств. Продолжающийся процесс старения населения способствует расширению спектра клинических проявлений и осложнений ГБ, прогрессирующих на фоне снижения компенсаторных возможностей организма. Важным при этом становится снижение ксенобиотической лекарственной нагрузки за счет использования высокоактивных веществ на фоне повышении комплаентности фармакотерапии за счет уменьшения кратности их приема.

Осложненная ГБ в пожилом возрасте требует комбинированной терапии с использованием препаратов разных групп, с различным механизмом действия. В настоящем исследовании оценивали эффективность антигипертензивной трехкомпонентной терапии комбинациями липофильного β 1-блокатора небиво-

лола, хлорбензамидного диуретика индапамида и липофильного ингибитора ангиотензинпревращающего фермента рамиприла.

Материал и методы

В исследование методом рандомизации включено 80 пациентов (40 мужчин, 40 женщин) 50-65 лет (медиана — 59), больных ГБ, с недостаточной клинической эффективностью проводимой терапии. До включения в исследование пациенты получали комбинацию ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) II поколения эналаприла (Ренитек, Merck Sharp & Dohme B.V.) и тиазидного диуретика гидрохлортиазида (Гипотиазид, Chinoïn). Всех пациентов распределили в 2 группы исследования, по 40 человек в каждой.

После 96 часов периода «отмывания» препаратов предшествующей терапии пациентам первой группы была назначена комбинация липофильного β 1-селективного аденоблокатора III поколения небиволола (Небилет, Berlin Chemie AG / Menarini Group / Janssen-Cilag S.p.A.) в постоянной дозе 5 мг, хлорбензамидного диуретика индапамида в форме медленно-освобождения (Арифон-ретард, Laboratories Servier, Manufactured by Les LS Industrie) в постоянной дозе 1,5 мг и иАПФ II поколения рамиприла (Хартил, EGIS pharmaceuticals Ltd.) в титруемой дозе. Пациентам второй группы были назначена комбинация небиволола и индапамида в тех же дозах, а в качестве иАПФ — эналаприл в титруемой дозе.

Исследование проводили на протяжении 12 недель. По степени изменения систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления оценивали клиническую эффективность, а по величине и динамике среднесуточных суммарных эффектив-

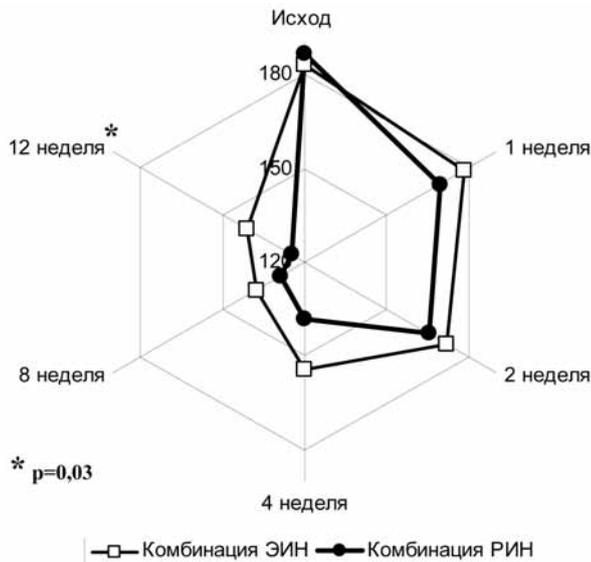


Рис. 1. Динамика систолического давления у больных на фоне проводимой терапии.

ных доз – прямую ксенобиотическую нагрузку изучаемых комбинаций.

Критериями клинической эффективности (Kkrit) для настоящего исследования установили достижение показателей САД и ДАД, соответствующих европейским рекомендациям [10], с учетом результатов лабораторного исследования маркерных показателей (билирубин, мочеви́на, креатинин, общий холестерин, липополиптеиды низкой плотности, глюкоза) и частотой развития нежелательных эффектов.

На всех этапах исследования статистическую значимость промежуточных и конечных результатов оценивали методами непараметрической статистики.

Результаты исследования

В первой группе исходная доза препаратов составила для рамиприла 1,25 мг/сутки, для индапамида – 1,5 мг/сутки и для небиволола – 5 мг/сутки, все в один прием (комбинация РИН), суммарная – 7,75 мг/сутки. Во второй группе (ЭИН) исходная доза препаратов составила для эналаприла 10 мг/сутки в 2 приема, для индапамида – 1,5 мг/сутки и для небиволола – 5 мг/сутки в один прием (комбинация ЭИН), суммарная – 16,5 мг/сутки. По уровню АД оценивали эффективность проводимого лечения и, при необходимости, дозу титровали по рамиприлу и эналаприлу до максимально эффективной, но не более 10 мг/сутки для рамиприла и 40 мг/сутки для эналаприла.

К 12 неделе исследования целевой уровень АД был достигнут у 38 пациентов в первой группе и у 31 пациента – во второй. Снижение САД (рис.1) у больных, получавших комбинацию РИН, составило 33,3%, ДАД – 30,6% (рис. 2), в то время как у больных, получавших комбинацию ЭИН, снижение САД составило

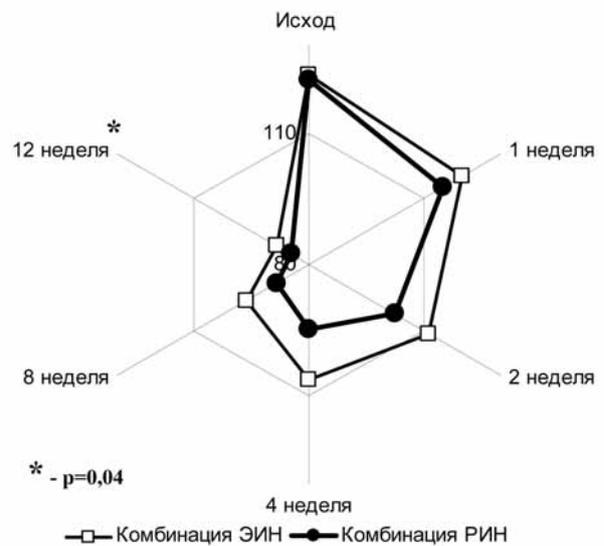


Рис. 2. Динамика диастолического давления у больных на фоне проводимой терапии.

22,9%, ДАД – 28,4% (во всех случаях: Wilcoxon; $p < 0,001$). В группе больных, получающих рамиприл, к завершению исследования был достигнут целевой уровень как САД, так и ДАД (полное соответствие Kkrit настоящего исследования). В группе больных, получающих эналаприл, при достаточном снижении ДАД целевые значения САД достигнуты не были (частичное соответствие Kkrit).

У больных, получавших комбинацию РИН, при лабораторном исследовании крови (билирубин, мочеви́на, креатинин, общий холестерин, ЛПНП, глюкоза) не было зафиксировано значимых изменений контролируемых параметров (Wilcoxon, $p > 0,05$ во всех случаях), что свидетельствует об исключительно низкой метаболической активности данной комбинации у обследуемых пациентов. Развитие нежелательных эффектов, зарегистрированное у 1 мужчины при повышении дозы рамиприла до 6,25 мг/сутки, проявлялось болью в эпигастральной области, сухостью во рту, жаждой, снижением аппетита. Указанные явления прекратились при уменьшении дозы рамиприла до 5 мг/сутки.

У больных, получавших комбинацию ЭИН, выявлено статистически значимое повышение уровня общего билирубина крови на 13,9% (Wilcoxon; $p = 0,0024$). Развитие нежелательных эффектов (сухой кашель) отмечали у 3 женщин при повышении дозы эналаприла выше 30 мг/сутки. В одном случае это потребовало снижения дозы эналаприла до 10 мг/сутки, после чего клинические проявления значительно уменьшились. В остальных случаях сухой кашель доставлял больным незначительное беспокойство, что не требовало коррекции лечения. Ни в одном случае развитие нежелательных реакций не привело к прекращению лечения.

Ксенобиотическую нагрузку оценивали по изменению средней суточной дозы титруемых препаратов (динамика отражена на рис.3). Исходно суммарная суточная доза действующих веществ в комбинации ЭИН в 2,13 раза превосходила суммарную суточную дозу комбинации РИН. При титровании доз, в соответствии с условиями исследования, увеличение ксенобиотической нагрузки в группе больных, получавших комбинацию РИН, прекратилось с 4-й недели исследования и в дальнейшем оставалось неизменным (коэффициент увеличения дозы составил 1,19). В группе больных, получавших комбинацию ЭИН, увеличение суммарной суточной дозы продолжалось до завершения исследования, при этом коэффициент увеличения составил 2,61, а итоговая суммарная суточная доза оказалась в 4,63 раза большей, чем в группе больных, получавших комбинацию РИН.

Обсуждение

Высокая клиническая эффективность терапии во многом объясняется многомерностью эффектов и эксклюзивными свойствами использованных лекарственных средств. Небиволол представляет собой равную рацемическую смесь двух стереоизомеров (D- и L-небиволола), при этом D-изомер обладает β 1-блокирующей активностью, а L-изомер стимулирует синтез NO эндотелиоцитами [11]. Как β 1-селективный агент, небиволол существенно превосходит все известные β 1-блокаторы [12], что позволяет использовать его в соответствии с показаниями у максимально широкого круга кардиологических пациентов. Физиологическими сосудистыми эффектами генерации небивололом NO являются вазодилатация, подавление пролиферации клеток, угнетение процессов активации и агрегации тромбоцитов, адгезии, активации и миграции лейкоцитов.

Хлорбензамидный диуретик индапамид в дозах до 2,5 мг/сутки действует, в основном, как артериальный вазодилататор за счет блокады кальциевых каналов, а также стимуляции синтеза простагландинов I₂ и E₂ и агонизма молекулы в отношении калиевых каналов [13]. Индапамид оказывает минимальное влияние на содержание калия и мочевой кислоты, практически не изменяет плазменные концентрации глюкозы и не нарушает чувствительность периферических тканей к действию инсулина; не оказывает влияния на уровни общего холестерина и триглицеридов и несколько увеличивает содержание в крови липопротеидов высокой плотности [14].

Рамиприл, являясь активным ангиотензивным средством, в печени метаболизируется с образованием метаболита рамиприлата, ингибирующая АПФ активность которого в 6 раз больше активности предшественника. Рамиприл действует на АПФ, циркулирующий в крови и находящийся в тканях, в т.ч. в со-

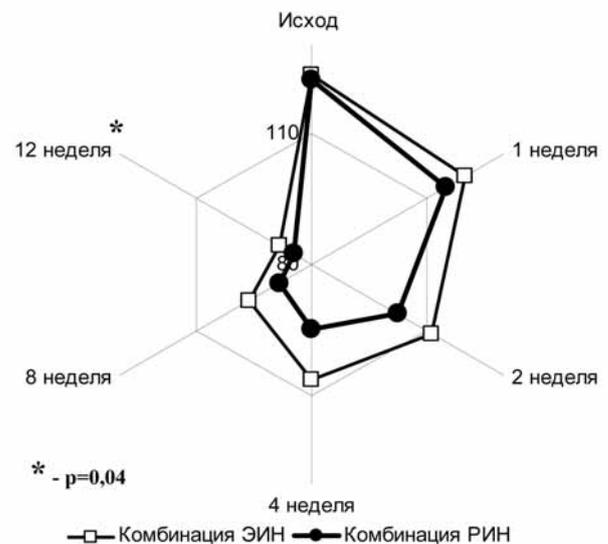


Рис. 3. Динамика ксенобиотической нагрузки проводимой антигипертензивной терапии.

судистой стенке; уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление и давление в легочных капиллярах; повышает сердечный выброс и увеличивает толерантность к нагрузке, предотвращает изменения эндотелия сосудов, связанные с гиперхолестеринемией. Кардиопротективный эффект рамиприла связан с влиянием на синтез простагландинов и стимуляцией образования NO в эндотелии. Рамиприл активирует калликреин-кининовую систему, препятствует распаду брадикинина, усиливает почечный кровоток, снижает агрегацию тромбоцитов. Антигипертензивная эффективность рамиприла не зависит от пола, возраста и массы тела пациента.

Использованный в альтернативной комбинации эналаприл является неактивной малеиновокислой солью эналаприлата. Активный эналаприлат образуется в результате первичной печеночной биотрансформации эналаприла. Он угнетает активность преимущественно тканевой АПФ, снижает общее периферическое сопротивление сосудов, повышает сердечный выброс, уменьшает конечно-диастолическое давление в левом желудочке, снижает давление в легочных венах и артериях и правом предсердии. Обладает диуретическим эффектом. Эналаприл понижает внутриклубочковую гипертензию, замедляя развитие гломерулосклероза и снижая риск развития ХПН.

Таким образом, сочетание небиволола, индапамида и рамиприла/эналаприла сформировало комбинацию средств, способных воздействовать практически на все известные звенья патогенеза ГБ и взаимно усиливать изолированные антигипертензивные эффекты каждого препарата. Вместе с тем, большая клиническая эффективность комбинации РИН свидетельствует, что полученные статистически значимые различия по сравнению с комбинацией ЭИН (Wald-Wolfowitz

runs test; $p=0,03$) обусловлены различиями фармакокинетических и фармакодинамических свойств рамиприла и эналаприла. В частности, не только метаболиты, но и сам рамиприл обладает первично активным антигипертензивным действием, в то время как эналаприл клинически инертен. Эналаприл менее специфичен к периферическому АПФ, его активность ниже у больных с избыточной массой тела. Не менее важен суточный профиль действия веществ — если клиническая эффективность рамиприла превышает 24 часа, то у эналаприла она редко достигает 16 часов, что требует двукратного его приема в течение суток и снижение комплаентности комбинациями препаратов с его участием.

В пожилом возрасте существенно снижаются резервные возможности всех органов, в первую очередь — печени и почек, отвечающих за метаболизм и экскрецию лекарственных средств, поэтому мы считаем минимизацию суммарной ксенобиотической нагрузки лекарственной терапии столь важной. Помимо четырехкратно уменьшенных суммарных суточных доз препаратов в комбинации РИН, заслуживает внимания отсутствие изменений контролируе-

мых лабораторных параметров у этих больных, в то время как у больных, получавших комбинацию ЭИН, было отмечено статистически значимое ухудшение пигментного обмена.

Заключение

Оценка клинической эффективности изучаемых комбинаций антигипертензивных препаратов продемонстрировала большую способность комбинации с рамиприлом регулировать показатели систолического и диастолического артериального давления, чем комбинации с эналаприлом. Заслуживает внимания низкая метаболическая активность комбинации рамиприл-индапамид-небиволол, при применении которой не было зарегистрировано негативных изменений пигментного, липидного, белкового и углеводного обменов, а в ряде случаев отмечено улучшение контролируемых лабораторных показателей. Таким образом, использование титруемой по рамиприлу комбинации рамиприл-индапамид-небиволол является предпочтительной для хронической терапии пожилых больных гипертонической болезнью.

Литература

- Профилактика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации (ДАГ-1)// Клин. фармакология и терапия 2000; 3; 5-30.
- Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии в России (ПИФАГОР)// Кардиология 2003; 11; 23-26.
- Маколкин В.И., Полозков В.И. Гипертоническая болезнь. М.: Русский врач, 2000. — 96 с.
- АРГУС. Артериальная гипертензия у лиц старших возрастных групп. М.: МИА, 2002. — 448 с.
- Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. М.: Медицина, 1997. — 400 с.
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия 2000: ключевые аспекты диагностики, дифференциальной диагностики, профилактики, клиники и лечения / Под ред. В.С. Моисеева. М.: Вита, 2001. — 208 с.
- Агеев Ф.Т., Арбалишвили Г.Н. Применение ингибиторов АПФ для профилактики сердечной недостаточности у больных с артериальной гипертензией (теоретические предпосылки и клинические данные)// Сердце 2003; 2; 3; 19-23.
- Маколкин В.И. Принципы и пути органопротекции при заболеваниях сердечно-сосудистой системы// Гедеон Рихтер в СНГ 2001; 4; 10-12.
- Шмырев В.И., Мартынов А.И., Гулевская Т.С. и др. Поражение белого вещества головного мозга (лейкоареоз): частота, факторы риска, патогенез, клиническая значимость// Неврол. журнал 2000; 3; 47-53.
- Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике// Рацион. фармаколог. в кардиологии 2005; 3; 57-65.
- Borchard U. Clinical pharmacology of new vasodilating beta-blockers/ In: Role of beta-blockers in cardiovascular therapy — focus on new beta-blockers. — Van Zuiden Comm. B.V., 1998. — P. 3-5.
- Cleophas T. J., Niemeyer M. G., Kalmansohn R. B. et al. Drug therapy, nebivolol// Cardiology 2000; 7; 179-184.
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Романова Н.Е. и др. Клиническая фармакология основных классов антигипертензивных препаратов// Consilium-medicum 2000; 3; 3-56.
- Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Фармакология и клиническое использование экстраренального действия диуретиков. — М.: Мед.книга 2000. — 256 с.

Поступила 16.10.06

ПРОПАФЕНОН – ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ И ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ С ЭКСТРАСИСТОЛИЕЙ

Дощицин В.Л., Крамынина О.А., Чернова Е.В., Карпунчиков О.Б., Барышева О.В., Шатухина Е.Ю., Безбородова Ю.В.
Центральный клинический военный госпиталь ФСБ РФ, Москва.

Резюме

Цель: Изучить эффективность и безопасность приема пропафенона для лечения экстрасистолии, в том числе у больных с хроническими формами ИБС и оценить качество жизни больных до и на фоне лечения пропафеноном.

Материалы и методы: В исследование включено 42 пациента, имеющих суправентрикулярную и желудочковую экстрасистолию, ухудшающую качество жизни. Для лечения назначался пропафенон в дозе 150 мг 2-3 раза в сутки. Длительность наблюдения составила 12 месяцев. Эффективность антиаритмической терапии оценивалась с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ, качество жизни изучалось с помощью специализированных опросников до лечения, через 10 дней и 12 месяцев после начала терапии.

Результаты: На фоне лечения пропафеноном отмечалось уменьшение количества экстрасистол в среднем на 65%. У 67% больных количество экстрасистол уменьшилось на 70% и больше, что было статистически значимым ($p=0,001$). Отмечено достоверное улучшение качества жизни по данным специализированного опросника, через 10 дней и через год после назначения терапии. По результатам общих опросников, оценивающих качество жизни до и на фоне лечения, отмечена тенденция к улучшению по всем показателям.

Побочные действия в виде аритмогенного эффекта, потребовавшие отмены препарата, отмечены у 4 человек, что составило 9,5%.

Заключение: Назначение пропафенона для лечения экстрасистолии в дозе 300-450 мг/сутки короткими курсами является эффективным и безопасным, в том числе у больных с хроническими формами ИБС. Качество жизни при экстрасистолии снижается и зависит от выраженности аритмии и субъективных ощущений. Терапия пропафеноном в виде коротких курсов улучшает качество жизни пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, экстрасистолия, пропафенон, короткие курсы, качество жизни.

Одной из наиболее важных проблем в современной кардиологии являются нарушения ритма сердца. Несмотря на успехи в разработке и применении новых антиаритмических препаратов, фармакотерапия нарушений ритма сердца остается сложной задачей. Говоря о тактике лечения аритмий сердца вообще и желудочковых аритмий в частности, необходимо прежде всего отметить, что они далеко не всегда требуют специальной терапии. Лечение, в первую очередь, требуют злокачественные и потенциально злокачественные аритмии [1,3]. Лечение желудочковой и суправентрикулярной экстрасистолии часто вызывает определенные трудности в клинической практике в силу индивидуальной чувствительности пациентов к различным препаратам, недостаточно выраженного антиаритмического эффекта, нередко возникающих побочных явлений и проявлений аритмогенного действия некоторых антиаритмических средств [1, 3, 5, 9, 11]

Наиболее изучены результаты применения антиаритмических препаратов у больных, перенесших инфаркт миокарда. Широко известные исследования CAST I и CAST II показали, что подавление желудочковых экстрасистол с помощью препаратов IC класса флекаинида, энкаинида и морицизина приводило к

значительному повышению внезапной и общей смертности [12, 13]. Следует заметить, что во всех исследованиях, показавших негативное влияние антиаритмиков I класса на жизненный прогноз, эти препараты давались длительно, непрерывно и в больших дозах. Однако при ретроспективном анализе результатов CAST было отмечено, что «легкое» подавление желудочковых экстрасистол малыми дозами антиаритмических препаратов может способствовать снижению риска внезапной смерти [14].

Среди антиаритмических препаратов IC класса с доказанной эффективностью, которые можно назначать перорально для восстановления правильного ритма сердца, особое место занимает пропафенон. Было показано, что пропафенон эффективен и обычно хорошо переносится при различных сердечных аритмиях, в частности, желудочковой экстрасистолии; кроме того, обладает значительной активностью при лечении наджелудочковых аритмий. Препарат эффективен при желудочковых аритмиях, вызываемых физической нагрузкой, при которых он уменьшает частоту сердечных сокращений, что связано с его способностью блокировать бета-адренорецепторы. По переносимости пропафенон обладает преимуществами по сравнению с другими антиаритмическими

ми препаратами. Так, в отличие от веществ класса I A, таких как дизопирамид, прокаинамид, хинидин и некоторых препаратов класса IC, таких как лоркаинид и флекаинид, пропafenон обычно не ухудшает функцию левого желудочка. Клинические и экспериментальные данные показали, что аритмогенное действие пропafenона выражено меньше, чем у энкаинида или флекаинида [15]. Противоречивы данные о возможном применении пропafenона у больных ИБС. Наряду с мнением о том, что этот препарат не должен назначаться таким больным, имеются работы показывающие возможность его эффективного использования, у больных ИБС без нарушения сократимости миокарда [2, 8]. Этот вопрос является спорным и изучен недостаточно.

Важной задачей антиаритмической терапии является улучшение качества жизни пациентов. Влияние антиаритмических препаратов на качество жизни больных с экстрасистолией изучено мало; имеются лишь единичные работы, посвященные этому вопросу [4, 7].

Настоящее исследование предпринято с целью изучения эффективности пропafenона и его влияния на качество жизни у больных с экстрасистолией, в том числе страдающих ИБС.

Материалы и методы

В исследование включено 42 пациента, имеющих суправентрикулярную и желудочковую экстрасистолию, ухудшающую качество жизни; среди них было 24 мужчины и 18 женщин в возрасте от 33 лет до 80 лет, средний возраст – 57,5 лет. У 33 больных имелась ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения I-II функционального класса без недостаточности кровообращения (НК), у 4 человек была НК 1-2 стадии, у 3 человек в анамнезе был инфаркт миокарда, НК на момент обследования у них отсутствовала. У 5 пациентов была диагностирована миокардиодистрофия (кардиомиопатия неуточненного генеза) без НК, у 6 человек – гипертоническая болезнь 2 ст, протекающая с нарушениями ритма сердца по типу суправентрикулярной или желудочковой экстрасистолии. Желудочковая экстрасистолия имелась у 29 пациентов, суправентрикулярная экстрасистолия – у 13. Исследование проводилось в условиях стационара.

Для лечения больных использовался пропafenон (Пропанорм, производимый компанией PRO.MED.CS. Praha a.s.). Изучали антиаритмическую эффективность препарата и его влияние на качество жизни пациентов. Всем пациентам перед назначением лечения проводились: холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография, ЭКГ покоя и оценка качества жизни. Качество жизни пациентов изучалось при помощи стандартной русской версии общего опросника «SF-36» [16] и специ-

ализированного опросника «Жизнь больного с аритмией» [4], а также с помощью анкеты «Индекс качества жизни». Для изучения психологического статуса больных использовались опросник Бека для определения уровня депрессии и опросник Ч.Д. Спилбергера в адаптации Ю.Л. Ханина – для определения реактивной и личностной тревожности [10]. Заполнение анкет осуществлялось до лечения, на фоне лечения и через 12 месяцев наблюдения. Пропafenон назначался в дозе 150 мг 2-3 раза в сутки. Результаты антиаритмической терапии и качество жизни оценивались через 10 дней после лечения. После выписки из стационара 38 больных продолжили прием пропafenона; из них 4 принимали его постоянно в течение 12 месяцев, а 34 – короткими курсами продолжительностью 4-8 недель с перерывами. Через 12 месяцев проводилась повторная оценка качества жизни этих 38 больных при помощи вышеуказанных опросников.

Положительными критериями эффективности антиаритмической терапии считались снижение общего количества экстрасистол на 70% и улучшение качества жизни на основании данных опросников. Результаты исследования обработаны с использованием статистического пакета версии 6,0. Достоверность различий между выборочными средними определялась путем расчета парного t-теста Стьюдента для зависимых переменных [6].

Результаты и обсуждение

На фоне лечения пропafenоном, по данным холтеровского мониторирования, отмечалось уменьшение количества экстрасистол в среднем на 65%. У 67% наблюдаемых больных количество экстрасистол уменьшилось на 70% и выше. Среднечасовое число экстрасистол до и на фоне терапии, по данным холтеровского мониторирования ЭКГ, приведено в табл. 1.

Из таблицы видно, что при лечении пропafenоном наблюдалось достоверное уменьшение среднечасового числа экстрасистол. Количество желудочковых экстрасистол уменьшилось, в среднем, на 72,6%, количество суправентрикулярных экстрасистол на 56%.

Переносимость больными пропafenона в целом была хорошей. Характер и частота побочных эффектов при лечении пропafenоном представлены в табл. 2.

У 4 пациентов при лечении пропafenоном было отмечено бессимптомное увеличение количества экстрасистол, выявленное при повторном проведении холтеровского мониторирования на 10-й день лечения, в связи с чем препарат был отменен. Внекардиальные побочные эффекты (головокружение и тошнота) выявлены у 6 человек; эти проявления наблюдались в первые 3-4 дня приема и постепенно прекратились без отмены или снижения дозы препарата.

Таблица 1

Среднечасовое число экстрасистол при лечении пропафеноном (n=42)

Период исследования	Среднечасовое число экстрасистол
до лечения	310,83 ± 273,3
на фоне лечения	73,27 ± 97,08

Примечание: p < 0,001.

Таблица 2

Побочные эффекты при лечении пропафеноном

Побочные эффекты	Число больных
Увеличение числа экстрасистол	4 (9,5%)
Тошнота	2 (4,7%)
Головокружение	4 (9,5%)

У большинства больных с желудочковыми и суправентрикулярными экстрасистолами желаемый эффект был достигнут при лечении пропафеноном в небольшой дозе (300-450 мг в сутки). При длительном (12 месяцев) наблюдении за больными, принимавшими пропафенон, каких-либо побочных действий отмечено не было.

При изучении качества жизни больных до назначения лечения при помощи специального опросника, отмечено снижение показателей качества жизни. Основной причиной этого снижения явились связанные с аритмией неприятные субъективные ощущения, в частности сердцебиение, «перебои», чувство «остановки» или «замирания» сердца.

До лечения качество жизни составляло, в среднем, 12,8 балла, а на фоне лечения через 10 дней 19,7 баллов, через 12 месяцев – 16,78 баллов (рис. 1). В среднем на фоне терапии отмечено улучшение качества жизни на 4-6 баллов, что указывает на явное положительное влияние лечения. Эти изменения были статистически достоверны. Улучшение качества жизни было связано с уменьшением ощущения перебоев, замирания и остановки сердца, сердцебиения.

Показатели качества жизни по данным опросника SF 36 до лечения и через 12 месяцев наблюдения приведены на рис.2. Как видно на рисунке 2, до начала терапии наблюдалось снижение физической активности (PF) в связи с проблемами со здоровьем. Это проявлялось низким объемом физической нагрузки, не обусловленным состоянием здоровья (RP), наличием неприятных субъективных ощущений – физической боли (BP). Отмечалось снижение самооценки

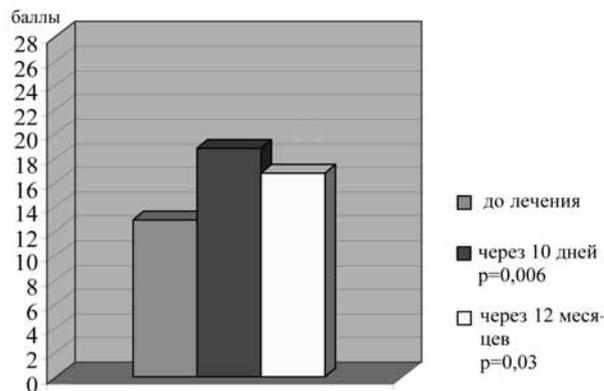


Рис. 1. Качество жизни больных до и на фоне лечения пропафеноном (n-42).

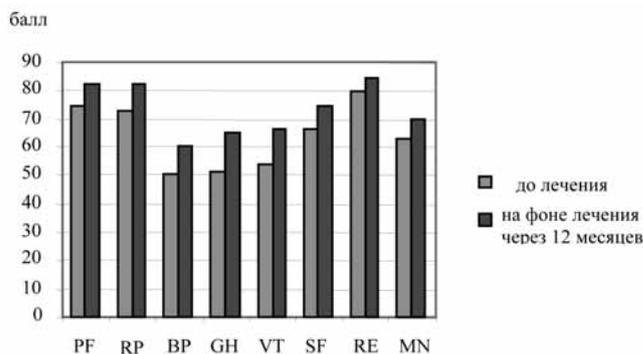


Рис. 2. Показатели качества жизни больных до и на фоне терапии (опросник SF 36).

Примечание: PF - физическое функционирование; RP - ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; BP - интенсивность боли; GH - общее состояние здоровья; VT - жизненная активность; SF – социальное функционирование; RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; MN – психическое здоровье.

уровня здоровья (GH), снижение жизненного тонуса (VT), ограничение социальной активности (SF). Состояние психического здоровья (MN) отражает более высокий уровень тревоги и депрессии, чем у здоровых людей. В тоже время психоэмоциональные проблемы не были серьезными. На это указывает отсутствие эмоциональной дезадаптации у больных. Менее всего страдали сфера трудоспособности и психического здоровья, так как, несмотря на имеющийся дискомфорт и ограничение физической активности, большинству больных удавалось сохранить удовлетворительный уровень трудоспособности и психического благополучия. На фоне лечения пропафеноном

Таблица 3

Показатели психического статуса до и на фоне терапии пропафеноном

Показатели психического статуса (баллы)	до лечения	на фоне лечения	через 12 месяцев наблюдения
Личностная тревожность	33,8+3,43	28,4+3,2 (p>0,05)	27,3+5,1(p>0,05)
Реактивная тревожность	33,9+2,13	28,2+3,2 (p>0,05)	26,4+4,9 (p>0,05)
Депрессия	9,8+5,05	9,3+4,9 (p>0,05)	8,7+4,8 (p>0,05)

было отмечено улучшение всех названных показателей, хотя эти изменения были статистически незначимыми.

Изменения показателей психического статуса больных при лечении пропafenомом представлены в табл. 3

В табл. 3 отражено, что на фоне терапии отмечалось явное улучшение показателей психологического статуса, однако эти изменения были статистически незначимыми. Чем ниже оказывался балл по опросникам Бека и Спилбурга-Ханина, т.е. уменьшалась степень тревоги и депрессии, тем выше был показатель качества жизни по общему и специализированному опросникам. Наличие тревожности у 6 пациентов сочеталось с депрессивным состоянием, что отмечалось у пациентов с частыми экстрасистолами (более 700 в час). У этих больных на фоне лечения отмечалось улучшение состояния. Эти результаты соответствуют данным проведенных ранее исследований по изучению качества жизни при лечении больных с экстрасистолией высоких градаций [7].

Резюмируя изложенное, можно сказать, что улуч-

шение качества жизни на фоне антиаритмической терапии наблюдалось у лиц исходно имевших неприятные ощущения, связанные с аритмией. Улучшение произошло практически по всем показателям: уменьшились болевые ощущения, увеличилась физическая активность, улучшилась жизнеспособность, социальная активность, психическое благополучие, пациенты стали выше оценивать общее состояние здоровья.

Выводы

1. Пропафенон (Пропанорм) является эффективным препаратом для лечения больных с экстрасистолией различного генеза.

2. Пропафенон является безопасным препаратом, что допускает возможность его длительного использования, в том числе у больных с хроническими формами ИБС. Побочные эффекты, требующие отмены препарата, наблюдаются редко.

3. У больных с экстрасистолией на фоне лечения пропafenомом короткими курсами отмечается достоверное улучшение качества жизни (по данным специализированного опросника).

Литература

1. Голицын С. П. Лечение желудочковых аритмий // РМЖ 2005; № 4 с1-10.
2. Добротворская Т.Е., Королева О.Н., Гордина О.В., Мараканова А.В. Клинический опыт применения пропafenона при нарушении ритма у больных ишемической болезнью сердца. Клиническая медицина 1996; № 3 с 51-53.
3. Дошнин В.Л. Лечение больных с желудочковыми аритмиями. РМЖ. 2001; № 3 с 1-12.
4. Недоступ А.В., Благова О.В. Экстрасистолия: этапы лечения. Лечащий врач 2005; № 4 с1-13.
6. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. - М: Гэотар Медицина 2000; 160с.
7. Сыркин А.Л. Шеянов М.В. Гаврильева С.А., Качество жизни у больных с идиопатическими желудочковыми аритмиями высоких градаций / Материалы Российского национального конгресса кардиологов Москва, 7-9 октября 2003; с 358.
8. Сытый В.П., Мрочек А.Г., Захаревский М.А. // 3-й Республиканский съезд кардиологов Беларуси, совместно с Ассоциацией кардиологов СНГ. Минск, 1994; Ч 2. с 265.
9. Фомина И. Г. Нарушения сердечного ритма. Москва. Русский врач 2003; 350с.
10. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбурга Л. 1976; 40с.
11. Шевченко Н.М. Рациональная кардиология. Москва. Оверлей. 2001; 171с.
12. CAST II Investigators. Effect of antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction.// New Engl. J. Med., 1992; v.327:p227.
13. Epstein A.E., Bigger J.T., Wyse D.S. et al. Events in the Cardiac Arrhythmia suppression Trial (CAST): Mortality in the entire population enrolled. J. Am. Coll. Cardiol., 1991;v18 p14-19.
14. Goldstein S., Brooks M.M., Ledingham R. et al. Association between ease of suppression of ventricular arrhythmia and survival. Circulation, 1995;v 91p79-83.
15. Reiffel J. A., Murray K.T. Prystowsky E.N. Propafenone. In: F.M. Messerli (ed) Cardiovascular drug therapy 2-nd-ed. Philadelphia, 1996; 1349-136.
16. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual // The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass.-1994.

Поступила

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ, НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И МЕТОТРЕКСАТОМ

Завалина Д.Е., Колотова Г.Б., Гришина И.Ф., Серебренников В.А., Федотов И.Г.

Управление здравоохранения г. Екатеринбурга, Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбургский консультативно-диагностический центр»

Резюме

Изучались структурно-геометрические показатели левых камер сердца, состояние систолической и диастолической функций левого желудочка (ЛЖ) у 126 пациентов с ревматоидным артритом (РА) при использовании в терапии глюкокортикоидов (ГКС), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и метотрексата с учетом продолжительности их приема. Установлено, что у пациентов всех исследуемых групп формируется сферическая модель левых отделов сердца; длительный прием ГКС ведет к формированию эксцентрического типа гипертрофии ЛЖ (ЭТ ГЛЖ) в 30,9% случаев, систолической дисфункции по гиперкинетическому типу, а также к искажению фазы активной релаксации ЛЖ; длительное применение НПВП приводит к развитию ЭТ ГЛЖ в 21,6% случаев, при этом использование в терапии указанных препаратов не является основным фактором, определяющим прогрессирование систолической и диастолической дисфункций ЛЖ у данной категории больных; длительное использование в терапии метотрексата ведет к развитию ГМЛЖ в 39,3% случаев, с равной частотой по концентрическому и эксцентрическому типам — у 9,0% и 6,1% обследованных соответственно, способствует срыву компенсаторных механизмов систолы и возрастанию жесткости камеры ЛЖ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, глюкокортикоиды, НПВП, метотрексат, структурно-геометрические показатели левых камер сердца, систолическая и диастолическая функция

Установлено, что составляющий основу патогенеза ревматоидного артрита (РА) хронический воспалительный процесс приводит не только к тяжелому, инвалидизирующему поражению суставов, но и к увеличению риска развития сопутствующих заболеваний, среди которых ведущее место занимает поражение сердечно-сосудистой системы [9, 17].

В лечении РА в настоящее время используются базисные препараты, глюкокортикоиды (ГКС) и нестероидные противовоспалительные средства (НПВП). Несмотря на высокую частоту кардиоваскулярной патологии, развивающейся при РА [7, 9, 14, 17] и наличие сообщений об отрицательном действии указанных препаратов на сердечно-сосудистую систему в целом [4, 5, 6, 7, 8], в доступной литературе мы не встретили работ, посвященных исследованию влияния ГКС, НПВП и метотрексата на структурно-функциональное состояние отделов сердца при РА.

Целью настоящей работы явилась оценка влияния используемых в терапии РА лекарственных средств и продолжительности их приема на морфофункциональные показатели гемодинамики у пациентов с РА.

