



**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.
Школьников М.А.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А.А. (Махачкала)
Александровский А.А. (Саранск)
Волкова Э.Г. (Челябинск)
Габинский Я.Л. (Екатеринбург)
Говорин А.В. (Чита)
Довгалецкий П.Я. (Саратов)
Коваленко В.М. (Киев, Украина)
Либензон Р.Т. (Владивосток)
Лещинский Л.А. (Ижевск)
Минаков Э.В. (Воронеж)
Ревитов 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 Cepelak (Пльзень, Чехия)
Перевод англ. **Вихиревой О.В.**
Компьютерная верстка **Нежинский Ю.В.**

ISSN 1560-4071

Научно-практический медицинский журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

№ 1 (63)

2007

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

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 «MK-Periodica» in your country or to JSC «MK-Periodica» directly: <http://www.periodicals.ru>

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

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



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

- 6** Люсов В.А., Евсиков Е.М., Николаева Э.И., Машукова Ю.М., Смирнова Н.А., Богданова Л.С., Шарипов Р.А.
Основные факторы патогенеза артериальной гипертензии у больных с наследственной отягощенностью

A BREAKTHROUGH ARTICLE

- 6** Lusov V.A., Eysikov E.M., Nikolaeva E.I., Mashukova Yu.M., Smirnova N.A., Bogdanova L.S., Sharipov R.A.
Main pathogenetic factors of arterial hypertension in patients with compromised family history

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 16** Ахметзянова Э.Х., Алтынбаева Г.Р., Ахметзянов А.С., Латышев Ю.М.
Суточный профиль артериального давления, гипертрофия миокарда у больных нефрогенной артериальной гипертензией
- 21** Соколов Е.И., Демидов Ю.И., Дудаев В.А.
Потребление кислорода и гемодинамика у больных сахарным диабетом I типа в процессе нагрузочного тестирования

ORIGINAL STUDIES

- 16** Akhmetzyanova E.Kh., Altynbaeva G.R., Akhmetzyanov A.S., Latyshev Yu.M.
Circadian blood pressure profile and myocardial hypertrophy in patients with renal arterial hypertension
- 21** Sokolov E.I., Demidov Yu.I., Dudaev V.A.
Oxygen consumption and hemodynamics in Type 1 diabetes patients during stress testing

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ

- 27** Цеденова Е.А., Волов Н.А., Лебедева А.Ю., Гордеев И.Г.
Оценка эффективности хирургического и консервативного методов лечения больных инфарктом миокарда, получавших тромболитическую терапию
- 32** 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 гипертензией

DIAGNOSTIC AND TREATMENT METHODS

- 27** Tsedenova E.A., Volov N.A., Lebedeva A.Yu., Gordeev I.G.
Interventional and conservative treatment effectiveness in thrombolysed patients with myocardial infarction
- 32** Komarova O.A., Ataullakhanova D.M., Klimenko V.S., Cherepenina N.L.
Comparative informative value of ECG left ventricular hypertrophy criteria in arterial hypertension patients

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- 36** Стаценко М.Е., Щербаклова Т.Г.
Клиническая эффективность и безопасность применения лизиноприла у пожилых больных с артериальной гипертензией

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- 36** Statsenko M.E., Shcherbakova T.G.
Lisinopril clinical effectiveness and safety in elderly patients with arterial hypertension



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

- 41** Евдокимова А. Г., Радзевич А. Э., Терещенко О. И., Коваленко Е. В., Ложкина М. В., Комиссарова Т. А., Евдокимов В. В.
Опыт применения небиволола в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

- 45** Берая М. М., Петрий В. В., Бувальцев В. И., Сергушкина Н. Г., Маколкин В. И.
Влияние спираприла на ремоделирование сердца у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией

- 48** Медведев И. Н., Мезенцева И. Н., Толмачев В. В.
Возможности иАПФ в коррекции антиагрегационной активности сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом

- 53** Гафурова Р. М., Абдуллаев А. А., Умаханова З. А., Исламова У. А.
Применение медикаментозных схем терапии для профилактики ремоделирования сердца после Q-ИМ

- 41** Evdokimova A.G., Radzevich A.E., Tereshchenko O.I., Kovalenko E.V., Lozhkina M.B., Komissarova T.A., Evdokimov V.V.
Nebivolol in complex treatment of patients with coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease

- 45** Beraya M.M., Petriy V.V., Buvaltsev V.I., Sergushkina N.G., Makolkin V.I.
Spirapril effects on heart remodeling in patients with mild to moderate arterial hypertension

- 48** Medvedev I.N., Mezentsseva I.N., Tolmachev V.V.
ACE inhibitors potential in correcting vessel wall anti-aggregation activity among patients with arterial hypertension and metabolic syndrome

- 53** Gafurova R.M., Abdullaev A.A., Umakhanova Z.A., Islamova U.A.
Pharmaceutical therapy programme for remodeling heart prevention after Q-wave myocardial infarction

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КАРДИОЛОГИИ

GENETIC ASPECTS IN CARDIOLOGY

- 57** Аль-Обади И. С., Смоленский А. В.
Генные маркеры как предикторы внезапной сердечной смерти в спорте

- 57** Al-Obadi I.S., Smolensky A.V.
Genetic markers as predictors of sudden cardiac death in sports

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

EPIDEMIOLOGY

- 62** Изможорова Н. В., Попов А. А., Андреев А. Н., Акимова А. В., Стрюкова О. Ю., Тагильцева Н. В., Фоминых М. И., Козулина Е. В.
Состояние сердечно-сосудистой системы у женщин с тяжелым климактерическим синдромом

- 62** Izmozherova N.V.I., Popov A.A.I., Andreev A.N., Akimova A.V..I, Stryukova O.Yu.2, Tagiltseva N.V.I, Fominykh M.I.I, Kozulina E.V.I
Cardiovascular system status in women with severe climacteric syndrome

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

BRIEF REPORT

- 65** Орлов В. А., Мкртчян В. Р.
Показатели липидного обмена у больных вегетативно-дисгормональной кардиопатией различного генеза

- 65** Orlov V.A., Mkrtchyan V.R.
Lipid metabolism in patients with vegetative-dyshormonal cardiopathy of various genesis

- 68** Синицина И. И., Орлов В. А., Захарова Г. Ю., Гембицкая Т. А.
Опыт применения бета-адреноблокатора у больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью

- 68** Sinitsyna I.I., Orlov V.A., Zakharova G.Yu., Gembitskaya T.A.
Beta-adrenoblocker therapy in patients with severe chronic heart failure



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 71** 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

EXPERIMENTAL TRIALS

- 71** Sisakyan S.A., Krasnikov N.F., Sisakyan A.S., Semerdzhyan A.B., Oganyan V.A.
Acute adrenaline myocardial necrosis prevention by artificial lung ventilation in experimental settings

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ КОНЦЕПЦИИ В КАРДИОЛОГИИ

- 74** Смирнов В. М.
Новое представление о механизме проведения возбуждения по рабочему миокарду

ALTERNATIVE CONCEPTS IN CARDIOLOGY

- 74** Smirnov V.M.
New views on working myocardium conductivity mechanisms

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- 77** Барт Б.Я., Барт Ю.В., Ларина В.Н.
Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной систолической функцией левого желудочка (диастолическая сердечная недостаточность)
- 84** Задюнченко В.С., Холодкова Н.Б., Нестеренко О.И., Погощенкова И.В., Шчикота А.М.
Дисфункция эндотелия и процессы апоптоза у больных хроническим легочным сердцем

LITERATURE REVIEWS

- 77** Bart B.Ya., Bart Yu.V., Larina V.N.
Chronic heart failure with normal left ventricular systolic function (diastolic heart failure)
- 84** Zadionchenko V.S., Kholodkova N.B., Nesterenko O.I., Pogonchenkova I.V., Shchikota A.M.
Endothelial dysfunction and apoptosis in patients with chronic cor pulmonale

ЮБИЛЕЙ

- 89** Орлов Владимир Аркадьевич — к 70-летию со дня рождения

JUBILEE

- 89** Orlov Vladimir Arkad'evich - 70th Anniversary

ИНФОРМАЦИЯ

- 90** Российский национальный конгресс кардиологов и конгресс кардиологов стран СНГ 9-11 октября 2007 г., г. Москва
Информационное письмо
- 93** Информационное письмо о проведении Приволжского кардиологического форума «Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в первичном звене здравоохранения как приоритетное направление национального проекта «Здоровье» 16-17 марта 2007г в г. Пензе
- 93** План мероприятий Всероссийского научного общества кардиологов на 2007 г.

INFORMATION

- 90** Russian National Cardiology Congress. CIS Cardiology Congress. October 9-11th 2007, Moscow
Information Letter
- 93** Information Letter. Cardiovascular Disease Prevention in Primary Healthcare - National Project «Health» Priority. Volga Region Cardiology Forum. 16-17.03.2007, Penza
- 92** Society of Cardiology of the Russian Federation Events in 2007

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

Издатель: ООО «Силиция-Полиграф»

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

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ ПАТОГЕНЕЗА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ОТЯГОЩЕННОСТЬЮ

Люсов В.А.*, Евсиков Е.М.*, Николаева Э.И.***, Машукова Ю.М.***, Смирнова Н.А.***, Богданова Л.С.***, Шарипов Р.А.***

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии №1*; 15-я городская клиническая больница им. О.М.Филатова**, Москва

Резюме

С целью идентификации основных гемодинамических, ренальных и электролитных нарушений у 514 больных первичной гипертензией (АГ), имеющих отягощенный семейный анамнез по заболеванию, в том числе у 172 мужчин и 342 женщин в возрасте 16-72 года и у 254 больных (91 мужчина и 163 женщины, возраст от 24 до 66 лет) без наследственной отягощенности было проведено исследование в условиях кардиологического стационара динамики АД под влиянием гипотензивной терапии, состояния сердечно-сосудистой системы методами эхокардиографии, ангиографии, доплерографии, капилляроскопии сосудов глазного дна, функций и структуры почек и органов мочевого выведения методами динамической сцинтиграфии почек, УЗИ-почек, ренорадиографии, экскреторной урографии, ангиографии почечных артерий, выделения почками электролитов и азота.

Установлено, что у больных с наследственной отягощенностью имелась существенная связь синдрома гипертензии с такими изменениями, как гипертрофия левого желудочка, ангиопатия сосудов глазного дна, врожденные аномалии развития почек и почечных сосудов, что сопровождалось почечными дисфункциями — повышением скорости клубочковой фильтрации, избыточным выведением уропептинов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, наследственная отягощенность, сердечно-сосудистая и мочевыделительная системы, дисфункции.

Возможность наследования синдрома хронической артериальной гипертензии (АГ) у человека в настоящее время не подвергается сомнению и считается фактором, доказанным в популяционно-генетических, генеалогических и клинических исследованиях. Установлено, что наследственными факторами определяется 30-50% всех случаев вариации величины артериального давления (АД) в популяции, а родственники гипертензивных пациентов в среднем имеют более высокие уровни АД в любом возрасте, в сравнении с родственниками нормотензивных лиц [1-4]. Подавляющее большинство случаев развития семейных форм АГ исследователи относят к заболеваниям с полигенными механизмами наследования, которые, в отличие от моногенных форм, связанных с дефектом одного фермента (синдром Лидлла, глюкокортикоид-подавляемый гиперальдостеронизм, синдром кажущегося избытка минералокортикоидов), являются мультифакторными заболеваниями и формируются, в частности, при взаимодействии эндогенных (генетических) и экзогенных факторов риска [5] и не подчиняются классическим законам «менделевского» наследования [6].

В клинических исследованиях было установлено, что в основе наследственной предрасположенности к развитию АГ с полигенным наследованием могут лежать врожденные аномалии развития таких органов, как почки, сосуды почек, изменения других органов

мочевыводящей системы (МВС), аорты и ее крупных ветвей, возможно, патология соединительной ткани сердечно-сосудистой системы и органов МВС [4,15,16]. Семiotика и значимость этих нарушений в развитии синдрома АГ до настоящего времени остаются неуточненными. Предполагается, что в основе большого числа первичных АГ могут лежать наследственные аномалии развития и заболевания внутренних органов, эндокринной и сердечно-сосудистой систем [5,8,9].

В связи с этим, целью нашего исследования явилось изучение роли сердечно-сосудистых и почечных дисфункций, органических и эндокринных нарушений, электролитных и гемодинамических расстройств в патогенезе заболевания у больных с первичной хронической АГ.

Материал и методы

Всего с 1988 по 2006 гг. на базе кардиологических и терапевтических отделений 15 ГКБ им.О.М.Филатова нами было исследовано 1846 больных с АГ 1-3 степени тяжести по классификации ВОЗ, МОАГ (1997), из которых 514 (27,8%) имели семейную отягощенность по АГ, в том числе 172 мужчины и 342 женщины в возрасте от 16 до 72 лет.

Из всей совокупности исследованных мы составили 4 группы, сходные по характеру течения АГ и наличию или отсутствию наследственной отягощенности, в том

Таблица 1

Клинико-анамнестические данные больных с различной тяжестью артериальной гипертензии с наличием наследственной отягощенности (НО) и без нее (без НО)

Показатели	Лабильная АГ		Стабильная АГ	
	Без НО (n=254)	НО (n=230)	Без НО (n=237)	НО (n=284)
Ожирение	211 (83,1%)	170 (73,9%)	218 (92%)	218 (76,8%)
Без ожирения	41 (16,1%)	60 (26,1%)	19 (8%)	66 (23,2%)
с ИМТ <40 кг/м ²	2 (0,8%)	7 (3%)	48 (20,2%)	52 (18,3%)
Индекс массы тела, кг/м ²	32±0,96 (26,3- 39,7)	31±0,87 (26,3-39,7)	33,6±1,7 (25,7- 45,1)	32,5±1,2 (25,1- 48)
Гипотензивная терапия:				
1 препарат	95 (37,4%)	38 (16,5%)	35 (14,8%)	38 (13,4%)
2 препарата	21 (8,3%)	9 (3,9%)	88 (37,1%)	77 (27,1%)
3 и > препаратов	42 (16,5%)	30 (13%)	114 (48%)	169 (59,5%)
без препаратов	96 (37,8%)	153 (66,5%)	0	0
Возраст, годы	52,5±2,4 (24-65)	45,4±1,9 (16-67) p ₁₋₂ <0,03	51,9±1,5 (37-66)	47,4±1,4 (28-72) p ₃₋₄ <0,05
Наследственная отягощенность:				
АГ по мужской линии	0	61 (26,5%)	0	123 (43,3%)
АГ по женской линии	0	145 (63%)	0	99 (34,8%)
АГ – мать и отец	0	23 (10%)	0	62 (21,8%)
ИБС, все формы	53 (20,9%)	92 (40%)	41 (17,3%)	68 (23,9%)
Другие заболевания ССС	34 (13,4%)	15 (6,5%)	16 (6,7%)	18 (6,3%)
ЦВБ, инсульт	1 (0,4%)	25 (10,9%)	8 (3,4%)	63 (22,2%)
СД	34 (13,4%)	22 (9,6%)	17 (7,1%)	31 (10,9%)
Заболевания почек	11 (4,3%)	15 (6,5%)	2 (0,8%)	25 (8,8%)

числе: первая группа — с лабильной АГ (ЛАГ) — пограничная и АГ 1 степени тяжести и без наследственной отягощенности (НО) — 254 больных, в том числе 91 мужчина и 163 женщины в возрасте от 24 до 66 лет, в среднем -52,5±2,4 года (табл.1). Вторая группа — 230 больных с лабильной АГ и с наличием наследственной отягощенности, в том числе 123 мужчины и 107 женщин в возрасте от 25 до 66 лет, в среднем -45,4±1,9 года. Третья группа — 237 больных со стабильным течением АГ (2 и 3 степень тяжести АГ) без наследственной отягощенности по АГ, в том числе 83 мужчины и 154 женщины в возрасте от 37 до 66 лет, в среднем — 51,9±1,5 года. Четвертая группа — 284 больных, в том числе 148 мужчин и 136 женщин в возрасте от 28 до 65 лет, в среднем — 47,4±1,4 года. Клиническая характеристика исследованных больных приведена в табл.2.

Выраженность ожирения оценивали по индексу массы тела (ИМТ) по классификации ВОЗ (1995 г.). Ожирением считали значения ИМТ выше 25 кг/м². Уровень АД исследовали аускультативным методом с помощью ртутного сфигмоманометра, в положении больного лежа или сидя, повторяли измерение с интервалом в 10-15 мин. Измерение проводили 2-3 раза в сутки. В протоколе исследования учитывали максимальные значения АД. Исследование центральной гемодинамики проводили эхокардиографическим методом на аппарате «Acuson-128XP» фирмы «Acuson Corporation» (USA) в двухмерном и М-модальном режимах. Параметры систолической функции левого желудочка определяли в В-режиме по методике Simpson. Состояние мочевыводящей системы оценива-

ли по данным комплекса методов. Активность поглочительно-выделительной функции почек определяли с помощью двух методов — ренорадиографии с ¹³¹I-гиппураном и динамической сцинтиграфии почек с ^{99m}Tc-ДТПА. Статическую сцинтиграфию почек выполняли с помощью радионуклида ^{99m}Tc-ДМСА, как и динамическую, на сцинтилляционной гамма-камере. Ультразвуковое сканирование почек проводили на ультразвуковом сканере «Lojik-400» фирмы «General Electric», США, в В-режиме и реальном масштабе времени. Рентгено-контрастную экскреторную урографию для оценки состояния чашечно-лоханочной системы и пассажа мочи проводили с помощью урографина или гипака. Селективную рентгено-контрастную ангиографию почечных артерий и вен выполняли на установке «Visog Top» фирмы «Simens» (Германия) с раствором омнипака в качестве контрастного вещества. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по клиренсу эндогенного креатинина и мочевины по данным фотометрического определения концентрации креатинина и мочевины в плазме крови и суточной моче. Выраженность клубочковой микропротеинурии оценивали по уровню суточной экскреции альбумина с мочой, канальцевую протеинурию — по экскреции бета-2-микроглобулина, которые определяли радиоиммунологическим методом. Определяли суточное выведение с мочой следующих электролитов — натрия, кальция и калия методом пламенной фотометрии, хлора и фосфора — по цветной реакции фотометрическим методом. Концентрацию в плазме крови и эритроцитах натрия и калия исследовали методом пламенной фотометрии,

Таблица 2

Сопутствующие заболевания и симптомы у больных с различной тяжестью артериальной гипертензии с наличием наследственной отягощенности (НО) и без нее (без НО)

Заболевания, симптомы	Лабильная АГ		Стабильная АГ	
	Без НО	НО	Без НО	НО
Неврологические заболевания:				
Всего больных с патологией	106 (41,7%)	53 (23%)	73 (30,8%)	87 (30,6%)
ЦВБ	11 (4,3%)	8 (3,5%)	24 (10,1%)	12 (4,2%)
Транзиторные ишемические атаки	11 (4,3%)	7 (3%)	8 (3,4%)	6 (2,1%)
Инсульт	10 (3,9%)	1 (0,4%)	23 (9,7%)	31 (10,9%)
Головная боль, мигрень	53 (20,8%)	30 (13%)	41 (17,3%)	68 (23,9%)
Заболевания ЖКТ:				
Всего больных с патологией	116 (45,7%)	69 (30%)	82 (34,5%)	136 (47,8%)
Хр.гастрит, полипы желудка	53 (20,9%)	23 (10%)	41 (17,3%)	37 (13%)
Хр.язва 12-перстной кишки, желудка	10 (3,9%)	15 (6,5%)	3 (1,3%)	18 (6,3%)
Хронический холецистит, ЖКБ	42 (16,5%)	54 (23,5%)	49 (20,7%)	68 (23,9%)
Болезни органов дыхания:				
Всего больных с патологией	63 (24,8%)	107 (46,5%)	82 (34,6%)	92 (32,4%)
Частые пневмонии, хрон.пневмония	10 (3,9%)	15 (6,5%)	49 (20,7%)	18 (6,3%)
Бронхиальная астма	2 (0,8%)	8 (3,5%)	15 (6,3%)	2 (0,7%)
Эмфизема, пневмосклероз	43 (16,9%)	7 (3%)	14 (5,9%)	6 (2,1%)
Гайморит, вазомоторный ринит, хронический тонзиллит	2 (0,8%)	69 (30%)	24 (10,1%)	55 (19,4%)
Изменения психики:				
Всего больных с патологией	21 (8,3%)	53 (23%)	24 (10,1%)	12 (4,2%)
Патология костно-мышечной системы:				
Всего больных с патологией	32 (12,6%)	38 (16,5%)	33 (13,9%)	25 (8,8%)
Остеохондроз шейного и грудного отделов позвоночника	32 (12,6%)	17 (7,4%)	33 (13,9%)	24 (8,4%)
Патология кожи и подкожной клетчатки:				
Всего больных с патологией	32 (12,6%)	31 (13,4%)	49 (20,7%)	38 (13,4%)
Пастозность лица, голеней	10 (3,9%)	15 (6,5%)	23 (9,7%)	39 (13,7%)
Цианоз слизистых, акроцианоз	4 (1,6%)	7 (3%)	33 (13,9%)	7 (2,5%)

общего кальция в плазме и фосфора в эритроцитах — фотометрическим методом по цветной реакции, ионизированного кальция в плазме крови и эритроцитах — ионометрическим методом. Определяли радиоиммуннологическим методом базальную концентрацию в плазме периферической крови и в суточной моче следующих гормонов и белков: инсулина, С-пептида, паратгормона, активности ренина, концентрацию бета-2-микропротеина и альбумина.