Материалы и методы

В состав исследуемой группы включены 126 пациентов с достоверным диагнозом РА, из них 118 женщин (94%) и 8 мужчин (6%) в возрасте от 20 до 55 лет (в среднем — $41,23 \pm 0,79$ лет) и продолжительностью заболевания более 5 лет (в среднем — $10,75 \pm 0,56$ лет).

Диагноз РА установлен в соответствии с критериями Американской ревматологической ассоциации (1987 г.). Критериями исключения из исследования являлись клинические проявления ИБС, наличие гиперхолестеринемии, артериальной гипертонии и сахарного диабета.

На основании общепринятых критериев у 3 больных диагностирована I (2,4%), у 106 — II (84,1%), у 17 — III степень активности РА (13,5%). II рентгенологическая стадия РА зарегистрирована у 59 (46,8%) пациентов, III — у 44 (34,9%), IV — в 23 (18,3%) случаях. При оценке функциональной недостаточности суставов I степень выявлена у 37 (29,4%) больных, II — у 88 (70%) и III — у 1 (0,8%) пациента. Из внесуставных проявлений допускалось только наличие ревматоидных узелков, которые диагностированы в 9 (7,1%) случаях. Ревматоидный фактор обнаружен у 98 обследованных больных (78%).

В зависимости от получаемой терапии все пациенты были разделены на 3 группы. Первую группу (группа ГКС) составили 42 (33,3%) пациента с РА, которые не менее 6 последних месяцев (в среднем $29,60 \pm 5,29$ месяцев) получали ГКС в суточной дозе, не превышающей 7,5 мг из расчета на преднизолон, вторую группу (группа НПВП) составили 51 (40,5%) больной РА, принимающих постоянно только НПВП, в среднем, $36,00 \pm 4,98$ месяцев, третью группу (группа МТ) — 33 (26,2%) пациента с РА, которые не менее 6 последних месяцев (в среднем — $32,05 \pm$

Таблица 1

Структурно-функциональные показатели левых отделов сердца у больных ревматоидным артритом

Показатель	Группа ГКС, (n=42)	Группа НПВП, (n=51)	Группа МТ, (n=33)	Группа контроля, (n=60)
КДО и	70,28± 2,25***	63,19± 1,90***	57,69± 2,34**	48,11± 1,42
ОТ МЖП	0,37± 0,01***	0,37± 0,01***	0,41± 0,01	0,43± 0,01
ОТ ЗСЛЖ	0,39± 0,01***	0,38± 0,01***	0,41± 0,01	0,43± 0,01
ОТС	0,38± 0,01***	0,38± 0,01***	0,41± 0,01	0,43± 0,01
ИС ЛП	0,73± 0,01***	0,77± 0,01***	0,70± 0,02***	0,64± 0,002
ИС ЛЖ диаст	0,75± 0,01***	0,73± 0,01***	0,73± 0,02***	0,60± 0,002
ИММЛЖ	100,71± 3,66***	90,78± 2,55***	86,65± 2,92	78,35± 2,01
КДОи/ ИММЛЖ	0,72± 0,03***	0,70± 0,02***	0,66± 0,02	0,62± 0,01
FS	43,64± 0,95***	40,24± 0,60***	43,30± 1,38***	36,06± 0,47
FE	74,21± 1,08***	70,76± 0,77	71,45± 1,27	69,14± 0,41
УО и	46,63± 1,54***	43,37± 1,30***	41,83± 2,11***	30,68± 0,80
КСМС	81,34± 4,80	84,86± 3,64	70,58± 6,11	73,89± 3,55
ИСИР	99,41± 1,98***	98,14± 1,96***	101,62± 3,48***	115,57± 0,75

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ – различия достоверны по сравнению с группой контроля.

5,91 месяцев) принимали метотрексат в дозе 7,5-15 мг/неделю.

Сформированные группы были сопоставимы по возрасту, продолжительности заболевания, степени активности процесса и длительности приема препаратов, что позволяет объяснить основные различия в морфофункциональном состоянии левых отделов сердца у больных ревматоидным артритом в указанных группах влиянием проводимой фармакотерапии.

Контрольная группа состояла из 60 здоровых добровольцев (54 женщины и 6 мужчин), возраст которых составил, в среднем, $42,45 \pm 0,81$ лет. Пациенты с РА не отличались по полу и возрасту от контрольной группы.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось эхокардиографическое обследование на ультразвуковом диагностическом аппарате «Ultramark-8» фирмы ATL (США) по стандартной методике, рекомендованной Ассоциацией американских кардиологов. Изучались структурно-геометрические, диастолические и систолические показатели левых отделов сердца. Для оценки морфофункционального состояния сердца измерялись и рассчитывались следующие показатели: конечно-диастолический объем левого желудочка (ЛЖ), индексированный к площади тела (КДОи) (мл/м²); конечно-систолический объем левого желудочка (ЛЖ), индексированный к площади тела (КСОи) (мл/м²); относительная толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ в диастолу (ОТ МЖП, ОТЗСЛЖ); относительная толщина стенки ЛЖ (ОТС) [1]; индекс сферичности левого предсердия (ИСЛП) и индекс сферичности ЛЖ в диастолу (ИСЛЖдиаст) [1]; индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) (г/м²); фракция выброса (FE) (%); фракция сократимости ЛЖ (FS) (%); ударный объем, индексированный к площади тела (УОи) (мл/м²); конечно-систолический миокарди-

альный стресс (КСМС) (дин/см²) [15]; интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР) [2].

Для оценки диастолического наполнения ЛЖ регистрировался трансмитральный поток. Рассматривались следующие параметры: пиковая скорость ранне-диастолического наполнения ЛЖ (скорость E) (м/с); пиковая скорость поздне-диастолического наполнения (скорость A) (м/с); интеграл пиковой скорости ранне-диастолического наполнения (интеграл E) (м); интеграл пиковой скорости поздне-диастолического наполнения (интеграл A) (м); отношение интеграла A к интегралу E (интеграл A/E) (ед); отношение интеграла E к общему интегралу трансмитрального потока (интеграл E/общий интеграл) (ед); отношение интеграла A к общему интегралу трансмитрального потока (интеграл A/общий интеграл) (ед); время изоволюмического расслабления (ВИР) (с); конечно-диастолическое давление в полости ЛЖ (КДД) (мм рт.ст.) [18]; конечное диастолическое напряжение стенки ЛЖ (КДНС) (дин/см²) [16].

При анализе диастолической функции оценивались показатели активной релаксации (АР) и жесткости ЛЖ. Фаза АР оценивалась по следующим показателям: пиковая скорость ранне-диастолического наполнения ЛЖ (скорость E) (м/с); интеграл пиковой скорости ранне-диастолического наполнения (интеграл E) (м); время изоволюмического расслабления (ВИР) (мс) [13]. К показателям жесткости относили показатели, характеризующие позднее диастолическое наполнение ЛЖ: пиковая скорость поздне-диастолического наполнения (скорость A) (м/с); время замедления пика E (вр. замедл. E) (мс); КДД; КДНС. Показатель жесткости ЛЖ определялся как отношение КДО к КДД ЛЖ (КДО/КДД) [13].

Статистическая и математическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ «Statistica

Таблица 2

**Типы структурно-геометрического ремоделирования левого желудочка
у больных РА в зависимости от принимаемой терапии**

Тип ремоделирования	Группа ГКС (n=42)	Группа НПВП (n=51)	Группа МТ (n=33)
Нормальная геометрия	20 (47,6%)	31 (60,8%)	15 (45,5%)
ИГМЖП	1 (2,4%)*	1 (2,0%)*	3 (9,0%)
ИГЗСЛЖ	4 (9,5%)*	4 (7,8%)*	5 (15,2%)
КР ЛЖ	2 (4,8%)*	4 (7,8%)*	5 (15,2%)
КТ ГЛЖ	2 (4,8%)*	0	3 (9,0%)
ЭТ ГЛЖ	13 (30,9%)^	11 (21,6%)^	2 (6,1%)

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ – различия достоверны при сравнении встречаемости типов ремоделирования в каждой группе в сравнении с частотой ЭТ ГЛЖ; ^ - $p < 0,05$, ^^ - $p < 0,01$, ^^ - $p < 0,001$ – различия достоверны при сравнении встречаемости ЭТ ГЛЖ в группах ГКС и НПВП в сравнении с частотой ЭТ ГЛЖ в группе МТ.

6.0». Данные представлены в виде средних величин и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$), для установления достоверности различий использовался t-критерий Стьюдента. Для выявления взаимосвязей между переменными вычислялся коэффициент парной корреляции Пирсона. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Структурно-геометрические параметры в группе пациентов, использующих в лечении ГКС (табл. 1), характеризуются, прежде всего, изменением геометрической формы левых предсердия и желудочка. Это подтверждается ростом показателей ИС ЛП и ИС ЛЖ при сопоставлении с контролем ($p < 0,001$).

Кроме того, принимая во внимание увеличение, в сравнении с контролем, в этой группе ИММЛЖ ($p < 0,001$) и низкие значения ОТС ($p < 0,001$) в сочетании с ростом КДОи ($p < 0,001$), можно думать, что у пациентов, принимающих ГКС, основным вариантом структурной перестройки ЛЖ является развитие эксцентрического типа гипертрофии (ЭТ ГЛЖ). Подтверждением этого суждения может служить достоверное увеличение значений показателя КДОи/ИММЛЖ в исследуемой группе ($p < 0,001$), указывающее на преобладание процессов расширения полости левого желудочка над его гипертрофией у данной категории больных.

Проведенный корреляционный анализ продемонстрировал четкую взаимосвязь давности применения глюкокортикоидов и таких параметров как ИС ЛП ($r = 0,61$, $p < 0,01$) и КДР ЛЖ ($r = 0,44$, $p = 0,05$). Это дает основание предполагать, что, по мере увеличения продолжительности терапии глюкокортикоидами будет прогрессировать сферизация левого предсердия и дилатация левого желудочка.

При анализе систолической функции ЛЖ у пациентов, получающих ГКС, установлено, что на фоне длительного использования данных препаратов в лечении РА имеет место рост, в сравнении с контролем, объемных показателей левого желудочка, сопровож-

дающийся увеличением FS ($p < 0,001$), FE ($p < 0,001$) и УОи ($p < 0,001$), что указывает на наличие систолической дисфункции ЛЖ с формированием гиперкинетического варианта гемодинамики за счет включения механизма Франка-Старлинга и активации симпатoadrenalовой системы малыми дозами ГКС.

Следует обратить внимание на то, что, хотя у пациентов данной группы не происходит увеличения КСМС в сравнении с контролем, наблюдается тесная корреляционная связь между продолжительностью лечения ГКС и величиной КСМС ($r = 0,56$, $p < 0,01$). Это может свидетельствовать о том, что при длительном использовании ГКС в лечении РА можно ожидать роста данного параметра и срыва адаптационных механизмов ЛЖ к перегрузке объемом. Пациенты, получающие НПВП, так же, как и больные, использующие в лечении ГКС, в целом характеризовались переходом нормальной эллипсоидной модели левых отделов сердца в сторону сферической и преобладанием формирования ЭТ ГЛЖ.

При анализе параметров систолической функции левого желудочка у лиц, использующих в лечении НПВП, в сравнении с контролем, выявлено, что у данной категории больных, так же, как и у пациентов группы ГКС, имело место достоверное увеличение КДОи ($p < 0,001$), УОи ($p < 0,001$) и FS ($p < 0,001$), однако показатель FE не отличался от контроля. Указанные изменения свидетельствуют об имеющейся у больных группы НПВП систолической дисфункции ЛЖ. Вместе с тем, в отличие от пациентов, принимающих ГКС, в данной группе формирование сферической модели ЛЖ обеспечивает поддержание сердечного выброса в пределах нормы. Отсутствие корреляционных связей между продолжительностью приема НПВП и параметрами систолической функции может свидетельствовать о том, что продолжительный прием НПВП менее агрессивно, чем использование в лечении ГКС, воздействует на морфофункциональное состояние левых отделов сердца и, таким образом, у пациентов данной группы длительный сохраняется адаптивный характер структурной пе-

Таблица 3

Показатели диастолической функции ЛЖ у больных РА

Показатель	Группа ГКС, (n=42)	Группа НПВП, (n=51)	Группа МТ, (n=33)	Группа контроля, (n=60)
Скорость E	0,72± 0,02***	0,76± 0,02**	0,69± 0,03***	0,84± 0,01
Скорость A	0,65± 0,03	0,60± 0,02	0,68± 0,03	0,61± 0,02
Интеграл E	0,11± 0,01***	0,12± 0,004***	0,11± 0,01***	0,14± 0,003
Интеграл A	0,08± 0,01	0,08± 0,03	0,09± 0,004**	0,08± 0,002
Интеграл A/интеграл E	0,83± 0,05**	0,77± 0,04*	0,98± 0,06***	0,65± 0,02
Интеграл E/ общий интеграл потока	0,60± 0,02	0,60± 0,01	0,57± 0,02**	0,63± 0,01
Интеграл A/общ. интеграл потока	0,50± 0,02***	0,44± 0,02**	0,55± 0,03***	0,37± 0,01
Время замедления E	145,02± 3,12***	150,90± 3,13***	148,03± 4,27***	180,35± 2,73
ВИР	86,79± 2,43***	90,49± 1,80***	88,00± 3,09***	66,45± 0,85
КДД	14,49± 0,84***	12,94± 0,60**	16,29± 0,98***	10,43± 0,37
КДНС	18,89± 1,10***	18,46± 1,00***	20,12± 1,30***	12,25± 0,50

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ – различия достоверны по сравнению с группой контроля.

рестройки сердца.

У больных РА на фоне приема метотрексата, так же, как и у пациентов, получающих ГКС и НПВП, имеет место изменение геометрии левых предсердия и желудочка, о чем свидетельствует достоверное увеличение, в сравнении с контролем, ИС ЛП и ИС ЛЖ в диастолу ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). Несмотря на то, что при анализе структурно-функционального состояния левых камер сердца мы не выявили достоверных различий в показателях, указывающих на развитие гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) у пациентов с РА, использующих в терапии метотрексат, и контролем, мы обратили внимание на то, что у ряда больных указанной группы при проведении углубленного эхокардиографического исследования регистрировались случаи развития различных типов ГМЛЖ.

Имеющееся сходство показателей, отражающих состояние систолической функции у пациентов, принимающих метотрексат, с больными, использующими в лечении НПВП, а именно – достоверное увеличение объемных показателей левого желудочка ($p < 0,01$) в сочетании с ростом FS ($p < 0,001$) и УОи ($p < 0,001$), при нормальных, не отличающихся от контроля значениях FE, свидетельствует о том, что у пациентов, получающих метотрексат, имеют место начальные признаки нарушения систолической функции левого желудочка и в поддержании адекватного сердечного выброса принимает участие изменение геометрии левых камер.

Однако выявленная тесная корреляционная связь между длительностью применения метотрексата и ростом объемных показателей ЛЖ ($r = 0,46$, $p < 0,05$), позволяет предположить, что при длительном приеме метотрексата, так же, как при использовании в терапии ГКС, следует ожидать нарастания систолической дисфункции.

При анализе типов структурно-геометрического ремоделирования у больных РА, в зависимости от

принимаемой терапии (табл. 2), установлено, что при использовании ГКС ГМЛЖ регистрируется у 47,6% больных, при этом ЭТ ГЛЖ формируется в 30,9% случаев, тогда как концентрический тип гипертрофии миокарда ЛЖ (КТ ГЛЖ) развивается достаточно редко – в 4,8%.

Среди больных, получающих НПВП, ГМЛЖ развивается в 31,4% случаев, в том числе, достаточно часто, как и в группе ГКС, регистрируется ЭТ ГЛЖ – у 21,6% пациентов, однако, в отличие от последних, отсутствуют случаи формирования КТ ГЛЖ.

Значительный удельный вес эксцентрического типа гипертрофии в структуре геометрических моделей левого желудочка у больных ревматоидным артритом, использующих в терапии ГКС и НПВП, вероятно, обусловлен не только воспалительным процессом, но и хронической перегрузкой объемом вследствие задержки натрия и воды на фоне приема указанных лекарственных средств [8, 12]. Отсутствие формирования КТ ГЛЖ у пациентов, принимающих НПВП, может свидетельствовать о том, что последние в меньшей степени оказывают влияние на повышение периферического сопротивления, нежели ГКС, и не способствуют формированию указанного типа гипертрофии.

У больных, принимающих метотрексат, обращает на себя внимание тот факт, что несмотря на то, что ГМЛЖ встречается у них практически с той же частотой, что и у больных на фоне приема ГКС и НПВП, – в 39,3% случаев, частота формирования ЭТ ГЛЖ достоверно меньше, чем в вышеуказанных группах, – в 6,1% случаев, тогда как КТ ГЛЖ регистрировался также часто, как и в группе ГКС – у 9% пациентов. Это вполне закономерно и обусловлено, с одной стороны, отсутствием перегрузки объемом, при использовании метотрексата, ведущей к развитию ЭТ ГЛЖ, а с другой – гипергомоцистеинемией на фоне его приема, приводящей к повышению ОПСС и способствующей формированию КТ ГЛЖ [10].

При анализе диастолической функции левого желудочка во всех исследуемых группах больных РА выявлено изменение диастолического наполнения ЛЖ, включающее нарушение фазы активной релаксации (АР) и увеличение жесткости миокарда (табл. 3).

У пациентов, принимающих ГКС, нарушение диастолической функции проявляется, прежде всего, нарушением процесса АР миокарда ЛЖ, о чем свидетельствует нарастание, в сравнении с контролем, ВИР ($p < 0,001$), скорости Е ($p < 0,001$) и интеграла Е ($p < 0,001$).

Увеличение при сопоставлении с контрольной группой активного предсердного вклада, показателей КДД ($p < 0,001$) и КДНС ($p < 0,001$) и снижение времени замедления Е ($p < 0,001$) указывает на возрастание жесткости миокарда у больных РА на фоне приема ГКС.

Установленная тесная корреляционная связь продолжительности применения ГКС и соотношения интеграл Е/общий интеграл ($r = -0,48$, $p < 0,05$), может свидетельствовать о том, что длительный прием ГКС в большей степени влияет на фазу активной релаксации, чем на жесткость миокарда левого желудочка. Это может быть обусловлено усилением на фоне приема глюкокортикоидов почечной экскреции и ослаблением канальцевой реабсорбции фосфора и кальция, что создает предпосылки для избыточной продукции паратиреоидного гормона, увеличивающего поступление кальция в кардиомиоциты и нарушающего их расслабление [11].

У пациентов, использующих в терапии НПВП, также имеет место нарушение АР и увеличение жесткости миокарда ЛЖ, однако отсутствие корреляционных связей между длительностью приема данных препаратов и параметрами, характеризующими диастолическое наполнение, позволяет предположить, что использование в терапии НПВП в меньшей степени оказывает влияние на диастолическую дисфункцию, чем прием ГКС пациентами с РА.

У пациентов с РА, использующих в терапии метотрексат, имеется диастолическая дисфункция, проявляющаяся нарушением АР и увеличением жесткости камеры ЛЖ, а установленная корреляционная связь длительности применения препарата и пиковой скорости А ($r = 0,52$, $p < 0,05$) свидетельствует о том, что продолжительное применение вышеуказанного пре-

парата может способствовать быстрому нарастанию диастолической дисфункции, при этом в большей степени — увеличению жесткости миокарда ЛЖ за счет прогрессирования миокардиального фиброза, так как метотрексат-опосредованное увеличение образования аденозина тормозит синтез коллагеназы, и, возможно, приводит к гиперпродукции коллагена в миокарде [10].

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что длительное использование в лечении ГКС в большей степени оказывает влияние на фазу АР, продолжительный прием метотрексата — на жесткость миокарда ЛЖ, тогда как у пациентов, получающих НПВП, мы не обнаружили четкой зависимости усугубления диастолической дисфункции от продолжительности приема данных лекарственных средств.

Выводы

1. Длительный прием ГКС у больных РА ведет к прогрессирующей сферизации левых отделов сердца, развитию ГМЛЖ в 47,6% случаев, при этом у каждого второго — по эксцентрическому типу (30,9%), росту КСМС и, следовательно, нарушению систолической функции, а также к искажению фазы АР ЛЖ.

2. Длительное применение НПВП у пациентов с РА приводит к изменению геометрии левых отделов сердца, развитию ГМЛЖ в 31,4% случаев, в том числе у 21,6% обследованных по эксцентрическому типу, при этом использование в терапии указанных препаратов не является основным фактором, определяющим прогрессирование систолической и диастолической дисфункций ЛЖ.

3. Длительное использование в терапии метотрексата у больных РА ведет к сферизации левых камер сердца, развитию ГМЛЖ в 39,3% случаев, с равной частотой по концентрическому и эксцентрическому типам — у 9,0% и 6,1% обследованных соответственно, способствует срыву компенсаторных механизмов систолы и возрастанию жесткости камеры ЛЖ.

4. Результаты исследования подтверждают высокую информативность эхокардиографии в выявлении структурно-функциональных нарушений левых отделов сердца при РА, что позволяет рекомендовать использование этого метода в процессе динамического диспансерного наблюдения данной категории больных.

Литература

1. Васюк Ю.А. Возможности и ограничения эхокардиографического исследования в оценке ремоделирования левого желудочка при ХСН // Сердечная недостаточность 2003; 4(2): 107-110.
2. Ю.А., Козина А.А., Юшук Е.Н. Особенности систолической функции и ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Сердечная недостаточность 2003; 4(2): 79-80.
3. Истомин А.В., Каракин А.А., Хрусталеv О.А. Пульс-терапия метилпреднизолоном у больных ревматоидным артритом // Клиническая фармакология и терапия 2000; 9 (1): 64-65.
4. Мазуров В.И., Якушева В.А., Баляева И.Б. Применение мелоксикама (мовалиса) у больных с ревматическими заболеваниями и сопутствующей ИБС // Клиническая медицина 2004; 12: 54-59.
5. Насонов Е.Л. Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сциллой и Харибдой // Клиническая фармакология и терапия 2003; 12 (1): 64-69.
6. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов ЦОГ-2 в начале XXI века // Русский медицинский журнал 2003; 7: 375-378.
7. Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии // Вестник РАМН 2003; 7: 6-10.
8. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М.: «М-Сити», 1996, 345 с.
9. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема // Терапевтический архив 2004; 5: 5-7.
10. Насонов Е.Л., Соловьев С.К. Применение метотрексата в ревматологии. М., 2002; 128.
11. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Ковалев В.Ю. Глюкокортикоиды в ревматологии. М., 1998; 160.
12. Цурко В.В., Преображенский Д.В., Обухова О.А. Взаимодействие нестероидных противовоспалительных препаратов с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента у больных с ревматическими заболеваниями // Тер. архив, 2003; 5: 64-70.
13. Шестаков В.А., Пажитнев Д.Е., Шестакова Н.В. Диагностика диастолической дисфункции сердца. Диастолическая дисфункция миокарда: Сб. статей. М.; 2001. 12-31.
14. Эрдес Ш., Демина А.Б., Фоломеева О.М. и др. Анализ летальных исходов при ревматических заболеваниях в Москве // Тер. архив 2003; 5: 78-82.
15. Devereux R.B., Savage D.D., Sachs I.I. et al. Relation of hemodynamic load to left ventricular hypertrophy and performance in hypertension // Am. J. Cardiol 1983; Vol.51: 171-176.
16. Esler M. High blood pressure management: potential benefits of 11 agents // J. Hypertens 1998; 16(3): 19-24.
17. Sakomura Y, Nishikawa H., Kasanyki H., Nishikawa T. Myocardial involvement in rheumatic diseases // Nippon. Rinsho 2000; 58 (1): 186-90.
18. Stork Th.K., Miller R.M., Riske G. Noninvasive measurement of left ventricular filling pressures by means of transmitral pulsed Doppler ultrasound // Am. J. Cardiol. 1989; Vol.64: 655-660.

Поступила

ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ПРОЦЕССОВ РЕПЕРФУЗИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПЕРФТОРАНА В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Шувалов С.С., Ушаков В. Ю.

Саратовский государственный медицинский университет, кафедра терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов

Несмотря на достигнутые успехи в области лечения инфаркта миокарда, остается нерешенной проблема защиты миокарда от реперфузионного повреждения, развивающегося вследствие открытия коронарной артерии при тромболитической терапии. В связи с этим, целью данного исследования явилась оценка эффективности комплексного лечения острого Q-инфаркта миокарда с использованием антиагрегантов перфторан на основании показателей внутрисердечной гемодинамики, функционального состояния больных и процессов реперфузии.

Проведено обследование и лечение 166 больных инфарктом миокарда. Всем больным проводился системный тромболитический, 88 больным дополнительно назначался перфторан. Проба с дозированной физической нагрузкой проводилась на велоэргометре с записью ЭКГ на 21-22-е сутки от развития заболевания; Для изучения внутрисердечной гемодинамики использовали доплерэхокардиографию, Исследование проводили в течение первых суток от начала заболевания, на 3-й день и затем на 21-е сутки инфаркта миокарда. С целью изучения влияния комбинированной терапии с перфтораном на процессы реперфузии миокарда выполнялась перфузионная эмиссионная компьютерная томография миокарда в сочетании с компьютерной томографической вентрикулографией с использованием технетрила.

Под влиянием комбинированной терапии острого Q-инфаркта миокарда в сочетании с перфтораном отмечаются положительные сдвиги показателей внутрисердечной гемодинамики; улучшается перфузия миокарда, что подтверждается результатами сцинтиграфии миокарда с технетрилом. Кроме того, отмечается улучшение показателей диастолической функции левого желудочка. У больных острым Q-инфарктом миокарда, получавшим комплексное лечение с перфтораном, повышается толерантность к физической нагрузке и работоспособность при выполнении велоэргометрической пробы.

Инфаркт миокарда (ИМ) — острое, тяжелое заболевание сердечно-сосудистой системы, характеризующееся развитием очага ишемического некроза части сердечной мышцы вследствие резкого несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и возможностями его доставки по коронарным артериям, проявляющееся высокой летальностью и инвалидизацией населения трудоспособного возраста. Ле-

тальность от ИМ, вне зависимости от своевременности лечения, остается высокой [4].

В настоящее время общепринятой концепцией лечения больных ИМ является как можно более раннее восстановление и поддержание проходимости инфаркт-обусловливающей артерии, ограничение размера некроза, сохранения сократительной способности миокарда и повышение выживаемости больных. Основными звеньями патогенеза ИМ на настоящий момент считаются: коронарный атеросклероз, тромбоз и спазм коронарных артерий [4].

Однако, ставшая уже традиционной в лечении ИМ тромболитическая терапия, нередко ведет к развитию реперфузионного синдрома, проявляющегося в появлении сложных нарушений ритма сердечной деятельности, нарастании сердечной недостаточности, распространении зоны поражения в виде постишемического контрактурного некроза с развитием внезапной смерти [12].

Исходя из современных представлений о механизмах реперфузии, были проведены многочисленные исследования разных групп препаратов. Клинические исследования по профилактике реперфузионного повреждения (РП) при тромболитической терапии (ТЛТ) ИМ встречаются довольно редко, а противоречивость и бессистемность этих сообщений дают право говорить, что применение кардиопротекторов при ИМ пока недостаточно разработано.

С целью решения проблемы профилактики РП использовались различные методы: увеличение снабжения сердца глюкозой (глюкозо-инсулино-калиевая смесь) [6, 7], уменьшение потребления свободных жирных кислот сердцем (никотиновая кислота, β -адреноблокаторы [10]), стимуляция окисления глюкозы (дихлорацетат), уменьшение окисления свободных жирных кислот (триметазидин [11], фосфокреатинин, эмоксипин, мексидол, аминазин, френолон [2], трифтазин), средства, обладающие способностью оказывать положительное влияние на процессы тканевого метаболизма в поврежденной центральной нервной системе, повышая устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов различного генеза (пираретам, оксирацетам, эльрацетам, эпираретам, меклофенаксат [3], милдронат).

В экспериментальном исследовании на животных, проведенном Ю.В.Ладиловым, было показано, что применение перфторана (субмикронной эмуль-

сии на основе перфторорганических соединений с функцией переноса кислорода и углекислого газа) оказывает выраженный защитный эффект на ишемизированный миокард: снижались ишемические и устранились реперфузионные повреждения миокарда. Кардиопротекторное действие эмульсии перфторана автор связывает в основном с двумя ее компонентами (проксанол и перфторуглероды), благодаря которым эмульсия улучшает реологические свойства крови и кислородное снабжение миокарда; ключевую роль в кардиопротекторном эффекте эмульсии играют перфторуглероды, которые обуславливают ее газотранспортную функцию; перфторуглеродная эмульсия способна повышать резистентность миокарда к ишемии при ее предварительном введении независимо от своих реологических и газотранспортных свойств.

Установлено, что проксанолы, входящие в состав перфторорганических соединений, обладают свойствами обратимо угнетать ток ионов кальция, то есть, выступая в роли его антагонистов, они, тем самым, уменьшают деструктивное действие фосфолипазы А₂ на миокард [1], повышая резистентность к повреждению, а также уменьшают потребность миокарда в кислороде, препятствуя возникновению аритмий. Кальциевые каналы сердечных клеток, как известно, занимают ключевую позицию в электромеханическом сопряжении миокарда и гладких мышц сосудов. Необратимое повреждение кальциевого гомеостаза рассматривается как существенное патогенетическое звено в ишемическом и реперфузионном повреждении сердца [1].

Увеличение проницаемости клеточных мембран при ишемии – один из решающих факторов, усугубляющий повреждение клеток. Введение перфторана сопровождается временным накоплением минимальных его количеств в саркоплазматических мембранах кардиомиоцитов, модифицируя клеточные мембраны, и, тем самым, вызывает уменьшение ишемического и реперфузионного повреждения миокарда, что обусловлено как непосредственным влиянием перфторана на фосфолипидный матрикс, так и взаимодействием его с гидрофобными участками мембранных белков. Это может оказывать влияние на восстановление исходного структурно-функционального гомеостаза в поврежденной от ишемии, но еще жизнеспособной клетке.

В ряде экспериментальных исследований показано, что инфузия перфторана на фоне острой ишемии миокарда уменьшает смещение сегмента ST, улучшает показатели системной и регионарной (в зоне ишемии) гемодинамики, восстанавливает транспорт газов и кислотно-основное состояние артериальной и венозной крови [9].

Таким образом, с целью предупреждения пости-

шемического оглушения миокарда при ТЛТ теоретически обосновано профилактическое применение эмульсии перфторуглеродов, способной защищать миокард от РП и, тем самым, улучшать его функцию в восстановительном периоде.

Учитывая отсутствие данных о применении перфторана одновременно с проведением системного тромболизиса, оценка данной терапевтической комбинации является интересной.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности комплексного лечения острого Q-инфаркта миокарда с использованием антигипоксанта перфторан на основании показателей внутрисердечной гемодинамики, функционального состояния больных и процессов реперфузии.

Материал и методы

В исследование включено 166 больных (100%), госпитализированных в палату интенсивной терапии 1 кардиологического отделения ММУ «Медико-санитарная часть Саратовского подшипникового завода», с диагнозом острого Q-инфаркта миокарда. Диагноз ОИМ был верифицирован на основании клинических данных, подтвержденных повышением уровня кардиоспецифичных ферментов (КФК-МВ) и соответствующими изменениями электрокардиограммы в динамике. В исследование включались больные, поступившие в стационар не позднее 9 часов от начала заболевания. Время от начала болевого приступа до поступления больных в стационар составило, в среднем, $3,1 \pm 2,0$ часа. Все больные перенесли инфаркт миокарда впервые.

Возраст больных варьировал в пределах от 36 до 75 лет и, в среднем, составил $58,13 \pm 5,38$ лет.

В исследование не включались больные при наличии: не-Q ИМ, признаков альвеолярного отека легких и кардиогенного шока; противопоказаний для проведения ТЛТ [10]; центрального венозного давления выше 180 мм водного столба; отказа от проведения процедур, предусмотренных протоколом; тяжелого сопутствующего заболевания, заметно влияющего на показатели гемодинамики и функциональное состояние основных систем организма.

Рандомизация в группы исследования проводилась случайной выборкой больных методом «закрытых конвертов».

Всем больным проводилась тромболитическая терапия препаратом стрептокиназа (АО «Белмедпрепараты», Белоруссия) внутривенно капельно, суммарно в дозе 1 500 000 МЕ (на 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида) дозатором в течение 60 минут. С целью снижения сенсibilизации к чужеродному белку вводили 60 мг преднизолона.

В зависимости от особенностей терапии больные ИМ были разделены на 2 группы: 1 группу – основную – составили 88 больных Q-инфарктом миокарда,

Таблица 1

Показатели внутрисердечной гемодинамики у больных ОИМ после введения стрептокиназы и перфторана

Показатели	День исследования	Основная группа (n=88)	Контрольная группа (n=78)
КДО, мл	1	137±7,9 **	158±9,8
	3	139±6,7 **	163±8,6
	21	143±7,1 *	168±9,2
КСО, мл	1	49,1±3,8 *	64,3±4,5
	3	47,3±2,5 *	65,1±3,2
	21	50,4±2,8 *	64,7±2,8
ФВ, %	1	53,0±2,3 **	45,7±0,4
	3	52,3±0,5 **	43,5±0,6
	21	54,2±1,3 **	44,9±0,3
VE/VA	1	1,1±0,04 *	0,89±0,04
	3	1,3±0,06 *	0,82±0,05
	21	1,2±0,06 *	0,85±0,04

Примечание: достоверность различий с контрольной группой * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

которым одновременно с началом тромболитической терапии начинали введение перфторана. Во 2-ю группу – группу контроля – вошли 78 больных Q-инфарктом миокарда, которым одновременно с тромболитическим перфтораном не вводился.

По составу обследованных групп, тяжести инфаркта миокарда, наличию осложнений, сопутствующей патологии, полу и возрасту группы были сопоставимы.

Внутривенное введение перфторана осуществлялось через отдельную систему для инфузий. Перед вливанием проводили биологическую пробу. При отсутствии реакции продолжали введение препарата. Следует отметить, что аллергических реакций на введение препарата перфторан ни у одного из включенных в исследование больных отмечено не было. После проведения биологической пробы проводилось внутривенное капельное введение 400 мл перфторана в течение 12 часов, с начальной скоростью 4-6 капель в минуту. Одновременно с введением перфторана и, как минимум, до конца 3-х суток после начала лечения больной дышал смесью, обогащенной кислородом.

Электрокардиография. Исследования ЭКГ по стандартной методике (12 отведений), в состоянии

покоя проводили при поступлении, по окончании тромболитической терапии, через 12 часов и затем ежедневно. Положительную динамику сегмента ST (снижение сегмента ST более чем в 2 раза от исходного) в течение 3 часов от начала тромболитической терапии расценивали как косвенный неинвазивный маркер восстановления коронарного кровотока – реперфузии.

Проба с дозированной физической нагрузкой проводилась на велоэргометре с записью ЭКГ на 21-22-е сутки от развития заболевания, с контролем динамики показателей на 60-е сутки. Пробу начинали с величины нагрузки 25 Вт. Проба проводилась непрерывно с возрастающей нагрузкой, длительность нагрузки на каждой ступени – 3 минуты. Критерии прекращения и оценки результатов пробы соответствовали общепринятым [8]. Результаты пробы считали положительными, если в любом отведении фиксировалось горизонтальное или косонисходящее снижение сегмента ST на 1 мм и/или приступ стенокардии. Оценивали следующие показатели: достигнутая пороговая мощность нагрузки (Вт), двойное произведение (ДП) в относительных единицах, объем выполненной работы, индекс экономичности (ИЭ) (%).

Таблица 2

Основные показатели велоэргометрической пробы у больных ОИМ в исследуемых группах

	Сроки наблюдения	Основная группа	Контрольная группа
Пороговая мощность (Вт)	21 сутки	67,4±3,5	48,2±5,7
	60 сутки	78,2±3,7 *	47,3±5,1
Двойное произведение (у.е.)	21 сутки	182,2±5,9 *	143,1±15,2
	60 сутки	209,3±6,1 *	150,3±6,8
Объем выполненной нагрузки (кГм)	21 сутки	2278,4±198,1	1498,8±257,3
	60 сутки	3102,1±201,3 **	1179,2±159,8
Индекс экономичности (%)	21 сутки	4,1±0,3	3,8±0,3
	60 сутки	3,7±0,4 *	6,1±0,4

Примечание: достоверность различий с контрольной группой * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,005$.

Для изучения внутрисердечной гемодинамики использовали доплерэхокардиографию (ДопЭхоКГ), с подсчетом показателей конечных систолического и диастолического объемов (КСО и КДО, соответственно), фракции выброса (ФВ), скоростей трансмитрального кровотока (V_e , V_a) и их отношения (V_e/V_a). Исследование проводили в течение первых суток от начала заболевания, на 3-й день и, затем на 21-е сутки инфаркта миокарда.

С целью изучения влияния комбинированной терапии с перфтораном на процессы реперфузии миокарда выполнялась перфузионная эмиссионная компьютерная томография миокарда в сочетании с компьютерной томографической вентрикулографией с использованием технетрила.