Результаты исследования были обработаны статистически с помощью пакета компьютерных программ «Excel» и «Statgraphics», версия 2.6. При сравнении непрерывных переменных применяли «t-критерий» Стьюдента. Для оценки признака, характеризующего частоту явления, применяли критерий χ^2 или точный тест Фишера. Сравнение величин с негауссовским распределением проводили с помощью «U-критерия» Манна-Уитни. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Проведенное исследование позволило установить, что ожирение, по-видимому, не является одним из значимых факторов в развитии синдрома АГ при наследственной отягощенности по этому заболеванию ни у больных с лабильной (неустойчивой), ни со стабиль-

ной АГ, т. к. частота ожирения, в том числе высоких градаций (с ИМТ выше 40 кг/м²), средняя величина ИМТ и процент больных с нормальной массой тела существенно не различались в группах больных с наличием семейного анамнеза АГ и без него. Соответственно, и нарушения липидного обмена в этих группах выявлялись или со сходной частотой (в группах с лабильной АГ), или более редко — в группе со стабильной АГ с наличием наследственной отягощенности — на 25,2% реже, чем без наличия последней (различие достоверно, $p < 0,03$).

По гемодинамическим характеристикам больные АГ с НО мало отличались от больных в группах со сходной степенью тяжести АГ, как по средним значениям АД при поступлении, так и по степени снижения АД в результате лечения, а также по частоте случаев выявления патологического градиента АД на руках (табл.3). Чувствительность к гипотензивному лечению у больных со стабильной АГ была примерно сходной, однако больным с наличием НО терапия тремя и более препаратами назначалась для нормализации АД несколько чаще — в 59,5%, а в группе без НО — в 48% случаев. В группах с лабильным течением АГ гипотензивную терапию назначали достоверно чаще больным без НО — 62,2%, а в группе с НО — только 33,5%. По дан-

Таблица 3

Результаты инструментального исследования и характер патологии сердечно-сосудистой системы в группах больных артериальной гипертензией с наследственной отягощенностью и без нее

Данные инструментальных методов. Заболевания и осложнения	Лабильная АГ		Стабильная АГ	
	Без НО	НО	Без НО	НО
Эхокардиография (число исследований)	138 (7)	141 (8)	122 (11)	157 (15)
Гипертрофия ЛЖ:				
начальная	59 (42,8%)	53 (37,6%)	55 (45,4%)	126 (80,2%)
выраженная	1 (0,7%)	35 (25%)	1 (0,8%)	1 (0,6%)
симметричная	58 (42%)	18 (12,5%)	44 (36,1%)	126 (80,2%)
межжелудочковой перегородки	57 (41,3%)	52 (36,9%)	44 (36,1%)	115 (73,3%)
	2 (1,4%)	1 (0,7%)	11 (9%)	11 (7%)
Средне-гемодинамическое АД (мм рт.ст.)	113,3±5,1 (132-1280)	106,4±2,5 (85,3-120)	123,5±4,9 (90-147,3)	127,9±5,0 (110-160,7)
ЧСС (в мин)	71,3±4,5 (56-90)	68±2,1 (52-80)	70,8±2,2 (56-80)	60,2±5,8 (52-88)
Сердечный индекс (л/мин/м ²)	3,69±0,35 (2,05- 5,52)	3,99±0,25 (2,34- 5,90)	2,92±0,25 (1,83- 5,35)	3,17±0,18 (2,08- 4,21)
Ударный индекс (мл/м ²)	49,2±2,7 (42-67)	57,9±3,1 (33-78)	41,8±3,8 (31-83,5)	47,7±2,9 (33,8-65,6)
Общее периферическое сопротивление кровотоку (дин/сек/см-5)	1506± 152 (990-2525)	1296± 104 (983-2305)	1996± 154 (857- 2856)	1760± 128 (1172- 2591)
Типы гемодинамики:				
Гипокинетический	11,1%	13,3%	7,1%	8,3%
Гиперкинетический	22,2%	26,7%	7,1%	4,1%
Исследование сосудов глазного дна (абс.числа))	n=186	n=173	n=190	n=216
Умеренное сужение артерий	91 (48,9%)	16 (9,2%)	0	0
Выраженное сужение (S I-II)	13 (7%)	78 (45,1%)	107 (56,3%)	179 (82,9%)
В сочетании с расширенными венами	12 (6,4%)	31 (18,2%)	47 (24,7%)	81 (37,5%)
Неравномерность, спазм артерий	2 (1,1%)	16 (9,1%)	3 (1,6%)	18 (8,3%)
Геморрагии, трансудация на глазном дне	14 (7,5%)	1 (0,6%)	12 (6,3%)	9 (4,2%)
Начальный ангиосклероз артерий	40 (21,5%)	16 (9,2%)	48 (25,3%)	0
Венозный стаз и полнокровие	1 (0,5%)	1 (0,6%)	24 (12,6%)	9 (4,2%)
Без изменений	39 (21%)	16 (9,1%)	12 (6,3%)	8 (3,7%)
Сердечно-сосудистые симптомы и заболевания				
Всего больных	106 (41,7%)	61 (26,5%)	73 (30,8%)	86 (30,3%)
Боли в сердце	93 (36,6%)	38 (16,5%)	73 (30,8%)	49 (17,2%)
Атеросклероз аорты	11 (4,3%)	2 (0,9%)	16 (6,7%)	5 (1,8%)
Мерцательная аритмия	3 (1,2%)	25 (10,9%)	9 (3,8%)	43 (15,1%)
Холестерин сыворотки крови (ммоль/л)	6,82±0,44 (4,2- 10,1)	6,15±0,36 (3,9- 8) p1-2>0,2	6,67±0,51 (3,9- 9,9)	6,26±0,38 (3,7-13,3) p3-4>0,3
Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия	148 (58,3%)	107 (46,5%)	135 (57%)	62 (21,8%)
Исходное АД (мм рт.ст.):				
систолическое	165±3,6 (140- 200)	156±2,7 (128- 180)	208,5±5,5 (160- 290)	206±5,6 (150-300)
диастолическое	96,7±1,2 (80-105)	98,6±1,3 (78-120)	116,3±3,2 (95-170)	115±2,7 (80-160)
АД после лечения:				
систолическое	124,5± 2,2 (115-150)	121,6± 2,8 (90-140)	143,2± 3,2 (110-170)	144,5± 2,3 (120-170)
диастолическое	77,9±1,4 (60-80)	78,9±1,9 (90-140)	86,6±1,4 (80-100)	89,6±1,6 (80-120)
Градиент АД (абс.число больных и %) (мм рт.ст.):	n=32 (12,6%)	n=38 (16,5%)	n=57 (24,1%)	n=86 (30,3%)
систолическое	30,7±2,6	12,8±2,4 p1-2 <0,001	26,6±2,0	29,4±4,2 p3-4 нд.
диастолическое	6,7±2,0	16,6±1,4 p1-2<0,01	17,7±5,3	15,7±3,7 p3-4 нд.

Сокращения: ЦВБ – цереброваскулярная болезнь, ИБС - ишемическая болезнь сердца, НК – недостаточность кровообращения, СД – сахарный диабет, АК – атеросклеротический кардиосклероз, ПИК – постинфарктный кардиосклероз, ХС-холестерин.

ным эхокардиографии гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) встречалась на стадии лабильной АГ с примерно одинаковой частотой как у больных АГ с НО, так и без нее, причем выраженная гипертрофия ЛЖ достоверно чаще – на 30,3% (p<0,02) – выявлялась у больных без семейного анамнеза АГ. В группах больных со стабильным течением АГ частота развития ГЛЖ почти в два раза превышала таковую в группе без НО, различие составляло 35,2% (p<0,01). Превалировал в группе симметричный тип ГЛЖ, частота гипертрофии ЛЖ с преиму-

ственным увеличением толщины межжелудочковой перегородки не превышала 9%. Признаки уплотнения аорты в группах больных с лабильной АГ чаще встречались у больных без НО – на 26,8% (p<0,05). По данным стандартной электрокардиографии признаки ГЛЖ, в том числе с перегрузкой, также достоверно чаще выявлялись у больных без НО (на 24,2%, p<0,05), но только в группах с ЛГ, а в группах со стабильным течением АГ различие было незначительным – на 1,8%. Соответственно, варианты нормальной ЭКГ также достоверно

Таблица 4

Частота и характер изменений функции и структуры почек и органов мочевого выделения по данным методов инструментальной диагностики у больных артериальной гипертензией с наследственной отягощенностью и без нее

Методы, показатели	Группы больных			
	ЛГ без НО (n=109)	ЛГ с НО (n=127)	СГ без НО (n=112)	СГ с НО (n=146)
Неравномерность накопления: в двух почках	13 (12,1%)	58 (48,3%)	32 (31,1%)	7 (29,2%)
Статическая скintiграфия почек (число исследований)	107	120	103	137
Нечеткие контуры почек	1 (0,93%)	24 (20%)	1 (0,97%)	6 (4,4%)
Нефроптоз	47 (43,9%)	48 (40%)	39 (37,9%)	34 (24,8%)
Уменьшение действующей паренхимы: одной двух почек	24 (22%) 0	36 (30%) 0	6 (5,8%) 19 (18,4%)	6 (4,4%) 0
Снижение накопления: в ЧЛС в полюсах почки	46 (43%) 1 (0,9%)	24 (20%) 0	18 (17,5%) 19 (18,4%)	28 (20%) 28 (20%)
Отсутствие накопления РФП в почке	12 (11%)	0	1 (6,2%)	5 (3,6%)
Дефекты накопления, очаговые изменения	11 (10%)	1 (0,8%)	13 (12,6%)	1 (4,2%)
Дистопия почки	0	12 (10%)	0	1 (4,2%)
Без изменений	11 (10,3%)	22 (18,3%)	26 (25,2%)	2 (1,4%)
УЗИ: (число исследований)	98	106	87	112
Нефросклероз двух почек: с начальными изменениями с выраженными изменениями	12 (12%) 10 (10%)	1 (0,9%) 1 (10%)	13 (14,9%) 14 (16,1%)	5 (4,5%) 31 (28%)
Хр.пиелонефрит: двух почек одной почки	12 (12,5%) 1 (1%)	1 (0,9%) 1 (0,9%)	1 (1,1%) 47 (46,1%)	13 (11,6%) 1 (0,9%)
Деформация чашечно-лоханочной системы почки	24 (24,5%)	11 (10,4%)	1 (1,1%)	18 (16,1%)
Дистопия почек	1 (1%)	1 (0,9%)	0	4 (3,6%)
Нефроптоз	1 (1%)	12 (11%)	1 (1,1%)	13 (12%)
Киста почки	12 (12,2%)	11 (10,4%)	7 (8%)	9 (8%)
МКБ, камень в мочеточнике	24 (24%)	1 (0,9%)	13 (15,4%)	4 (3,6%)
Застойное полнокровие почек	11 (11,2%)	11 (10,4%)	1 (1,1%)	1 (0,9%)
Гипоплазия, удвоение ЧЛС, почки	0	21 (19,8%)	0	13 (11,6%)
Аномалия развития полюса почки	0	12 (11,3%)	0	0
Подковообразная почка	0	0	0	5 (4,5%)
Аномалия развития почечного синуса	0	9 (8,5%)	0	3 (2,6%)
Без изменений	10 (10,2%)	26 (24,5%)	19 (21,8%)	1 (0,9%)
Ангиография: (число исследований)	6	14	23	46
Девияция аорты и извитость бедренных артерий	0	0	16	3
Добавочные почечные артерии	0	10	0	18
Стеноз почечных артерий	4	5	6	8
Фиброэластоз почечной артерии	0	2	0	5
Извитость, S-образный изгиб почечной артерии	0	2	0	4
Нефрологический анамнез:				
Всего больных с патологией	84 (33,1%)	84 (36,5%)	90 (37,9%)	136 (47,9%)
Цистит, цистопиелит	32 (12,6%)	38 (16,5%)	2 (0,8%)	31 (10,9%)
Нефрит	3 (1,2%)	2 (0,9%)	8 (3,4%)	37 (13%)
Нефропатия беременных	21 (8,3%)	32 (13,9%)	33 (13,9%)	68 (23,9%)
Мочекаменная болезнь, почечная колика	31 (12,2%)	29 (12,6%)	57 (24,1%)	12 (4,2%)
Удвоение почки	0	2 (0,8%)	0	6 (2,1%)
Изменения мочи:				
Всего случаев	161 (63,4%)	112 (48,7%)	114 (48,1%)	149 (52,6%)
Лейкоцитурия	92 (36,2%)	44 (19,1%)	38 (16%)	82 (28,9%)
Эритроцитурия	69 (27,2%)	22 (9,6%)	28 (11,8%)	22 (7,7%)
Протеинурия	23 (9,0%)	11 (4,8%)	57 (24%)	45 (15,8%)
Никтурия	11 (4,3%)	46 (20%)	38 (16%)	7 (2,5%)
Без патологии	93 (36,6%)	118 (51,3%)	123 (51,9%)	135 (47,4%)
Увеличение концентрации: креатинина мочевины	34 (13,4%) 7 (2,7%)	8 (3,5%) 3 (1,3%)	38 (16%) 27 (11,4%)	30 (10,5%) 30 (10,5%)

Таблица 5

Скорость клубочковой фильтрации и суточное выведение с мочой креатинина, мочевины и уропротеинов у больных с различной тяжестью артериальной гипертензии с наличием и отсутствием наследственной отягощенности ($M \pm m$ и пределы колебаний)

Показатели	Группы больных			
	1.ЛГ без НО (n=40)	2.ЛГ с НО (n=56)	3.СГ без НО (n=51)	4.СГ с НО (n=58)
1.Скорость клубочковой фильтрации по креатинину (мл/мин):	63,3±5,3 (26-110)	82,5±7,7 (32-216)	66,8±6,7 (5-129)	69,7±6,2 (20-170)
а) СКФ ниже 60 мл/мин	20	$p_{1-2} < 0,05$ 18	24	p_{3-4} нд. 26
б) СКФ выше 120 мл/мин	1	8	2	5
2.Канальцевая реабсорбция воды (в %):	98,3±0,26 (97,2-99,3)	98,5±0,19 (95,1-99,4)	97,6±0,72 (81,4-99,4)	98,4±0,21 (95,9-99,6)
ниже 97,5%	2	p_{1-2} нд. 8	14	p_{3-4} нд. 8
3.Суточная экскреция альбумина с мочой (мг/сут.)	5,6±1,5 (0,2-26,4)	9,4±3,7 (0,1-93)	5,9±0,9 (0,1-17)	8,8±3,5 (0,1-84)
С уровнем более 25 мг/сутки	2	p_{1-2} нд. 2	1	p_{3-4} нд. 5
4.Суточная экскреция бета-2-микроглобулина с мочой (мг/сут.)	0,59±0,20 (0,01-3,3)	1,2±0,47 (0,01-12)	1,5±0,70 (0,01-1,3)	1,3±0,72 (0,01-19,5)
С уровнем выше 1,5 мг/сутки	6	p_{1-2} нд. 10	11	p_{3-4} нд. 11

реже выявлялись у больных без наследственной отягощенности в группах с ЛГ.

Исследование аорты и ее крупных ветвей методами рентгеноконтрастной, радионуклидной и доплеровской ангиографии не позволило выявить существенного преобладания патологических процессов у больных АГ с НО. Такие изменения, как девиация аорты и извитость бедренных артерий были выявлены нами только у больных со стабильной АГ, они преобладали в группе больных без НО, соотношение в группах — 16:3. Выраженные изменения сосудов глазного дна типа Salus I-II значительно и достоверно чаще выявлялись у больных с НО как при лабильном, так и стабильном течении АГ. В группах с ЛГ — на 38,1% ($p < 0,01$), в группах с СГ — на 26,6% ($p < 0,05$) чаще; напротив, начальные изменения сосудов чаще (на 39,2%, $p < 0,001$) выявлялись у больных ЛГ без НО. Изменения артерий в сочетании с изменением вен также чаще выявлялись у больных с НО, при ЛГ — на 10,8%, при СГ — на 12,8%, однако данные различия не были статистически значимыми. Начальный ангиосклероз артерий глазного дна чаще выявлялся у больных АГ без НО, достоверно чаще — у больных с СГ (на 25,3%, $p < 0,05$) и недостоверно (на 12,3%, $p > 0,2$) — в группах больных с ЛГ.

По данным анамнеза у родителей больных АГ патология почек диагностировалась несколько чаще в группах с НО по АГ, но различие не было существенным и достоверным, в группах с ЛГ — на 2,2%, с СГ — на 8% чаще. У женщин с АГ и с НО чаще (недостоверно) имелись данные о перенесенной нефропатии беременных, при ЛГ — на 5,6%, при СГ — на 10%. Такие аномалии развития почек, как их удвоение, были отмечены в анамнезе только в группах с НО — 2 случая при ЛГ и 6 — при СГ.

По данным исследования мочи статистически достоверных различий в группах больных АГ с НО и без нее выявить не удалось. Наиболее выраженными были

отличия по частоте случаев лейкоцитурии: при ЛГ — на 17,1% чаще в группе без НО, а при СГ, напротив, — на 11,9% чаще в группе больных с НО; по частоте случаев эритроцитурии — при ЛГ на 17,6% чаще в группе без НО (табл.4).

Такой показатель почечной функции, как скорость клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина был существенно и достоверно выше у больных с НО, но только в группах ЛГ (на 19,2%, $p < 0,05$), а в группах больных СГ различие составило лишь 4,2% (недостоверно), (табл.5). Выше в этих группах больных (АГ с НО) был и уровень суточного выведения креатинина с мочой: при ЛГ — на 17,5% ($p > 0,1$), при СГ — на 12,4% ($p > 0,2$), однако различия были статистически недостоверны.

У больных АГ с НО больше выводился альбумин с мочой: в группах ЛГ — на 40,4% ($p > 0,1$), в группах СГ — на 32,9% ($p > 0,2$), но различие недостоверно из-за большого разброса индивидуальных показателей. Экскреция с мочой натрия, калия, хлора, кальция и фосфора в сравниваемых группах больных с НО и без нее были примерно сходными и статистически не различались (табл.6). Самое большое и однонаправленное различие в группах имело место в отношении средних значений экскреции калия: оно было выше у больных при ЛГ с НО — на 11,7% ($p > 0,1$) и при СГ с НО — на 15,6% ($p > 0,1$).

По данным инструментальной диагностики тяжелые нарушения поглотительно-выделительной функции, при которых регистрировались (по данным рено-радиографии и динамической скинтиграфии почек) паренхиматозные кривые над обеими почками и отсутствовал захват и выведение радионуклида над одной из почек, выявлялись у больных АГ без НО, и доля таких больных составляла от 8,4 до 15,9%. Изменения функции почек встречались примерно с равной частотой в группах больных с НО и без нее. Несколько чаще, но

Таблица 6

Концентрация в плазме крови больных с артериальной гипертензией в группах с наследственной отягощенностью и без нее инсулина, С-пептида, паратгормона, бета-2-микроглобулина и активность ренина плазмы

Показатели	Группы больных			
	1.ЛГ без НО	2.ЛГ с НО	3.СГ без НО	4.СГ с НО
Число исследований	(n=44)	(n=49)	(n=50)	(n=52)
1.Инсулин (мЕд/мл)	13,3±1,1 (5-23,6)	39,4±10,4 (6-255) p ₁₋₂ <0,01	25,8±3,3 (7,5-80)	20,8±4,1 (7,5-137) p ₃₋₄ нд.
Выше 25 мЕд/мл	1	17	16	8
2.С-пептид (мг/мл)	0,45±0,09 (0,1-0,72)	0,25±0,06 (0,1-0,51) p ₁₋₂ =0,05	1,58±0,66 (0,18-5,3)	0,89±0,31 (0,1-1,7) p ₃₋₄ нд.
Выше 4,5 мг/мл	1	1	2	1
7.Активность ренина плазмы (нг АІ/мл в час)	0,48±0,18 (0,1-1,58)	1,03±0,32 (0,1-5,49) p ₁₋₂ нд.	1,35±0,67 (0,1-6,5)	1,32±0,47 (0,1-6,3) p ₃₋₄ нд.
Выше 2,8 нг АІ/мл в час	1	2	4	6
Ниже 0,5 нг АІ/мл в час	8	10	10	12
5.Альдостерон в моче (мкг/сут.)	11,8±1,4 (1,8-27)	12,9±1,2 (5,1-27,7) p ₁₋₂ нд.	9,2±1,1 (2,8-24,5)	16,8±2,4 (1,4-57,2) p ₃₋₄ <0,01
Выше 30 мкг/сутки	2	2	1	10
4.Паратгормон (пг/мл)	50,9±5,4 (18-86)	55,6±4,8 (18-130) p ₁₋₂ нд.	69,6±6,9 (18-184)	50,3±4,0 (10-81) p ₃₋₄ <0,02
Выше 90 пг/мл	1	6	10	1

недостовверно, выявлялись нарушения экскреции у больных ЛГ с НО — на 13,5%, при СГ с НО — на 1,8%. Оба типа нарушений — такие, как замедление фазы секреции и экскреции — несколько чаще выявлялись у больных с НО как при ЛГ (на 6,8%, p>0,2), так и при СГ (на 15%, p>0,1).

При применении метода статической скинтиграфии почек удалось выявить значительные и достоверные отличия в группах по признаку «выраженная деформация почки». Так, при СГ этот признак чаще (на 28,2%, p<0,01) выявлялся у больных с НО. Достоверным было и отличие по признаку *неравномерность накопления РФП* в двух почках в группах больных ЛГ (различие на 36,2%, p<0,01) и *нечеткость контуров почек* (на 18,1%, p<0,05). В обоих случаях признак достоверно чаще выявлялся у больных с НО. Напротив, признак *снижение накопления РФП в чашечно-лоханочной системе* почек чаще выявлялся у больных при ЛГ без НО — на 23%, p<0,05), а при СГ — у больных с НО — на 24,2% (p<0,05), а признак *снижения накопления в полюсах* — напротив, выявлялся чаще при СГ без НО (на 18,4%, p<0,05). Признак *дистопии почек* с частотой от 4,2 до 10% выявлялся только у больных с НО.

Ультразвуковые признаки мочекаменной болезни (МКБ) чаще выявлялись у больных без НО, различие было статистически достоверным у больных ЛГ (на 23,6%, p<0,05) и недостоверным — при СГ (на 11,8%, p>0,1). Такие изменения почек и органов мочевыводящей системы (МВС), как *вклинивание паренхимы почек в чашечно-лоханочную систему (ЧЛС)*, *гипоплазия почек*, *удвоение почки*, *удвоение ЧЛС*, *мочеточника*, *аномалии развития полюса почек*, *почечного синуса*, *подковообразная почка*, которые связывают с внутриутробными аномалиями их развития, выявлялись только у больных с

НО и с частотой от 3,6 до 19,8%. Преобладающей формой таких изменений были *гипоплазия почки и удвоение ее структур*, при этом частота признака составляла от 11,6 до 19,8%.

По данным ангиографии почечных артерий, только у больных с НО выявлялись такие аномалии развития как *добавочные почечные артерии*, *фибромаскулярная дис- и гиперплазия артерий*, *извитость*, *S-образный изгиб и фиброэластоз почечных артерий*, *компрессия почечной артерии ножками диафрагмы*, *аорто-мезентериальный «пинцет»*.

Гемодинамически значимые формы атеросклероза почечных артерий выявлялись как у больных без НО, так и в группах с отягощенным семейным анамнезом. Активность ренина в плазме периферической крови (АРП) была сходной в группах больных СГ, независимо от наличия НО. В группе больных ЛГ с НО средний уровень АРП был в 2,1 раза выше, чем в группе без НО, но различие не было статистически достоверным (p>0,1).

Патологическая деформация брюшной аорты, в том числе такого типа как девиация сосуда с извитостью бедренных артерий и без нее, выявлялась только у больных СГ, причем в несколько раз чаще у больных без НО по АГ.

Не удалось установить выраженную связь между синдромом АГ с НО и такими эндокринными нарушениями, как гипергликемия и сахарный диабет. Однако, такие биохимические показатели как базальный уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида, отражающие потребность тканей в инсулине и характер его метаболизма в организме, существенно различались в группах больных с отягощенной наследственностью по АГ и без нее. Суточная экскреция аль-

Таблица 7

Концентрация макроэлементов в плазме крови и эритроцитах у больных с артериальной гипертензией различной тяжести с наличием и без наследственной отягощенности по данному заболеванию (M±m и пределы колебаний)

Показатели	Группы больных			
	1.ЛГ без НО (n=24)	2.ЛГ с НО (n=31)	3.СГ без НО (n=27)	4.СГ с НО (n=40)
1.Натрий плазмы (ммоль/л)	142,2±1,74 (135-150)	135,8±2,99 (128-148) p ₁₋₂ >0,05	138,6±3,04 (127-159)	146,8±2,04 (133-160) p ₃₋₄ <0,05
2.Калий эритроцитов (ммоль/л)	74,2±3,1 (62,2-89,5)	76±1,34 (70,7-88,5) p ₁₋₂ нд.	74,6±0,64 (71,2-78,8)	75±0,99 (68,5-82,8) p ₃₋₄ нд.
3.Ионизированный кальций: плазмы (ммоль/л)	1,11±0,084 (0,77-1,44)	1,34±0,078 (0,83-1,82) p ₁₋₂ =0,05	1,24±0,093 (0,67-1,73)	1,26±0,078 (0,53-1,67) p ₃₋₄ нд.
4.Кальций эритроцитов (ммоль/л)	1,17±0,114 (0,87-1,63)	1,11±0,091 (0,78-1,77) p ₁₋₂ нд.	1,12±0,147 (0,66-2,34)	1,31±0,139 (0,85-2,34) p ₃₋₄ нд.
5.Фосфор эритроцитов (ммоль/л)	1,16±0,12 (0,94-1,44)	1,06±0,072 (0,61-1,52) p ₁₋₂ нд.	1,0±0,020 (0,92-1,14)	1,09±0,028 (0,98-1,31) p ₃₋₄ <0,02

достерона с мочой в группе больных с НО существенно и достоверно превышала уровень показателя в группе больных без НО только при стабильной АГ (табл.7).

Показатели гормональной регуляции обмена кальция существенно и достоверно отличались в группах по уровню концентрации в плазме паратгормона, средний уровень которого на 28,2% (p<0,02) был выше в группе больных стабильной АГ без НО. Соответственно и число случаев с патологически высокими значениями гормона соотносились в группах как 10: 1. Различия по уровню кальцитонина были несущественными и недостоверными, равно как и по средним значениям концентрации общего кальция плазмы и ионизированного кальция эритроцитов. Не было также существенных различий между группами и по объему суточной экскреции с мочой кальция и фосфора. При этом концентрация натрия в плазме у больных СГ с НО была в среднем достоверно выше (на 5,5%, p<0,05), фосфора в эритроцитах — на 8,2% выше (p<0,02), ионизированного кальция в плазме у больных ЛГ с НО — на 17,2% выше с тенденцией к достоверности (p=0,05), (табл.8).

Обсуждение результатов

Проведенное исследование у стационарного контингента пациентов, страдающих артериальной гипертензией, имеющих семейную отягощенность, позволило уточнить характер взаимосвязи с основными органами, гемодинамическими, эндокринно-метаболическими и электролитными нарушениями.

Нами было установлено, что наличие наследственной отягощенности по АГ сочеталось с большей выраженностью таких изменений структур сердечно-сосудистой системы, как левый желудочек сердца (при стабильной АГ), с более выраженными изменениями артериальных сосудов глазного дна, с аномалиями развития почечных сосудов.

По данным исследования показателей центральной, внутрисердечной и органной гемодинамики самыми значимыми у больных АГ с наследственной отя-

гошенностью по гипертензии были отличия по частоте и выраженности изменений сосудов глазного дна — значительные изменения артерий с сужением, неравномерностью просвета, замедлением кровотока были выявлены более чем у 40% больных ЛГ, а при СГ — более чем у 80% исследованных. Это дает основание предположить, что у значительной части (более чем у трети) больных АГ с НО изменения артерий мозга могут иметь место еще до развития синдрома АГ и играть роль в повышении периферической сосудистой резистентности кровотоку. Можно предположить, что больные АГ с НО имеют сниженную резистентность сосудистой стенки к перегрузке артериальным давлением или их повышенную реактивность.

Ангиопатия сосудов глазного дна у больных АГ может быть связана и со значительным увеличением базального уровня ИРИ, который у больных ЛГ с НО почти в 3 раза превышал таковой в группе больных без НО.

Роль гиперинсулинемии в развитии сосудистых изменений артериальной стенки была показана в ряде экспериментальных работ на моделях животных и в клинических исследованиях у больных сахарным диабетом, базальной гиперинсулинемией, ожирением [10,11]. У трети исследованных нами больных ЛГ с НО имелись признаки базальной гиперинсулинемии, что, видимо, свидетельствует о связи этих метаболических нарушений с механизмами повышения АД у этой категории больных.

Изменения свойств сосудистой стенки у больных с АГ теоретически могут иметь распространенный характер и приводить не только к органным изменениям, но и к изменению магистральных сосудов. Таковыми могут быть деформация аорты и ее крупных ветвей. В своем исследовании мы не получили данных о более частых патологических изменениях формы абдоминальной аорты и бедренных артерий у больных с НО. Гемодинамически значимые формы девиации аорты и бедренных артерий выявлялись только у больных со

стабильной, а не с лабильной АГ, и значительно чаще — у больных без НО, что может свидетельствовать об их более позднем генезе, нежели формировании в антенатальном периоде.

Подобная гипотеза согласуется с данными ангиохирургов о характере и частоте приобретенных и врожденных форм извитости сонных артерий. Установлено, что в их происхождении могут играть роль как генетические, так и фенотипические механизмы и факторы [12].

Врожденная неполноценность и сниженная резистентность сосудов к перегрузке давлением описана при генерализованных врожденных формах гипоплазии соединительной ткани [4,7]. В таких случаях повышенная растяжимость структур сердечно-сосудистой системы (ССС) может иметь место и в клапанах сердца.

По данным проведенного исследования, не было отмечено более частого развития у больных АГ с НО такой формы повышенной растяжимости митрального клапана (МК) как его пролапс. По данным эхокардиографии, частота пролапса МК у больных АГ с НО не превышала показатель групп больных АГ без НО, что, возможно, свидетельствует о малой значимости дисплазии этих структур в патогенезе гемодинамических нарушений и развитии АГ у больных с НО.

Гипертрофия левого желудочка сердца, возможно, не является фактором, прямо связанным с генетическими вариантами развития АГ, как было показано в ряде клинических работ [7,13,14]. В нашем исследовании выраженная гипертрофия ЛЖ почти в три раза чаще таковой у больных без НО при ЛГ, а при СГ, напротив, в 2 раза чаще — у больных с семейным анамнезом АГ.

Можно предположить, что в развитии ГЛЖ у больных СГ с НО играет роль высокая нагрузка артериальным давлением в течение суток, а в кровотоке имеется высокий уровень биологически активных веществ, способных стимулировать миокардиальную гипертрофию — например, таких, как инсулин и инсулиноподобные факторы роста, стероидные гормоны с анаболической активностью. Из изученных нами факторов таковыми могли быть гиперинсулинемия, первичный или вторичный гиперальдостеронизм.

Получив в исследовании данные в пользу ассоциаций между изменениями мелких сосудов глазного дна с развитием АГ у больных с НО, мы, в то же время, не получили убедительных данных в пользу значимости патологии крупных сосудов в формировании синдрома АГ у наших пациентов. Напротив, патологическая деформация этих сосудов гораздо чаще выявлялась у больных с длительно текущей, устойчивой, тяжелой АГ, что, видимо, свидетельствует о вторичности их развития по отношению к механизмам перегрузки давлением.

Несомненно связанными с синдромом АГ у больных с НО были аномалии развития почек, структур мо-

чевыводящей системы и сосудов, в том числе — дистопия почек, нефроптоз, гипоплазии, удвоение почки и структур МВС, подковообразная почка; такие аномалии развития сосудов, как добавочные артерии, фибромаскулярная гипо- и гиперплазия, извитость почечных артерий и другие, которые перечислены в руководствах, посвященных описанию наследуемых форм почечных и сосудистых аномалий [15, 16].

Наличие подобных изменений в группах больных АГ с НО сочеталось с увеличением скорости клубочковой фильтрации и тенденцией к повышению суточного выведения креатинина и белков-маркеров клубочковой и канальцевой протеинурии — альбумина и бета-2-микроглобулина, активности ренина в плазме периферической крови, достоверным повышением концентрации в плазме крови, концентрации ионизированного кальция (у больных ЛГ), натрия и фосфора (у больных СГ).

Эти данные, видимо, свидетельствуют о том, что почка (почки) у части больных АГ, имеющих врожденные аномалии развития, нарушение кровоснабжения или выведения мочи, функционируют в неблагоприятном (нефизиологичном) режиме с потерей избытка альбуминов плазмы крови, с нарушением регуляции плазменной и эритроцитарной концентрации электролитов натрия, кальция и фосфора.

Компенсация этой дисфункции, видимо, достигается за счет действия нескольких механизмов, в том числе — за счет повышения системного АД, увеличения скорости фильтрации плазмы в нефроне, повышения активности ренина в системном кровотоке и продукции альдостерона в корковом веществе надпочечников.

Известно, что повышение активности ренина в почечном кровотоке является адаптивной реакцией при двух основных ситуациях — уменьшении артериального притока к почке и при развитии гипонатриемии [17]. Цель такого изменения активности ренин — ангиотензиновой системы почек — перераспределение кровотока в ишемизированной почке и сохранение функции фильтрации.

Повышение секреции альдостерона в надпочечниках у больных АГ, видимо, направлено не только на сохранение физиологичного баланса натрия, но и на репарацию поврежденных почечных структур, компенсацию потери белка, связанную с клубочковой и канальцевой протеинурией.

В пользу такого предположения мы можем привести ранее полученные нами данные по исследованию показателей обмена альдостерона у больных с эссенциальной гипертензией (ЭГ). У последних отмечалась тесная связь между высоким уровнем альдостерона в плазме — с одной стороны и с частотой выявляемых признаков нарушения кровоснабжения в почках, их врожденных аномалий и приобретенных повреждений

с уровнем потерь альбумина и бета-2-микроглобулина с мочой — с другой [18]. Такая зависимость позволяет предположить наличие у альдостерона трофических функций за счет участия гормона в стимуляции синтеза белков, участвующих в репарации поврежденных почечных структур, т. к. анаболическое действие присуще и глюко- и минералокортикоидным стероидам коры надпочечников.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что у больных АГ с наследственной отягощенностью имеется существенная связь синдрома гипертензии с изменениями сердечно-сосудистой системы, в том числе — с гипертрофией левого желудочка, ангиопатией артериальных сосудов сетчатки, аномалиями развития почечных артерий, с врожденными аномалиями развития почек и структур мочево-

водящей системы. Эти изменения сопровождаются нарушениями кровоснабжения почек, повышением скорости клубочковой фильтрации с тенденцией к повышенному выведению уропротеинов и креатинина с мочой и увеличению активности ренина в плазме крови, повышению плазменной и эритроцитарной концентрации натрия, кальция и фосфора. Характерными для таких пациентов эндокринными нарушениями являются: повышение уровня базальной концентрации инсулина в плазме крови, снижение концентрации С-пептида, увеличение суточной экскреции альдостерона с мочой и снижение концентрации паратгормона, которые могут быть проявлением инсулинорезистентности, а также признаками гормональной компенсации гемодинамических и электролитных нарушений, вызванных хронической почечной дисфункцией.