Результаты

1. Влияние комплексного лечения ИМ с использованием перфторана на параметры внутрисердечной гемодинамики.

У больных, которые получали внутривенные инфузии перфторана, уже к концу 1-х суток заболевания отмечалась динамика снижения КДО и КСО, то есть снижение объема, а, значит, и нагрузки на стенку миокарда. По сравнению с группой больных, получавших традиционную терапию, в группе, получавших терапию с применением перфторана, отмечалось улучшение диастолической функции сердца: $V_e/V_a - 1,1 \pm 0,04$ ($p < 0,05$), что является показателем ограничения зоны некроза.

Аналогичная динамика после перфторана отмечалась к концу 1 суток и в показателях систолической функции сердца: ФВ – $53,0 \pm 2,3$ ($p < 0,01$) (табл. 1).

Из табл. 1 видно, что тенденция, отмечавшаяся в течение 1 суток, сохраняется и в дальнейшем – у больных основной группы отмечена динамика снижения КДО и КСО, то есть снижение нагрузки на стенку миокарда. В течение 21 суток от начала заболевания продолжает сохраняться на практически нормальном уровне диастолическая функция сердца (V_e/V_a).

2. Влияние комплексного лечения ИМ с использованием перфторана на некоторые показатели велоэргометрической пробы у больных острым инфарктом миокарда.

С целью изучения влияния комплексного лечения ИМ с использованием перфторана на функциональное состояние больных инфарктом миокарда была проведена велоэргометрическая проба (ВЭП) у 60 больных: 34 (56,7%) больных основной группы, 26 (43,3%) – контрольной группы. ВЭП проводилась на 21–22 сутки от начала заболевания и повторно – на 60-е сутки от начала инфаркта.

Причины прекращения пробы с физической нагрузкой в обеих обследуемых группах были сопоставимы, однако работоспособность и толерантность к фи-

зической нагрузке у больных ИМ основной группы при выписке были значительно выше, чем в группе контроля (табл. 2). У больных основной группы отмечался статистически достоверный прирост основных показателей ВЭП при повторном ее проведении на 60-е сутки заболевания. Величина «двойного произведения» на 60-е сутки заболевания по сравнению с 21-ми сутками составила 114,8%, а объем выполненной работы – 136,2%, в то время как в контрольной группе «двойное произведение» выросло на 105,0%, а работоспособность составила 78,6% от исходного уровня.

3. Влияние комплексного лечения ИМ с использованием перфторана на процессы реперфузии миокарда

Перфузионная эмиссионная компьютерная томография миокарда в сочетании с компьютерной томографической вентрикулографией с использованием технетрила выполнялась в подостром периоде заболевания после 20-го дня – в основном, на 20–22 день заболевания, у 31 человека. Из них 17 человек (55%) – больные основной группы, 14 человек (45%) – контрольной.

При посегментном анализе процент снижения перфузии по регионам колебался от 78% до 11%.

При анализе сцинтиграфической картины в процессе лечения выявлено, что в группе больных, получавших комплексную терапию с перфтораном, процент реперфузии был достоверно выше: 30% – в контрольной и 66% – в основной группе.

Таким образом, в результате проведенного исследования получены новые данные о влиянии перфторана на течение острого инфаркта миокарда при проведении тромболитической терапии. Перфторан в сочетании с тромболитиком улучшает течение ИБС после выписки из стационара – снижается смертность в течение года, у больных реже наблюдается обострение ИБС в виде повторных инфарктов миокарда и нестабильной стенокардии. Изучение сравнительной эффективности традиционной терапии ОИМ и ее комбинации с перфтораном позволяет рекомендовать включение препарата в комплексную терапию больных ОИМ.

Выводы

1. Под влиянием комплексной терапии ОИМ в сочетании с перфтораном отмечаются положительные сдвиги показателей внутрисердечной гемодинамики. Так, отмечается достоверное увеличение фракции выброса уже к концу 1-х суток, по сравнению с контрольной группой, сохраняющееся до момента выписки. Кроме того, отмечается улучшение показателей диастолической функции левого желудочка.

2. У больных ОИМ, получавшим комплексное лечение с перфтораном, повышается толерантность к физической нагрузке и работоспособность при выполнении велоэргометрической пробы. В основной группе

величина достигнутой пороговой мощности на 60-е сутки, величина «двойного произведения» на 21-е и 60-е сутки, объем выполненной нагрузки на 60-е сутки были достоверно больше, чем в контрольной группе.

Литература

1. Воробьев С.И. Уменьшение деструктивного действия фосфолипазы А2 эмульсией перфторуглеродов на модели изолированного сердца. Перфторуглеродные активные среды для медицины и биологии. Пушино: ОНТИ РАН 1993: 186-189.
2. Максимов И.В. Диагностика, профилактика и лечение реперфузионного синдрома при остром инфаркте миокарда. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Томск. 2000.
3. Семиголовский Н.Ю., Оболенский С.В., Рыбкин М.П. и др. Сравнительная оценка эффективности 10 антигипоксических средств в остром периоде инфаркта миокарда// Международн. мед. обз. 1994; 5: 334-338.
4. Сыркин А.Л., Инфаркт миокарда. М.: «МИА», 1996.
5. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines on the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction)// J Am Coll Cardiol 2004; 44: 671-719.
6. Diaz R, Paolasso E, Piegas L et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction: the ECLA Glucose Insulin Potassium Pilot Trial// Circulation 1998; 98: 2227-2234.
7. Fath-Ordoubadi F, Beatt K. Glucose-Insulin-Potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo controlled trials// Circulation 1997; 96: 1152-1156.
8. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT. Et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). 2002. American College of Cardiology Web site. Available at: www.acc.org/clinical/guidelines/exercise/dirIndex.htm.
9. Premarate S., Harada R.N., Chun P. et al. Effects of perfluorocarbon exchange transfusion on reducing myocardial infarct size in a primate model of ischemia-reperfusion injury: a prospective, randomized study// Surgery 1995; 117(6): 670-676.
10. Teo K, Yusuf S, Furberg D et al. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction// JAMA 1993: 270: 1589-1595.
11. The EMIP-FR GROUP. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy// Eur. Heart. J. 2000; 21: 1537-1546.
12. Zehender M., Utzolino S., Furtwangler A. et al. Time course and interrelation of reperfusion-induced ST changes and ventricular arrhythmia's in acute myocardial infarction// Am. J. Cardiol. 1999; 68: 1138-1142.

Поступила

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

МЕТОДЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ МЕСТА ВНЕЗАПНОЙ КОРОНАРНОЙ СМЕРТИ СРЕДИ ПРОЧИХ ФОРМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Александров С.С., Аникин В.В., Мелессе С.К., Калинин М.Н., Александров С.А.

Тверская государственная медицинская академия. Городская больница № 4, Тверь

Резюме

Место внезапной коронарной смерти в структуре ишемической болезни сердца определено недостаточно. Применяя традиционные методы исследования, инфракрасную спектроскопию и новые математические методы стандартизации, можно установить близость патогенетических механизмов внезапной коронарной смерти и начального периода нестабильной стенокардии.

Ключевые слова: методы стандартизации, внезапная коронарная смерть, ишемическая болезнь сердца.

Определение ишемической болезни сердца (ИБС) как нарушения соответствия между потребностью в кровоснабжении сердца и его реальным обеспечением [5] оставляет для исследователей коронарного патологического процесса широкое поле деятельности в изучении гемодинамических, гемических, тканевых и метаболических аспектов, связанных с этим нарушением. Предполагая, что ишемия — это местный патофизиологический процесс, следует осознавать различия ее последствий, возникающих в случае вовлечения в зону тканевых ишемических изменений нервного аппарата сердца в случае изолированного мышечного повреждения, а также в случае суммарного повреждения всех тканевых образований сердца. Возникающий при атеросклеротическом поражении сердца фиброз и, в дальнейшем, кальциноз, локализующиеся в непосредственной близости с аортальными и митральными клапанами, заставляют задуматься и о возможности изменения кардиального клапанного аппарата при ИБС. Более того, в клинике ИБС присутствуют многочисленные общие нарушения кровоснабжения, кардиогенный шок, коллапс, синкопальные состояния, сердечная недостаточность, которые в значительной степени усложняют диагностику и затрудняют оценку тяжести коронарного процесса.

Поэтому определение ИБС как патологического процесса, основным клиническим проявлением которого является стенокардия, а морфологическим — появление и нарастание атеросклеротических изменений коронарных артерий, диффузных или солитарных микроскопических и макроскопических зон ишемического и метаболического повреждения и некроза сердечных тканей с последующим формированием кардиофиброза, кардиосклероза и снижения функциональной активности сердечных тканей и сократительной способности миокарда, приводящих

к уменьшению физиологических возможностей всего организма, больше отвечает потребностям практической кардиологии. Внезапная коронарная смерть (ВКС), которая объединена в десятой международной классификации болезней с внезапной сердечной смертью (шифр — I 46.1) и рассматривается вне рубрики ИБС, при значительной социальной значимости (по данным Фремингемского исследования [7] число случаев ВКС составляет до 15% всей заболеваемости ИБС) остается недостаточно изученной и поэтому фатальной и непредсказуемой.

Материалы и методы

С помощью компьютера проанализированы по материалам бюро судебно-медицинской экспертизы г. Твери 4880 случаев амбулаторной ВКС за 6 лет (с 1998 по 2003 год), истории болезни 265 больных острым инфарктом миокарда (ОИМ), 147 исследований variability сердечного ритма (ВСР) у пациентов с латентным течением ИБС, у которых в анамнезе имеются приступы (хотя бы один) типичных стенокардических болей, и эти приступы не повторяются, как минимум, последние 3 месяца, и ВСР у 216 лиц, у которых приступы стенокардических болей не фиксировались, а также показатели их клинических и биохимических анализов крови. Данные об уровне геомагнитной активности получены из лаборатории магнито-ионосферных связей Института земного магнетизма, ионосферы и распространения радиоволн РАН. За 6 лет выделены 391 магнитоактивный период и 344 периода без повышенной активности земного магнетизма (составившие 763 и 870 суток соответственно), из патологоанатомического материала определено количество случаев ВКС в сутки по каждому периоду. По стандартной методике [6] на аппаратно-программном комплексе «ИКАР» проводилось исследование инфракрасных спектров 94 проб сыво-

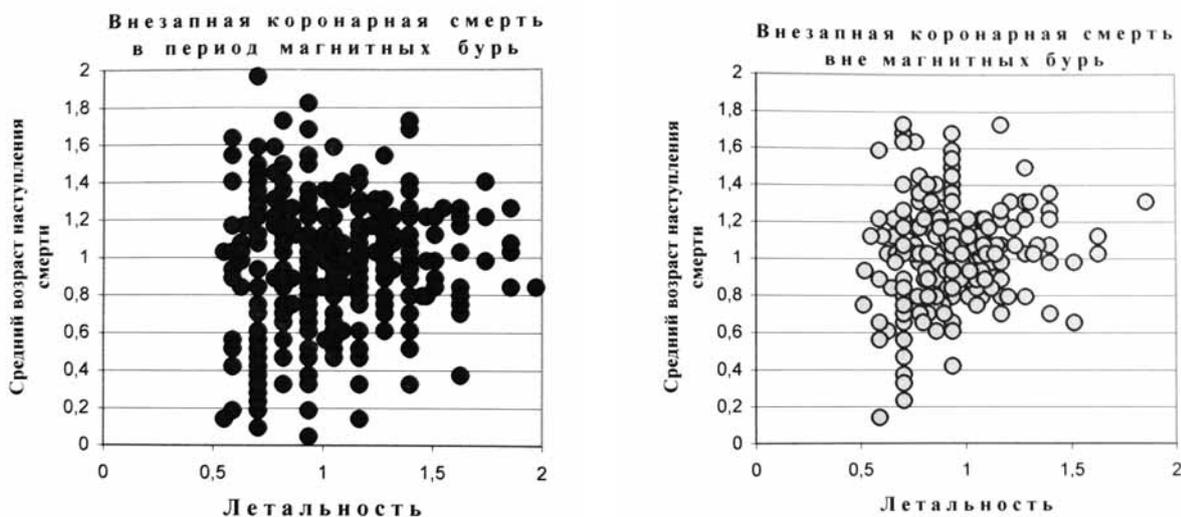


Рис. 1. Диаграммы сравнения суточного числа внезапных коронарных смертей и возраста их наступления во время магнитной бури и вне ее после идеальной стандартизации.

ротки крови умерших, у которых на вскрытии верифицировалась ВКС, 49 проб больных с трансмуральным инфарктом миокарда (Q-ОИМ) и 124 пробы пациентов с нестабильной стенокардией (НС). Для выявления закономерностей использованы методы стандартизации [1-4, 9], разработанные для ПЭВМ и предназначенные для предварительной обработки медико-биологической информации с целью придания ей большей наглядности при сохранении точности имеющихся измерений.

Результаты и обсуждение

В г. Твери амбулаторные случаи ВКС верифицируются единственным учреждением, что позволяет установить достаточно достоверный ее рост на 100 000 населения с 120,7 в 1998 году до 240,2 в 2003 году. Суммируя показатели за 6 лет, можно выяснить, что в магнитоактивные периоды число случаев ВКС составило 246,4 на 100 000 населения в год, а в неактивные периоды – 182,5, что подтверждает участие факторов солнечной активности и метеочувствительности, общей реакции организма, в патогенезе ВКС. Возраст наступления ВКС колебался от 20 до 89 лет у мужчин и от 29 до 97 лет у женщин. У мужчин смертность была в 2 раза выше, чем у женщин. В частности, при перерасчете на 100 000 населения в год у мужчин во время магнитных бурь (МБ) выявляется 103,1 случая ВКС, а у женщин – 58,4. Те же показатели вне МБ составляют величины 85,8 и 41,1 случая соответственно. Доля мужчин, умерших в возрасте 45 лет и моложе, в магнитоактивные периоды составила 18,2% и в неактивные – 17,2%, а женщин – 8,9% и 5,5% соответственно; доля умерших мужчин в возрасте 60 лет и старше соответственно составили 47,5% и 47,7%, а женщин – 73,2% и 78,7%. Средний возраст наступления ВКС для мужчин составляет 54, а для

женщин – 63 года, что соответствует средней продолжительности жизни в области. Колебания возраста наступления ВКС и числа случаев ВКС в сутки в г. Твери носят случайный характер, но в МБ разброс значений увеличивается (рис. 1), что подтверждает преобладание общих, контролируемых центральной нервной системой реакций, организма в патогенезе ВКС.

Анализ диаграмм показателей ВСП после идеальной стандартизации не позволяет выявить признаки линейной зависимости их от возраста и частоты сердечных сокращений пациентов и практически здоровых лиц. Не выявляются и половые различия. С помощью метода стандартизации биологических параметров удается установить статистически незначимое снижение среднеарифметической величины показателей SDNN – 4,9; RMSSD – 4,5; TF – 5,1; LF – 4,3; HF – 5,3 ст. ед. у больных ИБС при латентном течении последней, по сравнению со среднеарифметической величиной тех же показателей у практически здоровых лиц (5,1; 5,3; 4,9; 5,5; 4,8 ст. ед. соответственно). Эти же показатели, расположенные в том же порядке, у больных ИБС во время МБ составляют величины 5,7; 5,6; 5,2; 5,1; 6,3, а вне МБ приобретают значения – 4,7; 4,2; 5,1; 4,0; 4,9. У практически здоровых лиц названные числовые ряды представлены в виде: 5,2; 5,4; 5,0; 5,9; 4,6 и 5,1; 5,5; 4,9; 5,4; 5,0. Более показательными, подтверждающими участие вегетативной нервной системы в механизмах метеочувствительности являются изменения доли (в %) пациентов и практически здоровых лиц с высоким (≥ 8 ст. ед.) и низким (≤ 2 ст. ед.) значением параметров ВСП. В группе больных с латентным течением ИБС доля пациентов с увеличенным значением выбранных нами показателей ВСП, в принятой нами очередности, во время МБ составляет 21,2%; 23,1%; 9,6%; 13,5%; и

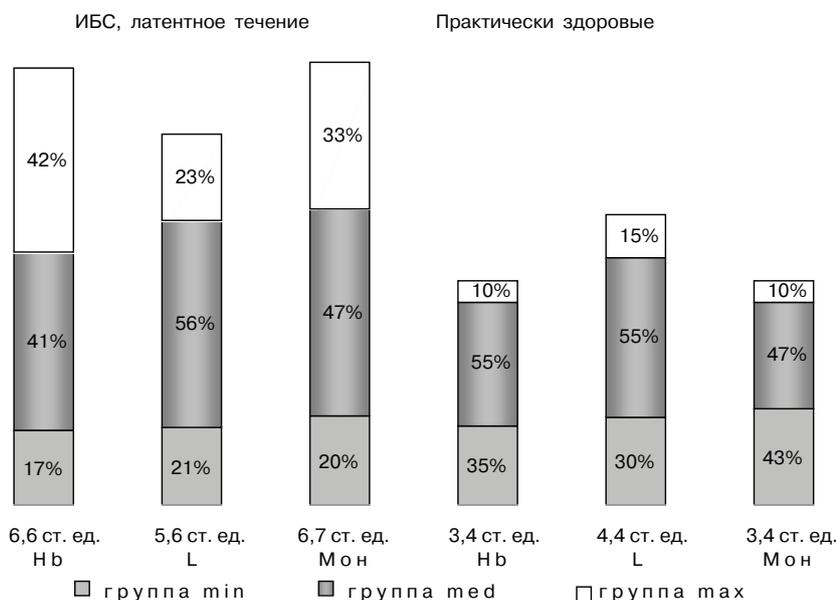


Рис. 2. Отличие среднеарифметической величины показателей уровня гемоглобина, содержания лейкоцитов и моноцитов в 1 мм³ и их внутренней структуры у больных латентной ИБС и у практически здоровых лиц после биологической стандартизации.

Примечание: Нб - гемоглобин, L - лейкоциты, Мон - моноциты, группа min - ≤ 2 ст. ед.; группа max - (2;8) ст. ед.; группа med - ≥ 8 ст. ед.; ст. ед. - стандартные единицы.

13,5% вне МБ 15,9%; 15,9%; 7,9%; 7,9% и 14,3% соответственно. Доли со снижением тех же показателей в той же очередности во время МБ составляли 25%; 44,2%; 0%; 21,2% и 0%; вне МБ – 34,9%; 49,2%; 0%; 33,3% и 0%. У практически здоровых лиц изменения тех же долей под влиянием МБ менее выражены (соответствующие числовые ряды представлены в виде:

в МБ – 18,6%; 20%; 8,6%; 21,4%; 8,6%; вне МБ – 13,5%; 18%; 8,3%; 15,8% и 11,3% для повышенных показателей. Для сниженных показателей изменения носят обратный ИБС характер – в МБ 18,6%; 22,9%; 0%; 8,6%; 0%; вне МБ – 12%; 15%; 0%; 3,8% и 0%).

Клиническими и биохимическими анализами крови подтверждаются и местные реакции – как вос-

Таблица 1
Среднеарифметические величины и дисперсия показателей крови больных различными формами ИБС после клиничко-лабораторной стандартизации

Показатели	Q-инфаркт (n ₁ =159)		не Q-инфаркт (n ₂ =106)		ИБС вне обострения (n ₃ =147)	
	M ₁ , ст. ед.	σ ₁ ²	M ₂ , ст. ед.	σ ₂ ²	M ₃ , ст. ед.	σ ₃ ²
Гемоглобин	5	12	4	14	5	8
Лейкоциты	9*	27	6	23	5	12
СОЭ	17*	224	15*	171	5	28
Базофилы	2	21	3	68	1	6
Эозинофилы	5	23	5	16	5	30
Палочкоядерные	15*	180	10*	76	4	21
Сегментоядерные	8*	35	6	21	5	9
Лимфоциты	6	26	5	19	5	22
Моноциты	9*	41	7**	30	5	21
АСТ	22*	257	13**	120	10	39
АЛТ	14*	125	9	37	8	65
Фибриноген	8	51	7	29	7	11
Креатинин	5	27	5	25	5	21
β-липопротеиды	18	118	20	237	18	44
Холестерин	10	113	10	126	8	7
Сахар	8	54	7	54	7	15

Примечание: статистическая значимость изменений по критерию Стьюдента, по сравнению с группой ИБС вне обострения, обозначена * – p < 0, 001; ** – p < 0, 01.

Таблица 2

Среднеарифметические величины коэффициентов пропуска после биологической стандартизации

Наименование патологии	Номера каналов								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m
ВКС (n = 94)	1,2 ± 0,56	6,0 ± 0,79	6,4 ± 0,78	6,6 ± 0,78	5,9 ± 0,79	6,3 ± 0,79	6,3 ± 0,79	4,9 ± 0,79	5,5 ± 0,80
ОИМ (n = 49)	6,5 ± 0,39*	3,8 ± 0,37**	3,5 ± 0,38**	3,4 ± 0,40**	4,0 ± 0,40***	3,9 ± 0,39**	3,9 ± 0,39**	4,5 ± 0,41	4,3 ± 0,40
НС (n=124)	7,3 ± 0,30*	4,7 ± 0,20	4,5 ± 0,22***	4,4 ± 0,19**	4,7 ± 0,21	4,5 ± 0,20***	4,4 ± 0,19***	5,3 ± 0,22	4,9 ± 0,20

Примечание: статистическая значимость изменений по критерию Стьюдента, по сравнению с группой ВКС, обозначена * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,05$.

палительные изменения, так и изменения, свидетельствующие о повышении вязкости крови и нарастании факторов свертывания, особенно выраженные у пациентов с Q-ОИМ. Местные реакции выявляются и при латентном течении ИБС. В табл. 1 представлены показатели крови пациентов, страдающих различными формами ИБС.

Среднеарифметические величины недостоверно демонстрируют отличия числовых рядов. Кроме усреднения показателей в оценке состояния организма важна и внутренняя структура (ВС) всей совокупности показателей. Методы стандартизации, позволяющие унифицировать результаты исследования, дают возможность оценивать ВС, что широко использовалось в наших исследованиях. Мы выделяли группы: $\min \leq 2$; $2 < \text{med} < 8$; $\max \geq 8$ ст. ед. При нормальном распределении, т.е. внутренней однородности исследуемого контингента, группы \min и \max составляют 21-23%, а med – 54-58% всей числовой выборки. Несоответствие ВС нормальному распределению свидетельствует и об отсутствии однородности, и о недостаточной случайности выборки исследуемого материала, и о недостаточной точности применяемой методики. Различия гемических, подтверждающих местные воспалительные и гиперкоагуляционные реакции показателей у пациентов с латентным течением ИБС и у пациентов, у которых приступы стенокардии в анамнезе не установлены, представлены на рис.2.

Выявляющиеся различия в инфракрасных спектрах у больных Q-ОИМ, НС и у умерших от ВКС представлены в табл. 2.

Снижение коэффициентов пропуска сыворотки крови и их дисперсности при ИБС по сравнению с таковыми же у практически здоровых лиц уже было отмечено [8]. Основываясь на полученных нами результатах инфракрасной (ИК) спектроскопии, следует добавить, что это снижение тем сильнее, чем большей выраженности достигает резорбционно-некротическая реакция в миокарде. У умерших от ВКС отмечается не только относительное к группе больных ИБС повышение пропускной способности для ИК-излучения, но и повышение реакции сыворотки крови на воздействие ИК-излучения в средней области спектра. Более того, различия, дисперсность среди полученных в исследовани-

ях показателей коэффициентов пропуска и реакции на ИК-воздействие, в группе умерших от ВКС на порядок выше, чем в группах больных ОИМ и НС.

Нами проводились и парные исследования ИК-спектра в начале стационарного лечения, т.е. в момент острых проявлений заболевания, и в конце нахождения в отделении, т.е. в момент морбидного затухания. Полученные данные позволяют с определенной долей уверенности отметить сходство показателей ИК-спектроскопии у умерших от ВКС и у пациентов, у которых констатируется острый период НС, когда лечение еще не начато. Причем, в процессе лечения у больных НС коэффициенты пропуска несколько снижаются, тогда как у больных ОИМ имеется тенденция к их повышению. Группа НС по числу пациентов достаточна для того, чтобы выявить изменения показателей крови, соответствующие как снижению коэффициентов пропуска до 4 ст. ед., что характерно для ОИМ, так и повышению до 6 ст. ед., что характерно для ВКС, по 3 и 5 каналам. Выясняется, что повышению коэффициентов пропуска соответствуют клинические и биохимические показатели крови со средними значениями, не выдающимися признаков ни воспалительной, ни гиперкоагуляционной реакции.

Выводы

Основываясь на полученных результатах, с определенной уверенностью можно предположить, что из-за пестроты этиопатогенетических механизмов клиническая картина, предшествующая внезапной коронарной смерти, гораздо более неоднородны, чем клиническая картина других острых форм ИБС. По показателям ИК спектроскопии из всех острых форм ИБС ближе всего к внезапной коронарной смерти нестабильная стенокардия, особенно ее начальный период, а не инфаркт миокарда, как это можно было бы предположить, основываясь на традиционных представлениях о тяжести протекания ИБС. Наконец, близость показателей ИК-спектров внезапно умерших и больных ИБС выявляется, в первую очередь, в случае средних, ничем не выделяющихся параметров липидного обмена, ферментативной активности, уровня лейкоцитов и содержания гемоглобина в периферической

крови у последних. Можно предположить, что при ИБС нарушение кровоснабжения может иметь общий и местный характер распространения, а также различную степень выраженности. Поэтому при выраженном ухудшении кровоснабжения сердца развивается

инфаркт миокарда, при выраженном нарушении кровоснабжения всего организма – внезапная коронарная смерть, при комбинированных и невыраженных нарушениях – многочисленные промежуточные и сглаженные в своих проявлениях формы ИБС.

Литература

1. Александров С.С., Александров С.А. Изменения стандартизованных показателей вариабельности сердечного ритма в условиях различной геомагнитной активности. Актуальные вопросы кардиологии / Тезисы докладов VII международного конгресса молодых ученых «Науки о человеке». Томск, 2006. – С. 26-27.
2. Александров С.С., Александров С.А., Мелессе С.К. Клинико-этиологические формы острого инфаркта миокарда и их связь с активностью земного магнетизма. //Верхневолжский медицинский журнал. – 2005. – Т. 4. – № 5-6. – С. 7-10.
3. Аникин В.В., Александров С.С., Александров С.А. Ассоциативные аспекты внезапной коронарной смерти и солнечной активности //Вестник аритмологии. – 2006, приложение Б. – С. 4-5.
4. Аникин В.В., Александров С.С., Александров С.А. Метод стандартизации в установлении ассоциативной связи острого инфаркта миокарда и геомагнитной активности. Перспективы российской кардиологии / Материалы Российского национального конгресса кардиологов. Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», 2005, Т.4, № 4. – С. 11-12.
5. Денисов И.Н., Мовшович Б.Л. Общая врачебная практика: внутренние болезни – интернология. Практическое руководство. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. – 496 с.
6. Использование ИК-спектроскопии в медицине, экологии и фармации /Под ред. проф. А.В. Каргаполова. – Тверь: «Трида», 2003. – 216 с.
7. Лазебник Л.Б., Кузнецов О.О., Конев Ю.В. Ишемическая болезнь сердца у пожилых. – М., 2003. – 285 с.
8. Микин В.М., Малых О.А., Лопина Н.П. и др. Диагностика ишемической болезни сердца с использованием метода широкополосной ИК-спектроскопии. Совершенствование структуры и содержания научной и практической медицины. Ежегодный сборник научно-практических работ. – Тверь, «Фактор» - 2005. - С.68-70.
9. Свидетельство РФ об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2005611439 от 15 июня 2005 г.

Поступила

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИНФОРМАТИВНОСТИ КРИТЕРИЕВ ВЫЯВЛЕНИЯ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА МЕТОДОМ КЛАССИЧЕСКОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Комарова О.А *, Атауллаханова Д.М*, Клименко В.С. **, Черепенина Н.Л.**

Институт клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова* – Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава; Российский научный центр хирургии РАМН**, Москва

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертонией. У больных с ГЛЖ риск сердечно-сосудистых осложнений, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и общая смертность в 2-4 раза выше, чем у больных, имеющих нормальную массу левого желудочка [1].

В настоящее время существует целый ряд инструментальных методов исследования, позволяющих диагностировать ГЛЖ: электрокардиография, рентгенография грудной клетки, эхокардиография (М–режим, двумерная или трехмерная ЭхоКГ), сцинтиграфия миокарда, радиоизотопная вентрикулография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография.

Электрокардиография – наиболее распространенный и недорогой метод диагностики. Первые электрокардиографические критерии ГЛЖ были предложены Соколовым и Лайоном (амплитуда зубца SV1 + амплитуда зубца RV5 \geq 35 мм). Впоследствии Корнел, Ромхильт, а также Эстес описали и другие ЭКГ–признаки гипертрофии левого желудочка. По данным отечественной и зарубежной литературы все эти признаки обладают высокой специфичностью – более 90%, но небольшой чувствительностью – максимум до 50% [1].

За рубежом, кроме указанных, широко известны и используются другие электрокардиографические показатели: Cornell product (Корнельский амплитудно–временной показатель или Корнельское произведение) – произведение Корнельского показателя [RAVL+SV3] на продолжительность QRS– комплекса [2] – пограничное значение=244mikroV•sec [3]); sum of 12-lead voltage (амплитудная сумма QRS-комплексов 12 отведений) – сумма абсолютных амплитудных величин QRS– комплексов каждого из 12-ти отведений [4] – пограничное значение по данным литературы= 175мм [5]; 12-lead voltage product (амплитудно–временной показатель суммы QRS– комплексов)– произведение амплитудной суммы QRS-комплексов 12 отведений на продолжительность QRS– комплекса [6]. В нашей стране эти показатели изучены недостаточно. В зарубежной литературе за период 1982-2003 годы имеются сообщения о чувствительности их до 68-75% [7,8].

Материал и методы

В отделе новых методов диагностики и исследований ИКК им. А.Л. Мясникова в период 2003– 2005 г.г. проводился сравнительный анализ этих показателей у 2 групп пациентов: 1 группа – пациенты с мягкой и умеренной артериальной гипертонией (АГ) при значениях АД в пределах 140/90-179/109 мм рт.ст., как имеющие признаки умеренной ГЛЖ по данным эхокардиографии, так и без нее (117 обследованных); 2 группа – пациенты, имеющие длительный анамнез заболевания и, по данным эхокардиографии, признаки гипертонического сердца – обследовано всего 23 больных.

В исследование включены лица обоего пола (1 группа: 50 мужчин и 67 женщин; 2 группа: 11 женщина и 12 мужчин) в возрасте 25-75 лет. Средний возраст по группам составил соответственно $52,46 \pm 12,07$ и $58,66 \pm 19,35$. Причем, лица до 40 лет, не имеющие ГЛЖ по данным Эхо-КГ, исключались из анализа, так как предельные значения нормы вольтажных показателей Соколова-Лайона имеют возрастные различия из-за влияния на них позиционно – конституциональных особенностей [9]. Также не включались в исследование пациенты с постинфарктным кардиосклерозом, блокадой ножек пучка Гиса, синдромом WPW, мерцательной аритмией.

Пол учитывался при определении значения нижней границы нормы ИММЛЖ

(≥ 110 г/м² – у женщин, ≥ 125 г/м² – у мужчин) и в Корнельском критерии ЭКГ 12 отведений (пограничное значение показателя у женщин ≥ 20 мм, у мужчин ≥ 28 мм) [10].

Эхокардиографический показатель ИММЛЖ использовался как верифицирующий стандарт в определении ГЛЖ. Средние значения ИММЛЖ при ГЛЖ составляли в 1 и 2 группах соответственно $155,49 \pm 38,08$ г/м² и $171,62 \pm 32,69$ г/м².

Индексирование массы миокарда левого желудочка проводилось 3 способами на основе результатов исследований в одномерном и двумерном режимах эхокардиографии по определенным формулам: путем деления ММЛЖ на площадь поверхности тела; рост, возведенный в степень 2.7 или на площадь идеальной фигуры [9,10]. Наиболее информативным оказалось определение ИММЛЖ при пересчете ММЛЖ на площадь идеальной фигуры. В представляемом материа-

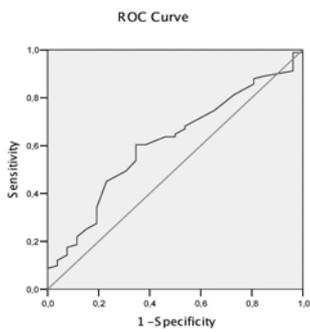


Рис. 1. Мягкая и умеренная АГ

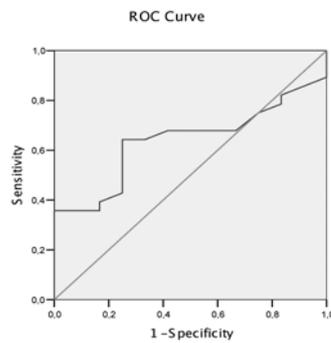


Рис. 2. гипертоническое сердце

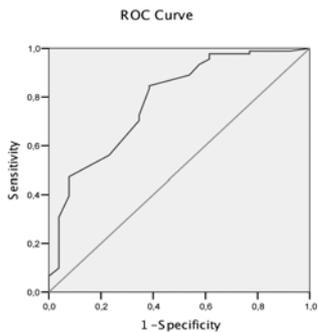


Рис. 3. Мягкая и умеренная АГ

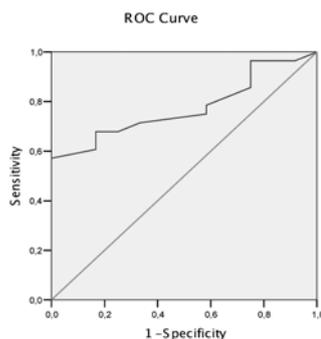


Рис. 4. гипертоническое сердце

ле оценка изучаемых критериев ЭКГ проводилась именно по сопоставлению с ИММЛЖ определяемым последним способом.

В 1 группе – число случаев норма/ ГЛЖ составили 26/91 обследованных, во 2 группе – 14/23 (для правильного подсчета специфичности во 2 группу с признаками гипертонического сердца были внесены 14 пациентов, не имеющих ГЛЖ по данным Эхо-КГ). Электрокардиографические измерения проводились по наиболее представительному кардиокомплексу ЭКГ 12 отведений, который отражает форму всех типичных для зарегистрированного фрагмента комплексов P-QRS-T и выделяется на восьмисекундной записи ЭКГ.

Эффективность диагностики ГЛЖ методом ЭКГ 12 отведений по анализу чувствительности и специфичности оценивалась с помощью построения характеристической кривой (ROC-анализ) при разных точках разделения значений показателей ГЛЖ [11]. ROC-кривые – кривые зависимости чувствительности

ти от вероятности ложно-положительных результатов – в качестве примера приведены на рис. 1, 2, 3, 4.

Информативность критерия оценивалась по величине площади под кривой. Чем ближе кривая к диагонали, тем ниже диагностическая ценность критерия, чем ближе площадь под кривой к 1, тем эффективнее диагностический тест. За нулевую гипотезу принимается гипотеза равенства площади под ROC-кривой величине 0,5. Если эта площадь (S) статистически не отличается от 0,5 ($p > 0.05$), то изучаемый показатель не может быть использован для выявления ГЛЖ. Другими словами, диагональ (50% площади квадрата) свидетельствует об отсутствии различий между здоровыми лицами и больными при использовании изучаемого показателя. На характеристической кривой можно определить точку разделения (диагностический порог), соответствующую максимально возможным чувствительности и специфичности для исследуемого показателя, выявляющего ГЛЖ.

На рисунках применение метода ROC-анализа представлено для показателя RAVL и индекса Соколова –Лайона. Ось Y отражает чувствительность показателя, ось X – (1-специфичность). Критерий рассматривается как эффективный при нижней границе доверительного интервала площади $> 0,5$, значения достоверности – $p < 0,05$. В таблицах 1 и 2 представлены результаты ROC-анализа у пациентов обеих групп с указанием значения площади под кривой, достоверности ($p < 0,05$), 95 % доверительного интервала, значений чувствительности, специфичности, точки разделения. Статистический анализ проводился с использованием пакета программ SPSS – версия 10.

Результаты

Полученные результаты не в полной мере согласуются с данными международных исследований. В табл. 3 представлены данные результатов ROC-анализа изучаемых показателей, в табл. 4 – сравнительный анализ чувствительности и специфичности этих показателей.

Наиболее информативным оказался критерий

Таблица 1

Показатель RAVL

S	Std. Error	p	95% ДИ	S	Std. Error	p	95% ДИ
0,783	0,053	0,0001	0,680-0,886	0,775	0,072	0,006	0,634-0,917

Показатель может быть использован в диагностике ГЛЖ ($p < 0,05$).

чувствительность достигает 47%,
специфичности-93%,
точка разделения 7,5 мм

чувствительность-68%,
специфичность-83%,
точка разделения 6,1 мм

Таблица 2

Индекс Соколова-Лайона

S	Std. Error	p	95% ДИ	S	Std. Error	p	95% ДИ
0,610	0,060	0,088	0,493-0,727	0,638	0,087	0,170	0,468 -0,809

Критерий не может быть использован для диагностики ГЛЖ ($p > 0,05$), несмотря на то, что площадь под кривой $> 0,5$.