Литература

1. Алмазов В.А., Шварц Е.И., Шляхто Е.В. и др. Патогенез гипертонической болезни. Первые результаты молекулогенетических исследований // Артериальная гипертензия.-2000.-Т.6, №1.-С.7-15.
2. Осовец С.К. Современные представления о предрасположенности к эссенциальной гипертензии// Медицинские новости.-1999.-№6.-С.3-8.
3. O'Shaughnessy K.M. Genetic of essential hypertension // Brit. S. Clin. Pharmacol. — 2001. — №1. — P. 5 — 11.
4. Пузырев В.П., Карпов Р.С. Генетика артериальной гипертонии. Руководство по артериальной гипертонии/ Под ред. акад. Е.И. Чазова, проф. И.Е. Чазовой.-М.: Медиа Медика,2005.-784 с.
5. Бойцов С.А. Десять лет поиска генетической основы гипертонической болезни: трудности и перспективы// Артериальная гипертензия.-2002.-Т.8, №5.-С.157-160.
6. Бебихов Д.В., Никоненко Т.А., Постнов Ю.В. Немецелевское наследование артериальной гипертензии: повторяющиеся последовательности ДНК как кандидаты на роль геномных детерминант// Кардиология.-2001.-№6.-С.34-40.
7. Линчак Р.М. Морфо-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и молекулярно-генетические особенности ренин-ангиотензиновой системы при пограничной артериальной гипертензии у молодых мужчин. Дисс. канд. мед. наук, СПб.-2000г,195с.
8. Mein Ch.A., Caulfield M.J., Dobson R.J. Genetics of essential hypertension//Hum. Mol. Genet.-2004.-№13.-P.169-175.
9. O'Connor D.T., Tyrell E.A., Kailasam M.T. et al. Early alteration in glomerular reserve in humans at genetic risk of essential hypertension: mechanisms and consequences// Hypertension.-2001.-№37.-P.898-906.
10. Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д., Сергеева Т.В. и др. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и гена NO-синтазы и макрососудистые осложнения при сахарном диабете типа 2//Артериальная гипертензия.-2002.-Т.8,№3.-С.86-90.
11. Zatz R., Brenner B.M. Pathogenesis of diabetic microangiopathy: the hemodynamic view//Am.J.Med.-1986.-V.80.-С.443-453.
12. Казанчан П.О., Валиков Е.А. Патологические деформации внутренних сонных и позвоночных артерий. М., Медицина.-1996.-286 с.
13. Radice M., Alli C., Avanzini F. et al. Left ventricular structure and function in normotensive adolescents with a genetic predisposition to hypertension//Am. Heart J.-1986.-№111.-P.115-120.
14. Минюшкина Л.О., Затеишиков Д.А., Затеишикова А.А. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтетазы и гипертрофия миокарда у больных артериальной гипертензией//Кардиология.-2002.-№3.-С.30-38.
15. Руднева Л.Ф. Системная артериальная гипертония при аномалиях мочевой системы//Кардиология.-1996.-№10.-С.32-35.
16. Игнатова М.С. Наследственные формы болезни почек у взрослых//Клин.медицина.-1984.-№1.-С.7-13.
17. Конькова Н.Е., Бургал А., Длин В.В. Современные представления о ренин — ангиотензиновой системе и её роли в регуляции артериального давления// Нефрология и диализ. — 2001. — Т.3, №2. — С.210.
18. Евсиков Е.М., Люсов В.А., Байкова О.А. и др. Эссенциальная гипертензия с высоким уровнем альдостерона.Сообщение 4.Характер изменений структуры и функции почек//Росс.кардиол.журнал.-1999.-№1.-С.32-38.

Abstract

To identify main hemodynamic, renal and electrolytic disturbances in 514 patients with primary arterial hypertension (AH) and AH-compromised family history (172 men, 342 women aged 16-72 years), as well as in 254 patients (91 men, 163 women aged 24-66 years) with AH-free family history, the following procedures were performed at cardiology in-patient department: blood pressure dynamics assessment during antihypertensive therapy, echocardiography, Doppler ultrasound, retinocapillaroscopy, dynamic renoscintigraphy, renal ultrasound, renoradiography, excretory urography, renal artery angiography, renal electrolyte and uroprotein excretion assessment.

In patients with AH in family history, AH was significantly associated with left ventricular hypertrophy, retinoangiopathy, congenital renal and renovascular malformations, together with renal dysfunction, increased glomerular filtration rate and uroprotein excretion.

Keywords: Arterial hypertension, compromised family history, cardiovascular system, uro-renal system, dysfunctions.

Поступила 7/11-2006

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ГИПЕРТРОФИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ НЕФРОГЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Ахметзянова Э.Х., Алтынбаева Г.Р., Ахметзянов А.С., Латышев Ю.М.

Башкирский государственный медицинский университет, кафедра терапии последипломного образования; Республиканская клиническая больница, патологоанатомического бюро, Уфа.

Резюме

В статье обсуждается влияние этиологии нефрогенной артериальной гипертензии (хронический гломерулонефрит и хронический пиелонефрит) на частоту регистрации гипертрофии сердца и взаимосвязи показателей суточного мониторирования артериального давления с массой миокарда левого желудочка.

Ключевые слова: нефрогенная артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, гипертрофия левого желудочка.

Материал и методы

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) при заболеваниях почек зависит от нозологической формы, развития почечной недостаточности, возраста больных [4], в качестве причины ведущее место занимают хронические гломерулонефриты, хронический пиелонефрит. АГ при хроническом гломерулонефрите (ГН) встречается до 60–77,2 % случаев, реже при тубулоинтерстициальном нефрите, 35% [4]. Наиболее частым изменением сердца при АГ является гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), которая регистрируется у 30% больных, частота выявления увеличивается с возрастом и зависит от применяемого метода исследования [7]. При хронической почечной недостаточности частота регистрации ГЛЖ увеличивается [1]. Степень гипертрофии миокарда не всегда соответствует уровню артериального давления (АД) и длительности гипертензии. Показатели суточного мониторирования артериального давления (СМАД) теснее коррелируют с поражением органов-мишеней при АГ и прогнозом заболевания по сравнению с клиническим АД [13]. В критическом обзоре Mancía и Parati, посвященном взаимосвязи СМАД с поражением органов мишеней, поддерживается концепция о том, что не только среднесуточное АД коррелирует с поражением органов мишеней, но и динамика суточного ритма, утренний подъем и вариабельность АД [12]. Работы о суточном мониторировании АД при заболеваниях почек недостаточно представлены в литературе. Цель исследования — анализ влияния различных факторов на частоту регистрации гипертрофии сердца; оценка взаимосвязи показателей суточного мониторирования артериального давления и массы миокарда левого желудочка у больных с артериальной гипертензией при хроническом гломерулонефрите и хроническом пиелонефрите.

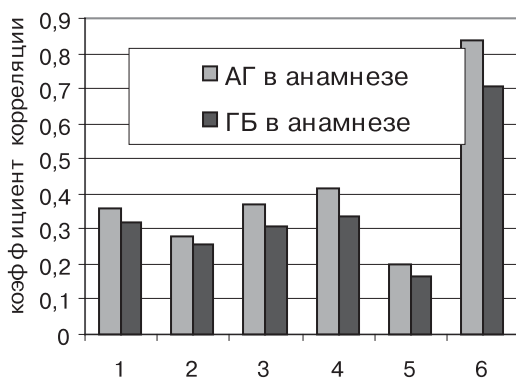
По данным больничной летальности (1996–2000 г.г.) проведен ретроспективный анализ особенностей патоморфологических характеристик сердца у больных гипертонической болезнью и нефрогенной артериальной гипертензией, n=989.

В клиническое исследование были включены больные с нефрогенной артериальной гипертензией при хроническом гломерулонефрите (n=95, 32 женщины и 63 мужчины), хроническом пиелонефрите (n=82, 49 женщин и 33 мужчины) и группа сравнения — больные гипертонической болезнью (n=141, 66 женщин и 75 мужчин). Критерии включения больных в исследование: артериальная гипертензия 1–3 степени; возраст до 60 лет включительно; нерегулярный прием или отсутствие приема гипотензивных препаратов; фракция выброса, по данным эхокардиографии, не менее 50%.

У больных хроническим гломерулонефритом медиана возраста составила 44 (38–48) лет, артериальная гипертензия регистрировалась в 100%, нефротический синдром — в 15%, мочевого синдром — в 86% случаев. Длительность АГ в группе — 3,5 (2–10) лет, скорость клубочковой фильтрации — 68,7 (49,3–104,8) мл/мин. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) при гломерулонефрите — 269,8 (215,7–600,8) г.

У больных с хроническим пиелонефритом (ПН) медиана возраста составила 45 (38–50) лет, стаж заболевания 10 (4–22) лет, стаж АГ — 5 (3–15) лет, скорость клубочковой фильтрации 80,0 (61,8–94,8) мл/мин, ММЛЖ составила 192,5 (167,7–269,8) г.

Средний возраст больных в группе сравнения составил 49,5 (45–54) лет. Длительность повышения АД была не менее года и составила 7 (4–15) лет. В 117 случаях установлена II стадия гипертонической болезни

**Обозначения:**

1. Вес сердца, г
2. Наличие гипертрофии кардиомиоцитов
3. Сердечно-ростовой индекс
4. Толщина миокарда левого желудочка, см
5. Толщина миокарда правого желудочка, см
6. Толщина межжелудочковой перегородки, см

Рис. 1. Корреляционные взаимосвязи анамнестических данных об артериальной гипертензии или гипертонической болезни с морфологическими показателями сердца.

(ГБ), у 24 — III стадия (ВОЗ/МОАГ, 1999 и ВНОК, 2004), скорость клубочковой фильтрации — 92,9 (81,4–111,6) мл/мин, ММЛЖ — 236,4 (191,0–285,4) г.

Суточное мониторирование АД всем больным проводили с использованием системы АВРМ-02 (Венгрия) в условиях стационара, продолжительностью не менее 24 часов. Исследование проводили в первые двое суток от момента поступления больных в стационар без назначения гипотензивной терапии. Интервалы между измерениями днем составляли 10 минут, ночью — 30 минут. Анализировались стандартные и дополнительные показатели суточного профиля АД [3]. Для оценки сократительной функции миокарда и массы миокарда левого желудочка по формуле R.B.Devereux всем больным выполнено эхокардиографическое исследование (аппарат HDI-1500 «ATL Ultrasound system», США).

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. Сравнение групп по протяженным величинам осуществлялось методом дисперсионного анализа в модуле ANOVA. Использовали ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису, критерий U Манна-Уитни, определяли коэффициент корреляции Спирмана. Данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (25-й и 75-й проценти-ли). За статистически значимое принимали $p < 0,05$.

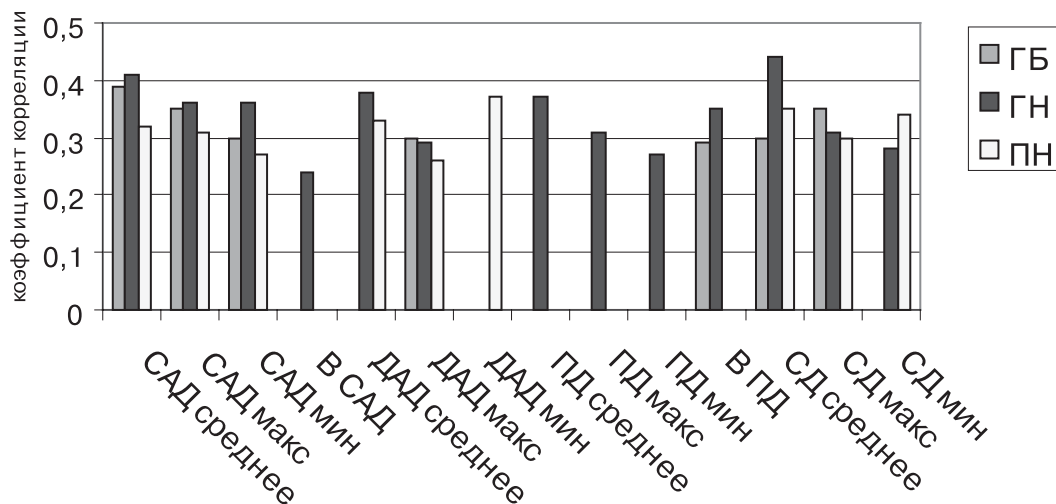
Результаты и обсуждение

Проблемы дифференциальной диагностики гипертонической болезни и нефрогенной гипертензии

демонстрируют данные ретроспективного анализа морфологических изменений сердца у лиц с АГ в анамнезе. Показатель вскрытий за исследованные годы высокий, в среднем составляет 78,4% за 5 исследованных лет, что позволяет провести объективный анализ летальных исходов. В анализируемом материале соотношение мужчин и женщин составило 1,6 : 1. Повышение АГ в анамнезе среди всех умерших лиц ($n=989$) регистрировалось в 32% случаев, наличие гипертонической болезни в анамнезе отмечали 15% лиц. В нашем исследовании выявлено, что без АГ в анамнезе регистрируется положительная взаимосвязь веса сердца и возраста ($r=0,23$, $p<0,001$, $n=466$), при наличии в анамнезе АГ корреляция веса сердца и возраста не имеет места ($r=0,10$, $p=0,07$, $n=313$). Считается, что с возрастом распространенность ГЛЖ увеличивается [5], хотя не все авторы выявляют связь увеличения массы миокарда левого желудочка с возрастом [8]. По-видимому, противоречивую оценку влияния возраста на массу миокарда можно объяснить влиянием многих факторов, в том числе — АГ. Наличие в анамнезе АГ или ГБ статистически значимо взаимосвязано с морфометрическими характеристиками сердца. Определялась сильная взаимосвязь с толщиной межжелудочковой перегородки (МЖП), средней силы — с весом сердца и толщиной левого желудочка, слабая — с наличием гипертрофии кардиомиоцитов (рис. 1).

При сравнении коэффициентов корреляции веса сердца и толщины МЖП у лиц с анамнезом АГ или ГБ выявляются различия ($p=0,048$ и $p=0,039$ соответственно); следовательно, наличие в анамнезе АГ или ГБ предполагает более значимые изменения толщины межжелудочковой перегородки, чем массы миокарда.

Гипертоническая болезнь в анамнезе регистрировалась у 152 лиц в возрасте 62 (51,5–68) года, из них 72 женщины и 80 мужчин. У лиц с анамнезом ГБ в 46,7% случаев выявлены одна или несколько причин для формирования симптоматической АГ, из них у 23% лиц регистрировались хронический гломерулонефрит и хронический пиелонефрит. При ГН и пиелонефрите возраст исследованных был сопоставим: 57 (41–66) и 61 (60–68) лет, $p=0,32$, по весу сердца группы не различались: 415 (310–520) и 350 (299–505) г, $p=0,59$ соответственно. Этиология поражения почек влияет на частоту регистрации увеличения веса сердца: при анализе данных патологоанатомического исследования среди всех лиц с ГН ($n=71$) гипертрофия миокарда выявлена в 73,5% случаев, причем статистически значимо чаще у мужчин (78,1% и 69,4% соответственно), $p<0,05$. При ПН ($n=84$) в сравнении с ГН гипертрофия сердца регистрировалась реже — 55,1% случаев, но чаще у женщин (51,4% и 60,9% соответственно). Следовательно, частота регистрации



Обозначения: ГБ – гипертоническая болезнь, ГН – хронический гломерулонефрит, ПН – хронический пиелонефрит, В – вариабельность, ПД – пульсовое АД, СД – среднее динамическое АД.

Рис. 2. Взаимосвязь параметров суточного мониторирования АД за сутки и массы миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью и симптоматической артериальной гипертензией.

гипертрофии миокарда при артериальной гипертензии зависит не только от принадлежности к мужскому или женскому полу, но и от этиологии нефрогенной гипертензии.

Вероятно, различные данные о распространенности ГЛЖ, по мнению разных авторов, встречаются не только из-за различных методических подходов, но и вследствие того, что у больного с АГ может быть сочетание различных причин для формирования гипертрофии миокарда, однако в клинических исследованиях не всегда возможно учесть эти причины.

Среди наиболее часто встречающихся хронических заболеваний почек – гломерулонефрита и пиелонефрита – коррелирует с развитием гипертрофии сердца только гломерулонефрит (женщины – $r=0,11$, $p=0,025$ и мужчины – $r=0,22$, $p<0,001$). Синдром хронической почечной недостаточности имеет слабую взаимосвязь с формированием гипертрофии сердца у женщин ($r=0,12$, $p=0,02$) и у мужчин ($r=0,19$, $p<0,001$). Диабетическая нефропатия слабо коррелирует с весом сердца только у женщин ($r=0,11$, $p=0,026$), но не у мужчин ($r=0,06$, $p=0,17$). Наиболее выраженную статистически значимую взаимосвязь гипертрофия кардиомиоцитов имеет с такой патологией, как: ГН ($r=0,21$), пороки сердца ($r=0,19$), хроническая почечная недостаточность ($r=0,18$), хроническое легочное сердце ($r=0,17$), постинфарктный кардиосклероз ($r=0,17$), цереброваскулярная болезнь ($r=0,15$) и ожирение ($r=0,15$), $p<0,001$.

Гипертрофия левого желудочка – самостоятельный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [11]. Есть данные о преобладании ГЛЖ у мужчин, хотя худший прогноз регистрируют среди женщин [14]. У женщин выявлена также высокая

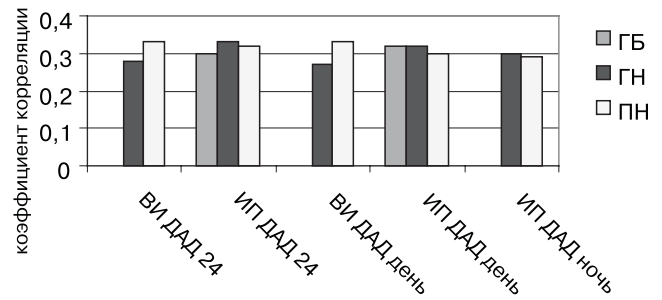
распространенность ГЛЖ (43%), но данные о наличии патологии почек в исследуемых группах, как правило, не представлены [8]. Итак, частота регистрации гипертрофии миокарда зависит от этиологии нефрогенной гипертензии.

В клиническом исследовании среднее систолическое АД (САД) за сутки, а также индексы нагрузки САД временем и площадью за сутки, днем и ночью у больных АГ при гломерулонефрите, пиелонефрите и в группе сравнения статистически значимо не различались ($p>0,05$). При сопоставимых среднесуточных значениях САД в группах больных различались значения массы миокарда левого желудочка. По мнению Б.А.Сидоренко и Д.В. Преображенского, «как ни парадоксально, но до сих пор нет единства в понимании, при каких значениях массы миокарда левого желудочка можно говорить о ГЛЖ» [6]. Мы провели сравнительный анализ взаимосвязей показателей СМАД с массой миокарда левого желудочка при АГ различного генеза. Установлена средней силы взаимосвязь у больных ГБ (рис. 2) между массой миокарда левого желудочка и показателями САД: средними, максимальными и минимальными; взаимосвязь определяется как в дневное, так и в ночное время ($p<0,05$). ДАД среднее не влияет на формирование гипертрофии миокарда, взаимосвязь выявлена только с его максимальными значениями в течение всего периода суток ($r=0,30$, $p<0,05$). Среднее динамическое и среднее максимальное у больных ГБ коррелирует с ММЛЖ в течение суток. Вариабельность САД была взаимосвязана с ММЛЖ при ГБ только в ночное время ($r=0,28$, $p=0,051$), статистически значимая взаимосвязь вариабельности ПД за сутки регистрировалась за счет дневного времени ($r=0,31$, $p<0,05$), ночью корреляции не выявлено.

У больных нефрогенной АГ (рис. 2), в отличие от больных ГБ, кроме САД имело значение диастолическое АД (ДАД), выявлена взаимосвязь ММЛЖ со средним ДАД за сутки у больных ГН и ПН ($r=0,33$ и $r=0,38$ соответственно, $p<0,01$). Только у больных ГН определялась взаимосвязь со средним, максимальным и минимальным пульсовым АД и ММЛЖ ($r=0,37$, $r=0,31$, $r=0,27$ соответственно, $p<0,05$). Индексы нагрузки временем и площадью САД имели равное значение для формирования гипертрофии миокарда независимо от генеза АГ, но у больных ГБ и ПН за счет дневных значений, а при ГН корреляция индекса времени и площади САД выявлена и днем, и ночью. Двойное произведение коррелировало с ММЛЖ в течение всего периода суток только при ПН ($r=0,40$, $p<0,05$).

Индексы нагрузки давлением ДАД коррелировали с ММЛЖ, в основном, при нефрогенной гипертензии независимо от этиологии, для больных гипертонической болезнью имел значение для формирования гипертрофии миокарда индекс площади ДАД днем ($r=0,32$, $p<0,05$) (рис. 3). В нашем исследовании суточный ритм не был взаимосвязан с ММЛЖ в анализируемых группах больных, хотя в литературе нарушения суточного ритма АД считают более важным для формирования гипертрофии левого желудочка, чем среднесуточные значения АД.

Скоростные показатели (величина и скорость УП, максимальные подъемы и спады АД), вариабельность



Обозначения: ГБ – гипертоническая болезнь, ГН – хронический гломерулонефрит, ПН – хронический пиелонефрит, VI – индекс времени, ИП – индекс площади.

Рис. 3. Взаимосвязь индексов нагрузки диастолического АД и массы миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью и нефрогенной артериальной гипертензией.

АД не были взаимосвязаны с ММЛЖ у больных АГ анализируемых групп. Степень снижения клиренса креатинина у больных ГБ имела слабую обратную взаимосвязь с ММЛЖ ($r=-0,24$, $p=0,08$), при хроническом гломерулонефрите – взаимосвязь средней силы ($r=-0,36$, $p=0,003$), при хроническом пиелонефрите взаимосвязи не выявлено.

При сравнении корреляционных взаимосвязей параметров САД и ДАД с толщиной межжелудочковой перегородки (МЖП) и ММЛЖ у больных гипертонической болезнью и нефрогенной АГ выявлены

Таблица 1

Корреляционные взаимосвязи параметров СМАД с массой миокарда левого желудочка и толщиной межжелудочковой перегородки при гипертонической болезни и нефрогенной артериальной гипертензии

Показатель	Гипертоническая болезнь		Хронический гломерулонефрит		Хронический пиелонефрит	
	МЖП	ММЛЖ	МЖП	ММЛЖ	МЖП	ММЛЖ
САД сутки среднее	0,29*	0,39**	0,53***	0,41***		0,32*
САД сутки максимальное		0,35*	0,58***	0,36**		0,31*
САД сутки минимальное	0,30*	0,30*	0,47***	0,36**		0,27*
ВИ сутки	0,43***	0,28*	0,45***	0,35**		0,32*
ИП сутки	0,32*	0,34**	0,49***	0,39***		0,32*
ВИ день	0,41**		0,46***	0,31**		0,31*
ИП день	0,33*	0,32*	0,49***	0,30*		0,33*
ВИ ночь	0,31*			0,30*		
ИП ночь	0,32*	0,28*		0,34**		
ДП сутки среднее			0,29*		0,35**	0,40**
ДАД сутки среднее	0,32*		0,56***	0,38**		0,33**
ДАД сутки максимальное		0,30*	0,48***	0,29*		0,26*
ДАД суткиминимальное	0,35**		0,28*			0,37**
ВИ сутки	0,34*		0,44***	0,28*		0,33*
ИП сутки	0,32*		0,47***	0,33**		0,32*
ВИ день	0,36**		0,45***	0,27*		0,33**
ИП день	0,31*	0,30*	0,56***	0,32**		0,30*
ВИ ночь	0,30*					
ИП ночь	0,30*			0,30*		0,29*

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

Обозначения: МЖП – межжелудочковая перегородка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ВИ – временной индекс, ИП – индекс площади, ДП – двойное произведение.

различия (табл. 1). При гипертонической болезни при отсутствии взаимосвязи индексов нагрузки ДАД с ММЛЖ выявлена статистически значимая корреляция этих индексов с толщиной МЖП. У больных хроническим пиелонефритом ММЛЖ коррелирует с индексами нагрузки САД и ДАД, а толщина МЖП — нет. При хроническом гломерулонефрите регистрируется средней силы взаимосвязь параметров СМАД не только с ММЛЖ, но и толщиной МЖП.

Работы, посвященные суточному мониторингованию АД в нефрологии, касаются различных аспектов (гломерулонефрит, гемодиализ) или изучают изменения у детей [2, 9, 10], а при оценке изменений сердца у больных хронической почечной недостаточностью рассматривают их независимо от этиологии [1]. В нашем исследовании для формирования гипертрофии миокарда при гипертонической болезни имеет значение нагрузка систолического АД (индексы времени и площади), при нефрогенной гипертензии, независимо от этиологии, — индексы нагрузки САД и ДАД. Суточный ритм не взаимосвязан с гипертрофией миокарда у больных гипертонической болезнью и симптоматической АГ. Степень снижения функции почек

статистически значимо коррелирует с массой миокарда только у больных хроническим гломерулонефритом. Взаимосвязь параметров СМАД с толщиной МЖП зависит от этиологии артериальной гипертензии.

Выводы

1. Частота регистрации гипертрофии миокарда зависит от этиологии нефрогенной гипертензии; наличие в анамнезе АГ или гипертонической болезни равнозначно для ожидаемого выявления увеличения массы сердца, в сравнении с весом сердца наиболее значима толщина межжелудочковой перегородки.

2. У больных нефрогенной артериальной гипертензией (хронический гломерулонефрит и хронический пиелонефрит) формирование гипертрофии миокарда левого желудочка взаимосвязано с индексами нагрузки диастолического АД, в отличие от больных гипертонической болезнью; толщина межжелудочковой перегородки коррелирует с показателями СМАД только при хроническом гломерулонефрите, при хроническом пиелонефрите взаимосвязь отсутствует.

Литература

1. Дударь М.М., Фендрикова А.В., Арутюнов А.К. и др. Особенности ремоделирования и состояния диастолической функции левого желудочка у больных с кардиоренальной патологией и хронической почечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал, 2006, №3, с. 26-29.
2. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Пилипенко В.В. и др. Суточная вариабельность артериального давления у больных хроническим гломерулонефритом // Нефрология. — 2003. — № 2. — С. 50—54.
3. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение — М., 1999. — 234 с.
4. Кутырина И.М., Мартынов С.А., Швецов М. и др. Артериальная гипертензия при хроническом гломерулонефрите: частота выявления и эффективность лечения // Тер. архив. — 2004. — № 9. — С. 10—15.
5. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Алехин М.Н. и др. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть I. Критерии диагностики гипертрофии левого желудочка и ее распространенность // Кардиология. — 2003. — № 10. — С. 99—104.
6. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Гипертрофия левого желудочка: патогенез, диагностика и возможность обратного развития под влиянием антигипертензивной терапии // Кардиология. — 1998. — № 5. — С. 80—85.
7. Чазова И.Е., Дмитриев В.В., Топтыгина С.Н. и др. Структурно-функциональные изменения миокарда при артериальной гипертензии и их прогностическое значение. Терапевтический архив, 2002, №9, с. 50-56.
8. Шипилова Т., Пшеничников И., Кайк Ю. и др. Особенности геометрии левого желудочка по данным эхокардиографии в популяции Таллина // Кардиология. — 2004. — № 2. — С. 57—60.
9. Шутов А.М., Кондратьева Н.И., Куликова Е.С. и др. Влияние межсуточной вариабельности артериального давления на геометрию левого желудочка у больных с додиализной хронической почечной недостаточностью // Тер. архив. — 2002. — № 6. — С. 42—45.
10. Baguet J.P., Coste D., Bayle F. et al. Ambulatory blood pressure variations relative to sitting or standing position in renal transplant patients // Blood Press. Monitor. — 2005. — Vol. 10, N 2. — P. 93—96.
11. Brown D.W., Giles W.H., Croft J.B. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension // Am Heart J 2000; 140: 848-856.
12. Mancia G., Parati G. Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Organ Damage // Hypertension. — 2000. — Vol. 36. — P. 894.
13. Myers M.G. Twenty-four-hour blood pressure control: a brief review of aspects of target-organ protection. J Hypertens. 1996; 14 (suppl 6): S7 — S10.
14. Vakili B., Okin P., Devereux R. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. Am Heart J 2001; 141: 334-341.

Abstract

The authors discuss the role of renal arterial hypertension etiology (chronic glomerulonephritis, chronic pyelonephritis) in myocardial hypertrophy development and the association between 24-hour blood pressure monitoring parameters and left ventricular myocardial mass.

Keywords: Renal arterial hypertension, 24-hour blood pressure monitoring, left ventricular hypertrophy.

Поступила 4/10-2006

ПОТРЕБЛЕНИЕ КИСЛОРОДА И ГЕМОДИНАМИКА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА В ПРОЦЕССЕ НАГРУЗОЧНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ

Соколов Е.И., Демидов Ю.И., Дудаев В.А.

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра факультетской терапии и профессиональных болезней

Резюме

У 128 больных сахарным диабетом I типа и 36 здоровых лиц была исследована гемодинамическая составляющая системы газотранспорта с помощью нагрузочного теста на велоэргометре с перманентным мониторингом кислородного потребления, частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления. Рассчитывался кислородный пульс, определялся порог анаэробного метаболизма.

Больные диабетом были разделены на 3 группы. Группу 1 составили пациенты без клинически выявляемых микроангиопатических осложнений, в группу 2 и 3 соответственно вошли лица с начальными и развёрнутыми проявлениями позднего диабетического синдрома. Во всех 3 группах выявлено статистически значимое, по сравнению с контрольной группой, снижение уровней средних значений максимального кислородного потребления и анаэробного порога. Частота сердечных сокращений на пике нагрузки у больных с поздними диабетическими осложнениями оказалась существенно ниже соответствующих контрольных значений, а кислородный пульс был редуцирован во всех 3-х анализируемых группах. При нагрузочном тестировании в группе 1 зафиксирован достоверный подъём систолического, а в группах 2 и 3 — значимое увеличение диастолического артериального давления по сравнению с соответствующими контрольными параметрами.

Сделано заключение о развитии расстройств гемодинамической составляющей системы газотранспорта в процессе выполнения нагрузочного тестирования у больных сахарным диабетом I типа до обнаружения клинических проявлений микроангиопатических осложнений, существенно прогрессирующих по мере эволюции позднего диабетического синдрома.

Ключевые слова: сахарный диабет типа I, кислородное потребление, велоэргометрия.

В настоящее время основной причиной диабетического повреждения сердца считается нарушение сократительной способности миокарда. В отсутствие атероматозной альтерации коронарных сосудов, патогенез сердечной диабетической патологии включает в себя несколько механизмов: 1) первичное миопатическое нарушение работы сердечной мышцы; 2) нейропатические кардиальные расстройства, вызванные в основном вегетативной дисфункцией; 3) микроангиопатию сосудов сердца [3, 6]. Нередко нарушения работы левого желудочка выявляются уже на ранних стадиях развития эндокринопатии, что позволяет считать её причиной возникновения диабетической миокардиодистрофии (ДМД). Под этим термином подчёркивается значимость именно метаболических расстройств в кардиомиоцитах, нередко обратимых и протекающих без формирования макроскопических изменений. Установлено, что ДМД не связана с нарушением коронарного кровообращения и отмечается в основном у больных молодого возраста с сахарным диабетом I типа (СД I), для которого не характерен выраженный атеросклероз [3, 6].

Применяемые в настоящее время методы исследования состояния сердечно-сосудистой системы у данной категории больных проводятся исключительно в

условиях покоя и не являются вполне самодостаточными с точки зрения комплексной оценки кардиального статуса, выяснения приспособительных возможностей и резервного потенциала целостного организма. В связи с этим использование нагрузочного тестирования позволяет выявить скрытые от клинициста, при общепринятых методах обследования, расстройства деятельности сердечно-сосудистой системы, предоставляя возможность индивидуально идентифицировать тонкие механизмы ограничения физической активности и дифференцированно подходить к комплексной терапии заболевания [1].

Имеющиеся на сегодняшний день данные литературы о реакции сердечно-сосудистой системы на велоэргометрическое тестирование немногочисленны и касаются преимущественно контингента больных, страдающих сахарным диабетом II типа или сочетания последнего с сердечной недостаточностью [9,10]. В единичных работах, посвящённых изучению СД I, констатируется, в основном, снижение толерантности к физической нагрузке без выяснения конкретных причин её лимитирования [5, 8, 11].

Целью настоящего исследования явилось динамическое изучение состояния сердечно-сосудистой системы в процессе выполнения нарастающей физической нагрузки у молодых больных СД I.

Материал и методы

Велоэргоспирометрическое тестирование было предпринято у 128 больных СД I. В зависимости от тяжести проявлений сахарного диабета и характера его осложнений обследованные нами лица с СД I были разделены на 3 группы.

В группу 1 вошли 46 пациентов (11 женщин и 35 мужчин, средний возраст — $25,9 \pm 8,9$ лет, стаж заболевания — $5,1 \pm 2,9$), у которых в ходе комплексного клинико-инструментального обследования не было выявлено объективных признаков осложнений эндокринопатии.

Группу 2 сформировали 48 больных СД I (23 женщины и 25 мужчин в возрасте $22,1 \pm 7,3$ лет, длительность заболевания которых составила $5,9 \pm 3,5$ года). У данной группы больных наблюдались начальные проявления позднего диабетического синдрома (ПДС) в виде простой (непролиферативной) ретинопатии (ДР-I) с наличием доклинического этапа развития нефропатии (у ряда больных её объективным признаком явилось обнаружение микроальбуминурии). Периферическая нейропатия характеризовалась отсутствием выраженного болевого синдрома. Группу 3 составили 34 лица (19 женщин и 15 мужчин, средний возраст — $25,0 \pm 7,7$ лет, длительность заболевания — $15,9 \pm 6,2$ года) с наличием развёрнутого ПДС, который ассоциировался с препролиферативной (ДР-II) и пролиферативной (ДР-III) ретинопатией, нефропатией, сопровождавшейся протеинурией и начальными явлениями снижения клубочковой фильтрации, подъёмом артериального давления, периферической нейропатией с существенным болевым синдромом и расстройствами трофики, выраженными проявлениями автономной нейропатии, склонностью к кетоацидозу и частым декомпенсациям эндокринопатии.

В группу контроля (КГ) вошли 36 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и антропометрическим параметрам с изучаемым контингентом больных сахарным диабетом типа I.

Велоэргометрия (ВЭМ) в анализируемых группах осуществлялась с помощью диагностической системы «Oxycon-Alpha» фирмы «Erich Jaeger» (Германия) в режиме «breath-by-breath». В процессе выполняемого ВЭМ-тестирования мониторировались величины следующих основных параметров: $\dot{V}O_2$ -минутное потребление кислорода; HR — частота сердечных сокращений в минуту (ЧСС); HRR — резерв частоты сердечных сокращений (ЧСС должное максимальное значение — ЧСС актуальное максимальное значение); $\dot{V}O_2$ /HR — кислородный пульс (O_2 -pulse); Psyst-систолическое артериальное давление; Pdiast- диастолическое артериальное давление. У каждого определялся уровень анаэробного порога (AT-anaerobic threshold) посредством вспомогательной программы «Evaluation Oxy-con» [12].

ВЭМ осуществлялась у больных СД I только при

полном отсутствии кетогенеза, на фоне стабильного использования комбинации пролонгированных инсулинов и препаратов короткого действия в условиях достижения большинством из обследуемых адекватного контроля над заболеванием (Европейская группа по политике сахарного диабета типа I [3]) (стадия компенсации). Исследование выполнялось в наиболее оптимальное время для занятий физическими упражнениями у диабетических больных — во второй половине дня, через 2 часа после обеда и отдыха (примерно в 16 часов), инсулин вводился в течение суток исключительно в область живота (для предупреждения гипогликемии), по завершении нагрузочного тестирования следовал приём пищи (полдник). Непосредственно перед началом процедуры ВЭМ проводился контроль гликемии, ЭКГ. Допуском к исследованию в этот день являлся уровень глюкозы в крови от 9-14 ммоль/л. После этого испытуемый садился на велоэргометр, к пациенту присоединялись датчики для контроля ЧСС, одевалась маска с низким сопротивлением и малым мёртвым пространством (Hans Rudo-lph., USA), фиксировалась манжета автономного сфигмомонометра. Затем проводилось исследование метаболических параметров и гемодинамики в стабильном состоянии покоя (Rest), после чего следовал этап разминочного безнагрузочного педалирования с частотой 60 оборотов в минуту в течение 3 минут (Reference). Далее пациентам задавался стандартный протокол со ступенчато нарастающей нагрузкой (Test). Прирост мощности на каждую ступень рассчитывался индивидуально перед началом исследования таким образом, чтобы «собственно тест» был осуществлён в течение 10 минут, а процедура исследования осуществлялась до полного мышечного отказа.