Таблица 3

Данные ROC-анализа по информативности критериев ГЛЖ ЭКГ12 отведений

Критерии ГЛЖ ЭКГ 12 отведений	I группа Мягкая и умеренная АГ			II группа Гипертоническое сердце		
	Площадь	Std	ДИ	Площадь	Std	ДИ
Соколова-Лайона (стандартное значение 35мм), $p > 0,05$	0,610±0,06	0,088	0,493-0,727	0,638±0,08	0,170	0,468-0,809
RaV1 (стандартное значение ≥ 11 мм)	0,783±0,05	0,000	0,680-0,886	0,775±0,07	0,006	0,634-0,917
Корнельский показатель женщины ст. значение ≥ 20 мм	0,765±0,05	0,002	0,653-0,877	0,776±0,107	0,059	0,565-0,986
мужчины ст. значение ≥ 28 мм	0,744±0,07	0,012	0,591-0,898	0,844±0,10	0,066	0,839-1,050
Корнельское произведение женщины ст. значение ≥ 244 mkv*sec	0,765±0,05	0,002	0,653-0,877	0,776±0,10	0,059	0,565-0,986
мужчины ст. значение ≥ 244 mkv*sec	0,794±0,06	0,001	0,665-0,923	0,867±0,09	0,051	0,686-1,047
R I+S III ст. значение ≥ 25 мм	0,768±0,05	0,000	0,657-0,879	0,725±0,08	0,026	0,567-0,882
Romhilt-Estes ст. значение ≥ 4 балла	0,670±0,05	0,008	0,562-0,778	0,750±0,07	0,013	0,601-0,899
Амплитудная сумма QRS-комплексов 12 отведений ст. значение ≥ 175 мм	0,661±0,05	0,013	0,551-0,771	0,758±0,08	0,016	0,591-0,925
Произведение амплитудной суммы QRS-комплексов 12 отв.	0,688±0,05	0,004	0,584-0,792	0,741±0,07	0,017	0,589-0,894

Таблица 4

Сравнительные данные информативности критериев ГЛЖ ЭКГ 12 отведений

Критерии ГЛЖ ЭКГ 12 отведений	I группа Мягкая и умеренная АГ			II группа Гипертоническое сердце			Данные литературы (международные исследования)	
	Чувствительность, %	Специфичность, %	Оптимальное значение, мм	Чувствительность, %	Специфичность, %	Оптимальное значение мм	Чувствительность, %	Специфичность, %
Соколова-Лайона (стандартное значение ≥ 35 мм), $p > 0,05$	45	57	25,5мм	64	78	24	22-73	91-100
RaV1 (стандартное значение ≥ 11 мм)	47	93	7,5мм	68	83	6.1	18	92-97
Корнельский показатель женщины ст. значение ≥ 20 мм	59	93	15,5мм	70 $p > 0,05$	100		15-55	91-96
мужчины ст. значение ≥ 28 мм	38	92	19,5 мм	67 $p > 0,05$	100			
Женщины Корнельское произведение ст. значение ≥ 244 mkv*sec	63	93	127 mkv*sec	77	100	123	15-55	91-96
мужчины ст. значение ≥ 244 mkv*sec	53	93	166 mkv*sec	73	100	142		
R I+S III ст. значение ≥ 25 мм	41	89	17,5мм	53	83	13,4		
Romhilt-Estes ст. значение ≥ 4 балла	26	97	2 балла	43	100	2	6-64	84-96
Амплитудная сумма QRS-комплексов 12 отведений ст. значение ≥ 175 мм	42	85	165мм	65	92	170	4-74	27-42
Произведение амплитудной суммы QRS-комплексов 12 отв.	47	83	136 mkv*sec	63	93	149	45-76	95

Корнельского произведения у мужчин (при мягкой и умеренной АГ площадь под ROC-кривой равна 0,794, при гипертоническом сердце – 0,867). Затем, в порядке убывания по сравнению с ним, следуют показатель RAVL (при мягкой и умеренной АГ – S= 0,783, при гипертоническом сердце – 0,775); показатель R1+S3 (при мягкой и умеренной АГ – 0,768, при гипертоническом сердце – 0,725); Корнельский показатель и Корнельское произведение у женщин 1 группы (соответственно – 0,765; 0,746).

При гипертоническом сердце значения результатов последних показателей недостаточно достоверны, по-видимому, из-за небольшого числа исследований.

Показатель амплитудной суммы QRS – комплексов 12 отведений (SA) и его произведение (ПА) также представляет определенный интерес, но уступает по степени информативности предыдущим (SA= 0,661 при мягкой и умеренной АГ и 0,758 при гипертоническом сердце; ПА = 0,688 при мягкой и умеренной АГ и 0,741 при гипертоническом сердце). Критерии Ромхилт-Эстеса достаточно информативны при гипертоническом сердце (S= 0,750), но малоценны при мягкой и умеренной АГ – 0,670), по-видимому из-за невысокой чувствительности – 26%.

Определить диагностическую ценность индекса Соколова-Лайона в исследуемой выборке не представляется возможным, так как в обеих группах полученные результаты недостоверны.

Разница в величинах средних значений ИММЛЖ между исследуемыми группами недостоверна, одна-

ко во 2 группе этот показатель оказался несколько большим ($\mu \pm \sigma = 171,62 \pm 32,69 \text{ г/м}^2$ по сравнению с $155,49 \pm 38,08 \text{ г/м}^2$). Диагностическая эффективность большинства изучаемых критериев по оценке площади тоже оказалась недостоверно выше при гипертоническом сердце, чем при мягкой и умеренной гипертонии.

Следует отметить, что произведение Корнельского вольтажного показателя (SK) на продолжительность QRS-комплекса – Корнельское произведение (ПК) улучшает выявляемость ГЛЖ у мужчин (SK=0,744, ПК=0,794), но у женщин прослеживается противоположная тенденция.

В группе с гипертоническим сердцем достаточно информативным оказался показатель амплитудной суммы QRS – комплексов 12 отведений, но его произведение не повышает диагностической эффективности (SA=0,758, ПА=0,741).

Выводы

1. Критерии Корнельского университета, а также отдельные показатели критериев Соколова-Лайона (RAVL и R1+S3), являются диагностически эффективными.

2. Данные критерии могут быть рекомендованы для использования в практической работе врача при диспансеризации населения.

3. Для повышения достоверности результатов и уточнения их значения в клинической практике необходима большая репрезентативность исследования.

Литература

- Esper R.J. Необходимы ли регулярные обследования больных для выявления гипертрофии левого желудочка? // Медикография 2000; №4, т-22; 50-52.
- Okin P.M., Roman M.J., Devereux R.B. et al. Electrocardiographic identification of increased left ventricular mass by simple voltage-duration products // J. Am. Coll. Cardiol. 1995, Feb; 25(2):417-23.
- Sundstrom J., Lind L., Arnlov J. et al. Echocardiographic and electrocardiographic diagnoses of left ventricular hypertrophy predict mortality independently of each other in a population of elderly men // Circulation. 2001 May 15; 103(19):2346-51.
- Robert J., Siegel M.D., and William C. Roberts et al. Electrocardiographic observation in severe aortic valve stenosis: Correlative necropsy study to clinical, hemodynamic, and ECG variables demonstrating relation of 12-lead QRS amplitude to peak systolic transaortic pressure gradient // Am. Heart. J. 1982, 2, 210-221.
- Fragola P.V., De Nardo D., Calo L. et al. Use of the signal-averaged QRS duration for diagnosing left ventricular hypertrophy in hypertensive patients // Int. J. Cardiol. 1994 May; 44(3):261-70.
- Okin P.M., Roman M.J., Devereux R.B. et al. Time-voltage QRS area of the 12-lead electrocardiogram: detection of left ventricular hypertrophy // Hypertension. 1998 Apr; 31(4):937-42.
- Koehler N.R., Velho F.J., Bodanese L.C. et al. Evaluation of QRS voltage in 12 derivations and Cornell criteria in the diagnosis of left ventricular hypertrophy // Arq. Bras. Cardiol. 1994 Sep; 63(3):197-201.
- Okin P.M., Devereux R.B., Jern S. et al. Baseline characteristics in relation to electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: the Losartan intervention for endpoint reduction (LIFE) in hypertension study. The Life Study Investigators // Hypertension. 2000 Nov; 36(5):766-73.
- Дорофеева З.З. Регистрация и оценка электрических свойств сердца. Руководство по кардиологии / Под ред. Е.И. Чазова. 1982, том 2, стр 250.
- Giovanni de Simone et al. Left Ventricular Mass and Body Size in Normotensive Children and Adults: Assessment of Allometric Relations and Impact of Overweight // Am. J. Cardiol. 1992, Number 5 November 1, (1251- 1259).
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных // Москва, Медиа Сфера 2002 г.



ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА В ВОЗНИКНОВЕНИИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПО ДАННЫМ ПЯТИЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Афанасьева Н.Л., Мордовин В.Ф., Семке Г.В., Пекарский С.Е,
НИИ кардиологии Томского научного центра сибирского отделения РАМН

Резюме

Целью исследования было изучение предсказательной ценности факторов риска в отношении развития цереброваскулярных осложнений у больных артериальной гипертонией по данным пятилетнего наблюдения. Исследование включало 80 пациентов в возрасте от 25 до 60 лет, страдающих эссенциальной гипертонией. Всем больным исходно и повторно через 5 лет наблюдения были проведены клиничко-лабораторное обследование, ЭхоКГ, УЗИ сонных артерий, суточное мониторирование АД. После 5-летнего периода наблюдения у 11 (13,7%) пациентов течение артериальной гипертонии осложнилось развитием мозгового инсульта. Большинство этих пациентов являлись курящими, у них отмечался повышенный уровень холестерина и высокая степень АГ. Выявлено, что повышение систолического АД явилось предиктором развития инсультов. Кроме того, у пациентов с осложнениями наблюдалось повышение вариабельности АД, недостаточное ночное снижение АД или его ночное повышение. Осложнения ГБ чаще наблюдались у пациентов, которые не принимали гипотензивные препараты. Полученные данные свидетельствуют, что огромное значение в развитии цереброваскулярных осложнений придается курению, гиперхолестеринемии, степени повышения систолического АД и нарушению суточного профиля АД.

Ключевые слова: артериальная гипертония, цереброваскулярные осложнения, факторы риска, систолическое АД.

Сердечно-сосудистые заболевания справедливо называют эпидемией XX века. В течение многих лет они являются ведущей причиной смертности населения во многих экономически развитых странах, в том числе и в России, составляя 55-56% от общей смертности [1, 2]. Согласно статистике последних лет, в структуре смертности от ССЗ 85,5% приходится на долю ишемической болезни сердца (46,8%) и мозгового инсульта (38,7%).

Из всех факторов индивидуального риска сердечно-сосудистых осложнений наиболее мощное влияние на длительность жизни оказывает артериальная гипертония. Различные типы инсультов мозга (геморрагический, ишемический) тесно связаны с артериальной гипертонией. Объединённые данные девяти проспективных исследований свидетельствуют о том, что у лиц с диастолическим давлением 105 мм рт.ст. риск развития инсультов мозга в 10 раз выше, чем у лиц с диастолическим давлением 76 мм рт.ст. [3, 12]. Гипотензивная терапия приводит, по данным разных авторов, к существенному снижению частоты инсульта [8, 11], снижение диастолического давления на 5-10 мм рт.ст. приводит к уменьшению частоты инсультов мозга на 34-56% [3, 6].

В настоящее время активно изучается предсказательная ценность показателей суточного мониторирования АД в возникновении мозговых осложне-

ний у пациентов с АГ [10]. Продемонстрировано существенное увеличение числа цереброваскулярных осложнений у больных АГ с ночным снижением АД менее 10% [13]. Многими исследователями степень ночного снижения АД предложена как потенциальный предсказатель цереброваскулярной заболеваемости и смертности при гипертонической болезни. Но имеются противоречивые данные, что недостаточная степень ночного снижения АД не является независимым маркером риска для сосудистых событий.

При определении степени риска развития осложнений помимо артериальной гипертонии учитываются факторы индивидуального риска, которые при одновременном действии усиливают влияние друг друга, тем самым резко повышая риск цереброваскулярных осложнений. Поэтому научной концепцией предупреждения осложнений стала концепция факторов риска [14]. В практической деятельности часто приходится иметь дело с пациентами, у которых одновременно имеется 2-3 и более факторов риска. Поэтому, оценивая риск развития осложнений, следует учитывать все имеющиеся у пациента факторы риска, то есть определять суммарный риск. Таким образом, решающее значение в снижении смертности и инвалидизации вследствие инсульта принадлежит первичной профилактике, заключающейся в максимально

возможном предотвращении влияния факторов риска сердечно-сосудистых осложнений.

Как известно, основными индивидуальными факторами риска являются возраст, курение, гиперхолестеринемия, сахарный диабет отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям.

Частота курения в России является одной из самых высоких среди индустриально развитых стран. Так, 63% мужчин и 10% женщин являются регулярными курильщиками. Действие никотина увеличивает АД и ЧСС, вызывает спазм периферических сосудов, никотин оказывает неблагоприятное влияние на липидный обмен. Под влиянием никотина нарушается функция эндотелия, нарастает агрегация тромбоцитов. Курение является независимым фактором риска внезапной смерти, а также церебральных изменений [14].

Влияние метаболических показателей на частоту цереброваскулярных осложнений остается неизученным. Несмотря на то, что в 45 популяционных исследованиях по материалам наблюдения в течение 5-30 лет за 450 тыс. человек связь между уровнем холестерина крови и риском смертельного инсульта не прослеживается, в последнее время большое значение придается нарушениям обмена веществ (дислипидемия, ожирение, сахарный диабет), которые приводят к атерогенным изменениям стенки сосудов, что, в свою очередь, способствует развитию цереброваскулярных осложнений [5,7]. Изучается эффективность статинов в отношении предупреждения мозговых осложнений у пациентов с дислипидемиями.

Целью исследования было изучение предсказательной ценности факторов риска в отношении развития цереброваскулярных осложнений у больных артериальной гипертензией по данным пятилетнего наблюдения.

Материал и методы

Исследование включало 80 пациентов (35 женщин и 45 мужчин) в возрасте от 25 до 60 лет (средний возраст — 48 ± 8 лет), страдающих эссенциальной гипертензией 1-3 степени тяжести (1 степень тяжести — у 14 (17,7%) человек, 2 степень — у 35 (43,6%) человек, 3 степень — у 31 (38,7%) пациентов). Основными критериями включения пациентов в исследование являлись:

- наличие в качестве основного заболевания эссенциальной артериальной гипертензии с исключением симптоматической, что соответствует гипертонической болезни I-II стадии;
- согласие пациентов на участие в проводимом исследовании;
- возраст до 60 лет;
- отсутствие явных клинических проявлений органических поражений органов-мишеней (инфаркт

миокарда, инсульт, стенозирующий атеросклероз коронарных и сонных артерий и т.д.);

- отсутствие тяжёлых сопутствующих заболеваний, которые могли бы повлиять на течение основного заболевания;

Спустя пятилетний период проводилось повторное обследование пациентов. Всем больным как исходно, так и повторно, было проведено клинико-лабораторное обследование, ЭхоКГ, УЗИ сонных артерий, суточное мониторирование АД (СМАД).

Инструментальные методы исследования

Суточное мониторирование АД

Суточное мониторирование АД проводили с помощью аппаратов АВРМ-02 (Meditech, Hungary). Мониторы были запрограммированы на выполнение измерений осциллометрическим методом через 15 минут как днем, так и ночью, в течение 24 часов. Анализировали средние показатели суточного, дневного и ночного систолического и диастолического давления, степень ночного снижения давления (СИ), время длительности гипертензии (ИВ) и показатели variability давления.

Эхокардиография

Измерение параметров левого желудочка проводилось в М-режиме в соответствии с соглашением Penn (Penn convention), масса миокарда левого желудочка рассчитывалась по формуле Devereux, получившей подтверждение по данным аутопсии [9]. Для оценки ГЛЖ также использовался индекс массы миокарда левого желудочка к росту больного по D.Levy. Гипертрофия ЛЖ при этом оценивалась как ММЛЖ > 218 г для мужчин и > 142 для женщин, ИММЛЖ по D.Levy > 134 г/м для мужчин и > 111 г/м для женщин [4].

Допплерография сонных артерий

Скорости кровотока измерялись во внутренней сонной артерии на уровне бифуркации общей сонной артерии при ее хорошей визуализации. Определялось наличие атеросклеротических бляшек, их характер и степень стенозирования сосуда.

Методы математической обработки полученных данных

Результаты представлены как М (среднее значение) \pm SD (стандартное отклонение). Достоверность различий определяли с помощью критерия t Стьюдента для параметрических переменных, для непараметрических качественных вариант использовался метод четырехпольных таблиц с определением χ^2 . Для оценки независимого влияния факторов использовался метод множественной линейной регрессии.

Результаты и обсуждение

Стратификация больных по степени риска опиралась на международную оценку поражения органов мишеней и сердечно-сосудистые осложнения.

Таблица 1
Распределение пациентов по степени риска сердечно-сосудистых осложнений

	низкий	средний	высокий	очень высокий
исходно	5%	53%	30%	12%
через 5 лет	2%	10%	65%	23%

При исходном обследовании пациенты представляли собой группы в основном среднего и высокого риска, через пятилетний период наблюдения – в основном, высокого и очень высокого риска (табл.1).

Спустя 5-летний период наблюдения у 11 (13,7%) пациентов течение артериальной гипертензии осложнилось развитием мозгового инсульта, из них двое скончались (причина смерти по медицинской документации – геморрагический инсульт). Все случаи осложнений были верифицированы в неврологических отделениях стационаров города. Среди пациентов с осложнениями было 9 мужчин и 2 женщины. Все пациенты при исходном обследовании были отнесены в группы высокого и очень высокого риска развития осложнений.

Частота встречаемости некоторых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и поражение органов мишеней у обследованных пациентов была представлена следующим образом:

- возраст увеличивает экспоненциально уровень относительного риска развития АГ и мозгового инсульта. Наибольшее количество пациентов входило в возрастную группу от 40 до 49 лет – 37 (46,1%), 31 (38,7%) больных были старше 50 лет и 12 (38,7%) обследуемых были моложе 40 лет. Пациенты, у которых развились мозговые осложнения, при исходном обследовании, 5 лет назад, были старше по возрасту, чем пациенты без осложнений ($52,2 \pm 5,9$ лет и $46,7 \pm 8,3$ соответственно; $p=0,011$).

- курение является независимым фактором риска внезапной смерти, а также церебральных изменений. Сорок три процента ($n=35$) обследованных больных курили, шестнадцать человек из них выкуривали более 10 сигарет в день. Стаж курения составлял в среднем, 16,3 года. В группе с мозговыми осложнениями

8 (73%) пациентов были курильщиками (в сравнении с группой без осложнений, где курили 32% пациентов, $\chi^2=6,43$; $p=0,011$).

- ожирение – один из основных факторов, определяющих распространённость артериальной гипертензии в общей популяции. По данным Фремингемского исследования, у большинства мужчин (78%) и женщин (64%) артериальная гипертензия обусловлена ожирением. В основном, у пациентов, вошедших в обследование, отмечалось ожирение I степени – 34,7% ($n=28$). Ожирение II степени (ИМТ от 35 до 39,9 кг/м²) сопутствовало 11,4% ($n=9$) пациентов, а третьей степени (ИМТ более 40 кг/м²) встречалось в 4,1% ($n=3$) случаев.

По массе тела и индексу Кетле пациенты без осложнений статистически значимо не отличались от пациентов с осложнениями (масса тела $85,9 \pm 14,1$ кг и $82,8 \pm 10,6$ кг соответственно; $p=0,322$; и индекс Кетле $30,5 \pm 4,5$ и $28,9 \pm 4,3$ соответственно; $p=0,708$).

- гиперхолестеринемия (общий сывороточный холестерин более 6,5 ммоль/л) наблюдалась в 41,3% ($n=33$) случаев. Пациенты с сахарным диабетом в исследование не включались. По исходным биохимическим анализам крови пациенты с развившимися мозговыми осложнениями по уровню глюкозы, креатинина и электролитов крови не различались (табл. 2). Уровень холестерина был одинаково повышен как в группе с осложнениями, так и в группе без осложнений (6,04 и 6,23 ммоль/л соответственно, $p=0,456$). Значимых различий по показателям липидного спектра между группами также не наблюдалось (табл. 2). Липидснижающие препараты не получал ни один пациент в обеих группах.

- наследственная отягощенность при АГ в значительной мере имеет семейную предрасположенность. Из анамнеза обследованных нами больных выявлено, что у 71% ($n=57$) пациентов родители или близкие кровные родственники страдают или страдали артериальной гипертензией. У пациентов с мозговыми осложнениями была отягощена наследственность по артериальной гипертензии по материнской линии в 64% случаев.

Таблица 2

Исходные лабораторные показатели у пациентов с осложнениями и без осложнений гипертонической болезни

	Без осложнений	С осложнениями	p
Глюкоза крови, ммоль/л	$4,83 \pm 0,86$	$5,12 \pm 1,08$	0,293
Креатинин крови, мкмоль/л	$74,9 \pm 11,02$	$82,7 \pm 12,02$	0,562
Общий холестерин крови, ммоль/л	$6,23 \pm 0,85$	$6,04 \pm 0,83$	0,465
Триглицериды крови, ммоль/л	$2,24 \pm 0,7$	$2,51 \pm 0,92$	0,313
ХС-ЛПВП, ммоль/л	$1,05 \pm 0,19$	$1,09 \pm 0,20$	0,707
ХС-ЛПНП, ммоль/л	$3,8 \pm 0,88$	$4,12 \pm 0,82$	0,637
ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП	$3,89 \pm 0,91$	$4,44 \pm 0,63$	0,741
Натрий крови, ммоль/л	$146,9 \pm 3,2$	$148,4 \pm 2,8$	0,212
Калий крови, ммоль/л	$4,47 \pm 0,39$	$4,47 \pm 0,68$	0,975
Кальций крови, ммоль/л	$1,01 \pm 0,093$	$0,99 \pm 0,138$	0,473

Таблица 3

Исходные показатели СМАД у пациентов с осложнениями и без осложнений гипертонической болезни

	Без осложнений	С осложнениями	p
Ср.-суточное САД, мм рт.ст.	148,3±14,96	168,8±17,6	0,000
Ср.-суточное ДАД, мм рт.ст.	95,8±10,77	105,0±9,16	0,002
Степень ночного снижения САД, %	3,4±9,12	2,8±8,47	0,789
Степень ночного снижения ДАД, %	6,9±7,32	4,3±7,71	0,199
Индекс времени суточного САД, %	64,7±24,48	88,0±11,44	0,000
Индекс времени суточного ДАД, %	65,7±20,83	81,6±14,18	0,004
Ср.-дневное САД, мм рт.ст.	149,8±15,02	170,7±18,0	0,000
Ср.-дневное ДАД, мм рт.ст.	97,9±10,73	106,8±9,70	0,003
Вариабельность ср.-дн. САД, мм рт.ст.	13,4±3,92	14,4±2,72	0,507
Вариабельность ср.-дн. ДАД, мм рт.ст.	13,4±4,23	18,4±5,50	0,026
Индекс времени дневного САД, %	62,9±25,55	88,6±12,50	0,000
Индекс времени дневного ДАД, %	70,8±21,47	85,4±15,77	0,024
Ср.-ночное САД, мм рт.ст.	145,1±19,62	165,5±19,2	0,000
Ср.-ночное ДАД, мм рт.ст.	91,1±12,74	102,5±11,5	0,001
Вариабельность ср.-ноч.САД, мм рт.ст.	11,6±5,91	12,2±5,67	0,856
Вариабельность ср.-ноч.ДАД, мм рт.ст.	11,1±5,44	12,6±5,67	0,853
Индекс времени ночного САД, %	60,1±33,75	80,3±19,75	0,025
Индекс времени ночного ДАД, %	57,2±36,74	76,9±22,81	0,067

По длительности АГ группы пациентов не различались. У пациентов с мозговыми осложнениями по сравнению с группой без осложнений отмечались достоверно более высокие исходные показатели офисного САД (191,4 и 177,7 мм рт. ст. соответственно, $p=0,048$). По уровню офисного ДАД и частоты сокращений сердца статистически значимых различий не было.

Пациенты с мозговыми осложнениями при исходном обследовании обращали на себя внимание высокой степенью артериальной гипертонии. У большинства из этой группы (91%) отмечалась 3-я степень артериальной гипертонии (по сравнению – в группе без осложнений 3-я степень отмечалась у 31%) ($\chi^2=14,6$; $p=0,0001$).

По результатам исходно проведенного суточного мониторирования АД у пациентов с осложнениями также были зарегистрированы статистически значимо более высокие показатели средне-дневного и средне-ночного САД и ДАД, индексов времени повышенного САД и ДАД, как в дневное, так и в ночное время (табл. 3). В этой группе пациентов отмечались повышенные показатели вариабельности АД, преимущественно в дневное время (табл. 3).

У 9 (80%) пациентов с развившимися осложнениями наблюдалось исходное нарушение суточного профиля АД в виде недостаточного ночного снижения АД (у 55% пациентов) или ночного повышения АД (25%), хотя и недостоверно, у пациентов без осложнений – соответственно 46% и 17%, $p=0,239$.

Проводились ультразвуковые методы исследования сердца и сонных артерий для оценки степени поражения органов-мишеней на фоне артериальной гипертонии. Гипертрофия миокарда была обнаружена у 55% пациентов.

У 91% пациентов с мозговыми осложнениями по результатам исходного обследования выявлялись признаки гипертрофии левого желудочка (у пациентов без осложнений – в 46% случаев; $\chi^2=7,54$, $p=0,006$), причем эта группа пациентов отличалась более выраженной степенью гипертрофии левого желудочка (МЖП 1,3 и 1,17 см соответственно, $p=0,028$; ЗСЛЖ – 1,16 и 1,11 см соответственно, $p=0,229$; ММЛЖ – 340,94 и 273,6 г соответственно, $p=0,031$).

Группы пациентов с мозговыми осложнениями и без осложнений статистически значимо не различались между собой по частоте встречаемости признаков атеросклеротического поражения сонных артерий по результатам исходного обследования (42% и 47% соответственно; $p=0,883$).

Все пациенты, у которых произошли осложнения, после исходного обследования были отнесены к группе высокого и очень высокого риска развития осложнений. После выписки из стационара им была рекомендована постоянная гипотензивная терапия. Из обследуемых пациентов 36 (45,1%) человек в течение последних 5 лет получали регулярную гипотензивную терапию, 44 (54,9%) больных регулярно не лечились. Осложнения гипертонической болезни достоверно чаще наблюдались у нелеченых пациентов (в 34% случаев), чем у леченых (в 13% случаев) ($\chi^2=4,31$, $p=0,037$).

Для определения факторов, оказывающих независимое влияние на развитие мозговых осложнений, использовался метод множественной линейной регрессии (табл. 4). По ее результатам были не только определены наиболее существенные показатели суточного профиля АД и показатели клинико-лабораторного исследования, но и продемонстрировано их

Таблица 4
Факторы, оказывающие независимое влияние на развитие мозговых осложнений

Показатели	Коэффициенты парной корреляции	p
Возраст	0,199	0,098
Уровень холестерина крови	0,260	0,046
Ср.-дневное САД	0,815	0,000
Ср.-ночное САД	0,370	0,032

независимое от возраста влияние на развитие мозговых осложнений (табл. 4). В регрессионную модель были включены показатели профиля АД, возраст и уровень холестерина крови (параметры линейной модели: $r=0.614$, $r^2=0.377$, $p=0,0001$). Были построены и другие варианты моделей с различными комбинациями факторов риска, показателей суточного мониторирования АД и клинично-инструментального обследования. Во всех моделях статистически значимым являлось независимое от других факторов влияние систолического АД, что позволило нам считать его предиктором развития мозговых осложнений.

Независимого влияния других клинично-инструментальных и клинично-лабораторных показателей, а также показателей суточного мониторирования АД не выявлено.

Таким образом, обнаружено, что пациенты с развившимися мозговыми осложнениями не отличались от пациентов без осложнений по степени выражен-

ности атеросклеротического поражения сонных артерий, у них одинаково был повышен уровень холестерина крови, но по результатам множественной линейной регрессии выявлено, что повышенный уровень холестерина является предиктором развития цереброваскулярных осложнений у пациентов с преимущественным повышением систолического АД.

Выводы

1. Больные гипертонической болезнью с развившимися мозговыми осложнениями не отличались от пациентов без осложнений по степени выраженности атеросклеротического поражения сонных артерий и по уровню холестерина крови, но по результатам статистического анализа выявлено, что повышенный уровень холестерина является предиктором развития цереброваскулярных осложнений у пациентов с преимущественным повышением систолического АД.

2. У пациентов с мозговыми осложнениями имеет важное предикторное значение не только повышенный уровень систолического АД, но и нарушение суточного профиля АД: повышение вариабельности АД, недостаточное ночное снижение АД или его ночное повышение.

3. У пациентов с мозговыми осложнениями при исходном обследовании чаще выявлялись признаки гипертрофии левого желудочка

4. Осложнения гипертонической болезни достоверно чаще наблюдались у пациентов, которые не принимали гипотензивные препараты

Литература

1. Трошин В.Д. и соавт. Острые нарушения мозгового кровообращения. Ниж. Новгород. 2000.
2. Шевченко О.П., Яхно Н.Н и соавт. Артериальная гипертензия и церебральный инсульт. М. 2001г.
3. ВОЗ. Борьба с артериальной гипертензией // Доклад Комитета экспертов ВОЗ, 1999, с. 1-64.
4. Bhadelia R., Anderson M., Polak J. et al. Prevalence and Associations of MRI-Demonstrated Brain Infarcts in Elderly Subjects With a History of Transient Ischemic Attack. The Cardiovascular Health Study // Stroke. 1999;30:383-388.
5. Bowman T., Sesso H., Jing M. Cholesterol and the Risk of Ischemic Stroke //Stroke,2003;34:2930
6. Collins R., Peto R., MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2: Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context // Lancet. 1990; 335: 827-838.
7. de Simone G., Wachtell K., Palmieri V. Body Build and Risk of Cardiovascular Events in Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy // Circulation. 2005;111:1924-1931.)
8. Friday G., Alter M., Lai S.-M. Control of Hypertension and Risk of Stroke Recurrence // Stroke, November, 1, 2002; 33(11): 2652 - 2657.
9. Haubrich C, Mull M, Hecklinger J, Noth J, Block F. Hypertensive encephalopathy with a focal cortical edema in MRI // J. Neurol. 2001 Oct;248(10):900-2
10. Kannel W. Potency of vascular risk factors as the basis for antihypertensive therapy. Framingham study // Eur. Heart. J. 1992; 13 (Suppl. 6): 34-42.
11. Klungel OH, Stricker BHC, Paes AHP, Seidell JC, Bakker A, Voko Z, Breteler MB, de Boer A. Excess stroke among hypertensive men and women attributable to undertreatment of hypertension // Stroke, 1999;30:1312-1318
12. MacMahon S. Blood pressure reduction and the prevention of stroke. // J Hypertens Suppl 1991 Dec;9(7):S7
13. O'Brien E; Coyle D. Ambulatory blood pressure measurement and the occurrence of hypertensive organ involvement // Neth. J. Med., 1995 Oct;47(4):145-51.
14. Stampfer M., Ridker P. Risk Factor Criteria // Circulation. 2004;109:IV-3-IV-5.

Поступила

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У КОРЕННЫХ СЕЛЬСКИХ ЖИТЕЛЕЙ — ТЕЛЕУТОВ — ЮГА КУЗБАССА

Овсянникова О.В.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Росздрава, кафедра кардиологии

Резюме

Работа посвящена проблеме артериальной гипертензии (АГ) в одном из специфических регионов Западной Сибири (Юг Кузбасса), расположенном в экологически неблагоприятной большой межгорной котловине с исключительно высоким уровнем урбанизации, где и проведено одномоментное комплексное популяционное исследование. Особый интерес вызывает тот факт, что сельское население — телеуты — относится к «малочисленным народам».

В данной работе представлены результаты исследования 2005-2006 гг., в котором установлена распространенность артериальной гипертензии в популяции телеутов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, распространенность, телеуты, эпидемиологическое исследование.

Артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) на протяжении второй половины XX и в начале XXI веков — наиболее актуальные проблемы здравоохранения большинства развитых стран мира, что связано с высокой заболеваемостью, инвалидизацией и смертностью. Это связано с высокой распространенностью и отсутствием адекватной коррекции в популяции факторов риска (ФР) болезней органов кровообращения [6]. Поэтому изучение данной патологии и организация на адекватной, грамотной борьбы с ней является не только медицинской, но и социально-экономической проблемой [2, 4, 7].

В связи с этим «особую важность приобретает изучение различий в заболеваемости сердечно-сосудистыми болезнями и смертности от них людей различных национальностей, жителей различных регионов страны» [3]. Сегодня важно поставить диагноз не отдельному пациенту, а всей популяции.

В Кемеровской области с 2003 по 2004 год прирост общей заболеваемости по группе болезней системы кровообращения составил 15% (2003г. — 12731,8; в 2004г. — 14645,2 на 100 тыс. населения).

Во многих странах приняты и реализуются программы массовой профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на индивидуальном уровне: проекты Heart Canada, Cardio Vision 2020 [5, 7]. Практически отсутствуют в литературе программы профилактики ССЗ на популяционном уровне.

Большая трудность в клинической медицине — это проблема индивидуального подхода. Данные о распространенности ФР ССЗ и АГ в конкретном регионе могут быть использованы в качестве критериев оценки тенденций основных показателей здоровья, эффективности в деятельности структур здравоохранения [1]. Последние исследования коренных народов Сибири показали, что они до настоящего времени сохранили черты традиционного уклада жизни, уни-

кальный генофонд и своеобразие структуры заболеваний. Это своеобразие обусловлено изменениями условий окружающей среды, ростом межэтнических связей, а также ростом численности некоренного населения.

По нашему мнению, в современных условиях изучение распространенности АГ и факторов ее риска, разработка дифференцированных подходов к формированию групп с высоким уровнем риска ее развития, создание адекватной системы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний среди коренных сельских жителей — телеутов — Юга Кузбасса весьма актуальные задачи для здравоохранения Кузбасса.

В этой связи целью нашего исследования было: определить распространенность артериальной гипертензии у коренных сельских жителей — телеутов — Юга Кузбасса и на этой основе разработать мероприятия, направленные на раннюю профилактику АГ в данном регионе.

Задачи исследования

1. Определить показатели распространенности АГ у коренных сельских жителей — телеутов — Юга Кузбасса.
2. Разработать мероприятия, направленные на первичную профилактику АГ в исследуемом регионе.

Материалы и методы

В основу работы положено одномоментное популяционное исследование коренных сельских жителей — телеутов — Юга Кузбасса.

Материалами исследования явились демографические характеристики коренного населения, представленные местными поселковыми советами, результаты анкетирования, общего медицинского осмотра с углубленным изучением антропометрических показателей, медицинские амбулаторные карты (форма 025/у), заключения врача функциональной диагнос-

тики по проведенной регистрации ЭКГ, осмотра окулиста с исследованием глазного дна. Исследования проводились в условиях специально организованной экспедиции, в состав которой вошли высококвалифицированные специалисты ГОУ ДПО НГИУВа – терапевт, кардиолог, эндокринолог, врач функциональной диагностики, психотерапевт, невролог, окулист, отоларинголог, гинеколог, стоматолог, педиатр – на базе сельских фельдшерско-акушерских пунктов. Это позволило провести комплексное многоплановое исследование репрезентативной выборки коренных сельских жителей Юга Кузбасса – телеутов.

Жители населенных пунктов к проведению осмотров готовилось заранее, в течение 2-х дней, путем разъяснения целей и задач массового обследования в наших личных беседах с активом медицинских работников, коллективами учителей школ, чтения лекций населению в клубах, в бригадах. Учитывая, что более 90% телеутов Юга Кузбасса живут в сельской местности, мы остановили свой выбор на изучении только сельской популяции телеутов. Для формирования генетически однородной группы были отобраны села, в которых проживают преимущественно телеуты.

Выборка состояла из взрослого населения, старше 15 лет. Условием репрезентативности выборки, по данным Ю.П.Лисицына (1999), является охват для исследования не менее 30% населения для экстраполяции полученных данных на всю генеральную совокупность.

Выборка была сформирована путем случайного распределения (рандомизации) по данным списков семей, проживающих в селе. На осмотр была приглашена каждая третья семья соответственно представленному списку. В основу расчета положены официальные данные возрастно-половой структуры населения, представленные сельскими поселковыми Советами.

Из 1182 коренных сельских жителей в местах их компактного проживания – семи населенных пунктах (Шанда, Беково, Улус, Черта, Новобачаты, Бачаты, Новый городок Гурьевского и Беловского районов Кемеровской области) осмотрено 582 человека.

Уровень охвата телеутов в обследуемых селах составил 49,2%. Такой минимальный объем выборки (более 30%) позволяет учесть даже редкую наследственную патологию сердечно-сосудистой системы, встречающуюся с частотой менее 1:10000 ($p < 0,001$).