Результаты исследования, приведённые в настоящей работе, были подвергнуты статистической обработке с применением дисперсионного анализа и t-теста Стьюдента. Вычисления производились с применением персонального компьютера и использованием программы «Excel 97». Определялись следующие величины: среднее значение (M), стандартное отклонение (y), критерий Стьюдента (t) и достоверность (p). Достоверными считались только те значения, вероятность ошибки которых была меньше 5%, то есть $p < 0,05$. В представленных ниже таблицах оценка изучавшихся показателей дана в виде $M \pm y$ (среднее арифметическое значение и стандартное отклонение).

Результаты и обсуждение

Во всех 3 изучаемых группах больных СД I отмечалось статистически значимое снижение, по сравнению с группой контроля, кислородного потребления на максимуме нагрузки (табл.1).

При анализе кислородного эквивалента мощности ($\dot{V}O_2$ max), являющегося интегральным показателем, отражающим функциональное состояние системы га-

Таблица 1

Характеристика газообмена и ответа сердечно-сосудистой системы при велоэргоспирометрическом тестировании у больных сахарным диабетом I типа

Группы анализа	VO ₂ max (% от должного)	АТ (% от должного) VO ₂ max	HR max (% от должного)	HR/min	O ₂ -pulse (% от должного)
Группа 1	p<0,001* 71,0±16,2	p<0,001* 38,0±9,1	89,8±7,7	19,6±14,1	p<0,001* 78,9±13,2
Группа 2	p<0,001* 64,7±10,1	p<0,001* 35,4±5,9	p<0,001* 85,1±8,9	p<0,01* 29,2±17,6	p<0,001* 75,0±11,2
Группа 3	p<0,001* 53,8±7,6	p<0,001* 33,2±4,3	p<0,001* 82,2±10,5	p<0,001* 34,0±19,6	p<0,001* 65,1±9,1
Контрольная группа	89,2±7,9	52,0±8,3	89,5±4,9	20,6±9,6	100,1±12,3

Примечание: * – достоверные различия с контрольной группой.

зотранспорта и важнейшей объективной мерой оценки кардиореспираторной выносливости, у конкретных пациентов в каждой исследуемой группе получены следующие результаты: у больных сахарным диабетом I типа группы 1 нормальное кислородное потребление на пике нагрузки (VO₂ max более 81% от должного) определялось более чем у трети обследованных (37,0%); по мере возникновения начальных диабетических осложнений (группа 2) сохранённая физическая работоспособность фиксировалась в 12,5% случаев, в то время как развёрнутые проявления ПДС у больных группы 3 ассоциировались с тотальным падением максимального кислородного потребления.

Следующим основополагающим параметром при анализе системы кислородного транспорта и причин лимитирования её функционирования, считается уровень потребления O₂, при котором достигается анаэробный порог. Нарушение доставки кислорода к тканям, а, значит, и сокращение последними утилизации кислорода, является у больных СД I отражением недостаточности функционирования одного или нескольких звеньев системы газотранспорта, что можно оценить путём определения адекватности транспорта O₂ к работающим мышцам для обеспечения их возрастающего метаболизма в процессе увеличения интенсивности нагрузки. Для этой цели необходима количественная характеристика анаэробного порога. Согласно классическому определению K.Wasserman et al. (1973), под АТ понимается тот уровень потребления кислорода при возрастающей физической нагрузке, превышение которого вызывает недостаточность аэробных механизмов образования энергии и связанное с этим включение в процесс ресинтеза АТФ анаэробного пути метаболизма углеводных источников с развитием лактатацидоза.

Как следует из результатов неинвазивного определения анаэробного порога, представленных в табл.1, во всех группах больных сахарным диабетом отмечено достоверно более раннее достижение АТ, по сравнению с контрольным уровнем, причём значение кислородного потребления на уровне порога анаэробного метаболизма у диабетиков оказалось существенно ниже референтных границ (анаэробный порог в норме составляет 50-70% от должного VO₂ max) [12].

Таким образом, при сахарном диабете I типа отмечается преждевременное достижение анаэробного порога, как своеобразной переломной ступени адаптации системы газотранспорта к физической нагрузке, что несомненно снижает при данной эндокринопатии аэробную производительность организма в условиях выполнения мышечной работы. Сочетание падения максимального кислородного потребления и уменьшения величины АТ является свидетельством развития признаков патологического циркуляторно-метаболического типа ограничения физической работоспособности у пациентов, страдающих СД I.

При анализе гемодинамического обеспечения физической нагрузки у больных СД I (табл. 1) в группах 2 и 3 обращает на себя внимание достоверное снижение, в сравнении с КГ, максимально достигнутой частоты сердечных сокращений (HR max) и соответствующее увеличение резерва ЧСС на высоте нагрузки. При этом у больных с отсутствием альтерации микрососудов (группа 1) эти параметры не имели значимых различий с контрольной группой. Данный феномен является отражением развития у больных группы 2 и 3 диабетической кардиальной нейропатии, как одного из проявлений общей патологии вегетативной нервной системы при СД I.

Известно, что у здоровых людей в покое функция сердца находится под контролем парасимпатической нервной системы, в то время как в условиях, требующих мобилизации энергии в период мышечной нагрузки, кардиальная деятельность контролируется тонусом симпатического отдела автономной нервной системы. При изучении сердечного статуса в рамках исследования основного обмена у больных СД I в группах 2 и 3, нами отмечалась тахикардия покоя (соответственно в анализируемых совокупностях больных абсолютная величина HR rest составила: 97,0±11,2 и 94,7±12,1/min).

При диабетической кардиальной вегетонейропатии в начале возникают симптомы парасимпатической денервации сердца с преобладанием тонуса симпатической нервной системы. Повышение активности симпатической нервной системы приводит к увеличению уровня катехоламинов в плазме крови, что, по принципу обратной регуляции, снижает количество β-адрено-

рецепторов и их афинность в результате развития дефектов синтеза цАМФ с последующим уменьшением интенсивности адренергического влияния на миокард. Высокий уровень катехоламинов в плазме крови способствует накоплению Ca^{2+} внутри миоцитов, что приводит к снижению сократительной способности сердечной мышцы. Избыток Ca^{2+} в миокарде при диабете обуславливает нарушение расслабления сердца в период диастолы и уменьшение диастолического наполнения камер сердца [3, 6]. В свою очередь, уменьшение диастолического кардиального наполнения, в соответствии с законом Франка-Старлинга, должно вызывать падение силы сердечных сокращений и сердечного выброса. Поскольку сердечный выброс представляет собой произведение частоты сердечных сокращений и ударного объёма, отношение максимального кислородного потребления и максимально достигнутой ЧСС ($\text{VO}_2\text{max}/\text{HRmax}$) — кислородный пульс, является, исходя из уравнения Фика ($\text{VO}_2/\text{HR} = \text{ударный объём} \cdot \text{артерио-венозная разница по кислороду}$), индексом ударного объёма (VO , SV) на высоте нагрузки. В связи с тем, что VO_2/HR изменяется прямо пропорционально SV , кислородный пульс служит неинвазивным индикатором ударного объёма, а так как уменьшение SV означает падение насосной функции сердечной мышцы, то определение отношения VO_2 к HR и оценка максимальной величины частоты сердечных сокращений на высоте нагрузки, являются абсолютно необходимыми для характеристики функции сердечно-сосудистой системы во время физической работы [12].

Как следует из данных, представленных в табл.1, кислородный пульс во всех трёх группах больных СД I оказался статистически значимо снижен, по сравнению с контролем, что свидетельствует о существенном падении сердечного выброса у молодых больных СД на высоте максимальной нагрузки. В норме сердечный выброс увеличивается линейно по отношению к VO_2 и частоте сердечных сокращений. Увеличение сердечного выброса при невысоких уровнях нагрузки достигается за счёт возрастания ударного объёма и частоты сердечных сокращений. При дальнейшем увеличении поглощения O_2 сердечный выброс растёт исключительно из-за повышения ЧСС [12].

Нами установлено, что у молодых больных СД I в процессе выполнения ВЭМ тестирования отмечался ускоренный темп роста частоты сердечных сокращений по отношению к увеличению кислородного потребления. Вместе с тем, если у обследуемых группы 1 (лица без клинических проявлений ангиопатии) величина ЧСС на максимуме нагрузки не имела значимых различий с аналогичным показателем контрольной группы, то в группах 2 и 3 вследствие развития автономной кардиальной нейропатии частота сердечных сокращений достигала определённого фиксированного уровня, существенно более низкого, нежели у

здоровых лиц и больных СД I без осложнений эндокринопатии. Тем не менее, во всех 3 группах пациентов с СД I рост сердечного выброса осуществлялся преимущественно путём повышения ЧСС, а не за счёт увеличения ударного объёма, что являлось косвенным отражением гипосистолии сердца даже у молодых больных без клинических проявлений микрососудистых альтераций. Известно, что при сахарном диабете I типа под влиянием гормона роста увеличивается количество коллагена в миокарде, что ассоциируется с нарушением функции сердечной мышцы. Повышение содержания коллагена в структуре кардиальной мышечной ткани приводит к возрастанию «жёсткости» сердечного каркаса, что влечёт за собой подъём диастолического давления и уменьшение сердечного ударного объёма. Установлено, что дисфункция левого желудочка отчётливо проявляется в ответ на физическую нагрузку при СД I и в отсутствии признаков ишемии миокарда. При этом изменение скорости диастолического расслабления левого желудочка определяется уже на ранних этапах течения СД I, причём данный феномен оказывается выраженным гораздо в большей степени у диабетиков с неудовлетворительным метаболическим контролем углеводного обмена и микрососудистыми осложнениями эндокринопатии в виде ретино- и нефропатии [3, 6].

Таким образом, можно констатировать, что у больных СД I без ПДС (группа 1) гемодинамическое обеспечение мышечной деятельности истощалось преимущественно за счёт снижения сократительной способности миокарда, и попытка достижения необходимого уровня кислородного потребления происходила посредством роста ЧСС, а у пациентов с начальными (группа 2) и развёрнутыми (группа 3) осложнениями СД сердечный выброс оказывался лимитированным в результате как уменьшения ударного объёма, так и отсутствия требуемого прироста ЧСС.

При динамическом изучении артериального давления у больных СД I в процессе нагрузочного тестирования нами получены следующие результаты (табл. 2): 1) исходно в фазе «Rest» систолическое (Psyst) и диастолическое АД (Pdiast) в группах 1 и 2 не имело достоверных различий с контрольным уровнем, лишь у больных с развёрнутым поздним диабетическим синдромом и наличием клинически значимой нефропатии (группа 3) фиксировалось статистически значимое повышение исключительно диастолического артериального давления, по сравнению с аналогичной величиной в КГ; 2) при достижении анаэробного порога Psyst АТ во всех 3 группах больных оказалось существенно ниже соответствующего параметра у контрольной группы, однако противоположная картина наблюдалась в отношении PdiastAT — во всех анализируемых совокупностях пациентов с СД I диастолическое артериальное давление было статистически значимо выше,

Таблица 2

Динамика артериального давления в процессе велоэргоспирометрического тестирования у больных с длительно-текущим сахарным диабетом I типа

Группы анализа	Psyst rest mm Hg	Pdiast rest mm Hg	Psyst AT mm Hg	Pdiast AT mm Hg	Psyst max mm Hg	Pdiast max mm Hg
Группа 1	112,6±12,3	75,4±11,3	p<0,01* 139,8±18,9	p<0,005* 82,3±12,8	p<0,05* 192,9±27,1	p<0,005* 89,6±12,5
Группа 2	110,3±12,5	76,1±12,6	p<0,001* 133,8±15,3	p<0,001* 87,5±12,7	171,8±28,6	p<0,001* 99,0±13,8
Группа 3	109,2±15,1	p<0,001* 86,2±9,5	p<0,001* 133,9±19,2	p<0,001* 84,9±12,2	174,6±34,7	p<0,001* 100,0±18,2
Контрольная группа	112,9±11,6	71,3±10,0	150,9±17,4	73,7±12,3	178,5±17,4	80,7±14,0

Примечание: *-достоверные различия с контрольной группой.

нежели у лиц КГ; 3) на максимуме нагрузки Psyst max достоверно превышало контрольный уровень только в группе 1, реакция диастолического давления в трёх группах была единообразной и характеризовалась достоверным ростом Pdiast max, в наибольшей степени этот подъём проявлялся среди больных СД I с наличием микроангиопатических осложнений заболевания.

В фазу восстановления (Recovery) на 3 минуте среднее значение Psyst у пациентов с СД I во всех трёх группах не имело значимых отличий от группы контроля, однако Pdiast было существенно выше, чем у представителей КГ. У большей части больных (73,9%) без клинически выявляемых микроангиопатических альтераций (группа 1), возвращение артериального давления к исходному уровню отмечалось на 5 минуте и стабильная гемодинамика определялась также на 10 минуте фазы «Recovery». В эти временные точки средние величины Psyst и Pdiast в группе 1 не отличались от соответствующих контрольных значений у здоровых лиц. В группах 2 и 3 на 5 и 10 минутах периода восстановления диастолическое давление было выше, чем в контрольной группе (табл. 3). При индивидуальном анализе динамики изменения артериального давления, в процессе выполнения мышечной работы, гипертоническая реакция на нагрузочное тестирование, оцениваемая по критериям, предложенным Д.М.Ароновым и соавт. [2], в группе 1 зафиксирована у 12 (26,1 %) пациентов, а в группах 2 и 3 соответственно у 25 (52,1 %) и 23 (67,6 %) лиц.

Таким образом, артериальная гипертензия в покое (преимущественно диастолическая) и гипертоническая реакция на физическую нагрузку оказались в наибольшей степени выраженными у больных с поздним

диабетическим синдромом и ассоциировались в основном со степенью почечной альтерации.

Рост систолического давления у здоровых лиц является результатом увеличенного сердечного выброса, который сопровождается усилением интенсивности работы, что обеспечивает быстрое перемещение крови по сосудам. Кроме того, повышающееся систолическое давление обеспечивает выход необходимого количества плазмы крови из капиллярного русла в ткани с целью транспорта питательных веществ. Таким образом, рост систолического давления во время мышечной работы способствует осуществлению оптимального транспорта O₂ и метаболических субстратов.

В противоположность систолическому, диастолическое артериальное давление у здоровых лиц во время физической нагрузки практически не изменяется, а повышение Pdiast на 15 мм рт.ст. и более считается аномальной реакцией на нагрузку. Диастолическое артериальное давление отражает баланс между увеличением сердечного выброса и снижением периферического сопротивления, вызванного выраженной вазодилатацией кровеносных сосудов в работающих мышцах [4, 7].

Глубокие расстройства всех видов обмена, происходящие при СД типа 1, сочетающиеся с существенным повышением продукции контринсулярных гормонов, в совокупности являются причинами повышения артериального давления, которое не только усугубляет клинические проявления диабета, но также служит дополнительным фактором, способствующим ухудшению функции сердечно-сосудистой и других систем [3]. Избыток натрия в организме у пациентов с СД I имеет место ещё до начала формирования поздних осложнений, что отличает больных сахарным диабетом от лиц с

Таблица 3

Динамика артериального давления в постнагрузочную фазу восстановления (Recovery)

Группы анализа	Recovery 3 min		Recovery 5 min		Recovery 10 min	
	Psyst mm Hg	Pdiast mm Hg	Psyst mm Hg	Pdiast mm Hg	Psyst mm Hg	Pdiast mm Hg
Группа 1	139,9±21,4	p<0,001* 75,7±14,0	119,8±14,9	71,1±13,1	106,8±9,3	72,5±12,7
Группа 2	135,8±21,0	p<0,001* 77,5±13,4	115,3±18,0	p<0,05* 75,9±14,7	103,4±15,0	p<0,005* 75,6±11,9
Группа 3	144,0±22,9	p<0,001* 86,6±16,3	p<0,02* 125,8±20,5	p<0,001* 82,6±14,1	111,7±19,0	p<0,001* 78,9±12,7
Контрольная группа	138,4±18,7	65,6±11,5	115,3±15,1	68,9±11,8	105,7±12,6	68,9±10,8

Примечание: *-достоверные различия с контрольной группой.

первичной артериальной гипертензией. Главную роль в развитии артериальной гипертензии у больных СД I типа играет задержка натрия, тогда как уровень содержания альдостерона, ангиотензина II и катехоламинов в плазме крови оказывается сниженным. Эти изменения наблюдаются на самых ранних стадиях вовлечения почек в патологический процесс, когда экскреция альбумина ещё не изменена. У пациентов с СД I прослеживается тенденция к повышению артериального давления уже на стадии микроангиопатии, а по мере прогрессирования диабетической нефропатии оно продолжает повышаться, достигая стабильного уровня в конечной стадии почечной недостаточности. Развитие артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом I типа на фоне нефропатии обуславливает более быстрое прогрессирование гломерулосклероза с возникновением уремии. Напротив, у лиц с СД I типа без нефропатии АД, как правило, остаётся в пределах нормальных цифр в течение длительного времени [3]. Иными словами, при сахарном диабете типа 1 наличие и степень выраженности артериальной гипертензии тесно связаны с нефропатией.

Выводы

1. Нарушения гемодинамической составляющей системы газотранспорта в процессе выполнения физической нагрузки при сахарном диабете типа 1 опреде-

ляются на доклиническом этапе развития микрососудистых альтераций, существенно усугубляясь по мере эволюции позднего диабетического синдрома.

2. Лимитирование кислородного обеспечения мышечной деятельности во время физической деятельности при сахарном диабете I типа в первую очередь обусловлено снижением сократительной способности миокарда. При формировании автономной кардиальной нейропатии сердечный выброс оказывается ограничен в результате уменьшения как ударного объёма, так и отсутствия необходимого прироста частоты сердечных сокращений.

3. У больных СД I имеет место циркуляторно-метаболический тип ограничения физической работоспособности с определяющей ролью расстройств сердечно-сосудистого компонента системы газотранспорта, о чём свидетельствует редукция максимального кислородного потребления и раннее возникновение порога анаэробного метаболизма в процессе нагрузочного тестирования.

4. Гипертоническая реакция на физическую нагрузку установлена у значительной части пациентов с СД I, причём до возникновения клинически выявляемых микрососудистых повреждений наблюдается повышение систолического артериального давления, тогда как развитие сосудистых осложнений ассоциируется с подъёмом диастолического АД.