Таким образом, исследование распространенности болезней ССС произведено по данным комплексного медицинского осмотра на основе репрезентативной целенаправленной типологической выборки. Условием количественной репрезентативности выборки для экстраполяции полученных данных на всю генеральную совокупность телеутов послужил расчет минимального объема выборки по формуле без повторного отбора.

$$n \geq \frac{t^2 \cdot \sigma^2}{\Delta^2} = \frac{t^2 \cdot p \cdot q}{\Delta^2} = \frac{t^2 \cdot p(1000 - p)}{\Delta^2} = \frac{1,96^2 \cdot 3 \cdot 997}{5^2} = \frac{3,84 \cdot 3 \cdot 997}{25} = 459$$

где:

n – минимальный объем выборки; σ – объем генеральной совокупности; p – выборочная доля, обладающая данным нормальным или патологическим признаком; q – доля случаев, не обладающих данным признаком; $t=1,96$ при доверительной вероятности, равной 0,95; Δ^2 – пределы допустимой ошибки выборки.

Обоснованием значения p в формуле послужил показатель распространенности (3 на 1000 осмотренных лиц обоего пола) наиболее редкого заболевания – врожденного порока сердца, полученный в пробном (пилотном) обследовании жителей села Беково Беловского района, населенного только телеутами.

Выборка обследованных телеутов по полу, возрасту и другим признакам соответствует пропорциям генеральной совокупности с отклонением в допустимых пределах (до 5%). Таблица 1 показывает совпадение долей всех коренных сельских телеутов и их обследованной части по всем пола – возрастным группам. В целом такое совпадение имеет существенное

Таблица 1

Возрастно-половое распределение всей популяции и обследованной части

Пол \ Возраст	Все телеуты Юга Кузбасса						Обследованная часть					
	М		Ж		Оба пола		М		Ж		Оба пола	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
15-19 лет	96	8,1	67	5,7	163	13,8	17	2,9	22	3,8	39	6,7
20-29 лет	113	9,6	139	11,7	252	21,3	29	5,0	58	10,0	87	14,9
30-39 лет	80	6,8	97	8,2	177	15,0	28	4,8	45	7,7	73	12,5
40-49 лет	118	10,0	140	11,8	258	21,8	46	7,9	95	16,3	141	24,2
50-59 лет	71	6,0	80	6,8	151	12,8	33	5,7	75	12,9	108	18,6
60-69 лет	32	2,7	43	3,6	75	6,3	17	2,9	50	8,6	67	11,5
>70 лет	25	2,1	81	6,8	106	8,9	11	1,9	56	9,6	67	11,5
Всего:	535	45,3	647	54,7	1182	100	181	31,1	401	68,9	582	100

значение для анализа распространенности болезней ССС в изученных популяциях и экстраполяции полученных данных на всю генеральную совокупность.

Этому способствовали широкая санитарно-просветительная работа и обязательная коррекция выявленных нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы на местах, если это было возможным, либо обследование и лечение в условиях кардиологического стационара г. Белово и Кемеровского кардиологического диспансера. Все телеуты по роду своей деятельности были нами условно разделены на пять общепринятых социально-профессиональных групп: студенты, пенсионеры, рабочие угледобывающих производств, служащие, безработные, рабочие других производств (парикмахер, повар, продавец и прочие). Невелико число людей, занятых в угледобывающем производстве. С распадом колхозов и совхозов, бывших в этих сёлах, последовал рост безработных.

Все лица в исследуемой группе подвергались анкетированию, клиническим и параклиническим методам обследования. Осмотры проводились по единой программе и стандартным методикам. Были разработаны анкеты для оценки факторов бытовой и производственной среды, характера питания, семейных отношений и других. Опросники заполнялись врачами экспедиции. При объективном осмотре измеряли артериальное давление (АД), проводили аускультацию сердца. Измерение АД крови проводилось после 10-минутного отдыха двукратно на обеих руках ртутным сфигмоманометром. Для характеристики выраженности артериальной гипертензии использовались критерии, рекомендованные ВОЗ, Международным обществом гипертонии (МОГ) и Объединенным национальным комитетом США по профилактике, диагностике, оценке и лечению АГ (НОК) (1997, 1999 гг.). За АГ принимался уровень АД 140/90 мм рт. ст. Всем обследованным записывалась электрокардиограмма в 12 стандартных общепринятых отведениях на четырёхканальном тепловом аппарате ЭК4Т-02 в положении больного лёжа, после 15-20 минутного отдыха. Оценка ЭКГ проводилась по критериям Миннесотского кода (Н. Blackburn, 1960). Полученные данные использовались в определении степени АГ.

При изучении и обработке первичного материала мы пользовались «Руководством по международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти» (МКБ, десятый пересмотр). Показатели заболеваемости рассчитывали на 1000 населения.

Статистические параметры, приводимые в работе имеют следующее обозначение: n — количество наблюдений; p — достигнутый уровень значимости; M — среднее значение; m — ошибка среднего. Парное межгрупповое сравнение показателей проводилось по U -критерию Манна-Уитни и Мак-Намара.

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием пакета «SPSS». Для всех видов анализа критический уровень значимости статистических критериев принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Среди всех 582 осмотренных, ССЗ выявлены в 304 случаях — у 522,3‰: мужчин — 447,5‰, у женщин — 556,1‰. Среди всех выявленных заболеваний АГ составляет 95%, ИБС — 2,6%, остальные заболевания не имеют существенного значения в силу своей малой распространенности (рис. 1).

Показатель пораженности АГ составил 494,8‰ (у мужчин — 408,8‰, у женщин — 533,7‰, $p < 0,0001$) (рис. 2).

Максимальные показатели пораженности установлены в самой старшей возрастной группе населения — 70 лет и старше. Уровень превалентности у них составил 835,8‰. На втором месте оказались лица 40-49, 50-59 лет. Уровни распространения ГБ в этих возрастных группах оказались в 1,5; 1,4 раза ниже, чем у лиц старше 70 лет ($p < 0,0001$), и соответственно были равны 553,2‰; 601,9‰. В 30-39 лет заболевание выявлялось в 1,6-2,4 раза реже, чем в старших возрастных группах (40-49 и 70 лет и старше, $p > 0,05$), а в 20-29 лет — в 4,4-6,6 раза реже ($p < 0,0001$). В единичном случае АГ выявилась у мужчины молодого возраста 19 лет (26,5‰), что не определяло характер распространения АГ в совокупной популяции. Отсюда следует, что с увеличением возраста риск АГ возрастает.

Анализируя распространенность АГ среди социально-профессиональных групп, мы установили, что чаще всего АГ встречалась у пенсионеров, доля которых среди всех больных АГ составляла (44,8%), затем следовали рабочие прочих специальностей (23,3%), и почти четверть случаев АГ бьединяли временно не работающие люди (13,2%) и служащие (10,1%), (рис. 3).

Минимальное количество лиц с АГ выявлено у рабочих угледобывающих производств — 8,7%. Это связано с предварительным медицинским отбором мужчин, поступающих на работу в угледобывающую промышленность.

У мужчин максимальные и одинаковые доли АГ имели место у рабочих прочих специальностей (32,4%) и пенсионеров (31,1%). В структуре АГ у женщин также преобладали пенсионеры (49,5%) и рабочие прочих специальностей с АГ (20,1%). Доля женщин-рабочих угледобывающих производств с АГ была в 5 раз (4,7%) меньше, чем у мужчин (20,3%). Последнее обусловлено существенно меньшим числом женщин этой профессии по сравнению с мужчинами. Однако уровень пораженности их АГ был практически одинаковым, что свидетельствует об общих факторах риска.

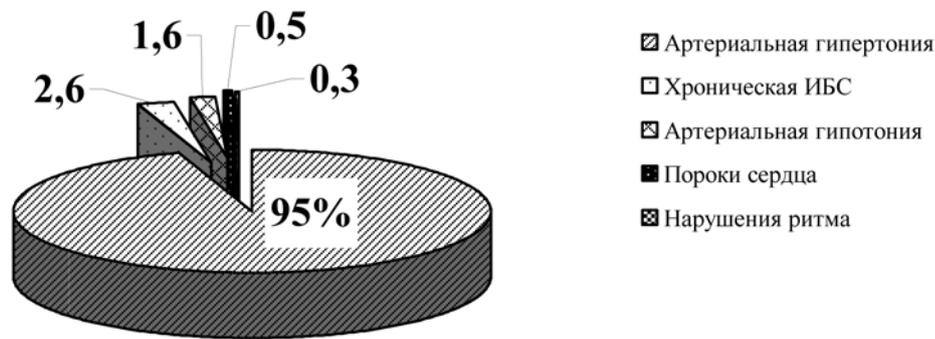


Рис. 1. Структура ССЗ среди коренных сельских жителей Юга Кузбасса – телеутов.

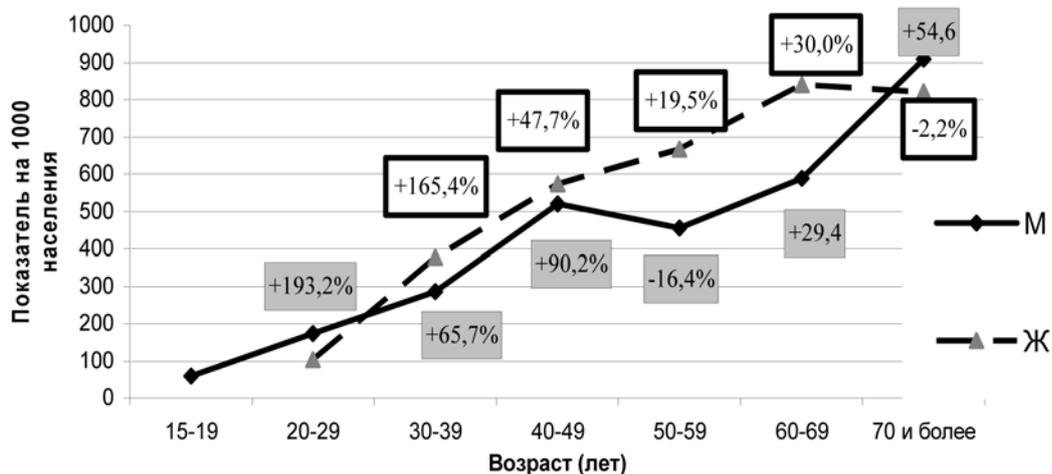


Рис. 2. Прирост АГ у коренных сельских жителей – телеутов – Юга Кузбасса с учетом пола и возраста (%).

Относительно низким был удельный вес АГ у служащих мужчин (5,4%) и женщин (11,7%). Доля женщин без определенного рода занятий, страдающих АГ, была выше (14,0%), по сравнению с мужчинами (10,8%). Такое различие полов в структуре АГ обусловлено разными социальными причинами. Если у мужчин это чаще связано с отсутствием постоянного места работы, то у лиц женского пола это – ведение домашнего хозяйства и уходом за детьми.

С целью выявления профессиональных групп, наиболее подверженных АГ, мы оценили стандартизованный показатель АГ в разных социально-профессиональных группах. Максимальные показатели выявлены у пенсионеров – 671,9‰. На втором месте по уровню превалентности АГ оказались рабочие угледобывающих производств (581,4‰). Нельзя исключить влияния тревожно – депрессивных состояний и стрессовых ситуаций, а также посменный график и тяжелые вредные условия труда, обусловленных характером выполняемой работы.

Показатели пораженности служащих и рабочих прочих специальностей были относительно высокими (420,3‰ и 435,1‰ соответственно; $p < 0,0001$), но в 1,4 раза ниже, чем у рабочих угледобывающих производств и в 1,6 раза ниже по сравнению с пенсионерами. Высокий уровень превалентности АГ у служа-

щих, обусловлен повышенным психоэмоциональным фоном при исполнении своих функциональных обязанностей. Самые низкие уровни распространения АГ установлены у временно не работающих (351,8‰). Следует отметить, что безработные коренные сельские жители – телеутов Юга Кузбасса – это, в основном, лица молодого возраста (до 20 лет) преимущественно женского пола, среди которых АГ – довольно редкое явление.

Доли АГ I и III степени составили соответственно 30,5% и 32,3%. Показатель пораженности АГ I степени был в 1,2, а III степени – в 1,1 раза ниже по сравнению с АГ II степени (151,2 и 159,8‰; $p < 0,0001$). Средний возраст больных с АГ I ст. равнялся $51 \pm 1,6$ года, II ст. – $55 \pm 1,3$ года, III ст. – $60 \pm 1,4$ года ($p < 0,05$). Распространение АГ разной степени тяжести у мужчин и женщин не отличалось от общих закономерностей. И у мужчин, и у женщин в структуре преобладала АГ II степени (40,5% и 36,0% соответственно). Превалентность её существенно не отличалась у лиц разного пола: у мужчин – 165,7‰, у женщин – 192,0‰ ($p > 0,05$).

АГ I степени одинаково часто диагностировалась у лиц обоего пола (149,2‰ и 152,1‰, соответственно) и занимала чуть больше 30,5% в структуре АГ ($p > 0,05$).

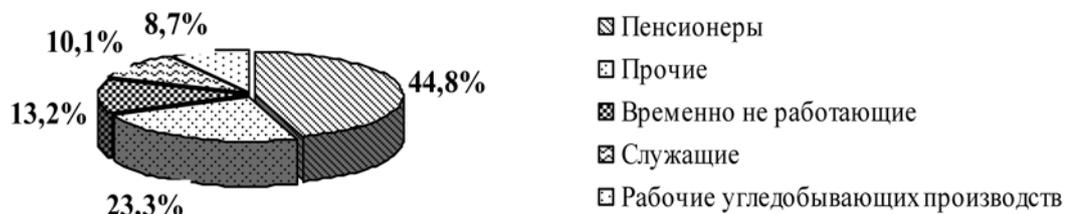


Рис. 3. Социально-профессиональная структура больных АГ (%).

Тяжелая АГ III степени чаще встречалась у женщин (35,5%) по сравнению с мужчинами (23,0%). Превалентность у первых (189,5‰), оказалась в 2 раза больше, чем у вторых (94,0‰; $p < 0,05$).

Установлено преобладание систоло-диастолической АГ, на долю которой приходилось 70,5% (рис.4).

Рассматривая частоту встречаемости систолической и диастолической АГ, мы обнаружили, что диастолическая гипертензия встречается достоверно чаще по сравнению с систолической, причем у мужчин – в 6,3 раза, а у женщин – в 2,3 раза. Иными словами, в генезе АГ у коренных сельских жителей Юга Кузбасса – телеутов доминирующем патогенетическим механизмом является повышение сосудистого тонуса и, как следствие, увеличение периферического сопротивления.

Впервые АГ (АД выше 140/90 мм рт ст) выявлена у 98 (34%) телеутов: у 37 (50%) мужчин и 61 (28,5%) женщин. Высокий процент впервые выявленной АГ у мужчин и женщин свидетельствует о недостаточной организации периодических медицинских осмотров. Из всех больных с I ст. АГ впервые узнали, что у них повышено АД, лишь 50% пациентов, а получали лечение только 5% больных. Средний возраст мужчин с впервые выявленной АГ составил $46,22 \pm 2,08$, женщин – $51,13 \pm 1,86$ ($p = 0,092$). Среди больных с АГ II ст. впервые узнали о повышении АД 54 человека (51%). Медикаментозную гипотензивную терапию среди этой группы получали регулярно 6% больных, а эпизодически – 38% при ухудшении самочувствия, не принимали – 56%. Все пациенты с III ст. АГ знали о своей гипертензии, около 55% из них получали лечение, назначенное врачом, эпизодически принимали лишь 41%. В основном это был прием одного, двух или трех препаратов. Из больных, получавших лече-

ние, регулярно лечились 14%, остальные использовали медикаменты только в случае значительного ухудшения самочувствия.

Исследования, проведенные в последние годы среди коренных сельских жителей, а также данные государственной статистики согласуются с многочисленными популяционными исследованиями в России и за рубежом и убедительно доказывают, что и в Сибири «болезни цивилизации» прогрессируют с годами с ускоренным темпом.

Все вышеизложенное диктует необходимость разработки и внедрения широкомасштабных профилактических программ для Кузбасского региона.

Представленные факты, а также незнание о наличии повышенного АД и неадекватность лечебно-профилактических мероприятий диктуют необходимость выявления факторов, повышающих риск развития АГ среди коренных сельских жителей – телеутов – Юга Кузбасса и создания научно-обоснованной программы на популяционном и индивидуальном уровне, направленной на оптимизацию сердечно-сосудистого здоровья жителей данного региона.

Сложившаяся эпидемиологическая ситуация в отношении АГ и факторов ее риска требует проведения дальнейшего мониторинга ситуации, активизации мер профилактики АГ в данном регионе. Положительных решений в этом направлении можно ожидать только при активизации системы профилактики заболеваний и укрепления здоровья на государственном уровне.

Выводы

Распространенность артериальной гипертензии у коренных сельских жителей Юга Кузбасса – телеутов составляет 494,8‰ (у мужчин – 408,8‰, у женщин –

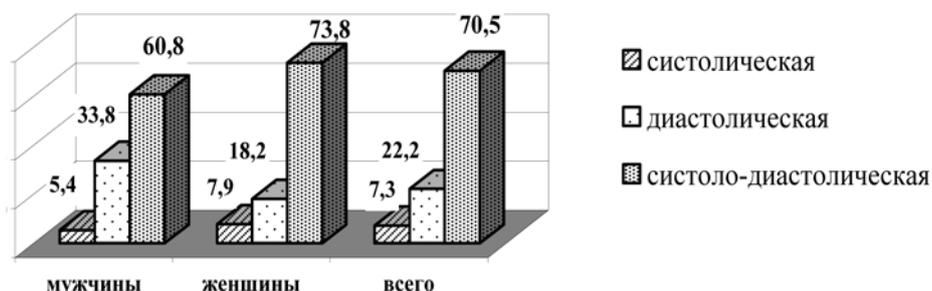


Рис. 4. Структура АГ в зависимости от клинического течения у коренных сельских жителей – телеутов Юга Кузбасса (%).

533,7‰). В структуре всей сердечно-сосудистой патологии АГ занимает лидирующую позицию, составляя 95%.

Заболеваемость АГ прогрессивно увеличивается с возрастом у лиц обоего пола, достигая максимума у пенсионеров (44,8%). Наибольший прирост заболеваемости отмечается в возрасте от 20 до 49 лет.

Высокий процент впервые выявленной АГ (50% у мужчин и 28,5% у женщин) свидетельствует о недостаточной организации медицинских осмотров.

Низкий процент больных АГ, регулярно принимающих медикаментозную терапию (6%), указывает на

недостаточную санитарно-просветительную работу среди коренных сельских жителей Юга Кузбасса – телеутов.

Доминирующим механизмом в формировании АГ у коренных сельских жителей Юга Кузбасса – телеутов является повышение сосудистого тонуса.

С целью проведения первичной профилактики АГ среди телеутов Юга Кузбасса особенно необходимо обязательное проведение медицинских осмотров в возрастных группах населения 20–49 лет, а также лиц, работающих в угледобывающей промышленности.

Литература

1. Глазунов И.С., Гундаров И.Е., Лисицын В.Ю. и др. Построение программы профилактики сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в производственных коллективах // Кардиология. - 1987. - № 11. - С. 117-119.
2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй XX столетия: тенденции, возможности причины, перспективы // Кардиология. - 2000. - №6. - С.4-8.
3. Чазов Е.И. Итоги развития и задачи Советской кардиологии в свете решений XXVII съезда КПСС // Терапевтический архив - 1986. - №6. - С.7-11.
4. Чазов Е.И. Кардиология начала XXI века. Некоторые проблемы врачевания // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2003. - №3. - С.4-8.
5. Kottke T.E., Blackburn H., Brekke M.L. et al. The systematic practice of preventive cardiology // Am. J. Cardiol. - 1987; 59 (6): 690-694.
6. Prokhorskas R., Thuriaux M.C. Ожидаемая продолжительность жизни и основные причины смертности населения в Европейском регионе: результаты первой оценки принятой ВОЗ стратегии достижения здоровья для всех к 2000 г. Профилактика неинфекционных болезней: Опыт и перспективы. Европейская конференция по профилактике хронических неинфекционных болезней и борьбе с ними (Варна, 26-30 октября 1987 г.): Тез. докл. - М., Копенгаген, 1991. - С.5-15.
7. Puska P., Tuomilehto J., Nissinen A. The North Karelia Project. 20-years Results and Experiences. Helsinki, 1995- 363 p.

Поступила

СПОРТИВНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

НЕМОДУЛИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ ГЕННЫЕ МАРКЕРЫ КАК ПРЕДИКТОРЫ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ В СПОРТЕ

Аль-Обади И.С., Смоленский А.В.

Кафедра спортивной медицины РГУФК, Москва

Проблема внезапной смерти в спорте и сегодня волнует мировую общественность. Ежегодно на 1 млн спортсменов происходит от 1 до 5 случаев внезапной кардиальной смерти [23, 24]. Президент ФИФА Зепп Блаттер выразил полную поддержку принятым МОК «Лозаннским рекомендациям» — в которых содержатся рекомендации по профилактике внезапных смертей от сердечно-сосудистых заболеваний во время соревнований. «Мы стали свидетелями ряда трагических инцидентов в футболе, вызванных заболеваниями сердца, и надеемся, что сможем положить конец этому», — сказал Блаттер. «В спорте причиной более 90% внезапных смертей нетравматического характера являются сердечно-сосудистые заболевания», — отмечается в документе, принятом МОК. «Информирование спортсменов о способах профилактики сердечно-сосудистых заболеваний абсолютно необходимо», — отметил глава медицинского комитета ФИФА Иржи Дворак.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), связанные с атеросклерозом (АС), т.е. ишемическая болезнь сердца (ИБС) и нарушения мозгового кровообращения, являются одной из главных причин смертности и инвалидности в развитых странах [4]. В 2002 году ССЗ заняли 1-е место в мире по заболеваемости, инвалидности и смертности, оттеснив инфекционные болезни на 2й план, при этом ИБС заняла первое, а инсульт четвертое место во всем мире [6].

Статистически достоверно установлена связь между частотой случаев ССЗ в популяции, эндогенными особенностями организма и некоторыми внешними условиями. Эти условия принято называть факторами риска (ФР) ССЗ. В настоящее время их насчитывают более 200, широкому кругу известно около 30 ФР ССЗ, однако значение их достоверно доказано только для нескольких. Это возраст, пол, генетическая предрасположенность, дислипидемия, гиперхолестеринемия, АГ (артериальная гипертензия), курение, гипергликемия, избыточный вес и гиподинамия. Необходимо уточнение роли таких факторов как гипертриглицеридемия, гиперурикемия, повышенная агрегация тромбоцитов, повышенный уровень фибриногена, протромбина, различные уровни гомоцистеина, микроальбуминов и пр., психо-эмоциональные особенности личности, социальное положение и др.

Как гиподинамия, так и чрезмерная физическая нагрузка отрицательно влияют на организм и могут быть причиной развития различных патологических изменений, нередко протекающих достаточно тяжело, а иногда даже приводящих к летальным или инвалидизирующим событиям. Особенно это относится к чрезмерной нагрузке, которая нередко встречается в профессиональном спорте. Для определения необходимой и достаточной дозы физических нагрузок сегодня используются новейшие технологии — медицинскую генетику.

Блестящие достижения молекулярной генетики последних десятилетий позволили сделать резкий скачок в понимании природы значительного числа наследственных болезней человека. ССЗ относятся к мультифакторным заболеваниям, поэтому картирование каждого ФР затруднено, но сейчас эти актуальнейшие исследования ведутся во всех развитых странах мира.

Многие исследователи подтверждают, что смерть и другие кардиальные события, такие как инфаркт миокарда, нередко встречаются у ветеранов спорта [23, 24]. В связи с этим остается открытым вопрос о возможной связи спортивных тренировок с развитием АС [17, 23, 25]. По-видимому в некоторых исследованиях не учитывались немодулируемые ФР, которым сегодня придается ведущее значение. Поэтому выявление лиц, желающих заниматься спортом, но подверженных риску ССЗ ввиду наследственной отягощенности, — ответственная задача современной спортивной и профилактической медицины.

Характерным признаком (почти у 50% спортсменов) при клиническом обследовании спортсменов являются брадикардия в покое, небольшое смещение верхушечного толчка латерально и ритм галопа с III и IV патологическими тонами, короткий систолический шум. Распространены также изменения на ЭКГ в виде синусовых аритмий с паузами до 2,5 с, АВ-блокады I и II степени типа Мобитц I, которая отражает главным образом повышенный тонус вагуса. Также может быть увеличен вольтаж Р и комплекс QRS в сочетании с инверсией Т в боковых отведениях.

По мнению большинства ученых, более 90 % случаев ВСС в спорте возникает в результате декомпенсации имеющегося (врожденного или приобретенно-

го), но не обнаруженного ранее ССЗ [23–25, 30]. Отсутствие видимых сердечно-сосудистых структурных аномалий на аутопсиях отмечено только в 2% случаев Всс у молодых спортсменов [30]. Среди причин смерти в возрасте до 35 лет доминируют врожденные структурные аномалии сердца: гипертрофическая кардиомиопатия, аномалии развития коронарных артерий, аритмогенная дисплазия правого желудочка, различные формы гипертрофии левого желудочка миокарда, синдром Марфана, Бругада-синдром, врожденные пороки сердца и пр. [17, 23–25]. В США у молодых спортсменов наиболее часто встречается гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), которая и является причиной более 1/3 всех случаев [23].

Гипертрофическая кардиомиопатия является одной из основных и, вероятно, наиболее распространенных форм кардиомиопатий — заболеваний миокарда, сопровождающихся его дисфункцией [24]. По современным представлениям ГКМП является преимущественно генетически обусловленным заболеванием мышцы сердца, характеризующимся комплексом специфических морфофункциональных изменений и неуклонно прогрессирующим течением с высокой угрозой развития тяжелых, жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти. Было показано, что лишь отдельные мутации ассоциированы с плохим прогнозом и высокой частотой Всс. К ним относятся замены Arg403Gln, Arg453Cys, Arg719Trp, Arg719Gln, Arg249Gln в гене тяжелой цепи б-миозина, InsG791 в гене миозинсвязывающего белка С и Asp175Asn в гене а-тропомиозина [35].

Типичными являются морфологические изменения: аномалии архитектоники сократительных элементов миокарда (гипертрофия и дезориентация мышечных волокон), развитие фибротических изменений мышцы сердца, патология мелких интрамиокардиальных сосудов [12]. Первым и единственным проявлением заболевания может стать внезапная смерть. Симптомы болезни разнообразны и малоспецифичны, связаны с гемодинамическими нарушениями (диастолическая дисфункция, динамическая обструкция путей оттока, митральная регургитация), ишемией миокарда, патологией вегетативной регуляции кровообращения и нарушением электрофизиологических процессов в сердце [12].

Другим частым нарушением сердечного ритма можно назвать аритмогенную дисплазию правого желудочка (АДПЖ), — наследственное заболевание миокарда, характеризующееся фиброзно-жировым замещением миокарда преимущественно ПЖ. Клинически проявляется нарушениями ритма сердца в виде желудочковой экстрасистолии и правожелудочковой тахикардии с высоким риском Всс у лиц молодого возраста и спортсменов [15]. По данным американских авторов, АДПЖ посмертно диагностируется при-

мерно в 3–4% случаев Всс у молодых спортсменов во время соревнований или тренировок [23]. В регионе Венето в Италии, являющемся эндемичным для этой патологии, АДПЖ в 20% случаев служит причиной внезапной смерти у лиц моложе 35 лет и молодых спортсменов [15]. Вероятный дефект был картирован на 14 хромосоме (14q23-q24). Эта область кодирует ген, ответственный за а-актин, который структурно гомологичен с концевым доменом дистрофина. Годовая частота случаев Всс при АДПЖ достигает 3%, но может быть снижена до 1% при условии проведения ее первичной и/или вторичной профилактики средствами фармакотерапии. В подавляющем большинстве случаев механизмом Всс является акселерация ритма ЖТ и трансформация ее в фибрилляцию желудочков. Peters S. с соавт. [32] проанализировали данные 121 пациента с верифицированным диагнозом АДПЖ и выявили следующие маркеры повышенного риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий и Всс:

- мужской пол,
- максимальная продолжительность комплекса QRS в правых прекардиальных отведениях >110 мс,
- увеличение размеров ПЖ по данным ЭхоКГ, рентгенконтрастной вентрикулографии,
- признаки вовлечения в патологический процесс миокарда левого желудочка (ЛЖ),
- дисперсия интервала JT в левых прекардиальных отведениях >30 мс,
- инверсия зубцов Т в прекардиальных отведениях ЭКГ далее V3,
- дисперсия продолжительности комплекса QRST 50 мс.

Выявление этих признаков представляется наиболее значимым для бессимптомных пациентов с АДПЖ. Выявлена связь АДПЖ с необъяснимой внезапной смертью в молодом возрасте у лиц, не имеющих признаков коронарной болезни [32].

Одной из наиболее часто встречающихся причин Всс, являются наследственные аномалии коронарных артерий, в особенности левой коронарной артерии из переднего синуса Вальсавы [9]. Другой распространенный порок — пролапс митрального клапана (ПМК). Примерно в 30% случаев подтверждается аутосомно-доминантное наследование. Достаточно частое обнаружение ПМК у спортсменов, не предъявляющих никаких жалоб, а также не имеющих никаких патологических сдвигов со стороны сердечно-сосудистой системы, свидетельствует о возможности доброкачественного характера этого феномена. Несмотря на это, обращает на себя внимание высокая частота аритмий и изменений на ЭКГ у спортсменов с ПМК. Это подтверждает его роль в развитии дезадаптации к физическим нагрузкам. Нарушения ритма и проводимости встречаются в 16–79% случаев [9].

ПМК может сопровождаться различными нарушениями ритма сердца, чаще всего желудочковой экстрасистолией. К другим видам аритмий относятся синусовая аритмия, пароксизмальная тахикардия, синдром слабости синусового узла, преждевременное желудочковое сокращение и другие нарушения ритма и проводимости. По разным сведениям, аритмии в покое у лиц с ПМК составляют от 16 до 60%.

Ежегодно от Всс погибает 1 из 200 тыс. юных спортсменов [23], но только 20% случаев Всс регистрируются во время спортивных тренировок [10]. Изучение причин внезапной сердечной смерти имеет большое значение, так как позволяет выделить группы риска, характерные для них клинико-инструментальные критерии, определить обязательный план обследования (например, в отношении детей, решивших заниматься спортом), разработать превентивные мероприятия. Аритмиям принадлежит ведущая роль в патофизиологии Всс. Особое значение имеет диагностика синкопальных и предсинкопальных состояний. «Золотым стандартом» диагностики является регистрация ритма сердца в период возникновения симптомов, и холтеровское мониторирование в данном случае служит одним из основных методов обследования. Существуют независимые факторы высокого риска Всс. К ним относятся: удлинение интервала QT более 440 мс, синкопы, семейные случаи, – большие диагностические критерии. А также малые признаки: ранние желудочковые экстрасистолы и залпы полиморфной желудочковой тахикардии; эпизоды ригидной синусовой брадикардии с ЧСС менее 40 в мин; атипичная синусовая аритмия на тренде ЧСС, паузы ритма более 3 с, оценивается корректно при проведении холтеровского мониторирования [10]. Для каждого патологического состояния характерны специфические факторы риска, выявление которых и служит предметом клинико-электрофизиологических исследований. Разработаны алгоритмы прогнозирования жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти у спортсменов с синдромом удлиненного интервала QT, синдромом слабости синусового узла и желудочковыми аритмиями

Наблюдение и настороженность в отношении аритмий могут предотвратить развитие Всс. В случаях труднодиагностируемых бессимптомных патологических состояний, когда аритмия может стать первым и нередко фатальным проявлением болезни, решающее значение в определении риска развития жизнеугрожающих аритмий и Всс имеет детальная оценка анамнеза, включая семейный, и тщательный анализ симптомов. Обязательно следует предусматривать анализ семейного анамнеза и электрокардиографический скрининг. Удлинение QT – неблагоприятный фактор, указывающий на электрическую нестабиль-

ность миокарда. Всс наиболее часто отмечается у спортсменов с определяемыми сердечными заболеваниями, такими как кардиомиопатии, стеноз аорты, синдром Бругада, полная AV-блокада, желудочковые аритмии, синдром Вольфа-Паркинсона Уайта, удлиненного QT=интервала и др. [9]. При выявлении в семье случаев внезапной или скоропостижной смерти в молодом возрасте, указаний на синкопы или предсинкопальные состояния, необходимо провести полное клиническое обследование, включая электрокардиографию в различных функциональных состояниях и эхокардиографию с доплерографией, холтеровское мониторирование с оценкой вариабельности сердечного ритма, проведение функциональных нагрузочных тестов [24]. Данные исследования должны быть включены в обязательный диагностический протокол всем лицам, собирающимся заниматься спортом.

Надо правильно дозировать уровень нагрузки в спорте и рационально использовать степень физической активности, чтобы она соответствовала возможностям человека, ее выполняющего. Индивидуально подобранная физическая нагрузка способствует улучшению и укреплению здоровья, повышению сопротивляемости к отрицательным воздействиям внешней среды, предупреждает ряд заболеваний и увеличивает продолжительность жизни [23-25, 38]. Одновременно эти и другие авторы утверждают, что регулярные аэробные упражнения снижают риск фатальных и нефатальных инфарктов и других событий [17, 23-25, 30, 37] и рекомендуют использовать физические нагрузки в программах первичной и вторичной профилактики ССЗ [24, 39, 33].

Совершенно очевидно, что достичь прогресса в профилактике сердечно-сосудистых событий в спорте можно, только опираясь на медицинскую генетику. Сегодня мы ясно видим, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) у квалифицированных спортсменов, приводящие к ранней инвалидности и преждевременной смерти, – представляют собой наиболее серьезную и значительную проблему не только для спортивной медицины, но и для общества в целом.

В последние годы активно ведутся работы по выявлению генетических маркеров (генов предрасположенности), обуславливающих формирование, развитие и проявление физических качеств человека. Выявление таких маркеров имеет большое практическое значение для спортивного отбора и прогнозирования эффективности тренировки, а также сердечно-сосудистых осложнений, связанных с экстремальными физическими нагрузками. После успешной реализации многолетней международной программы «Геном Человека» появилась возможность идентифицировать гены, связанные с формированием и проявлением физических качеств человека [8]. Подбор опти-

мальных генотипов для достижения высоких спортивных результатов, а также для профилактики негативных последствий физических тренировок и является конечной целью генетического отбора в спорте.

Стремительные успехи в расшировке генома человека значительно расширили диапазон исследований по выявлению генетической предрасположенности к выполнению мышечной деятельности различного характера и длительности. Одним из наиболее перспективных направлений спортивной генетики является изучение связей спортивных достижений с определенными генами, белковые продукты которых (структурные белки, гормоны, рецепторы, ферменты) могут прямо или косвенно участвовать в развитии функций, необходимых для спортивного совершенствования [7, 5]. Большинство исследователей утверждают, что наиболее важными для спортивных достижений являются гены, определяющие функции сердечно-сосудистой системы [1, 2, 18, 27, 28]. Такими генами являются ген ангиотензин-конвертирующего фермента (ACE) и эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [3, 8, 27, 40].

ACE – фермент ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем – гуморальных регуляторов артериального давления. Под действием ACE образуется ангиотензин II – сильнейший сосудосуживающий агент и разрушается брадикинин, ответственный за вазодилатацию. Монтгомери и соав. установили связь инсерционно-делеционного полиморфизма гена ACE с ростом спортивных результатов [28, 29]. Генотип I/I по гену ACE позволяет иметь в 7-8 раз большую физическую работоспособность, чем генотип D/D. Это объясняется сниженной концентрацией ACE и лучшей адаптацией организма к тренировкам [5, 28].

Например, атлеты с генотипом D/D по гену ACE предрасположены к бегу на короткие дистанции и к тяжелой атлетике, а к бегу на средние дистанции и гиревому спорту наиболее предрасположены атлеты с генотипом I/I по гену ACE. Если атлеты с генотипом D/D будут заниматься гиревым спортом, то сердце, генетически не адаптированное к нагрузкам на выносливость будет чрезмерно гипертрофироваться (у атлетов с генотипом I/I гипертрофия будет умеренной). Лица с D/D генотипом ACE имеют повышенный риск развития инфаркта миокарда, ишемической и дилатационной кардиомиопатии [8] и гипертрофии миокарда, что является независимым фактором риска внезапной сердечной смерти (ВСС). Поэтому носителям генотипа D/D нежелательно заниматься видами спорта, где требуется повышенная выносливость (бег на длинные дистанции, лыжные гонки и др.). Результатом таких занятий может быть ранняя инвалидизация и/или преждевременная смерть спортсменов. Указанные различия выражены гораздо ярче у высококвалифицированных спортсменов, чем у квалифи-

цированных [7]. Ангиотензин-II вызывает индукцию инсулиноподобного фактора роста, поэтому понятно увеличение мышечной массы у спортсменов при смещении распределения генотипов в сторону D/D [2]. Было также показано, что показатели артериального насыщения кислородом в условиях высокогорной местности выше у лиц с генотипом I/I [41].