Литература

1. Айсанов З.Р., Чучалин А.Г. Физиология дыхания // Бронхиальная астма в 2 томах. Т.1. / Под ред. А.Г.Чучалина. - М.: «Агар», 1997. - С.242-290.
2. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. - М.: МЕДпресс-информ, 2002. - 296 с.
3. Балаболкин М.И. Диабетология. - М.: Медицина. - 2000 - 672 с.
4. Мохан Р., Глессон М., Гринхафф П.Л. Биохимия мышечной деятельности и физической тренировки/ Пер. с англ. - Киев.: Олимпийская литература, 2001. - 296 с.
5. Озёрная Т.В., Ясюлюнас Ю.Ю., Потанина Л.М. Показатели гемодинамики и толерантности к физической нагрузке при инсулинзависимом сахарном диабете // Пробл.эндокринологии. - 1995. - № 5. - С. 10-13.
6. Соколов Е.И. Диабетическое сердце. - М.: Мед., 2002. - 416 с.
7. Уилмор Дж.Х., Костил Д.Л. Физиология спорта и двигательной активности/ Пер с англ. - Киев.: Олимпийская литература, 1997. - 504 с.
8. Barkai L., Peja M., Vamasi I. Physical work capacity in diabetic children and adolescents with and without cardiovascular autonomic dysfunction // Diabet.Med. 1996; 13(3):254-8.
9. Kato H., Hara Y., Kurusu M. et al. Cardiorespiratory function as assessed by exercise testing in patients with non-insulin - dependent diabetes mellitus // J.Int.Med.Res. 1996; 24(2):209-13.
10. M.Guazzi, R.Brambilla, G.Pontone et al. Effect of non-insulin-dependent diabetes mellitus on pulmonary function and exercise tolerance in chronic congestive heart failure //Am. J. Cardiol. 2002; 89(2):191-7.
11. V.Niranjana, D.G.Mebrayer, L.C.Ramirez et al. Glycemic control and cardiopulmonary function in patient with insulin-dependent diabetes mellitus // Am.J.Med. 1997; 103(6):504-513.
12. K. Wasserman, J.E. Hansen, Y.S. Darryl et al. Principles of exercise testing and interpretation//Lippincott Williams&Wilkins, 1999, 556 p.

Abstract

In 128 patients with Type 1 diabetes mellitus (DM-1) and 38 healthy volunteers, hemodynamic component of gas-transporting system was assessed in bicycle stress test, with permanent monitoring of O₂ consumption, heart rate (HR), systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP). O₂ pulse was calculated, and anaerobic threshold was determined.

DM-1 patients were divided into three groups: Group 1 — without clinically manifested microangiopathy; Groups 2 and 3 — with initial and progressed manifestation of late diabetic syndrome. In all three groups, comparing to controls, mean peak O₂ consumption and anaerobic threshold were significantly decreased. HR at peak stress was significantly lower in patients with late diabetic complications than in controls, and O₂ pulse was reduced in all three groups. During stress testing, Group 1 demonstrated significant SBP increase, Groups 2 and 3 — significant DBP increase, comparing to respective control levels.

In DM-1 patients, disturbances of gas-transporting system hemodynamic component, registered during stress testing, develop before clinical microangiopathy manifestation. The latter progresses substantially during late diabetic syndrome evolution.

Key words: Type 1 diabetes mellitus, oxygen consumption, veloergometry.

Поступила 24/10-2006

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО И КОНСЕРВАТИВНОГО МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, ПОЛУЧАВШИХ ТРОМБОЛИТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ

Цеденова Е.А., Волов Н.А., Лебедева А.Ю., Гордеев И.Г.

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

Резюме

Целью данного исследования явилась оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных инфарктом миокарда, которым проводилась тромболитическая терапия, в зависимости от выбранной тактики лечения в отдаленном периоде. Обследовано 40 больных, которым в остром периоде инфаркта миокарда проводился системный тромболитизис альтеплазой или стрептокиназой. Всем больным на 2-21 сутки инфаркта миокарда была выполнена диагностическая КАГ, где выявлено многососудистое поражение. Всем пациентам было предложено оперативное лечение, а 22 пациентам через $2,65 \pm 0,35$ месяцев после инфаркта миокарда была проведена операция коронарного шунтирования. 18 больных, которые отказались от хирургического лечения, составили контрольную группу. До операции и через год после нее всем обследуемым проводились тредмил-тест и ЭхоКГ.

Эффективный системный тромболитизис и операция коронарного шунтирования у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и имеющих многососудистое поражение коронарных артерий, улучшают сократительную способность миокарда ЛЖ (увеличение ФВ ЛЖ через год — с 46,7% до 50,9%). На отдаленные результаты влияет временной фактор: после операций, проведенных в плановом порядке, прирост ФВ ЛЖ достоверно больше по сравнению с экстренными операциями ($p < 0,05$). Через год после АКШ мощность пороговой нагрузки увеличивается с 5,2 МЕТ до 7,2 МЕТ, при этом все пробы отрицательные. В группе консервативного лечения, вне зависимости от проходимости инфарктсвязанной артерии, отмечается ухудшение систолической функции ЛЖ. По данным тредмилтеста, через год после инфаркта миокарда, несмотря на увеличение пороговой мощности, наблюдается рост прогностически неблагоприятных тестов.

Тромболитическая терапия и плановое коронарное шунтирование благоприятно влияют на отдаленные прогнозы у пациентов с многососудистым поражением, перенесших инфаркт миокарда.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, тромболитический и хирургические методы лечения, эффективность, отдаленный прогноз.

Тромболитическая терапия входит в перечень стандартных мероприятий лечения Q-образующего ИМ. Системный тромболитизис, проведенный в первые 6 ч от начала ИМ, спасает потенциально некротизированный миокард, улучшает функцию левого желудочка и снижает летальность от инфаркта миокарда [6]. Результаты крупных рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что тромболитическая терапия позволяет добиться восстановления перфузии миокарда в течение 90 мин у 65-85% больных [5]. Состояние инфаркт-связанной артерии после успешной реперфузионной терапии существенно влияет на прогноз больных инфарктом миокарда. При эффективном проведении тромболитизиса удастся устранить окклюзию коронарной артерии, но резидуальный стеноз инфаркт-связанной артерии при этом сохраняется. У пациентов с Q-образующим ИМ различной локализации, получивших тромболитическую терапию, в 5-30 % случаев в ранние сроки наблюдается реокклюзия инфаркт-связанной коронарной артерии, что ассоциируется с высоким риском осложнений ИМ и внезапной смерти [4].

С целью решения этой проблемы в настоящее время активно применяются хирургические и эндоваскулярные методы лечения.

К инвазивным методам лечения относят операции обходного шунтирования коронарных артерий (КШ) и чрескожные коронарные вмешательства. В клинической практике наиболее часто используемыми эндоваскулярными методами являются транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование коронарных артерий [1].

Показания и выбор метода реваскуляризации миокарда определяются степенью и распространенностью стенозирования коронарных артерий, ангиографическими характеристиками стенозов [2].

Наиболее эффективным вариантом хирургического лечения при многососудистом поражении коронарного русла является операция коронарного шунтирования. Высокая вероятность достижения полной реваскуляризации относится к несомненным достоинствам данного метода.

В остром периоде Q-образующего ИМ для реваскуляризации миокарда методами выбора в настоящее

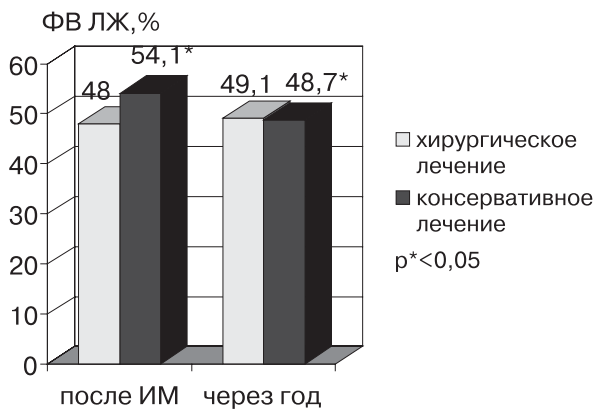


Рис. 1. Динамика ФВ ЛЖ в зависимости от тактики ведения пациентов, перенесших ИМ и тромболитическую терапию.

время признаны тромболитическая терапия или первичная ангиопластика. Операция КШ применяется редко из-за высокого риска операционной летальности (в первые 48 ч от начала ИМ она достигает 50 %). Операционная летальность снижается пропорционально увеличению времени между началом ИМ и операцией. Через 6 недель и в более поздние сроки, факт перенесенного ИМ утрачивает свое негативное влияние на смертность (2-3%) [3].

Недостаточно изученным остается влияние выбора тактики лечения у больных инфарктом миокарда, получавших тромболитическую терапию, на результаты клинико-функциональных характеристик сердечно-сосудистой системы в отдаленном периоде, что и послужило целью нашего исследования.

Материал и методы

В исследование включены 40 пациентов в острой фазе Q-инфаркта миокарда: 36 мужчин и 4 женщины в возрасте от 40 до 70 лет. Системный тромболизис выполнялся в условиях БИТ в первые 6 часов от начала болевого синдрома. Больным в 31 случае (72,5%) вводилась альтеплаза (Актилизе) 100 мг по схеме, остальным 9 пациентам (27,5%) вводилась стрептокиназа 1500000 ЕД в/в капельно. Пациентам, которым тромболитическая терапия проводилась с помощью альтеплазы, в виде вспомогательной терапии применялся гепарин болюсно в дозе 5000 ЕД, а затем инфузионно в режиме 1000 ЕД/ч под контролем АЧТВ.

Системный тромболизис был выполнен в среднем через 3 часа от начала болевого приступа (в группе консервативного лечения — через 2,8 ч, в оперативной группе — через 3,3 ч).

Эффективность тромболитической терапии оценивалась по клинической картине (купирование болевого синдрома), по данным ЭКГ-мониторирования (уменьшение подъема сегмента ST, наличие реперфузионных аритмий), появлению и динамике серий кардиальных протеинов плазмы (КФК, МВ КФК) и составила в группе обследуемых 85,7%.

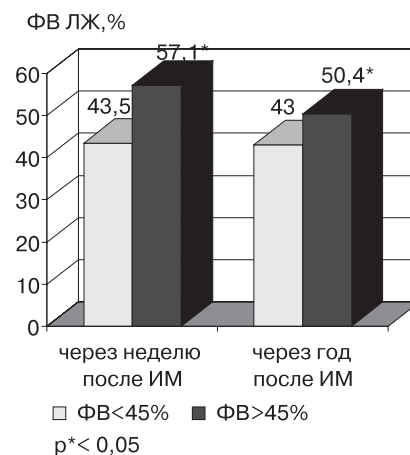


Рис. 2. Динамика ФВ ЛЖ у пациентов консервативной группы с нормальной и сниженной сократительной способностью миокарда.

Все пациенты получали медикаментозную терапию дезагрегантами, β -блокаторами, иАПФ, статинами, а также нитратами, мочегонными препаратами по показаниям.

Всем пациентам на 2-21 сутки инфаркта миокарда проводилась коронаровентрикулография с целью определения степени поражения коронарных артерий, оценки сегментарной сократимости левого желудочка (по методу Judkins). По полученным результатам, инфаркт-связанная артерия была проходима в 61,5% случаев.

Практически у всех пациентов было выявлено двух- и трехсосудистое поражение коронарного русла, и в одном случае — однососудистое поражение (рис.7). Стеноз ствола ЛКА более 50% диагностирован у 4-х больных. Наличие гемодинамически значимого поражения расценивалось как наличие стеноза более 75% по диаметру, в связи с чем всем больным было рекомендовано проведение операции коронарного шунтирования. Показаниями для проведения

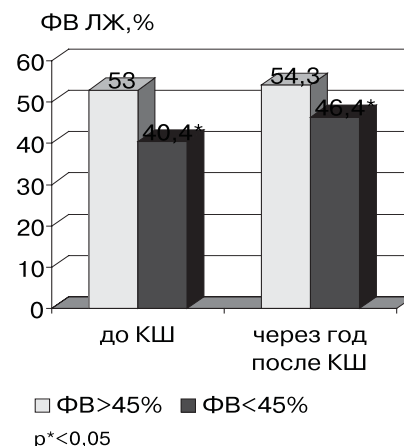


Рис. 3. Динамика ФВ ЛЖ у пациентов хирургической группы с нормальной и сниженной ФВ ЛЖ через неделю после ИМ и через год.

АКШ были: поражение ствола ЛКА или эквивалент стволового поражения; трехсосудистые поражения; наличие резидуального стеноза инфаркт-связанной артерии более 75 %; документированная ишемия миокарда – наличие ранней постинфарктной стенокардии и/или низкая толерантность к физической нагрузке (менее 6,5 МЕТ).

22 больным в возрасте $56,64 \pm 6,42$ года в период от 20 дней до 7 месяцев (в среднем через 84 дня) после тромбозиса было проведено коронарное шунтирование; 18 больных составили контрольную группу консервативного лечения.

Операция выполнялась по общепринятой методике с использованием искусственного кровообращения. Коронарное шунтирование было выполнено в течение 2-х месяцев после инфаркта миокарда у 8 (36%) больных, у остальных 14 (64%) пациентов коронарное шунтирование было проведено в плановом порядке. В зависимости от степени поражения коронарного русла наложено от 2 до 4 шунтов (в среднем 3,2 шунта).

В группе хирургического лечения 40,9% больных имели инфаркт миокарда в анамнезе, также в данной группе преобладали курящие пациенты. У одного больного этой группы инфаркт осложнился развитием острой левожелудочковой недостаточности, что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

В группе консервативного ведения преобладали пациенты с дебютом ИБС, страдающие СД 2 типа, ожирением. По остальным параметрам обе группы были сопоставимы. Характеристика больных представлена в табл.1.

Всем пациентам, кроме общеклинических, проводились следующие диагностические исследования: ЭКГ в покое, тредмил-тест по модифицированному протоколу Брюса, ЭхоКГ до операции и через год после нее.

Полученные результаты обработаны с помощью программы Биостат.

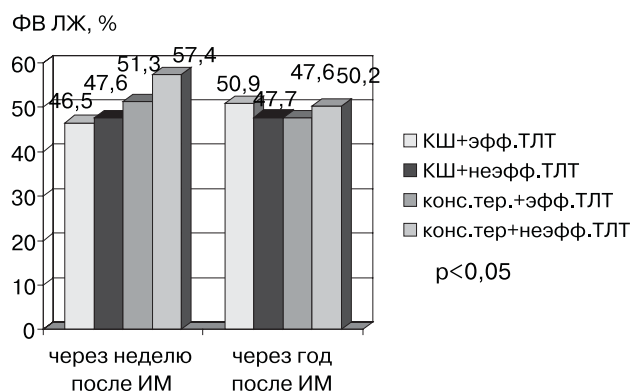


Рис.4. Динамика глобальной сократимости миокарда ЛЖ в зависимости от эффективности системного тромбозиса и методов дальнейшего лечения.

Результаты и обсуждение

Состояние больных через год после коронарного шунтирования значительно улучшилось: приступы стенокардии прекратились у всех пациентов, подвергшихся операции, а в группе консервативного лечения количество больных с клиникой стенокардии напряжения достоверно увеличилось с 54,6% до 72,7% ($p < 0,05$).

Среди больных с недостаточностью кровообращения до операции сердечная недостаточность была выявлена у 5 пациентов, через год после операции у одного пациента признаки недостаточности кровообращения полностью регрессировали, еще у одного пациента III ФК (NYHA) перешел во II ФК, у остальных больных признаки недостаточности кровообращения не нарастали.

В группе консервативного лечения после ИМ признаки сердечной недостаточности наблюдались у 4-х больных, перенесших передний Q-образующий ИМ, через год клинические проявления сердечной недостаточности у данных пациентов сохранились, а

Таблица 1

Клиническая характеристика групп больных

Признак	Консервативная группа	Хирургическая группа
Число пациентов	18	22
Мужчины	88,89% (16)	90,9% (20)
Возраст	$58,90 \pm 9,29$ лет	$56,64 \pm 6,42$ лет
Наличие ИБС в анамнезе	44,44% (8)	54,55% (12)
Постинфарктный кардиосклероз	16,67% (3)	40,90% (9)
Нестабильная стенокардия	38,89% (7)	31,82% (7)
Артериальная гипертензия	88,89% (16)	81,82% (18)
Сердечная недостаточность при поступлении	0	4,50% (1)
Сахарный диабет 2 типа	22,22% (4)	9,09% (2)
Ожирение (ИМТ>30)	50,00% (9)	18,18% (4)
Курение	27,78% (5)	45,45% (10)
Гиперхолестеринемия	22,20% (4)	13,64% (3)
Наследственность	16,67% (3)	22,73% (5)

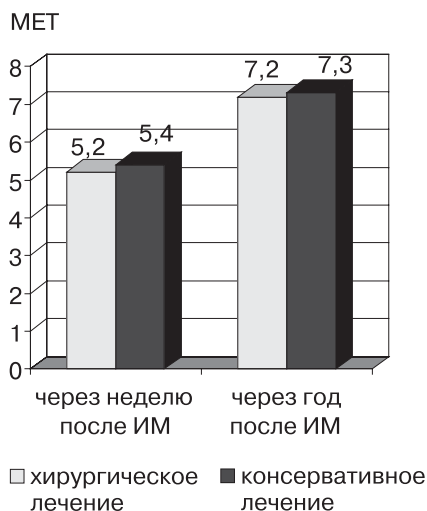


Рис. 5. Сравнение динамики пороговой мощности тредмил-теста в раннем и отдаленном периодах после ИМ в зависимости от тактики лечения.

у одного пациента сердечная недостаточность II ФК (NYHA) была выявлена впервые.

Нами проведен сравнительный анализ общей сократительной функции ЛЖ у больных Q-образующим ИМ в ближайшем (7-14 сутки ИМ) и отдаленном (12 месяцев) постинфарктном периодах в зависимости от эффективности тромболитической терапии, тактики лечения (консервативная или хирургическая), времени проведения КШ и исходной ФВ ЛЖ (рис. 8).

При сравнении полученных результатов выявлено, что у больных, получавших консервативную терапию, независимо от эффективности системного тромболизиса, в отдаленном периоде не происходило улучшения общей сократимости ЛЖ, кроме того, систолическая функция миокарда достоверно ухудшалась, что выражалось в снижении ФВ ЛЖ с 54,12% до 48,65% ($p < 0,05$), (рис.1). Наиболее неблагоприятные результаты получены у пациентов с безуспешным тромболизисом и удовлетворительной сократительной способностью миокарда (ФВ ЛЖ $> 45\%$): снижение ФВ через год после ИМ с 57,4% до 50,2% ($p < 0,05$), (рис.2 и 4).

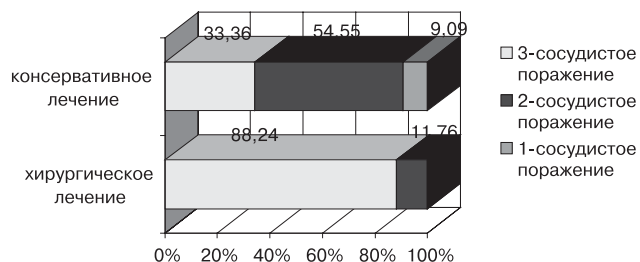


Рис. 7. Количество пораженных коронарных артерий у пациентов в хирургической и консервативной группах.