Растет число доказательств генетического влияния на спортивные качества как эволюционной связи между наследственными факторами скорости и силы. Показана высоко значимая корреляция между генотипом актинина-3 (ACTN3), спортивными достижениями и травматизмом [29]. Подтверждается положительный эффект присутствия alpha-actinin-3 на функцию скелетных мышц по генерации усиленных сокращений взрывной силы и скорости. Он даёт эволюционное преимущество, поскольку увеличивает спринтерские качества [22, 42]. А то же время у лиц, не имеющих альфа-актинин-3, компенсаторно вырабатывается альфа-актинин-2 в больших количествах в медленно сокращающихся мышечных волокнах и способствует проявлению большей выносливости [42]. Дифференцированный эффект на скоростные и силовые качества спортсменов подтверждает, что генетический полиморфизм может поддерживаться в популяции с помощью балансировки естественного отбора.

NO и O₂ – модуляторы функции сердца и сосудов. 3 изоэнзима, известных как nitric oxide synthases (NOSs) производят NO. Эндотелиальная NO синтаза (eNOS) является одним из наиболее значимых источников физиологической связи NO и кардиоваскулярной системой. Эта изоформа присутствует в эндотелиальных клетках сосудов и ответственна за вызываемую оксидом азота (NO) вазодилатацию, ингибирование атеросклероза и предупреждение тромбоза [21], а также ВСС. Исследователи Хурана и соав. [20] утверждают, что полиморфизм генотипа eNOS ответствен за разрыв интракраниальной аневризмы и внезапной смерти. Известно, что генотип 5/5 eNOS ассоциирован с проявлением качества выносливости и указывают на предрасположенность к выполнению длительной физической работы [1]. Коломбо и др. [14] показали, что генотип aa (4/4) сочетается с артериальной гипертензией, снижением эластичности сосудистой стенки и гипертрофией миокарда. Эндотелиальная дисфункция обнаруживается на ранних стадиях развития сердечно-сосудистых заболеваний. Это независимый фактор риска, часто определяющий прогноз [13].

Глютатион С трансфераза M1 (GSTM1) ассоциируется с нарушениями метаболизма сосудистой стенки и предрасположенностью к раннему формированию атеросклеротических бляшек [11, 26]. Одновременно этому гену инкриминируется ответ-

ственность за развитие бронхиальной астмы и полинозов, онкогенеза, а также повышенная чувствительность организма к табакокурению (т.е. курение как фактор риска ССЗ проявляется только в присутствии этого гена). Саадат и Дадбин показали воздействие полиморфизма GSTM1 на систолическое кровяное давление у нормотензивных индивидуалов [34].

Цитохром P450A – метаболический фермент, ассоциирующийся с изменением иммунитета [19], нарушениями эндотелиального метаболизма, и с Всс при приеме рифампина, эритромицина и ампициллина. Ученые из Техасского университета в 2001 г. [16] исследовали причастность цитохром P450A к состояниям различных систем организма. Шлезингер и Стегеман [36] выявили связь P450A с оксидантным стрессом.

Литература

1. Астратенкова И.В., Ахметов И.И., Дружевская А.М. и др. Разработка и применение молекулярно-генетических методов для отбора учащихся в детско-юношеские спортивные школы // Сборник трудов СПбНИИФК. Итоговая научная конференция 19-20 декабря 2005 г. – СПб. – 2005. – С.113-117.
2. Ахметов И., Вафин А., Шарафутдинов И. Генетический анализ особенностей сердечно-сосудистой системы у спортсменов. //Тезисы докладов 78-й Всероссийской студенческой научной конференции. Казань, 13-15 апреля 2004 г., т. 1. с. 24
3. Глотов О., Глотов А., Ивашенко Т. и др. Генетическая предрасположенность к физической работоспособности у гребцов //Всероссийская научная конференция «Современные проблемы физической культуры и спорта» 23-24 апреля 2003г.: Тез. докл. – СПб., 2003. – С. 275-277.
4. Калинина А.М. Первичная профилактика ССЗ в деятельности врача общей практики. Лечащий врач – 1998 г.– №5 – С. 4-9
5. Назаров И.Б., Казаков В.И., Гиза И.В. и др. Влияние полиморфизма гена ангиотензин-конвертирующего фермента на сердечно-сосудистую систему при систематических физических нагрузках: Тезисы докладов II съезда Вавиловского общества генетиков и селекционеров. Санкт-Петербург, 1 – 5 февраля 2000 г., т. 2, с. 299 – 300.
6. Ощепкова Е.В. О Федеральной целевой программе «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации». Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2002 г.– №1 – С. 3-6.
7. Рогозкин В.А., Назаров И.Б., Казаков В.И. Генетические маркеры физической работоспособности человека //Теор. и практ. физ. культ., 2000, № 12, с. 34-36.
8. Рогозкин В.А. Расшифровка генома человека и спорт. //Теория и практика физической культуры. 2001, №6, с. 60-63.
9. Шахрджерди Ш., Смоленский А.В., Михайлова А.В. и др. Особенности распределения нарушений ритма и проводимости у спортсменов с пролапсом митрального клапана. Теория и практика физической культуры. Научно-теоретический журнал № 5 – 2004
10. Школьников М.А., Макаров Л.М., Березницкая В.В. и соав. Жизнеугрожающие аритмии и внезапная сердечная смерть у детей [Medline]
11. Binkov B; Smerhovsk Z; Strejc P et al. DNA-adducts and atherosclerosis: a study of accidental and sudden death males in the Czech Republic. *Mutat Res.* 2002; 501(1-2):115-28 (ISSN: 0027-5107)
12. Cecchi F, Olivotto I, Gistri R. et al. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 2003
13. Claudia Walther; Stephan Gielen; Rainer Hambrecht. The Effect of Exercise Training on Endothelial Function in Cardiovascular Disease in Humans. *Exercise and Sport Sciences Reviews.* 32(4):129-134, 2004
14. Colombo M., Paradossi U., Andreassi M. et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms and Risk of Coronary Artery Disease //Clinical Chemistry. 2003;49:389-395.
15. Corrado D, Fontaine G, Marcus F et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry. *Circulation* 2000;101:e101-6
16. Domanski TL; Finta C; Halpert JR et al. cDNA cloning and initial characterization of CYP3A43, a novel human cytochrome P450. *Mol Pharmacol.* 2001; 59(2):386-92 (ISSN: 0026-895X)
17. Fletcher GF, Balady GJ, Blair SN et al. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans: a statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation.* 1996;94:857–862.[Free Full Text]
18. Folland J.P., Hawker K., Leach B. et al. ACE genotype affects the strength training response: 4th Annual congress of the ECSS, Rome, 1999, p.105.
19. Gashaw I; Kirchheiner J; Goldammer M et al. Cytochrome p450 3A4 messenger ribonucleic acid induction by rifampin in human peripheral blood mononuclear cells: correlation with alprazolam pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 2003; 74(5):448-57 (ISSN: 0009-9236)
20. Khurana V.G., Meissner I., Meyer F.B.. Update on Genetic Evidence for Rupture-Prone Compared with Rupture-Resistant Intracranial Saccular Aneurysms Posted 12/13/2004 From Neurosurgical Focus
21. Laura Diamandopoulos, MD, Samuel C. Dudley, Jr. Atrial Fibrillation: Are We Treating the Right Disease? *Cardiovasc Rev Rep* 24(10):514-519, 2003.
22. MacArthur DG; North KN A gene for speed? The evolution and function of alpha-actinin-3. *Bioessays.* 2004; 26(7):786-95 (ISSN: 0265-9247)
23. Maron B.J., Gohman T.E., Aeppli D. Prevalence of sudden cardiac death during competitive sports activities in Minnesota high school athletes. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1881–1884.[Medline]
24. Maron B.J, Ara?jo C.G., Thompson P.D., et al. Recommendations for Preparticipation Screening and the Assessment of Cardiovascular Disease in Masters Athletes. American Heart Association Medical/Scientific Statement for Health Professionals, 2001.
25. Maron BJ. The paradox of exercise. *N Engl J Med.* 2000;343:1409–1411.[Free Full Text]
26. Miller EA; Pankow JS; Millikan RC; Bray MS; Ballantyne CM; Bell DA; Heiss G; Li R Glutathione-S-transferase genotypes, smoking, and their association with markers of inflammation, hemostasis, and endothelial function: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Atherosclerosis.* 2003; 171(2):265-72 (ISSN: 0021-9150)
27. Montgomery H., Clarkson P., Bornard M. et al. Angiotensin-con-

- verting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and response to physical training. *Lancet*, 1999, v. 53, p. 541 – 545.
28. Montgomery H., Clarkson P., Hemingway H. et al. Human gene for physical performance // *Nature*, 1998, v. 393. – P. 221.
 29. Niemi AK; Majamaa K es. Mitochondrial DNA and ACTN3 genotypes in Finnish elite endurance and sprint athletes. *Eur J Hum Genet*. 2005; 13(8):965-9 (ISSN: 1018-4813)
 30. Pedoe D.T. Sudden cardiac death in sport: spectre or preventable risk? *Br J Sports Med*. 2000;34:137–140.
 31. Perusse L, Rankinen T, Rauramaa R, et al. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2002 update // *Med. Sci. Sports Exerc*. 2003 Aug; 35(8): 1248-64.
 32. Peters S, Peters H, Thierfelder L. Risk stratification of sudden cardiac death and malignant ventricular arrhythmias in right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1999;71:243-50
 33. Report of the 1995 WHO/ISFC Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation*. 1996; 93: P. 841-842
 34. Saadat M; Dadbine-Pour A. Influence of polymorphism of glutathione S-transferase M1 on systolic blood pressure of normotensive individuals. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 326(2):449-54 (ISSN: 0006-291X)
 35. Seidman J.G., Seidman C.E. The genetic basis for cardiomyopathy. From mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell*. 2001; 104: P.557-567
 36. Schlezinger JJ; Stegeman JJ Induction and suppression of cytochrome P450 1A by 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl and its relationship to oxidative stress in the marine fish scup (*Stenotomus chrysops*). 01; 52(*Aquat Toxicol*. 202):101-15 (ISSN: 0166-445X)
 37. Thiene G, Basso C, Corrado D. Is prevention of sudden death in young athletes feasible? *Cardiologia* 1999;44:497-505
 38. Tsujita Y, Baba S, Yamauchi R, Mannami T, Kinoshita M, Yamamoto R, et al. Association analyses between genetic polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene and hypertension in Japanese: the Suita study // *J Hypertens* 2001;19:1941-1948
 39. Williams C, ed. *Physical Activity and Cardiovascular Disease Prevention in the European Union*. Brussels, Belgium: European Heart Network; 1999
 40. Williams Alun G., Sukhbir S. Dhamrait, Peter T. E. Wootton, et al. Bradykinin receptor gene variant and human physical performance // *J Appl. Physiol*. 96: 938-942, 2004.
 41. Woods D., Pollard A., Collier D., et al. Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene and arterial oxygen saturation at high altitude // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, August 1, 2002; 166(3): 362 – 366.
 42. Yang N, MacArthur DG, Gulbin JP, et al. ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance // *Am. J Hum. Genet*. 2003 Sep; 73(3): 627-31.

Поступила

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ФЕНОМЕН ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ОСТРОГО АДРЕНАЛИНОВОГО НЕКРОЗА МИОКАРДА ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИЕЙ ЛЕГКИХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Сисакян С.А., Красников Н.Ф., Сисакян А.С., Семерджян А.Б., Оганян В.А.

Ереванский государственный медицинский университет, кафедра медицинской биологии и генетики; кафедра пропедевтики внутренних болезней

Резюме

В эксперименте установлено, что гистотоксические дозы катехоламинов угнетают сократительную способность кардиомиоцитов, вызывают аритмию и остановку сердца. При этом наблюдается отек, кровоизлияния в легочной ткани и сердечной мышце, гемомикроциркуляторные нарушения миокарда, а также значительные сдвиги парциального давления CO_2 , O_2 и pH крови, нарастание ацидоза.

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) предотвращает появление фибрилляции и остановку сердца, отек и генерализованные кровоизлияния в легких после введения летальных доз катехоламинов. Кроме этого, ИВЛ предотвращает развитие гиперкапнии и ацидоза, увеличивает оксигенацию крови.

Ключевые слова: катехоламины, токсические дозы, негативное действие, сердечная деятельность, искусственная вентиляция легких, позитивная роль.

В настоящее время представления о патогенезе метаболического, в частности, адреналинового повреждения миокарда во многих отношениях неясны, а многочисленные попытки их устранения не дают желаемых результатов [1, 2, 3, 9].

Согласно концепции Рааба [12], при эмоциональном возбуждении в кровь выделяется большое количество катехоламинов, а сердечная мышца активно адсорбирует адреналин из циркулирующей крови. Катехоламины резко повышают потребление кислорода миокардом, а расширение коронарных сосудов не компенсирует потребностей в нем сердечной мышцы, доставка кислорода кровью катастрофически отстает от возросшего потребления его кардиомиоцитами, вследствие чего возникает гипоксия и развивается некроз [5, 7, 10, 11].

Если в небольших дозах катехоламины стимулируют энергетический обмен и обеспечивают нормальное функционирование миокарда, то в больших концентрациях проявляются их гистотоксический эффект [4, 6, 8].

В данной работе была поставлена задача изучить характер изменения функциональных показателей сердца, нарушения гемомикроциркуляции миокарда и напряженность O_2 , CO_2 , pH крови в условиях введения гистотоксических доз катехоламинов у крыс, а также пути их устранения.

Материал и методы

Эксперименты поставлены на 34 белых беспородных крысах массой 200-250 г. Первая группа животных - интактные (6 крыс). Подопытным животным второй группы (10 крыс) в бедренную вену вводили

адреналин гидротартрат в дозе 1,8 мг/кг. Третья группа подопытных животных (10 крыс) предварительно переводилась на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), а затем им внутривенно вводился адреналин гидротартрат. Для подключения к аппарату ИВЛ мелких животных у наркотизированных нембуталом животных проводилась трахеотомия с введением канюли в трахею. В ходе опыта проводилась регистрация ЭКГ в стандартных отведениях. Морфофункциональное состояние микроциркуляторного русла миокарда изучалось модифицированным методом Гомори по определению активности кислой фосфатазы [13]. Парциальное давление pCO_2 и pO_2 , а также pH крови определялись по микрометоду Аструпа аппаратом BMS 3Mk 2 "Blood microsystem" (Radiometer, Copenhagen, Denmark).

Статистическая обработка данных проводилась по t-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В контрольной серии опытов адреналин после введения в течение 1-3 минут вызывает резкое угнетение (на 87%) ЧСС крыс, угнетение амплитуды сокращений на ЭКГ при верхушечном отведении – при этом достигает 60,3%. Последующий кардиотонический эффект сопровождается нарушениями ритма политонового генеза по типу тахисистолий, групповых экстрасистол, которые в дальнейшем перерастают в фибрилляцию и вызывают остановку сердца в среднем на 5-7 минуте (рис. 1а). На вскрытии животных отмечается резко выраженное полнокровие сердца, мелко- и крупноочаговые некротические изменения в миокарде, отек и множественные очаги кровоизли-

Таблица

Напряженность CO₂, O₂ и рН в крови контрольных и подопытных крыс при внутривенном введении адреналина в условиях искусственной вентиляции легких

Показатели	рН	pCO ₂ мм рт. ст.	pO ₂ мм рт. ст.
Интактные животные	7,3 ± 0,02	35 ± 3,4	62 ± 3,5
Адреналин гидротартрат	6,95 ± 0,03*	119 ± 7,2*	13,3 ± 2,1*
Адреналин гидротартрат в условиях ИВЛ	7,19 ± 0,02**	42,0 ± 4,1**	99,15 ± 5,7**

Примечание: * - p<0,01 – достоверность разницы с интактными животными, ** - p<0,001 – достоверность разницы с животными под воздействием адреналина без ИВЛ.

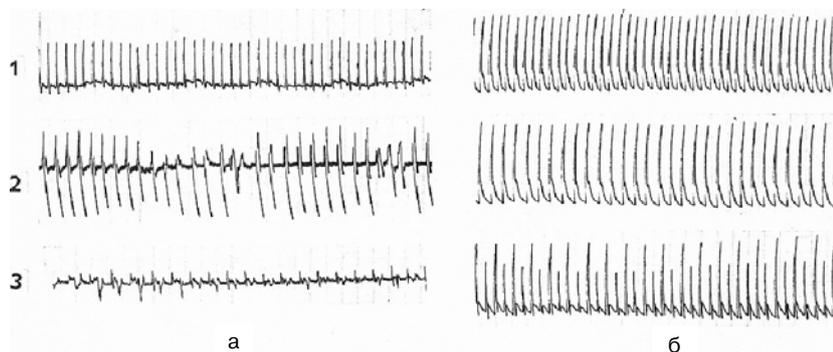


Рис. 1. Показатели ЭКГ крыс без ИВЛ и с ИВЛ.

а. – 1) фоновая ЭКГ у крысы без ИВЛ (252 уд./мин); 2) адреналина гидротартрат – (192 уд./мин); 3) фибрилляция сердца и гибель животного на 6 мин.

б. – 1) фоновая ЭКГ у крысы с ИВЛ (264 уд./мин); 2) адреналин гидротартрат – (194 уд./мин); 3) через 16 мин. – ритм синусовый (246 уд./мин).



Рис. 2. Внешний вид сердечно-легочного препарата после введения гистотоксической дозы адреналина. К – контроль (адреналин без ИВЛ), Оп. – опыт (на фоне ИВЛ).

аний в легких (рис. 2). На микроскопических препаратах обнаруживаются выраженные нарушения микроциркуляторного русла миокарда, которые проявляются неравномерным наполнением капилляров и стазом (рис. 3а).

Введение летальных доз адреналина подопытным животным, предварительно переведенных на ИВЛ также оказывало заметное кратковременное угнетение сократительной активности сердца и появление умеренных аритмий. Однако, в отличие от контрольных животных у подопытных предотвращались появление фибрилляций и остановка сердца на протяжении всего опыта (рис. 1б). Не отмечались также заметные нарушения гемомикроциркуляции сердечной мышцы (рис. 3б). На вскрытии животных отсутствовали выраженные полнокровие сердца и крупноочаговые поражения в миокарде, отек и генерализованные кровоизлияния в легких (рис. 2).

В отдельной серии опытов изучались сдвиги рН, напряженностей O₂ и CO₂ в крови интактных крыс и

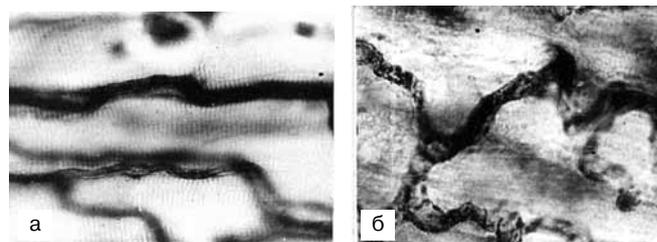


Рис. 3. Капиллярное русло миокарда крыс (модифицированный метод Гомори).

а) при адреналиновом повреждении без ИВЛ. Ход капилляров извилистый, наполнение неравномерное. Об. 40, ок. 15;

б) при введении гистотоксической дозы адреналина на фоне ИВЛ. Капилляры имеют ровный, параллельный ход. Об. 40, ок. 15.

подопытных животных при внутривенном введении адреналина в условиях ИВЛ. Как видно из таблицы, на фоне исходной нормакапнии (pCO₂=35 мм рт. ст.) внутривенное введение адреналина повышает напряженность CO₂ на 240% (pCO₂=119 мм рт. ст.), в то время как оксигенация крови снижается на 78,5% (pO₂=13,3 мм рт. ст.). В условиях выраженной гиперкапнии закономерно возрастает концентрация H⁺ и нарастает ацидоз (рН=6,95). В условиях ИВЛ у подопытных животных введение адреналина вызывало умеренную гиперкапнию с возрастанием pCO₂ лишь на 20% (pCO₂=42 мм рт. ст.) при незначительном снижении рН крови (табл.).

Выводы

На основании полученных нами экспериментальных данных можно заключить, что подключение животных к аппарату ИВЛ до введения летальной дозы адреналина предотвращает появление фибрилляции и остановку сердца, а также развитие гиперкапнии, ацидоза и увеличивает оксигенацию крови. При вскрытии отмечается отсутствие выраженного полнокровия сердца, крупноочаговых поражений мио-

карда, отека и генерализованного кровоизлияния в легких, присущих адреналиновому повреждению.

Таким образом, можно предположить, что стресс-индуцированная гиперсекреция катехоламинов, являющаяся одним из факторов внезапной смерти и инфаркта миокарда у людей, приводит, в том числе, и к нарушению альвеолярного дыхания, развитию гипоксии миокарда, а в конечном итоге – к аритмии и остановке сердца.

Литература

1. Гармаш В.Я., Узбекова Д.Г., Артемьева Г.Б. Использование антиоксидантного эффекта пармидина в комплексной терапии больных инфарктом миокарда //Клин. мед. - 1996 - Т. 74. – N 2. – С. 67-72.
2. Гичка С.Г. Экспериментальное изучение капиллярного русла миокарда при гормональных повреждениях и их фармакологической коррекции //Врачебное дело – 1985. – Т.8. – С. 27-29.
3. Гоцура В.В. Фармакологическая коррекция энергетического обмена ишемизированного миокарда / М.: Медицина, 1993. – 254 С.
4. Меерсон Ф.З. Первичное стрессорное повреждение миокарда и аритмическая болезнь сердца. Часть II //Кардиология. – 1993. – N 5. – С. 50-59.
5. Павлович Л.А., Подольский Л.Г., Харкевич А.Н. Изменения концентрации адреналина и норадреналина в сердце и крови при экспериментальном инфаркте миокарда, осложненном фибрилляцией желудочков //Бюллетень ВКНЦ АМН СССР. – 1980. – N 2. – С. 40-44.
6. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Динамика взаимосвязи некоторых патогенетических факторов в остром периоде инфаркта миокарда у крыс // Кардиология. – 1991. – Т. 31. – N 11. – С. 70-71.
7. Сисакян С.А., Тусузян А.Т., Матевосян Р.Ш. Морфологические аспекты гемомикроциркуляции сердца, его адренергических структур в динамике развития адреналинового повреждения миокарда //Кутаисис самедицино журнали. – 1998. – N 1. – С. 51.
8. Торкунов П.А., Сапронов Н.С., Новоселова Н.Ю. Фосфолипиды сердца в динамике экспериментального инфаркта миокарда у крыс //Пат. физ. эксп. тер. – 1997. – N 2. – С. 21-23.
9. Чернов Ю.Н., Васин М.В., Батишева Г.А. Патологические изменения клеточных мембран при ишемической болезни сердца и возможные пути фармакологической коррекции //Эксп. клин. фарм. – 1994. – N 4. – С. 67-72.
10. Фролов В.А. Патогенез некрозов миокарда / Патологическая физиология. Под ред. Адо А.Д. – 1994. – С. 303-307.
11. Hjalmarson A., Olsson G. Myocardial infarction: Effects of beta blockade //Circulation (Suppl. 6). – 1991. – Vol. 84. – N 6. – P. 101-107.
12. Raab W., Stark E., Gige W. Role of catecholamines in the origin of stress-induced myocardial necrosis //Circulation. – 1959. – N 4. – P. 754-755.
13. Sisakyan S.A. Investigations of capillary network in the myocardium, skeletal muscles and other organs by modified Gomori's method for determination of acid phosphatase activity //Cor Vasa. – 1977. – Vol. 19. – N 4-5. – P. 363-369.

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ АОРТЫ*Белов Ю.В., Сандриков В.А., Комаров Р.Н.*

Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В.Петровского РАМН, Москва

Больные торакоабдоминальными аневризмами аорты (ТАА) составляют наиболее тяжелый контингент пациентов с сердечно-сосудистой патологией. По сводным данным Белова Ю.В. и соавт. [4-6] уровень летальности в лучших клиниках мира в плановой хирургии ТАА достигает 25-30%, а при экстренных вмешательствах при расслаивающих аневризмах аорты (РАА) «В» типа достигает 55-60%. Исследователи единодушно подчеркивают, что клиническая диагностика ТАА трудна и часто ошибочна, а симптоматика характеризуется крайней неспецифичностью и непостоянством [8, 24, 25].

Актуальность проблемы подчеркивает необходимость использования современных инструментальных методов диагностики, применяемых для объективной оценки ТАА. В настоящее время в диагностике ТАА используются: рентгенография грудной клетки, трансторакальная (ЭхоКГ) и чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхо), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и их модификации, а также аортография (АГ).

Рентгенография грудной клетки

Это достаточно простой и доступный метод исследования. Как правило, рентгенография грудной клетки выполняется в стандартных проекциях: переднезадней, правой и левой косых. При рентгенографии грудной клетки расширение средостения при расслоении аорты выявляется в 56% случаев [33, 39], в 49% проявляясь нарушением контура аорты при расслоении «В» типа [39]. Некоторые авторы сообщают о диагностической ценности рентгенографии при ТАА до 85%, придавая важное значение кальцификации стенки аорты. Кроме визуализации тени самой аневризмы, исследование позволяет выявить дополнительные рентгенологические признаки: смещение тени средостения вправо, смещение вниз левого главного бронха, а при контрастировании пищевода — его девиацию вправо [39].

Компьютерная томография

В настоящее время КТ широко применяется для диагностики ТАА. Svensson L.G., Crawford E.S. [39] отмечают следующие возможности КТ: точное анатомическое определение диаметра аорты и толщины ее стенок с наличием кальцификации; выявление истинного и ложного просветов с мембраной между ними; визуализация тромбоза ложного просвета; состо-

яние внеаортальных структур. Диагностическая значимость КТ существенно возрастает при использовании современных контрастных веществ [9, 39]. Контрастная КТ является одним из «золотых стандартов» неинвазивных методов исследования ТАА, с помощью которого можно с высокой степенью достоверности определить не только анатомические размеры аорты, но и распространение расслоения и ее синтопию [39]. Использование компьютерных томографов предыдущего поколения не давало полноценной информации, что приводило к ряду недостатков КТ: исследование выполняется только в осевой проекции, отсутствует информация о состоянии ветвей аорты, невозможность точной локализации проксимальной и дистальной фенестрации, а также регургитации через аортальный клапан [39]. Усугубление течения заболевания может быть связано с необходимостью применения контрастных веществ, оказывающих токсическое действие на функцию почек [39]. Изолированная КТ не может служить методом «предсказания» разрыва аневризмы [18]. В тоже время, КТ может служить альтернативой АГ, предпочтительна при хронических РАА и для динамического контроля, однако для оценки состояния ветвей аорты лучше использовать АГ [26].

В конце 80-х годов появилась техника мультиспиральной компьютерной томографии (СКТ), заключающейся в постоянном вращении рентгеновской трубки при непрерывном поступательном движении стола. Последняя позволила повысить информативность исследования. Использование компьютерных программ позволяет получать высококачественные трехмерные изображения аорты и ее ветвей при СКТ с контрастированием [36]. Данная методика получила название компьютерная томографическая ангиография (КТА).

М. Gomes et. al. отмечают следующие дополнительные достоинства КТА в диагностике аневризм аорты: возможность оценки состояния ветвей аорты, отходящих от аневризматического мешка, а при расслоениях — от истинного или ложного просветов, определение локализации проксимальной и дистальной фенестрации, отсутствие артефактов от глубже лежащих структур и кровотока [21]. КТА может быть полезна в диагностике атипичных форм РАА: интрамуральной гематомы, пенетрирующих атеросклероти-

ческих язв, разрыва РАА «В» типа, атипичной конфигурации расслоенной интимы, а также для контроля в послеоперационном периоде или медикаментозном лечении расслоений аорты [19]. Ограничениями КТА является необходимость внутривенного введения контрастного вещества, лучевая нагрузка, относительная длительность получения трехмерного изображения [7], которая связана с процессом обработки изображения. КТА может служить альтернативой АГ [35], изображение может быть получено менее чем за 15 мин и в настоящее время претендует на ведущую методику при исследовании аорты и ее ветвей [16, 40, 42].

СКТ в диагностике острого расслоения аорты обладает чувствительностью близкой к 100%. СКТ без контрастирования актуальна для диагностики интрамуральной гематомы, а также острого кровотечения. Главное достоинство внутривенного контрастирования при СКТ — дифференциация истинного и ложного каналов, а также диагностика распространения расслоения на ветви аорты [19]. По данным Casta?er E. et. al., СКТ должна быть первым методом в диагностике при подозрении на РАА, а в экстренной ситуации — «методом выбора» из-за возможности быстрой диагностики [19].

Магнитно-резонансная томография

По мнению H.G.Borst et. al. [17], при хроническом расслоении аорты КТ и МРТ являются практически равноценными методами диагностики. По данным, в диагностике расслоения аорты СКТ по чувствительности сопоставима с МРТ и ЧПЭхо. При применении СКТ необходимость применения АГ и МРТ для диагностики аневризм аорты возникает менее чем у 5% больных [23].

При МРТ движущаяся часть крови является естественным контрастом, дающим сигнал различной интенсивности в зависимости от скорости, характера и направления потока и используемой импульсной последовательности [7]. С начала 90-х годов в практику внедрена магнитно-резонансная ангиография (МРА), основное достоинство которой заключается в том, что трехмерное изображение аорты может быть получено без использования контрастных веществ.

МРТ позволяет определить локализацию проксимальной и дистальной фенестрации, расслоенную мембрану, разделяющую истинный и ложный просветы, с локализацией отхождения висцеральных артерий. Важно, что при МРТ необходимость в применении йодсодержащих контрастов может быть уменьшена, что существенно при хронических РАА [32].

Недостатком МРТ является затруднение проведения исследования у пациентов с острым расслоением аорты, так как данные больные нуждаются в постоянном мониторинге, что значительно усложняет процедуру исследования [39]. Чувствительность метода

составляет 95-97%, а специфичность практически 100% [7].

КТА и МРА являются надежными неинвазивными методами диагностики аневризм аорты, обладающими высокой информативностью и позволяющими планировать хирургические вмешательства, не прибегая к АГ [1,10]. МРТ служит высокоинформативным методом при подозрении на расслоение аорты и является одним из самых перспективных методов в получении информации для определения тактики хирургической коррекции ТАА.

Трансторакальная, чреспищеводная и внутрисердечная эхокардиография

ЭхоКГ является одним из наиболее доступных скрининговых методов исследования ТАА. Преимуществом метода является минимальная инвазивность. В настоящее время для диагностики РАА используется техника двухмерной ЭхоКГ [2]. Чувствительность ЭхоКГ при расслоении аорты составляет 29-59,3% [27]. Сочетание и использование спектрального доплеровского картирования дает возможность определить кровоток в истинном и ложном каналах, а также наличие и количественное выражение аортальной регургитации [2]. Следует отметить, что трансторакальное исследование не позволяет оценить состояние аорты во всех ее отделах [2].

Чреспищеводная эхокардиография по сравнению с трансторакальным исследованием более информативна, что выражается в возможности визуализации аорты во всех ее отделах независимо от наличия эмфиземы легких, деформации грудной клетки и малых межреберных промежутков [2]. ЧПЭхо обладает высокой чувствительностью в диагностике расслоений аорты. Диагностические возможности ЧПЭхо: определение диаметра аорты, толщины и плотности ее стенок, наличия и локализации фенестрации, характеристика расслоенной мембраны и потоков в истинном и ложном каналах, возможность определения рыхлых тромботических и атероматозных масс в аневризматической полости или ложном просвете, определение наличия аортальной клапанной регургитации, перикардального выпота, компрессии левого предсердия, оценка состояния полостей и структур сердца, состояния основных коронарных артерий и функции левого желудочка [2, 9, 31]. ЧПЭхо служит первым скрининговым диагностическим инструментом при подозрении на расслоение аорты [15]. ЧПЭхо является единственным инструментальным методом, который может быть использован в отделениях интенсивной терапии и во время операции, что позволяет корректировать диагноз и тактику хирургического лечения, а также позволяет определить адекватность хирургической реконструкции [9, 14, 20, 28].

В настоящее время в большинстве клиник мира в обязательный протокол исследований пациентов с

подозрением на аневризму аорты входит проведение ЧПЭхо. Печально, что в России ЧПЭхо до сих пор является редко встречающимся методом исследования, а опытом интраоперационного использования обладают единичные хирургические клиники страны [10].

По данным ряда исследователей, чувствительность ЧПЭхо в диагностике дистального расслоения аорты составляет 95-100 % [27]. Метод с успехом используется для оценки центральной гемодинамики при резекции торакоабдоминальных аневризм с определением ишемии миокарда и объемов полостей сердца [13]. Метод позволяет оценить висцеральную перфузию при расслоении аорты [28], что может быть полезным в интра- и послеоперационной оценке пациентов, подвергнутых стентированию ТАА [14,34], являясь альтернативой АГ у больных с ХПН [14]. Следует отметить, что при диагностике перипротезного кровотечения при стентировании ТАА использование АГ и ЧПЭхо дают практически одинаковые результаты [14]. Кроме рутинного использования ЧПЭхо в диагностике аневризматической болезни аорты, ряд авторов применяют метод для контроля артериальной перфузии при предсердно-бедренном обходе, а также непосредственной оценки результата протезирования после операции [20, 39]. ЧПЭхо позволяет корректировать положение канюли в левом предсердии при предсердно-бедренном шунтировании и проводить мониторинг систолического и диастолического объема левого желудочка [20]. При левопредсердно-бедренном обходе объем шунтируемой крови может определяться в зависимости от объема левого желудочка, определяемого ЧПЭхо [20].

Большинство авторов считают ЧПЭхо малоинвазивным исследованием. Во время процедуры у пациентов могут возникать тахикардия, гипертензия, являющиеся потенциальной угрозой разрыва аорты. Однако, по данным Сандрикова В.А. с соавт., осложнения при ЧПЭхо встречаются от 0,2 до 1% [10]. Кроме того, использование ЧПЭхо не позволяет точно определить размеры расслоения в брюшном отделе аорты из-за отсутствия хорошего контакта между слизистой желудка и датчика, а также влияния кишечных газов. С этой целью в настоящее время используется внутрисосудистая эхография катетерным датчиком [11]. Кроме того, возможны ошибки при исследовании дуги аорты из-за трахеи, а также при наличии у больных грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, ателектазов легкого или интрамуральной гематомы аорты [9, 10].

ЧПЭхо и МРТ превосходят по чувствительности КТ в диагностике поражений аортального клапана. ЧПЭхо может быть методом выбора при поражении коронарных артерий. МРА используют у больных со сниженной функцией почек, т.к. магнитные контра-

сты менее токсичны [41]. Артерия Адамкевича успешно визуализируется в 67-70% при МРА и 80% КТА [43, 44], что важно для принятия решения о профилактике повреждения спинного мозга при оперативном лечении ТАА.

Аортография

Большинство исследователей считают, что АГ должна быть завершающим методом в исследовании больных ТАА, позволяющим решить основные тактические вопросы лечения этого сложнейшего заболевания [3, 12, 39]. Целью аортографии является определение проксимальной и дистальной фенестрации, протяженности расслоения, топика ветвей аорты [39]. АГ становится первым методом исследования при острых расслоениях аорты, у больных с нестабильной гемодинамикой при необходимости немедленного подтверждения или опровержения диагноза. Ни одно другое исследование, включая КТ, МРТ, ЧПЭхо, не позволяют так, как АГ, определить наличие поражений ветвей аорты на разных уровнях [9, 39], а также выявить стенозы коронарных артерий. Кроме того, по мнению ряда авторов, ангиографическое исследование позволяет оценить состояние подвздошных и бедренных артерий, что крайне важно при проведении левопредсердно-бедренного шунтирования [39].

При аортографии при бедренном доступе могут быть проблемы с попаданием в истинный просвет. Одним из отрицательных моментов АГ является использование токсичных контрастных веществ [39], а также инвазивность метода [2].

В целях снижения риска развития осложнений при проведении тех или иных исследований у больных ТАА, необходимо придерживаться дифференцированного подхода к больным в зависимости от клинического течения, стадии заболевания и гемодинамической стабильности больного [2]. При остром дистальном расслоении аорты и стабильном состоянии больного следует придерживаться той же стратегии, что и при хроническом расслоении аорты [2]. У больных с нестабильной гемодинамикой в первую очередь проводят СКТ, которая является достаточно информативным и быстрым методом обследования в отличие от МРТ. При наличии синдрома мальперфузии органов брюшной полости проводят АГ [17]. Для диагностики хронического расслоения аорты используется КТ, МРТ, в некоторых случаях — АГ. АГ выполняется при необходимости визуализации периферических ветвей при операциях на нисходящей грудной и начальном отделе брюшной аорты, т.к. при данных операциях всегда необходимо иметь представление о кровоснабжении спинного мозга.

В целях комплексного исследования состояния больного с ТАА используются ряд дополнительных

методов обследования: ЭКГ, холтеровское мониторирование, УЗИ брюшного отдела аорты, скintiграфия почек, УЗДГ ветвей дуги аорты и сосудов нижних конечностей.

Дополнительные методы исследования.

ЭКГ позволяет оценить исходное состояние больного: наличие ИБС, гипертрофии левого желудочка, нарушения ритма и проводимости [2]. ЭКГ имеет нормальный вид только у 31% больных с расслоениями аорты [22, 38]. Холтеровское мониторирование выполняют для выявления нарушений ритма, блокады проводящей системы и ишемии миокарда [2]. УЗИ брюшной аорты и органов брюшной полости направлены на определение диаметра аорты на разных уровнях, локализации размеров аневризмы брюшного отдела аорты, наличие кальциноза, тромбоза, а также оценки состояния кровотока в органах брюшной полости. УЗДГ позволяет оценить состояние ветвей дуги аорты и подвздошных артерий [2]. В диагностике аневризм брюшной аорты УЗИ значительно уступает

КТ. Скintiграфию почек выполняют с целью определения их функции.

В экстренной ситуации — при УЗИ брюшного отдела аорты, у тучных пациентов, а также пациентов со вздутым животом, брюшная аорта лоцируется плохо и может даже не определяться. При соответствующей подготовке пациентов УЗИ выполняется как скрининговый метод для выявления абдоминальных аневризм, оценки состояния подвздошных и бедренных артерий [29, 30].

Итак, описанные методы диагностики являются необходимыми в протоколе обследования больных ТАА и должны выполняться «от простого к сложному», что позволяет определить клинический путь пациентов с принятием решения об объеме оперативного вмешательства. КТА, МРА и ЧПЭхо в настоящий момент являются конкурирующими методами. АГ — продолжает оставаться «золотым стандартом» диагностики ТАА, но будущее принадлежит, несомненно, СКТ с контрастированием и МРТ.

Литература

1. Артюхина Е.Г., Щербук А.Н., Сеницын В.Е. и др. Возможности томографических методов диагностики и трехмерного анализа изображений аневризм брюшной аорты//Ангиол. сосуд. хир. 2004; 1: 55-61.
2. Белов Ю.В., Кертес М.И., Богопольская О.М. и др. Стратегия и тактика инструментального обследования больных с аневризмой грудного и торакоабдоминального отделов аорты//Ангиол. сосуд. хир. 2005; 4: 33-47.
3. Белов Ю.В. Руководство по сосудистой хирургии с атласом оперативной техники. М. 2000; 448.
4. Белов Ю.В., Степаненко А.Б., Генс А.П., Савичев Д.Д. Интраоперационные разрывы аневризм грудной аорты// Ангиол. сосуд. хир. 2005; 4: 107-114.
5. Белов Ю.В., Степаненко А.Б., Генс А.П. и др. Вариант реконструктивной операции при остром расслоении аорты 3В типа//Ангиол. сосуд. хир. 2001; 1: 107-109.
6. Белов Ю.В., Степаненко А.Б., Хамитов Ф.Ф. Экстренное протезирование аневризмы торакоабдоминального отдела аорты по поводу ее разрыва// Ангиол. сосуд. хир. 2000; 4: 109-111.
7. Дадвани С.А., Тернова С.К., Сеницын В.Е., Артюхина Е.Г. Неинвазивные методы диагностики в хирургии брюшной аорты и артерий нижних конечностей. М. 2000; 139.
8. Зербино Д.Д., Кузык Ю.И. Расслаивающие аневризмы аорты: клинические маски, особенности дифференциальной диагностики//Клиническая медицина. 2002; 5: 58-61.
9. Константинов Б.А., Белов Ю.В., Кузнецовский Ф.В. Аневризмы восходящего отдела и дуги аорты. М 2006; 335.
10. Сандриков В.А., Белов Ю.В., Ковалевская О.А., Буравихина Т.А. Диагностика аневризм и расслоения восходящего отдела аорты и оценка результатов реконструктивных операций методом чреспищеводной эхокардиографии// Грудн.и сердечн.-сосуд. хирур. 2001; 5: 39-42.
11. Сандриков В.А., Демин В.В., Ревуненков Г.В. Катетерная эхография сердечно-сосудистой системы и полостных образований. М. 2005; 247.
12. Спиридонов А.А., Тутов В.Г., Аракелян В.С. и др. Клиника, диагностика и показания к оперативному лечению хронических травматических аневризм грудной аорты// Грудн.и сердечн.-сосуд. хирур. 1998; 3: 22-27.
13. Aadahl P., Saether O.D., Aakhus S. et. al. The importance of transesophageal echocardiography during surgery of the thoracic aorta // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 1996; 12: 4: 401-406.
14. Abe S., Ono S., Murata K. et. al. Usefulness of transesophageal echocardiographic monitoring in transluminal endovascular stent-graft repair for thoracic aortic aneurysm // Jpn. Circ. J. 2000; 64: 960-964.
15. Bezante G.P., Gnecco G., Ratto E. et. al. Role of transesophageal echocardiography in the diagnosis of diseases of the thoracic aorta// Cardiologia 1991; 36: 3: 217-221.
16. Bhalla S., West O.C. CT of nontraumatic thoracic aortic emergencies// Semin. Ultrasound CT MR. 2005; 26: 5: 281-304.
17. Borst H.G., Heinemann M.K., Stone C.D. Surgical treatment of aortic dissection//Churchill Livingstone Inc 1996; 62.
18. Boules T.N., Compton C.N., Stanziale S.F. et. al. Can computed tomography scan findings predict «impending» aneurysm rupture? // Vasc. Endovascular. Surg. 2006; 40: 1: 41-47.
19. Casta E., Andreu M., Gallardo X. et. al. CT in Nontraumatic Acute Thoracic Aortic Disease: Typical and Atypical Features and Complications// Radiographics 2003; 23 : 93-110.
20. Fayad A., Sawchuk C., Yang H., Cina C. transesophageal echocardiography in the management of left atrio-femoral bypass during thoracoabdominal aortic aneurysm reparation: a case report // Canad. J. Anesthesia 2002; 49: 1081-1083.
21. Gomes M.N., Davros W.J., Zenan R.K. Preoperative assessment of abdominal aortic aneurysms: the value of helical and 3D computer tomography // J. Vasc. Surg. 1994; 30: 367-376.
22. Hagan P.G., Nienaber C.A. Isselbacher E.M. et. al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)// JAMA 2000; 283: 7: 897-903.
23. Huber A., Wintersperger B.J., Reiser M. Diagnosis of aortic aneurysm // Radiology 2001; 41: 8: 633-639.
24. Klein D.G. Thoracic aortic aneurysms // J. Cardiovasc. Nurs. 2005; 20: 4: 245-250.
25. Kodolitsch Y., Schwartz A.G., Nienaber C.A. Clinical Prediction of Acute Aortic Dissection// Arch. Intern. Med. 2000;160: 19: 2977-2982.
26. Neumann C.H., Guthaner D.F., Wong D.W. Aortic dissection: CT and angiographic comparisons// Digitale. Bilddiag. 1984; 4: 1: 14-17.
27. Nienaber C.A., Kodolitsch Y., Nicolas V. et. al. The Diagnosis of Thoracic Aortic Dissection by Noninvasive Imaging Procedures// NEJM. 1993; 328: 1: 1-9.
28. Orihashi K., Sueda T., Okada K., Imai K. Perioperative diagnosis of mesenteric ischemia in acute aortic dissection by transesophageal echocardiography// Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2005; 28: 6: 871-876.
29. Paslawski M., Krzyzanowski K., Kesik J. et al. Limitations in ultrasonographic evaluation of the abdominal aortic aneurysms // Ann.

- Univ. Mariae Curie Sklodowska [Med] 2004; 59: 1: 42-47.
30. Paslawski M., Krzyzanowski K., Zlomaniec J. Abdominal aortic aneurysm in ultrasound and CT examination// Ann. Univ. Mariae Curie Sklodowska. 2004; 59: 1: 84-90.
 31. Pepi M., Campodonico J., Galli C., Tamborini G. et. al. Rapid diagnosis and management of thoracic aortic dissection and intramural haematoma: a prospective study of advantages of multiplane vs. biplane transoesophageal echocardiography. Eur J Echocardiogr 2000; 1: 1: 72-79.
 32. Pernes J.M., Grenier P., Desbleds M.T., de Brux J.L. MR evaluation of chronic aortic dissection// J. Comput. Assist. Tomogr. 1987; 11: 6: 975-981.
 33. Prisant L.M., Nalamolu V.R. Aortic dissection// J. Clin. Hypertens. (Greenwich) 2005; 7: 6: 367-371.
 34. Rocchi G., Lofiego C., Biagini E., et. al. Transesophageal echocardiography-guided algorithm for stent-graft implantation in aortic dissection// J. Vasc. Surg. 2004; 40: 5: 880-885.
 35. Rubin GD. CT angiography of the thoracic aorta// Semin. Roentgenol. 2003; 38: 2: 115-134.
 36. Sbragia P., Neri E., Panconi M. et. al. CT virtual angiography in the study of thoracic aortic dissection // Radiol. Med. (Torino) 2001; 102: 4 : 245-249.
 37. Spittell P.C., Spittell J.A., Joyce J.W. et. al. Clinical features and differential diagnosis of aortic dissection: experience with 236 cases (1980 through 1990)// Mayo Clin. Proc. 2002; 77: 3: 296.
 38. Suzuki T., Mehta R.H., Ince H. et. al. Clinical Profiles and Outcomes of Acute Type B Aortic Dissection in the Current Era: Lessons From the International Registry of Aortic Dissection (IRAD) // Circulation. 2003; 108: II-312.
 39. Svensson L.G., Crawford E.S. Cardiovascular and Vascular Disease of the Aorta// Ed. W.B. Saunders Company 1997; 472.
 40. Takahashi K., Stanford W. Multidetector CT of the thoracic aorta// Int. J. Cardiovasc. Imaging 2005; 21: 1: 141-153.
 41. Vogt F.M., Goyen M., Debatin J.F. Modern diagnostic concepts in dissection and aortic occlusion// Radiologie 2001; 41: 8: 640-652.
 42. Willoteaux S., Lions C., Gaxotte V. et. al. Imaging of aortic dissection by helical computed tomography (CT)// Eur. Radiol. 2004; 14: 11: 1999-2008.
 43. Yamada N, Okita Y, Minatoya K et. al. Preoperative demonstration of the Adamkiewicz artery by magnetic resonance angiography in patients with descending or thoracoabdominal aortic aneurysms// Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2000; 18: 1: 104-111.
 44. Yoshioka K., Niinuma H., Ohira A. et. al. MR Angiography and CT Angiography of the Artery of Adamkiewicz: Noninvasive Preoperative Assessment of Thoracoabdominal Aortic Aneurysm // Radiographics. 2003; 23: 1215-1225.

Поступила 20/05-2006

ТКАНЕВОЕ ДОПЛЕРОВСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Берштейн Л.Л.

Медицинская академия последипломного образования, кафедра кардиологии им. М.С. Кушаковского, Санкт-Петербург

Важнейшими задачами эхокардиографического исследования при ишемической болезни сердца (ИБС) являются оценка регионарной и глобальной систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ). Разработанная в последние годы методика тканевого доплеровского исследования (ТДИ), значение и сферы применения которой сейчас интенсивно изучаются, дала возможность получить большое количество принципиально новой информации о механике работы ЛЖ — прежде всего, позволила количественно оценивать его локальную сократимость. Это стало значительным шагом вперед в изучении патологии сердца при ряде важнейших заболеваний, в том числе, ИБС. Данный обзор посвящен описанию принципов метода ТДИ и областей его применения при ИБС.

Принципы получения сигнала при ТДИ

Принцип ТДИ аналогичен принципу доплеровского исследования кровотока и основан на изменении частоты доплеровского сигнала при отражении от движущегося объекта. При этом частота отраженного сигнала прямо пропорциональна скорости движения объекта [4]. Доплеровский сигнал, отражающийся от движущихся сегментов миокарда, характеризуется низкой частотой (скорость движения миокарда мала — 5–20 см/с) и высокой амплитудой. Отраженный доплеровский сигнал, получаемый при исследовании кровотока, имеет противоположные характеристики. Когда требуется получить скорость движения миокарда и убрать сигналы кровотока, применяются соответствующие настройки ультразвукового прибора: частотный фильтр отсекает высокочастотные сигналы, а повышение порога усиления отраженного сигнала приводит к «исчезновению» сигналов с низкой амплитудой (рис.1). [1,14]. По причинам, которые будут обсуждены ниже, настоящее время, как правило, при ТДИ ЛЖ оценивается так называемая «продольная» функция его сегментов ЛЖ, то есть скорости их движения вдоль вертикальной оси сердца — от основания к верхушке. Поэтому для проведения ТДИ получают верхушечные эхокардиографические позиции — четырехкамерную, двухкамерную и продольную. В этих сечениях плоскости сканирования ортогональны, что дает возможность визуализировать все стенки ЛЖ.

Режимы ТДИ

Аналогично доплеровским режимам исследования кровотока, при ТДИ используют импульсный, цветовой и цветовой М-режимы.

При доплеровском картировании миокарда используется обычное цветовое кодирование — движение к датчику обозначается красным цветом, от датчика — синим. Более яркие тона отражают увеличение скорости. Цветовая информация накладывается на 2-мерное изображение во всем исследуемом секторе, отражая направление и скорость движения миокарда. Другая разновидность цветового ТДИ — одномерный тканевой режим. В этом режиме создается график время-скорость для миокарда, лежащего по линии прохождения М-луча (например, для межжелудочковой перегородки от верхушки к основанию), причем скорость движения кодируется соответствующим цветом, как при 2-мерном цветовом исследовании. Такой график можно также реконструировать в off-line режиме (curved M-mode) [17]. Временное разрешение М-режима ТДИ — 10–20 мс, что позволяет очень хорошо наблюдать разворачивание фаз сердечного цикла во времени в сегментах, пересекаемых М-лучом.

В импульсном режиме ТДИ создается график скорости движения исследуемого сегмента миокарда ЛЖ, для чего контрольный объем устанавливается в его центр. Данные графики для различных сегментов можно получить как в режиме реального времени, так и в off-line — при постпроцессинге записанных видеопетель цветового ТДИ. Это дает возможность не тратить много времени на сохранение изображений непосредственно при проведении исследования пациента, что может быть существенно — например, при стресс-эхокардиографии. Следует учитывать, что скорости, получаемые при импульсном ТДИ on-line и off-line неидентичны. Реконструкция графика скорости из цветового ТДИ отражает среднюю скорость движения нескольких точек зоны интереса, а регистрация в реальном времени — максимальную скорость в этой зоне, однако между ними имеется прямая зависимость [15].

Фазы кривой время-скорость (импульсный ТДИ)

Схематично кривая время-скорость, получаемая при исследовании продольной функции сегментов ЛЖ, представлена на рис. 2. В ней выделяют три основных пика [6]: (1) большая по амплитуде систолическая волна, соответствующая фазе изгнания (ее обозначают Sm или S'). Как отмечает М.Н.Алехин [1], в межжелудочковой перегородке и нижней стенке чаще регистрируется монофазный пик Sm, а в передней и боковой стенке — двухфазный с высокой

первой фазой; (2) ранний диастолический пик (E_m , E'); (3) поздний диастолический пик (A_m , A') – два последних названы по аналогии с привычным обозначением соответствующих доплеровских пиков трансмитрального/транстрикуспидального кровотока. Помимо основных пиков, при хорошем качестве сигнала могут регистрироваться одно-двухфазные волны в период изоволюметрического сокращения (IVC) и изоволюметрического расслабления (IVR); их изучение привлекает в последнее время большое внимание. Как оказалось, анализ указанных пиков скорости имеет существенное клиническое значение при ИБС, чему посвящен большой объем литературы – эти вопросы обсуждаются ниже в данном обзоре. Наименее изучено значение низкоамплитудных пиков, иногда регистрируемых в фазу диастаза (на рис. они обозначены как J_1 , J_2 , но закрепленного буквенного обозначения не имеют) – считается, что они характеризуют эластические свойства миокарда и могут играть роль в оценке диастолической функции [10].

Кривая «время-скорость» позволяет оценить множество количественных скоростных и временных показателей. Поскольку целью ТДИ является, в первую очередь, количественный анализ сегментарной функции ЛЖ, информация, получаемая в импульсном режиме ТДИ, наиболее ценна.

Почему измеряют продольные скорости движения миокарда?

Послойная структура строения миокарда (продольные и циркулярные волокна).

Миокард ЛЖ преимущественно состоит из продольно и циркулярно ориентированных волокон. Продольные волокна идут от верхушки до фиброзного атрио-вентрикулярного кольца и, в основном, находятся в субэндокардиальном и субэпикардиальном

слоях свободной стенки и папиллярных мышц левого желудочка, а в межжелудочковой перегородке они отсутствуют. Циркулярные (концентрические) волокна в основном составляют срединный слой миокарда и в большом количестве присутствуют в межжелудочковой перегородке [6].

В результате процесс сокращения и расслабления ЛЖ можно условно «подразделить» на следующие компоненты [15]:

- радиальный – сближение и удаление стенок относительно вертикальной оси за счет сокращения и расслабления концентрических волокон;
- продольный – приближение и удаление основания от верхушки за счет укорочения и удлинения продольных волокон.

Следует учесть, что в процессе сердечного цикла возникает еще 2 вида движений сердца.

- ротационное – вращение сердца вокруг вертикальной оси;
- трансляционное – приближение и удаление от грудной стенки.

Хотя первые исследования ЛЖ с помощью ТДИ включали анализ его радиальной функции (из парастеральных сечений), в настоящее время на практике в основном оценивают продольный компонент движения сегментов. Это объясняется следующим образом. Во-первых, точность оценки радиального движения страдает из-за ротационного и трансляционного движений сердца. В то же время, при оценке продольной функции из верхушечных позиций, движение сегментов ЛЖ практически параллельно ультразвуковому лучу, что уменьшает вероятность ошибки и увеличивает воспроизводимость результатов [22]. Во-вторых, при ишемии и гипертрофии в первую очередь нарушается функция субэндокардиаль-

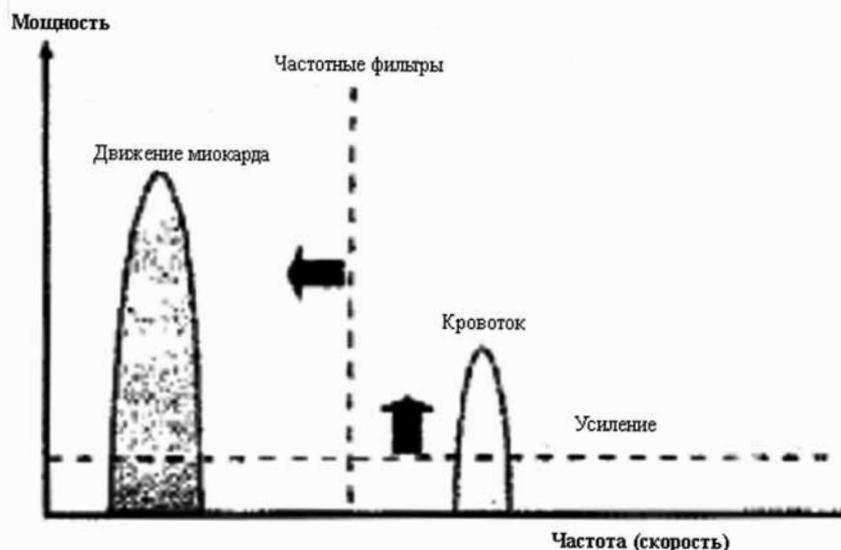


Рис. 1. ТДИ: Получение сигнала от движущегося миокарда и игнорирование сигналов от кровотока [1].

Таблица

Скорости базальных и срединных сегментов миокарда ЛЖ, полученные с помощью импульсного ТДИ

	Sm (см/с)	Em (см/с)	Am (см/с)
Б передний	10,3±1,6	13,4±2,7	6,2±2,0
С передний	8,0±1,5*	10,5±2*	4,9±1,0*
Б передне-перегородочный	7,5±1,3	10,9±2,4	6,5±1,7
С передне-перегородочный	6,2±1,1*	10,5±2,4	5,9±1,5
Б задне-перегородочный	8,1±0,8	12,6±2,8	7,4±2,2
С задне-перегородочный	6,4±0,9*	11,5±2,6	6,4±2,0
Б нижний	9,6±0,9	17,0±3,7	8,0±1,8
С нижний	7,0±1,1*	13,0±3,0*	6,5±1,9*
Б задний	9,9±1,3	17,5±2,9	7,2±1,8
С задний	9,1±2,5	14,5±3,2*	6,2±1,6*
Б боковой	10,3±1,9	17,3±4,4	6,9±1,6
С боковой	9,7±2,5	13,5±3,3*	5,4±1,4*

Примечание: Б – базальный; С – срединный; Sm – пиковая систолическая скорость; Em – пиковая скорость в раннюю диастолу; Am – скорость в фазу предсердной систолы; *p<0,05 по сравнению с соответствующим базальным сегментом.

ных волокон, которые являются продольными [15].

Градиент скорости между разными стенками ЛЖ

Скорости движения различных сегментов ЛЖ неодинаковы. Нормальные скорости продольного движения базальных и срединных сегментов ЛЖ, измеренные у здоровых добровольцев в возрасте 24±10 лет приводятся в таблице. Систолические скорости минимальны в передней части межжелудочковой перегородки и максимальны в боковой стенке; в раннюю диастолу (пик Em) также, наименьшие скорости регистрируются в передне-перегородочных сегментах, а наибольшие – в задних сегментах. Это соотношение справедливо как для базальных, так и для срединных отделов ЛЖ. Объясняется это следующим образом.

Систолическое укорочение и диастолическое удлинение по продольной оси сердца осуществляется за счет продольно расположенных саркомеров. Поэтому, в силу особенностей строения миокарда, приведенных в предыдущем разделе, задняя и особенно боковая стенки имеют более высокую скорость продольного движения по сравнению с перегородкой. Таким образом, основной вклад в продольное систолическое укорочение ЛЖ вносят его боковая и задняя стенки; они же играют основную роль в активном расслаблении ЛЖ (ранняя диастола). Что касается поздних диастолических пиков скорости (Am), то их значения более вариабельны, так как связаны с пассивным удлинением ЛЖ после предсердной систолы, и им придают меньшее значение.

Интересно отметить, что несмотря на различие в скорости, систолическое движение всех циркулярно расположенных сегментов ЛЖ в норме начинаются одновременно [16].

Почему обычно не оцениваются верхушечные сегменты

Верхушка практически не совершает продольного движения. В то же время, ее движения в других плоскостях, образующих большой угол с продольно на-

равленным ультразвуковым лучом, дают большой разброс показателей продольных скоростей, значения которых очень малы и плохо воспроизводимы. Кроме того, верхушка ЛЖ находится в непосредственной близости от ультразвукового датчика, что ухудшает качество ее локации.

Градиент скорости от основания к верхушке

Как видно из таблицы, для любой стенки скорость базального сегмента выше скорости соответствующего срединного сегмента. Чем это объясняется?

Скорость продольного движения сегмента образуется в результате сложения векторов трех скоростей: (1) скорости собственно продольного укорочения или удлинения сегмента, (2) движения сегмента, связанного с эффектом «подтягивания» соседними сегментами и (3) движения сердца в грудной клетке [20].

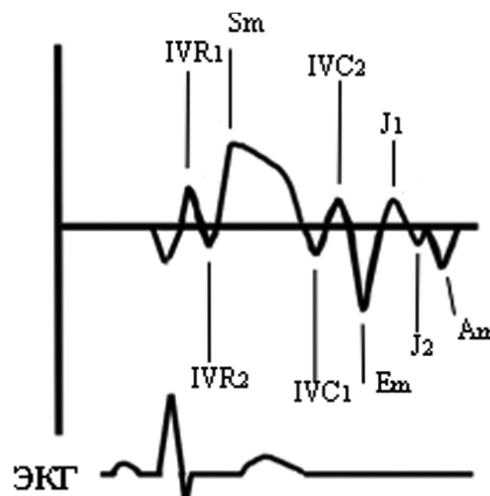


Рис. 2. Импульсное ТДИ. Схема кривой времени-скорости, получаемая при исследовании продольного движения сегментов ЛЖ. Показаны пики Sm, Em, Am, двухфазные пики изоволюметрического расслабления (IVR1 и IVR2) и сокращения (IVC1 и IVC2), пики диастаза J1 и J2. Объяснения в тексте [10, с изм.].



Рис. 3. Расчет скорость деформации сегмента длиной Δl [21]. Объяснения в тексте.

Как уже отмечалось, верхушка работающего сердца относительно неподвижна. В результате в нормальном ЛЖ наблюдается снижение скоростей движения сегментов одной и той же стенки по направлению от основания к «неподвижной» верхушке за счет уменьшения подтягивания со стороны нижележащего миокарда.

Следовательно, оценку собственно функции сегмента на основании измерения скорости его движения нельзя признать вполне точной. Для преодоления этого неизбежного ограничения, связанного с

использованием ТДИ, была предложена методика оценки деформации (strain) и скорости деформации (strain rate) сегмента [21].

Под деформацией понимается степень изменения длины сегмента под воздействием приложенной к нему силы по сравнению со состоянием «покоя». В качестве последнего на практике используется конечно-диастолическая длина сегмента. Таким образом, $\epsilon = (L - L_0)/L_0$, где ϵ – деформация (strain), L – конечная длина сегмента, L_0 – исходная (конечно-диастолическая) длина сегмента. Как следует из формулы, растяжение представляет собой положительную деформацию, сжатие – отрицательную. Деформация не имеет единиц измерения.

Деформация сегмента происходит, когда имеется различие в величине однонаправленных скоростей движения двух точек, лежащих в начале и конце этого сегмента (рис.3). На рисунке схематично показано, как рассчитывается скорость деформации сегмента длиной Δl , отражающая скорость растяжения или сжатия сегмента. $SR = (V_1 - V_2)/\Delta l$, где SR – скорость деформации, V_1 и V_2 – скорости в начале и конце сегмента, соответственно, Δl – длина сегмента. Когда $V_1 = V_2$, деформации не происходит, $SR = 0$. Когда $V_2 > V_1$, SR отрицательна (сжатие), когда $V_2 < V_1$, SR положительна (растяжение).

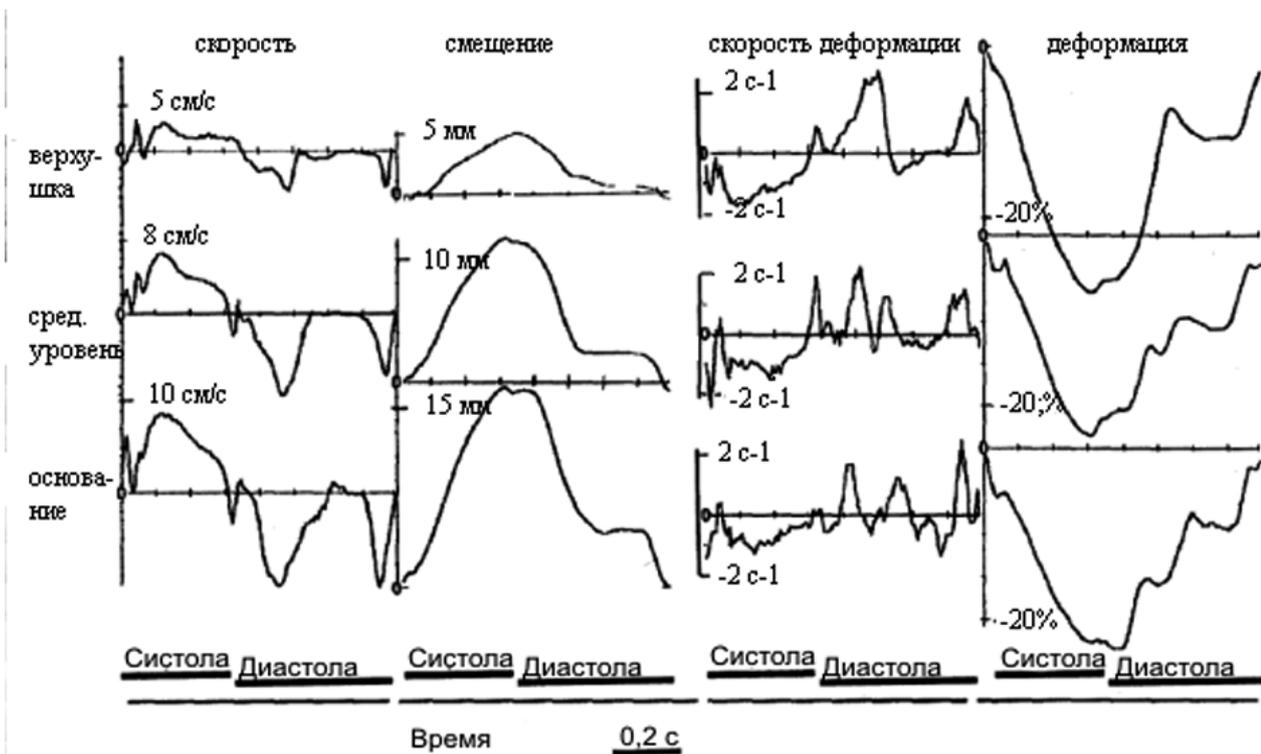


Рис. 4. Характеристики движения верхушечного, срединного и базального сегментов одной и той же стенки ЛЖ. Слева направо: (1) Скорость. В систолу скорости направлены к верхушке (положительные), в диастолу – от верхушки (отрицательные). (2) Смещение. (3) Strain rate (скорость деформации) – отрицательная в систолу (сжатие), положительная в диастолу (растяжение). (4) Strain (деформация). Скорость и смещение уменьшаются от основания к верхушке, в то время как скорость деформации и деформация схожи по величине на всех уровнях [20].

Скорость деформации выражается в c^{-1} .

Полученная таким образом информация о деформации и скорости деформации сегментов может быть представлена, аналогично представлению скорости, в виде графика «деформация (скорость деформации)/время» (рис.4), или цветом. В последнем случае сжатие (отрицательная дформация) кодируется желто-оранжевым цветом, а растяжение (положительная деформация) — голубым. Миокард, не подвергающийся в данный момент деформации, раскрашивается зеленым.

В отличие от исследования скорости, при измерении деформации/скорости деформации исключаются влияния, связанные с трансляционными движениями сердца и подтягиванием со стороны соседних сегментов. Таким образом, с теоретических позиций, оценка регионарной функции таким методом должна быть лишена погрешности. Кроме того, деформация/скорость деформации являются «нормализованными» параметрами, и их значения меньше колеблются в зависимости от локализации исследуемой зоны. В то же время и метод оценки strain/strain rate имеет определенные принципиальные недостатки. При оценке скорости деформации расстояние между исследуемыми точками приходится брать > 10 мм — в противном случае соотношение сигнал/«шум» становится неприемлемым. Это ограничивает пространственное разрешение метода. Кроме того, точность результата здесь наиболее сильно зависит от угла между ультразвуковым лучом и осью сегмента: даже при незначительном изменении угла получаемое значение деформации резко меняется [21].

Применение ТДИ при ИБС

Диагностика ишемии.

При проведении традиционной двухмерной эхокардиографии, а также при визуальном анализе данных стресс-эхокардиографии, ишемия диагностируется по наличию локальных расстройств сократимости ЛЖ. При ишемии снижается систолическая экскурсия и степень систолического утолщения сегмента, а также может наблюдаться более позднее начало его сокращения [7]. По аналогии с этим, можно предположить, что в ишемизированном сегменте при ТДИ будет наблюдаться снижение систолической скорости, степени деформации и скорости деформации. Действительно, снижение систолической скорости фазы изгнания (S_m) является наиболее широко используемым критерием регионарной сократительной дисфункции в инфарцированных сегментах и при ишемии, индуцированной во время стресс-эхокардиографии [10,20,21]. Пиковые систолические скорости снижаются в сегментах, снабжаемых артерией, в которой производится раздувание баллонного катетера [3]. При стресс-эхокардиографии с добута-

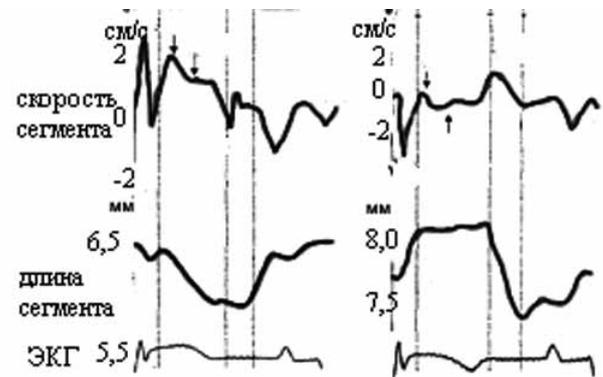


Рис.5. Скорость движения (ТДИ) и длина (сономикрометрия) сегмента ЛЖ в обычном состоянии и после окклюзии коронарной артерии. Объяснения в тексте [5].

мином в сегментах, снабжаемых пораженной артерией, не наблюдается адекватного нарастания скорости S_m . По данным WE Katz et al., в большинстве таких сегментов она оказывается ниже 5,5 см/с, что позволяет диагностировать развитие в них ишемии [12]. Хотя значение снижения величины S_m для диагностики ишемии отмечено во многих работах, ряд исследований показал, что этот показатель нельзя признать вполне надежным. Во-первых, снижение скорости сегмента, как уже обсуждалось выше может объясняться не его ишемией, а уменьшением подтягивания со стороны нижележащих ишемизированных сегментов. Например, в работе S Urheim et al [21], в эксперименте, после окклюзии передней межжелудочковой артерии у собак, наблюдалось снижение скорости не только верхушечных сегментов,

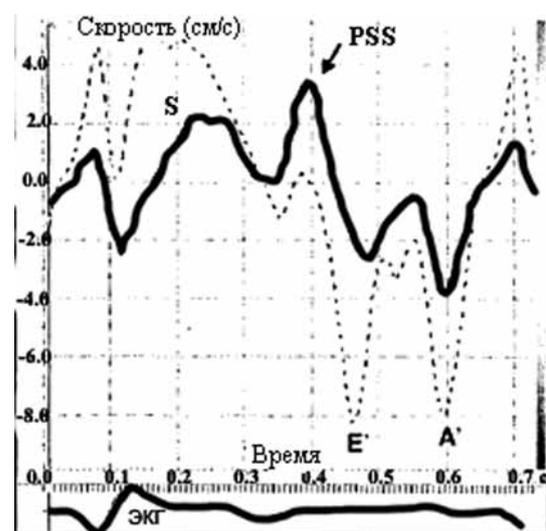


Рис. 6. Импульсное ТДИ сегмента в состоянии ишемии. Выраженный (больше S_m) пик PSS (стрелка), большой отрицательный пик IVC [20].

снабжаемых указанной артерией, но и вышележащих базальных сегментов, не подвергавшихся ишемии. И наоборот, выраженная ишемия может не проявлять себя адекватным снижением S_m . В частности, по данным T Edvardsen et al [5], по мере усугубления сужения коронарной артерии нарушается корреляция между степенью ишемии и степенью снижения пиковой систолической скорости. Так, было показано, что при окклюзии артерии сохраняется положительность начальной части пика S_m в сегментах, в которых в это же время методом сономикрометрии выявляется увеличение длины, то есть дискинезия. Такое явление также объясняется влиянием со стороны соседних сегментов (рис.5).

В результате, по данным исследования MYDISE [13], посвященного применению ТДИ при стресс-эхокардиографии для диагностики ИБС, показатель S_m продемонстрировал относительно невысокие чувствительность 63-69% и специфичность 60-70% в диагностике ИБС, в зависимости от бассейна ишемии.

В связи с этим, был предложено использовать для диагностики ишемии, наряду величиной S_m , другие параметры. В частности, оказалось, что высокую диагностическую ценность в отношении ишемии имеет пик изоволюметрического сокращения IVC. В норме он двухфазный с преобладающим положительным компонентом. При ишемии IVC становится отрицательным, что отражает раннее систолическое удлинение сегмента – проявление тяжелой ишемии (рис.5). Другим изучаемым в этом плане параметром является постсистолическое укорочение (PSS). Так называют положительный пик, регистрируемый в период изоволюметрического расслабления. Он может присутствовать и в норме, а проявлением ишемии считается только если значительно выражен, и особенно если сочетается с отрицательным пиком IVC. В этом случае он отражает запаздывание сокращения ишемизированного сегмента, которое происходит, фактически, в диастолу (рис.6). Если в покое пик PSS отсутствует, а появляется при нагрузке (стресс-эхокардиография), это рассматривается как маркер ишемии [23].

Интересно влияние ишемии на регионарную диастолическую функцию ЛЖ. Нарушение расслабления сегмента проявляется снижением ранней диастолической скорости E_m , что закономерно и отражает нарушение активного расслабления [3]. Уменьшение E_m регистрируется уже через 5 с после экспериментальной окклюзии коронарной артерии [10]. Если ишемия и регионарная диастолическая дисфункция возникают в достаточно большом числе сегментов ЛЖ, развивается его глобальная диастолическая дисфункция, определяемая по параметрам трансмитрального кровотока.

Помимо описанных скоростных показателей, для диагностики ишемии применяют анализ деформации и скорости деформации. Считается, что эти показатели могут быть более специфичными, поскольку не зависят от функции соседних с изучаемым сегментов. В частности, как уже упоминалось, в исследовании S Urheim et al [21], в соседних с ишемизированными сегментах отмечалось снижение пиковой систолической скорости при ТДИ в результате эффекта подтягивания. При изучении же деформации/скорости деформации в этих сегментах оказалось, что они не изменялись. В той же работе показана хорошая корреляция между скоростью деформации и локальной систолической функцией по данным сономикрометрии. В нормальном сегменте при введении добутина при низкой скорости инфузии происходит увеличение деформации и скорости деформации, а при высокой наблюдается дальнейшее увеличение скорости деформации и плато величин деформации. При ишемии не наблюдается стресс-индуцированного прироста этих показателей, или он недостаточный. Наиболее ценным в диагностике ишемии среди показателей, связанных с деформацией, оказалось соотношение постсистолическое укорочение/максимальное укорочение сегмента. Этот показатель продемонстрировал чувствительность 81-82% и специфичность 86-89% в диагностике ИБС [23].

Диагностика жизнеспособного миокарда, в том числе в случае реперфузии при остром инфаркте миокарда.

Описанные выше тканевые доплеровские параметры также используются и при решении такого клинически важного вопроса, как выявление жизнеспособного миокарда у больного ИБС.

Логически ожидаемой сферой использования ТДИ в этом плане является объективизация данных стресс-эхокардиографии с фармакологической нагрузкой. Как известно, принципом доказательства жизнеспособности при стресс-эхокардиографии с добутином является выявление так называемого «сократительного резерва», то есть улучшения функции диссинергичного сегмента ЛЖ на фоне инотропной стимуляции [2]. Применение ТДИ позволяет количественно выразить показатели сокращения изучаемой зоны миокарда, в том числе, охарактеризовать количественно сократительный резерв. Действительно, в жизнеспособных участках в зоне инфаркта на фоне введения добутина S_m больше, а отношение $Q_{ЭКГ-S_m}$ /длительность периода изгнания, обратно пропорциональное локальной сократимости – меньше, чем в нежизнеспособных [11]. Аналогичным образом, жизнеспособный миокард позволяет дифференцировать увеличение систолической скорости деформации в зоне диссинергии при инфузии добутина. R Hoffmann et al [8] была показана высокая диагностическая ценность этого показателя (чувстви-

тельность 83%, специфичность 84%) в детекции жизнеспособности. Она оказалась выше, чем при обычном полуколичественном визуальном анализе стресс-эхокардиографии и использовании тканевых показателей скорости.

Помимо использования в комбинации со стресс-эхокардиографией, ТДИ используется и для диагностики жизнеспособного миокарда по эхокардиографии покоя — с этой целью применяют анализ изоволюметрических фаз. Таким образом, ТДИ является одной из немногих методик, дающих возможность выявлять жизнеспособность без индукции стресса и неинвазивно, что, конечно, весьма перспективно. Было выявлено, что наличие постсистолического укорочения в сегментах, относящихся к зоне инфаркта, позволяет предсказать восстановление их функции после реваскуляризации, причем величина показателя PSS коррелирует со степенью восстановления сократимости. Наличие постсистолического укорочения в этом случае отражает сохранность активного сокращения в зоне интереса и свидетельствует о жизнеспособности [9]. Следует отметить, что такой вывод, вероятно, неприменим в случае дискинезии сегмента в покое. В последнем случае пик PSS скорее отражает диастолическое «отыгрывание» пораженной зоны в сторону, противоположную ее движению в систолу (дискинезия, наружу), как это происходит с отпущенной после растяжения пружиной.

Помимо постсистолического укорочения, с целью диагностики жизнеспособного миокарда исследуют пик изоволюметрического сокращения (IVC). Наличие положительного пика IVC в зоне повреждения у пациента, недавно перенесшего инфаркт миокарда, указывает на наличие жизнеспособного миокарда, что подтверждалось при исследовании функции ЛЖ в динамике после реваскуляризации [18]. Это объясняют тем, что жизнеспособный сегмент, в отличие нежизнеспособного, может выработать достаточно энергии для укорочения в изоволюметрическом периоде, когда давление в желудочке низкое, хотя, как и нежизнеспособный, не в состоянии преодолеть большую постнагрузку в фазе изгнания, и потому гипотили акинетичен и имеет низкую скорость Sm.

Оценка сердечного прогноза.

ТДИ позволяет оценивать не только локальную, но и глобальную функцию ЛЖ. Поскольку подробное рассмотрение этого вопроса выходит за рамки данного обзора, укажем вкратце, что для интегральной оценки общей систолической и диастолическую функции ЛЖ используют параметры скорости движения митрального кольца. Средняя от пиковых систолических скоростей митрального кольца, получен-

ных в 6 точках по его периметру, хорошо коррелирует с фракцией выброса. Если этот показатель превышает 7,5 см/с, как правило выявляется нормальная фракция выброса ЛЖ. Снижение скорости Em митрального кольца указывает на развитие глобальной диастолической дисфункции ЛЖ, а отношение $E/Em > 15$ говорит о повышении конечно-диастолического давления ЛЖ > 15 мм рт.ст. [19]. Способность указанных показателей ТДИ предоставлять информацию о состоянии глобальной функции ЛЖ делает логичным их использование с прогностической целью. Действительно, у пациентов с различной сердечно-сосудистой патологией, основную долю которых составляли пациенты с артериальной гипертензией и ИБС, наиболее высокая сердечная смертность оказалась при значениях Sm и/или Em < 3 см/с, а также при соотношении $E/Em > 20$ [24].

Заключение

Методика ТДИ находится сейчас в стадии интенсивного изучения и развития, а режим ТДИ доступен в большинстве современных ультразвуковых приборов.

Более широкое использование данной методики сдерживается трудоемкостью выполнения исследования, вариабельностью показателей нормы в зависимости от изучаемой анатомической области и возраста пациента, большим влиянием на результат измерения угла между ультразвуковым лучом и осью сегмента. В то же время, методике ТДИ присущ ряд уникальных достоинств. С помощью применения ТДИ у больного ИБС кардиологи впервые получили возможность описывать локальную сократимость и ослабление ЛЖ в покое и при нагрузочных пробах количественно. Это приближает получаемое заключение о локальной функции ЛЖ с точки зрения читаемости и воспроизводимости, например, к эхокардиографическому описанию функции клапана при пороке сердца, то есть делает его объективным. Получены новые данные о роли изоволюметрических фаз сердечного цикла в диагностике ишемии. Особого внимания заслуживает возможность неинвазивной и не связанной с применением стресса диагностики жизнеспособного миокарда с использованием различных вариантов ТДИ.

Уже сейчас очевиден высокий диагностический потенциал ТДИ, что наряду с усовершенствованием технологий, вероятно, в скором будущем приведет к введению элементов ТДИ в протокол стандартного эхокардиографического обследования, а также, по видимому, сделает ее обязательной составной частью стресс-эхокардиографии.

Литература

1. Алехин М.Н. Возможности практического использования тканевого доплера. Лекция 1. Тканевой доплер, принципы метода и его особенности. Основные режимы, методика регистрации и анализ//Ультразвуковая и функциональная диагностика, №3, 2002, с.115-125.
2. Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation. Optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty//Circulation. 1995;91:663-670.
3. Bach DS, Armstrong WF, Donovan CL, et al. Quantitative Doppler tissue imaging for assessment of regional myocardial velocities during transient ischemia and reperfusion//Am. Heart J. 1996; 132:721-725.
4. E. Braunwald. Heart disease, 5th Edition, Ch.3.
5. Edvardsen T, Urheim S, Skulstad H et al. Quantification of left ventricular systolic function by Tissue Doppler echocardiography. Added value of measuring pre- and postejction velocities in ischemic myocardium//Circulation 2002;105:2071-2077.
6. Galiuto L, Ignone G, DeMaria N. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed-wave tissue doppler echocardiography//Am. J. Cardiol. 1998;81:609-614.
7. Heger J.J., Weyman A.E., Wann L.S., et al.: Cross-sectional echocardiographic analysis of the extent of left ventricular asynergy in acute myocardial infarction// Circulation 1980;61:1113.
8. Hoffmann R, Altiok E, Nowak B, et al. Strain rate measurement by Doppler echocardiography allows improved assessment of myocardial viability in patients with depressed left ventricular function// J. Am. Coll. Cardiol. 2002;39:443-449.
9. Hosokawa H, Sheehan FH, Suzuki T. Measurement of postsystolic shortening to assess viability and predict recovery of left ventricular function after acute myocardial infarction//J. Am. Coll. Cardiol. 2000;35:1842-1849.
10. Isaaq K. Tissue Doppler imaging for the assessment of left ventricular systolic and diastolic function// Curr. Opin. Cardiol. 2002;17:431-442.
11. Jun T, Hirohomo O, Kubota I et al. Dobutamine stress echocardiography for the diagnosis of myocardial viability// Jpn. Heart J. 2000; 41:435-443.
12. Katz WE, Gulati VK, Mahler CM, Gorcsan J 3rd. Quantitative evaluation of the segmental left ventricular response to dobutamine stress by tissue Doppler echocardiography// Am. J. Cardiol. 1997; 79: 1036-42.
13. Madler CF, Payne N, Wilkeshoff U, et al. Non-invasive diagnosis of coronary artery disease by Quantitative stress echocardiography: optimal diagnostic models using off-line tissue Doppler in the MYDISE study//Eur. Heart. J. 2003;24:1584-1594.
14. Mundigler G., Zehetgruber M. Tissue Doppler imaging: myocardial velocities and strain – are there clinical applications?// J. Clin. Basic. Cardiol 2002; 5: 125-32.
15. Nikitin NP, Witte KKA. Application of tissue doppler imaging in cardiology// Cardiology 2004;101:1701-84.
16. Pai RG, Gill KS. Amplitudes, durations and timings of apically directed left ventricular myocardial velocities: II. Systolic and diastolic asynchrony in patients with left ventricular hypertrophy//J. Am. Soc. Echocardiogr. 1998;11:112-118.
17. Pellerin D, Sharma R, Elliott P et al. Tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography for the assessment of left and right systolic ventricular function// Heart 2003;89(Suppl III):iii9-iii17.
18. Penicka M, Bartunek J, Wijns W et al. Tissue Doppler imaging predicts recovery of left ventricular function after recanalization of an occluded coronary artery// J. Am. Coll. Cardiol. 2004;43:85-91.
19. Sanderson JE, Wang M, Yu CM. Tissue Doppler imaging for predicting outcome in patients with cardiovascular disease// Curr. Opin. Cardiol. 2004;19:458-463.
20. Smiseth O.A., Stoylen A. Tissue Doppler imaging for the diagnosis of coronary artery disease//Curr. Opin. Cardiol. 2004;19:421-429.
21. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, et al. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function// Circulation. 2000;102:1158-1164.
22. Vinereanu D, Khokhar A, Fraser AG: Reproducibility of pulsed wave tissue Doppler echocardiography// J. Am. Soc. Echocardiogr. 1999;12:492-499.
23. Voigt JU, Exner B, Schmiedehausen K, et al. Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia// Circulation. 2003;107:2120-2126.
24. Wang M, Yip GWK, Wang AYM et al. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value//J. Am. Coll. Cardiol 2003;41:820-826.

Поступила

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ГИПОТИРЕОЗ В ФАЗЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ СУБКОМПЕНСАЦИИ

Пагаева Ф.П., Селиванова Г.Б., Джанашия П.Х.

Российский государственный медицинский университет, кафедра общей терапии ФУВ, Москва

Резюме

Обследовано 40 больных гипотиреозом в фазе медикаментозной субкомпенсации, страдающих артериальной гипертензией. Показано, что артериальная гипертензия у данной категории пациентов характеризуется 2-й и 3-й степенью повышения АД. По данным СМАД, характерны нарушения суточного профиля АД: повышение вариабельности систолического и диастолического АД, величин и скорости утреннего повышения АД, преобладание индекса времени систолического АД над индексом времени диастолического АД, нарушения циркадного ритма. Усугубление нарушений суточного профиля АД связано с увеличением степени артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипотиреоз, суточное мониторирование артериального давления.

В новом столетии проблема артериальной гипертензии (АГ) остается серьезной не только для кардиологов, она приобретает междисциплинарный характер, так как рассматривается значимым неблагоприятным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, осложнений, приводящих к инвалидности, и смертности. Особое значение приобретает диагностика и лечение АГ у больных гипотиреозом, учитывая неуклонный рост числа заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), наблюдающийся в последние годы, и широкое распространение АГ у больных со сниженной функцией ЩЖ. Так, по данным разных авторов, АГ при гипотиреозе отмечается у 10-50% больных [7]. Таким образом, гипотиреоз может быть отнесен к факторам риска развития АГ [8]. Особенно это касается пожилых пациентов, так как в настоящее время доказано, что АГ у пациентов с гипотиреозом пожилого и старческого возраста встречается чаще, по сравнению с лицами с нормальной функцией ЩЖ. Учитывая, что в развитых странах отмечается увеличение количества лиц пожилого возраста среди всего населения, то распространенность АГ, так же, как и пациентов с гипотиреозом, будет расти. Поэтому мы сочли проблему изучения АГ при гипотиреозе актуальной.

АГ при гипотиреозе изучена односторонне. Так, в ранее проведенных исследованиях, указывалось на преимущественно диастолический характер АГ у гипотиреоидных пациентов [6,16]. В недавней исследовательской работе было выявлено, что при нелеченом гипотиреозе АГ достигает 2-й и 3-й степени и характеризуется нарушениями показателей диастолического АД [5]. В другом исследовании, также проводился анализ АГ с учетом степени повышения АД, степени компенсации и длительности гипотиреоза, а также возраста пациентов [1].

Стоит заметить, что в анализируемых нами литературных источниках исследовались пациенты с ко-

ротким анамнезом нарушения тиреоидной функции [1, 10] или после непродолжительного приема гормонов ЩЖ [5].

Хотелось бы отметить, что заместительная терапия гипотиреоза подразумевает длительный, а порой и пожизненный прием тиреоидных гормонов и, учитывая тесную взаимосвязь активности тиреоидных гормонов и деятельности сердечно-сосудистой системы [3,6], возможно, знание особенностей АГ у пациентов со сниженной тиреоидной функцией приведет к более эффективному контролю АД у данной категории больных. На сегодняшний день не изучены особенности АГ у больных гипотиреозом и влияние длительного приема гормонов ЩЖ на суточный профиль АД.

Рутинное клиническое измерение АД не всегда отражает многообразие колебаний данного параметра на протяжении суток под влиянием различных факторов, а также уровень АД в ночное время. Все это можно оценить при помощи суточного мониторирования АД (СМАД) [4,9]. В многочисленных исследованиях доказано, что данные, полученные при СМАД, тесно связаны со степенью поражения органов-мишеней: сердца, головного мозга, почек, сосудов глазного дна [13,14]. Прогностическое значение имеет не только величина среднесуточного систолического и диастолического АД, но и значение среднесуточного пульсового давления.

Результаты мета-анализа 7 рандомизированных клинических исследований показали, что повышение пульсового давления на 10 мм рт.ст. по сравнению с нормальным значением независимо ассоциировалось с повышением риска сердечно-сосудистой летальности и развития фатального сердечного приступа [11].

Таким образом, учитывая актуальность проблемы АГ у больных первичным гипотиреозом, а также недос-

Таблица 1

Характеристика пациентов

Показатель	Гипотиреоз
Общее количество	40
Мужчины (кол-во, %)	6 (15%)
Женщины (кол-во, %)	34 (85%)
Средний возраст, лет	65,15±1,16
Уровень ТТГ, мЕД/л	9,04±0,55
Продолжительность ГЗТ, лет	10,53±1,94
Средняя доза L-тироксина, мкг	71,71±5,13
Длительность АГ, лет	11,16±2,16

таточное количество работ в данном направлении как отечественных, так и зарубежных авторов, целью настоящего исследования явилось изучение особенностей АГ у больных первичным гипотиреозом, получающих гормонзаместительную терапию (ГЗТ) L-тироксином.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели были обследованы 40 больных с первичным гипотиреозом в фазе медикаментозной субкомпенсации и АГ 2, 3 степени. Характеристика групп больных приведена в табл. 1.

Группу пациентов с гипотиреозом в стадии медикаментозной субкомпенсации составили 6 мужчин (15 %) и 34 женщины (85%) в возрасте от 55 до 79 лет, принимавших ГЗТ не менее 6 месяцев. Среди причин, вызвавших первичный гипотиреоз, выявлены следующие: аутоиммунный тиреоидит – 25 больных (62,5%) (средний возраст 64,27±1,23 года) и постоперационный гипотиреоз – 12 пациентов (30%) (средний возраст 65,67±1,68 лет); другие причины (узловые заболевания ЩЖ) – 3 пациента (7,5 %), средний возраст 61,67±1,32 год (рис. 1).

При анализе анамнестических данных выявлено, что длительность гормонозаместительной терапии (ГЗТ) составила 10,53±1,94 лет, средняя доза L-тироксина 71,71±5,13 мкг/сут.; средняя продолжительность фазы субкомпенсации – 0,8±0,2 лет.

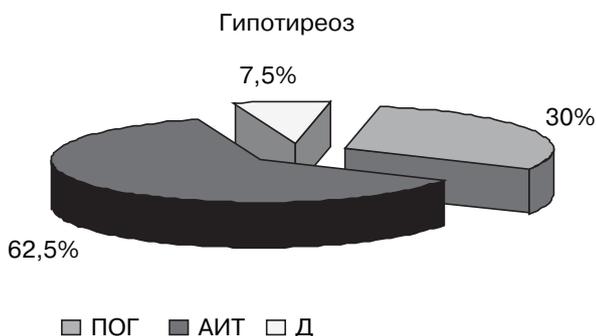


Рис. 1. Этиологическая структура первичного гипотиреоза.

Примечание: ПОГ – послеоперационный гипотиреоз; АИТ – аутоиммунный тиреоидит; Д – другие причины гипотиреоза.

При выяснении генеза АГ у больных с патологией ЩЖ учитывались анамнестические данные, данные медицинской документации, подтверждающие ранее наличие или отсутствие у больного АГ с уточнением ее генеза. Было выявлено, что у 10 (25,0%) пациентов клинические проявления нарушения функции ЩЖ предшествовали появлению АГ, у 30 (75,0%) больных повышение АД предшествовало или совпало по времени с появлением симптомов гипотиреоза, что может свидетельствовать о смешанном генезе АГ. При этом длительность АГ, возникшей после появления признаков гипотиреоза, была от 1 до 24 лет, а АГ смешанного генеза – от 3 до 29 лет.

При обследовании в стационаре исключен симптоматический характер АГ другого генеза. В дальнейшем при обследовании в стационаре верификация диагноза АГ проводилась на основании данных, полученных при проведении СМАД на безмедикаментозном фоне.

Всем больным наряду с общепринятым клинико-функциональным обследованием, включавшем регистрацию ЭКГ и эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование в покое, проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Запись СМАД проводилось на мониторе “Tonoport IV” немецкой фирмы “Hellege” в автоматическом режиме с интервалом в 15 минут в дневное время суток (6 часов – 22 часа) и с интервалом в 30 минут в ночное время (с 22 часов и до 6 часов) в течение 26-ти часов.

Мониторирование проводили на 3-4 день пребывания в стационаре (после некоторой адаптации пациента) на фоне приема препаратов L-тироксина с исключением гипотензивных препаратов. В случае необходимости при резком подъеме АД у больного без постоянной гипотензивной терапии допускался прием препаратов для срочного его снижения (сублингвально - коринфар или клофелин).

Анализировали средние значения систолического и диастолического АД за сутки, день и ночь (САД ср.сут., САД ср.день, САД ср.ночь, ДАД ср.сут., ДАД ср.день, ДАД ср.ночь) в мм рт.ст. рассчитывали как среднеарифметические значения САД или ДАД за указанные периоды времени суток. За норму принимали классификацию E.O'Brien и J.Staessen, 1998г.

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

«Нагрузка давлением» оценивалась по индексу времени гипертензии (ИВ) – проценту измерений, превышающих нормальные показатели для каждого

времени суток, днем – 140/90 мм рт.ст., ночью – 120/80 мм рт.ст. (ИВ САД день, ИВ САД ночь, ИВ ДАД день, ИВ ДАД ночь). За норму принимали ИВ САД день <20%, ИВ САД ночь <10%, ИВ ДАД день <15%, ИВ ДАД ночь <10%. Стабильная АГ диагностировалась при ИВ не менее 50% измерений в дневное и ночное время.

Выраженность двухфазного ритма АД оценивали по перепаду «день-ночь» или суточному индексу (СИ) в %. За норму принимали ночное снижение АД на 10-22% по сравнению с дневными показателями.

Величину утреннего повышения (ВУП) АД определяли в период с 4 до 10 часов по разнице между максимальным (САД макс/ДАД макс) и минимальным (САД мин/ДАД мин) значениями АД. За норму принимали ВУП САД <56 мм рт.ст., ВУП ДАД <36 мм рт.ст. За норму принимали скорость утреннего повышения (СУП) САД <10 мм рт.ст./ч, СУП ДАД <6 мм рт.ст./ч.

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

Результаты и обсуждение

При первичном обследовании больных гипотиреозом, основываясь на данных измерения АД методом Короткова и анализа медицинской документации, отмечалась АГ 2-й и 3-й степени. Учитывая полученные данные, пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от степени АГ (рис. 2).

АГ 2 степени выявлялась у 11 пациентов (27,5%), средний возраст которых был $65,2 \pm 1,96$ лет, средняя продолжительность ГЗТ – $15,8 \pm 1,7$ лет, средняя доза L-тироксина – $66,96 \pm 10,05$ мкг/сут. Длительность АГ $9,71 \pm 1,72$ лет. Среди них было 3 пациента (27,3%) с АГ эндокринного генеза и 8 пациентов (72,7%) с АГ смешанного генеза.

АГ 3 степени наблюдалась у 29 пациентов (72,5%), средний возраст $65,79 \pm 2,08$ лет, средняя продолжительность ГЗТ – $8,65 \pm 2,4$ лет, средняя доза L-тироксина $85 \pm 2,31$ мкг/сут. Длительность АГ – $15,2 \pm 1,56$ лет. Их них 22 пациента (75,9%) с АГ смешанного генеза и 7 пациентов (24,1%) с АГ эндокринного генеза.

Таким образом, в группе исследуемых больных гипотиреозом в фазе медикаментозной субкомпенсации преобладали пациенты с 3-й степенью АГ. Было выявлено, что пациенты со 2 степенью АГ, по сравнению с 3 степенью, достоверно более длительное время получали ГЗТ ($15,8 \pm 1,7$ лет и $8,65 \pm 2,4$ лет, соответственно, $p < 0,05$). Также статистически значимо у пациентов со 2-й степенью АГ была меньше доза L-тироксина, по сравнению с пациентами с 3 степенью АГ ($66,96 \pm 10,05$ мкг/сут и $85 \pm 2,31$ мкг/сут, соответственно, $p < 0,05$). Достоверно более длительный анамнез АГ имели пациенты с 3 степенью, по сравнению со 2-

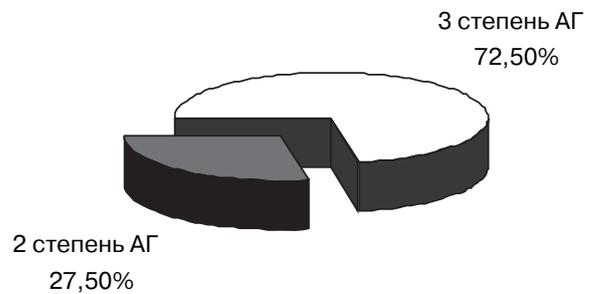


Рис. 2 Анализ степени артериальной гипертензии при гипотиреозе в фазе субкомпенсации.

ой ($15,2 \pm 1,56$ лет и $9,71 \pm 1,72$ лет, соответственно, $p < 0,05$). Возраст пациентов не влиял на степень АГ.

Полученные результаты свидетельствуют, что у пациентов с первичным гипотиреозом в стадии медикаментозной субкомпенсации степень АГ зависит от длительности АГ, а также продолжительности приема и дозы гормонов ЩЖ.

Анализ полученных данных СМАД выявил характерные для каждой группы пациентов особенности суточного профиля АД (табл. 2).

При АГ 2-й степени у больных гипотиреозом превышали диагностические показатели значения вариабельности САД за сутки ($16,68 \pm 0,73$ мм рт.ст.) и день ($15,67 \pm 0,4$ мм рт.ст.), а также значения вариабельности ДАД за сутки ($12,41 \pm 1,84$ мм рт.ст.). ВУП АД была выше нормы для САД ($65,5 \pm 3,52$ мм рт.ст.) и для ДАД ($57,5 \pm 8,26$ мм рт.ст.). Также была увеличена СУП САД ($21,01 \pm 1,6$ мм рт.ст.) и ДАД ($11,71 \pm 1,61$ мм рт.ст.).

У пациентов с 3-й степенью АГ выявлялась стойкая гипертензия: средние значения САД и ДАД за все изучаемые периоды были повышены. Пульсовое АД и ИВ гипертензии САД и ДАД за все изучаемые периоды превышали нормальные значения с достоверным преобладанием ночной гипертензии. При этом отмечено, что все указанные показатели имели статистически значимое различие с показателями при АГ 2-й степени. Отмечалось повышенная В САД за изучаемые периоды и ДАД за сутки и день. Определялись увеличенные: ВУП САД и ДАД, СУП ДАД.

При сравнительном анализе было видно, что увеличение степени АГ вело к увеличению В САД и ДАД. Особенно достоверно выше были значения В САД и ДАД ночью, которые находились в норме при АГ 2-й степени.

Таким образом, учитывая полученные данные и результаты ранее проведенных исследований, можно предположить, что указанные особенности суточного профиля АД увеличивают риск развития сердечно-сосудистых катастроф и поражения органов-мишеней у больных гипотиреозом, находящихся в стадии медикаментозной субкомпенсации, особенно у больных с 3-й степенью АГ по сравнению с лицами, имеющими 2-ю степень.

Таблица 2

Сравнительный анализ показателей СМАД у больных АГ 2-й и 3-й степени и гипотиреозом ($M \pm m$, n).

Показатель СМАД		АГ 2 степени Ср. возраст 65,2±1,96 лет, n=11	АГ 3 степени Ср. возраст 65,79±2,08 лет, n=29
САД ср. (мм рт.ст.)	сут	138,91 ±2,08	154,42±0,97***
	день	142,14±2,27	155,58±0,48***
	ночь	129,54±3,97	152,34±2,06***
ДАД ср. (мм рт.ст.)	сут	90,0±1,4	91,77±0,11
	день	93,57±1,82	92,08±0,08
	ночь	78,95±1,77	88,97±0,41***
ИВ САД, (%)	день	26,1±3,38	66,31±1,57***
	ночь	33,35±8,53	76,65±1,57***
ИВ ДАД, (%)	день	47,71±2,4	86,11±3,65***
	ночь	35,7±0,79	79,17±1,2***
В САД (мм рт.ст.)	сут.	16,68±0,73	17,16±1,29
	день	15,67±0,4	19,12±1,74
	ночь	10,12±0,97	14,92±0,68***
В ДАД(мм рт.ст.)	сут	12,41±1,84	12,98±0,44
	день	12,06±1,48	13,38±0,6
	ночь	6,91±1,0	11,23±0,13***
ПД (мм рт.ст.)	сут	48,92±1,27	62,65±0,86***
	день	48,58±3,77	62,61±0,57**
	ночь	50,6±2,49	63,37±1,65***
ВУП (мм рт.ст.)	САД	65,5±3,52	62,16±1,87
	ДАД	57,5±8,26	49,0±1,16
СУП (мм рт.ст.)	САД	21,01±1,6	18,83±0,8
	ДАД	11,71±1,61	12,42±0,5
ЧСС ср.	сут.	83,69±4,05	71,51±0,45*
	день	86,09±4,07	72,5±0,28**
	ночь	75,57±3,9	69,24±0,72

Примечание: * $p < 0.05$, ** $p < 0.02$, *** $p < 0.01$.

При анализе показателей, характеризующих циркадный ритм АД, были выявлены нарушения у большей части пациентов с АГ на фоне гипотиреоза и ГЗТ. Обращает также на себя внимание, что значения СИ САД и ДАД у ряда больных находились в разных категориях (рис.3).

У лиц с АГ 2-й степени нормальные значения СИ АД, соответствующие суточному ритму АД типа «dipper» сохранялись только для САД у 27,3% больных. Основными формами нарушений циркадного ритма у гипотиреозидных пациентов являлись: для САД в 45,5% случаев и для ДАД в 9,1% случаев значения АД ночью превышают дневные значения; в 27,3% случаев для САД и в 45,5% случаев для ДАД ритм типа «over-dipper» - чрезмерное падение АД ночью; недостаточное снижение АД ночью – ритм типа «non-dipper» в 45,5% для ДАД.

У пациентов с 3-й степенью АГ сохранился нормальный циркадный ритм только у 24,1% больных для САД и 17,3% для ДАД. Отклонения СИ САД с превышением ночных значений над дневными (58,6%), оставшиеся пациенты (17,3%) имели «non-dipper» тип суточного индекса. Нарушения циркадного ритма ДАД были более разнообразны: у 37,9%

пациентов наблюдалось недостаточное снижение АД ночью, у 24,1% - ДАД снижалось в ночные часы чрезмерно, у 20,7% - значения ДАД ночью превышали таковые днем.

Подводя итог проведенному анализу показателей СИ, можно сделать заключение, что для АГ в сочетании с гипотиреозом в фазе медикаментозной субкомпенсации характерны выраженные изменения суточного профиля АД как у пациентов со 2-й степенью АГ, так и у пациентов с 3-й степенью. Причем при АГ 2-й степени более выражены изменения ДАД, в то время как при 3-й степени в равной мере нарушается суточный профиль и систолического и диастолического АД. Это может свидетельствовать об увеличении выраженности гемодинамических изменений, задействованных в прогрессировании степени АГ.

Таким образом, при увеличении степени АГ изменяется характер нарушений циркадного ритма АД. Учитывая данные исследований, анализировавших взаимосвязь суточного индекса АД с развитием осложнений [2,4], можно предположить, что у больных гипотиреозом при 2-й степени АГ, получающих заместительную терапию, определяется повышенный риск возникновения ишемических осложнений. Для

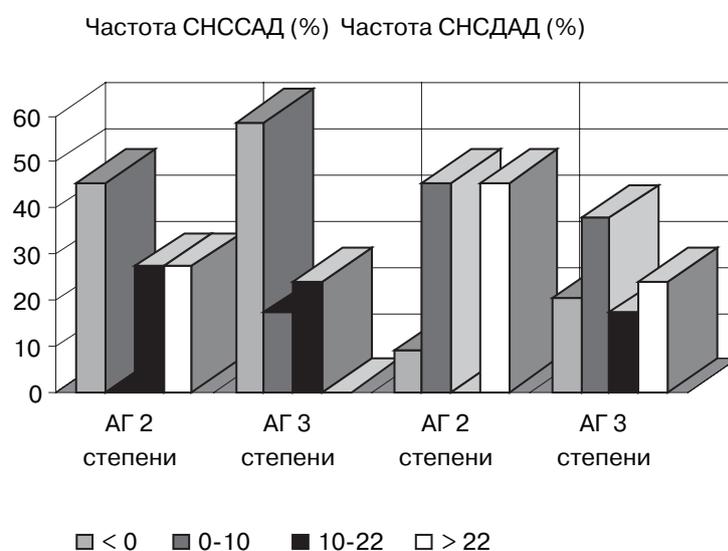


Рис. 3. Гистограммы распределения различной степени ночного снижения САД (СНССАД) и ДАД (СНСДАД) в зависимости от степени АГ.

больных 3-й степени было более характерно отсутствие нормального физиологического снижения АД в ночные часы, что связано, основываясь на результатах других исследований, с увеличением в 3 раза риска развития гипертрофии левого желудочка, инсульта и инфаркта миокарда, а также с риском развития атеросклероза, особенно у женщин [15]. Это необходимо учитывать при назначении комплексной терапии.

Ранее проведенные исследования больных АГ, показали, что повышенная вариабельность АД способствует формированию диастолической дисфункции левого желудочка, а также она взаимосвязана с поражением органов-мишеней и дальнейшим прогнозом [12]. Учитывая выше сказанное и данные, полученные в нашем исследовании, можно предположить, что у больных гипотиреозом и АГ риск поражения органов-мишеней выше, чем у пациентов с нормальной функцией ЩЖ.

Сопоставляя данные литературы о преимущественно диастолическом характере АГ при гипотиреозе [1,5,6,10], с результатами, полученными в нашем исследовании, мы можем сделать заключение, что при АГ 2-й степени на фоне длительной ГЗТ гипотиреоза присоединяется систолический компонент нарушения суточного профиля АД.

Сравнивая данные, полученные в нашем исследовании и предыдущие работы, где изучались гипотиреозные пациенты без ГЗТ [5], можно сделать предположение, что заместительная терапия при АГ 3-й степени вызывает уменьшение диастолического компонента АГ. Это также подтверждается анализом показателей циркадного ритма – практически одинако-

вый процент нарушений ритма систолического АД (75% в более раннем исследовании и 75,9% в настоящем) и преобладание нарушений ритма диастолического АД в предшествующей работе в сравнении с настоящей (100% и 82,7% соответственно).

Таким образом, заместительная терапия гормонами ЩЖ вызывает ряд характерных особенностей АГ в зависимости от фазы медикаментозной компенсации тиреоидной функции, при этом с увеличением степени АГ увеличивается риск сердечно-сосудистых осложнений. Это требует особого внимания к больным, у которых наблюдается сочетание первичного гипотиреоза и АГ в направлении поддержания фазы медикаментозной компенсации функции щитовидной железы и поддержания нормального уровня АД на фоне гормонзаместительной и гипотензивной терапии.

Выводы

1. АГ у больных гипотиреозом в фазе медикаментозной субкомпенсации достигает 2-й и 3-й степени с преобладанием 3-й степени (72,5%).

2. Изменения суточного профиля АД при АГ у больных гипотиреозом в фазе медикаментозной субкомпенсации характеризуется повышением вариабельности систолического и диастолического АД, величины и скорости утреннего повышения АД, преобладанием повышения индекса времени систолического АД на индексом времени диастолического АД, нарушениями циркадного ритма.

3. Увеличение степени АГ при гипотиреозе приводит к прогрессирующему ухудшению показателей суточного профиля АД.

Литература

1. Зелинская Н.Б. Артериальная гипертензия при гипотиреозе. //Український медичний часопис №6 (32)-XI/XII 2002:114-116.
2. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Терещенко С.Н., Моисеев В.С. Клиническое значение суточного мониторирования артериального давления для выбора тактики лечения больных артериальной гипертензией. // Кардиология. -1997, -№9, -с.98-104.
3. Петунина Н.А. Особенности терапии заболеваний щитовидной железы у пациентов с кардиальной патологией // Современные концепции клинической эндокринологии: Материалы IV Московского городского съезда эндокринологов 2-3 апреля, 2004г.-М.,2004.-192с.
4. Ратова Л.Г., Дмитриев В.В., Толпыгина С.Н., Чазова И.Е. Суточное мониторирование АД в клинической практике //Артериальная гипертензия. -2001. -Т3. -№13.
5. Селиванова Г.Б., Джанашия П.Х. Артериальная гипертензия при гипотиреозе: характер степени и состояния ренин-альдостероновой системы // Российский кардиологический журнал. -2004. -№3. -с.18-22.
6. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз. // Руководство для врачей. М.:РКИ Советпропресс, -2002.-216с;в
7. Шустов С.Б., Яковлев В.А., Баранов В.Л., Карлов В.А. Артериальные гипертензии // СПб:«Специальная литература». -1997. -320с.
8. Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease // Endocrine. 2004 Jun;24(1):1-14.
9. Ernst M.E., Bergus G.R. Ambulatory Blood Pressure Monitoring // South Med J -2003. -V.96(6). -P.563-568.
10. Fommei E., Iervasi G. The Role of Thyroid Hormone in Blood Pressure Homeostasis: Evidence from Short-Term Hypothyroidism in Humans // J. Clin Endocrinol Metab. -2002. -Vol.87. -No.5. -p1996-2000.
11. Franklin SS, Gustin WG, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Heart Study. //Circulation. -1997. -Vol.96. -p.308-315.
12. Mancia G, Parati G, Henning M et al. on behalf of ELSA investigators. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA).// J Hypertens. -2001. -Vol.19. -p.1981-9.
13. Perloff D, Sokolow M, Coman K. The prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in treated hypertensive patients. //J Hypertens. -1991. -Vol.9. -suppl.1: -S33-S44.
14. Sander D, Kukla C, Klingelhofer J et al. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis. A 3-year follow-up study// Circulation. -2000. -Vol.102. -p.1536-41.
15. Tielens E, Visser TJ, Hennemann G, Berghout A. Cardiovascular effects of hypothyroidism //Ned. Tijdsch.r Geneesk. -2000. -Apr 8;144(15). -p.703-6.

Поступила