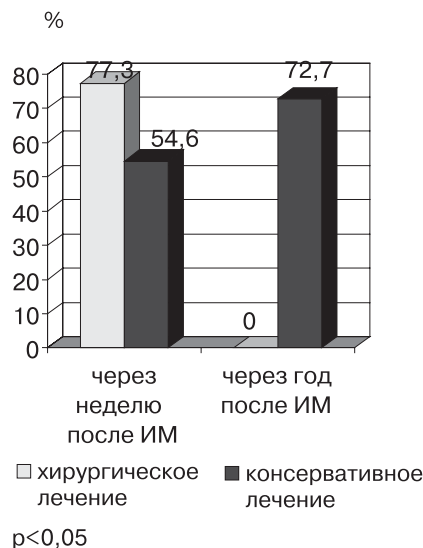


Рис. 6. Качественная характеристика нагрузочных проб до лечения и через год в группах консервативного и хирургического лечения.

У больных после коронарного шунтирования наблюдалась положительная динамика сократительной функции ЛЖ (рис. 1). В группе пациентов с исходной ФВ $> 45\%$ через год после операции отмечалось незначительное увеличение ФВ ЛЖ с 53,0% до 54,3% ($p > 0,05$). Статистически значимое увеличение ФВ с 40,4% до 46,4% ($p < 0,05$) наблюдалось у пациентов с исходно сниженной ФВ ЛЖ (менее 45%), (рис.3).

При оценке эффективности тромболитической терапии в острой фазе ИМ выявлено, что успешный тромболизис положительно влияет на систолическую функцию ЛЖ даже в отдаленном периоде в группе оперированных больных. Прирост ФВ через год после операции у пациентов с эффективным тромболизисом достоверно выше (увеличение ФВ ЛЖ с 46,5% до 50,9%, $p < 0,05$), чем у больных с безуспешным лизисом (с 47,6 % до 47,7%, $p > 0,05$) (рис.4).

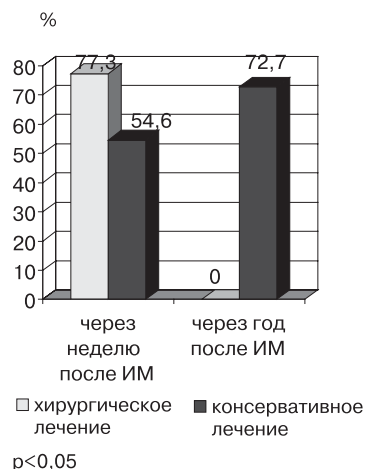


Рис. 8. Сравнение динамики ФВ ЛЖ в группе хирургического лечения в зависимости от времени проведения операции.

Результаты АКШ зависят от состояния пациента непосредственно перед операцией и экстренности проведения хирургического вмешательства.

Нами получены следующие результаты: у больных, которым проводилась плановая операция (более 2-х месяцев от начала инфаркта миокарда), прирост ФВ ЛЖ больше (с 45,4% до 51,3%, $p < 0,05$), чем у пациентов, которым было выполнено раннее (менее 2-х месяцев от ИМ) коронарное шунтирование (увеличение ФВ ЛЖ с 47,7% до 51,0%, $p < 0,05$).

Анализ результатов прямой реваскуляризации в зависимости от времени проведения операции (экстренное или плановое КШ) и исходной ФВ ЛЖ (более или менее 45%) показал достоверное увеличение ФВ с 39,6% до 48,4% ($p < 0,05$) у больных с исходной ФВ < 45% и плановой операцией (более 2-х месяцев после ИМ).

К концу первого года после операции у обследованных больных при возрастании толерантности к физической нагрузке с 5,2 МЕТ до 7,2 МЕТ, наблюдались следующие положительные сдвиги: более чем в два раза уменьшился процент прогностически неблагоприятных нагрузочных проб, исходя из оценки пороговой мощности нагрузки и двойного произведения (рис. 5). Все нагрузочные тесты через год после коронарного шунтирования стали отрицательными, что свидетельствует об адекватности реваскуляризации миокарда и улучшении компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой системы (рис. 6).

Анализируя данные тредмил-тестов в группе консервативного лечения, мы выявили тенденцию к увеличению количества положительных проб с 54,6% до

73,7% ($p < 0,05$), несмотря на увеличение толерантности к физической нагрузке через год после ИМ (рис. 6).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что прямая реваскуляризация миокарда, по сравнению с медикаментозным лечением, улучшает сократительную способность миокарда, уменьшает проявление сердечной недостаточности, увеличивает пороговую толерантность к физической нагрузке, уменьшает количество положительных нагрузочных проб. Это можно объяснить тем, что при ИБС часто развивается обратимая дисфункция ЛЖ, вызванная длительной гипоперфузией миокарда, которая ликвидируется после восстановления коронарного кровотока. Прямая реваскуляризация миокарда способствует восстановлению сократительной способности «гибернирующего» миокарда, что проявляется увеличением ОФВ ЛЖ.

Выводы

1. В группе консервативного лечения через год после перенесенного инфаркта миокарда отмечается снижение ФВ ЛЖ вне зависимости от эффективности тромболитической терапии.
2. Плановая операция коронарного шунтирования улучшает систолическую функцию ЛЖ у больных со сниженной ФВ ЛЖ через год после инфаркта миокарда.
3. У пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию, уменьшается процент прогностически неблагоприятных тестов с физической нагрузкой по сравнению с группой консервативного лечения.

Литература

1. Бокерия Л.А., Алекян Б.Г., Коломбо А. и др. Интервенционные методы лечения ишемической болезни сердца. - М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2002.
2. Грацианский Н.А. Российские рекомендации по лечению ОКС. 2003.
3. Коронарное шунтирование. Рекомендации ААС и АКК. - Красноярск: ИПК «Платина», 2000.
4. Крыжановский В.А. Тромболизис при инфаркте миокарда // Кардиология. 2001, №6. с.67-79.
5. Люсов В.А., Лебедева А.Ю., Петрова Е.В. Рецидивирующие расстройства коронарного кровообращения при остром инфаркте миокарда // Российский кардиологический журнал. 2006, №2. с. 88-93.
6. Панченко Е.П. Тромболитические препараты в лечении больных острым инфарктом миокарда // РМЖ, 1999, Том 7, №15.

Abstract

The aim of the study was to assess long-term cardiovascular function in myocardial infarction (MI) patients who underwent thrombolysis and interventional or conservative treatment. In total, 40 patients in acute MI phase underwent systemic thrombolysis with alteplase or streptokinase. Diagnostic coronary angiography was performed at Day 2-21, demonstrating multi-vessel pathology. Interventional treatment was recommended to all participants. Coronary bypass surgery was performed in 22 individuals, 2,65 ± 0,35 months after MI. Control group included 18 patients who refused to undergo coronary intervention. Before the intervention and one year later, treadmill test and echocardiography were performed in all participants.

In MI patients with multi-vessel pathology, effective systemic thrombolysis and coronary bypass surgery improved left ventricular (LV) contractility (one year later, LV ejection fraction increased from 46,7% to 50,9%). Long-term results were influenced by time factor: after planned interventions, threshold capacity increase was associated with the increased in poor prognostic test results.

Thrombolytic therapy and planned coronary bypass surgery improve long-term prognosis in MI patients with multi-vessel pathology.

Keywords: Myocardial infarction, thrombolysis and surgical intervention, effectiveness, long-term prognosis.

Поступила 9/11-2006

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

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

Институт клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова*, РКНПК; 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 ≥ 35 мм). Впоследствии Корнел, Ромхилт, 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 = $244 \text{ мкВ} \cdot \text{сек}$ [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 = 175 мм [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 гг. 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 ($\geq 110 \text{ г/м}^2$ – у женщин, $\geq 125 \text{ г/м}^2$ – у мужчин) и в Корнельском критерии ЭКГ 12 отведений (пограничное значение показателя у женщин $\geq 20 \text{ мм}$, у мужчин – $\geq 28 \text{ мм}$) [10].

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

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 материале 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 ЭхоКГ). Электрокардиографические измерения проводились по наиболее представительному кардиокомплексу ЭКГ 12 отведений, который отражает форму всех типичных для зарегистрированного фрагмента комплексов R-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 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 рас-

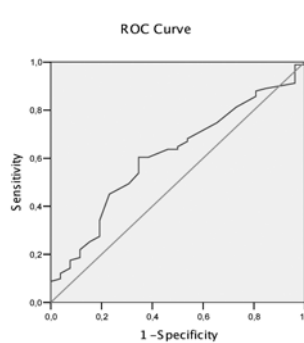


Рис. 1. Мягкая и умеренная АГ

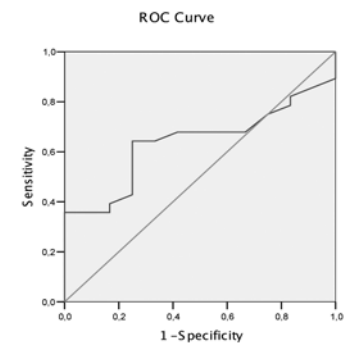


Рис. 2. Гипертоническое сердце

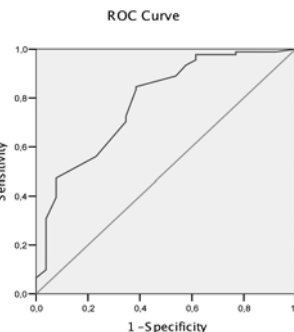


Рис. 3. Мягкая и умеренная АГ

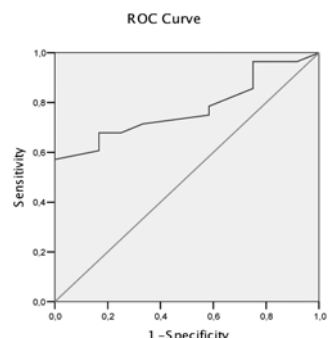


Рис. 4. Гипертоническое сердце

сматривается 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 Корнельского произведения у мужчин (при мягкой и умеренной АГ площадь под ROC-кривой равна 0,794,

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% , специфичность – 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 ЭКГ 12 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
Ravi (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 мужчины ст. значение ≥ 28 мм	0,765±0,05 0,744±0,07	0,002 0,012	0,653-0,877 0,591-0,898	0,776±0,107 0,844±0,10	0,059 0,066	0,565-0,986 0,839-1,050
Корнельское произведение: ст. значение $\geq 244 \text{mkv} \cdot \text{sec}$ женщины мужчины	0,765±0,05 0,794±0,06	0,002 0,001	0,653-0,877 0,665-0,923	0,776±0,10 0,867±0,09	0,059 0,051	0,565-0,986 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
Ravi (стандартное значение ≥ 11 мм)	47	93	7,5мм	68	83	6.1	18	92-97
Корнельский показатель женщины ст. значение ≥ 20 мм мужчины ст. значение ≥ 28 мм	59	93	15,5мм	70 $p > 0,05$	100		15-55	91-96
	38	92	19,5 мм	67 $p > 0,05$	100			
Женщины Корнельское произведение ст. значение $\geq 244 \text{mkv} \cdot \text{sec}$ мужчины	63	93	127 $\text{mkv} \cdot \text{sec}$	77	100	123	15-55	91-96
	53	93	166 $\text{mkv} \cdot \text{sec}$	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 $\text{mkv} \cdot \text{sec}$	63	93	149	45-76	95

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, однако 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 также 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

1. Esper R.J. Необходимы ли регулярные обследования больных для выявления гипертрофии левого желудочка?// Медикография 2000; №4, т-22; 50-52.
2. 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.
3. 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.
4. Robert J., Siegel M.D., Wiliam 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.
5. 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.
6. 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
7. 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.
8. 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.
9. Дорофеева З.З. Регистрация и оценка электрических свойств сердца. Руководство по кардиологии/Под ред.Е.И.Чазова. 1982, том 2, стр 250.
10. Giovanni de Simone et al. Left Ventricular Mass and Body Size in Normotensive Children and Adults: Assessment of Allometric Relations and Impact of Overview//Am. J. Cardiol. 1992, Number 5 November 1, (1251- 1259).
11. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных // Москва, Медиа Сфера 2002 г.

Поступила 5/10-2006

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИЗИНОПРИЛА У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Стаценко М. Е., Щербакова Т. Г.

Волгоградский государственный медицинский университет, МУЗ ГКБ № 3, Волгоград

Многочисленные исследования продемонстрировали прямую зависимость между уровнем артериального давления (АД) и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [1], которые продолжают оставаться основной причиной смертности населения России и большинства развитых стран Европы [2]. В Российской Федерации распространенность артериальной гипертензии (АГ) составляет в общей популяции приблизительно 40 %, а среди людей пожилого возраста превышает 60 % [3,4].

Ведущая роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе гипертензии, определяет широкое назначение препаратов из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Антигипертензивная эффективность и положительное влияние на гипертрофию миокарда левого желудочка (ГЛЖ) этих препаратов изучены и оценены во многих многоцентровых исследованиях (CAPP, PRESERVE, LIVE, HOPE, ALLHAT и др.). Известны данные о применении их для профилактики развития и прогрессирования сердечной недостаточности и о метаболических их эффектах [5]. Накоплены сведения об антиишемическом действии препаратов. Однако в настоящее время остается открытым вопрос о влиянии иАПФ на функциональное состояние почек пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) без сопутствующего сахарного диабета. Особенно это является актуальным для больных ГБ пожилого возраста, у которых инволютивные изменения структуры старческой почки влекут за собой снижение функциональных возможностей органа. Известен ряд исследований посвященных эффекту воздействия иАПФ на вегетативную нервную систему (ВНС) [6,7,8,9], однако в литературе нам не встретилось работ по анализу влияния иАПФ длительного действия — напр., лизиноприла — на вариабельность ритма сердца у больных АГ пожилого возраста.

Качество жизни (КЖ) является общепризнанным критерием долговременной эффективности антигипертензивной терапии. Оценка динамики параметров качества жизни на фоне лечения является важным аспектом терапевтической тактики в отношении пациентов пожилого возраста, у которых отмечается снижение когнитивных функций и социальной адап-

тации не только в силу наличия заболевания, но и в результате возрастных изменений [10].

Целью нашего исследования была комплексная оценка динамики показателей суточного мониторинга артериального давления, структурно-функциональных параметров сердца, функции почек, вегетативного статуса, углеводного, жирового и пуринового обмена веществ, уровня электролитов крови, а также когнитивно-мнестической функции и качества жизни в процессе 12-недельной монотерапии лизиноприлом пожилых больных с АГ.

Материал и методы

В исследование были включены 30 больных в возрасте от 60 до 74 лет с артериальной гипертензией (АГ) I-II степени. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

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

Всем больным за 5 суток до исследования отменялись гипотензивные препараты (диуретики — за 7 суток). Препарат Даприл (ПРО.МЕД.ЦС Прага, Чехия) назначался больным утром однократно, начальная суточная доза в среднем составила $11,6 \pm 1,1$ мг, конечная — $19,1 \pm 2,3$ мг; период наблюдения — через 4 и 12 недель терапии.

Пациентам проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) при помощи аппарата АВРМ-04 фирмы «Meditech» (Венгрия) с осциллометрической регистрацией АД. Анализировались показатели систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления за сутки, день и ночь, показатели вариабельности систолического и диастоличес-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Число больных	30
Мужчины/женщины	5/25
Средний возраст, лет	68,1 ± 0,9
Давность АГ, лет	17,8 ± 1,7
Изолированная систолическая АГ	14 человек (47 %)
Систола-диастолическая АГ	16 человек (53 %)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	30,1 ± 0,9
ИМТ > 25 кг/м ²	26 человек (87 %)
Стенокардия напряжения I-II ФК	12 человек (40 %)
Инфаркт миокарда в анамнезе	3 человек (10 %)
Наличие экстрасистолии	18 человек (60 %)
Сердечная недостаточность I ФК (по NYHA)	14 человек (47 %)
Сердечная недостаточность II ФК (по NYHA)	16 человек (53 %)

Таблица 2

Влияние даприла на показатели СМАД у пожилых больных с АГ

Показатели	Исходно	Через 3 месяца лечения	Δ%
САД сут.	142,2 ± 1,9	130,5 ± 2,9	- 8,27*
ДАД сут.	78,4 ± 1,3	72,3 ± 1,9	- 7,76*
САД день	144 ± 2,2	132,7 ± 3,4	- 7,81*
ДАД день	81,6 ± 1,5	75,2 ± 2,2	- 7,79*
САД ночь	139,8 ± 2,8	125,8 ± 2,4	- 10,01*
ДАД ночь	73,4 ± 1,6	66,6 ± 1,6	- 9,16*
ВСАД сутки	16,8 ± 0,9	16,7 ± 0,9	- 0,71
ВДАД сутки	12,3 ± 0,5	11,8 ± 0,6	- 4,22
ВСАД день	15,6 ± 0,8	15,8 ± 0,9	0,77
ВДАД день	11,9 ± 0,6	11,1 ± 0,6	- 6,4
ВСАД ночь	14,4 ± 1,2	13 ± 0,9	- 9,47
ВДАД ночь	9,0 ± 0,5	8,7 ± 0,4	- 3,54
ИВСАД сутки	70 ± 4,0	47,8 ± 5,8	-31,81 *
ИВДАД сутки	42,5 ± 4,6	25,8 ± 4,5	- 39,36 *
ИВСАД день	63,4 ± 5,2	41,9 ± 6,2	- 33,92 *
ИВДАД день	35,6 ± 5,1	23,4 ± 4,9	- 34,23
ИВСАД ночь	81,8 ± 3,7	57,1 ± 5,8	- 30,21*
ИВДАД ночь	55,2 ± 6,1	30,2 ± 5,4	- 45,4 *
ИПСАД сутки	360,3 ± 40,1	206,2 ± 37,2	- 42,78 *
ИПДАД сутки	103,2 ± 16,1	55,2 ± 12,1	- 46,49 *
ИПСАД день	284,2 ± 39,8	181,7 ± 42,2	- 36,07
ИПДАД день	81,9 ± 17,1	48,9 ± 13,1	- 40,28
ИПСАД ночь	397,0 ± 51,6	198 ± 36,2	- 50,13 *
ИПДАД ночь	109,5 ± 19,1	56,2 ± 15,3	- 48,72 *
ЧСС сутки	68,3 ± 1,2	69,5 ± 1,4	2,11
ЧСС день	72,7 ± 1,4	73,7 ± 1,5	1,38
ЧСС ночь	61,3 ± 1,3	61,1 ± 1,6	- 0,39
ПАД сутки	63,7 ± 1,9	58,1 ± 2,1	-8,79*
ПАД день	62,4 ± 1,9	58,0 ± 2,2	-7,06
ПАД ночь	66,6 ± 2,3	59,3 ± 2,0	-10,98*
ВУП САД	50,3 ± 3,1	49,8 ± 3,8	- 0,95
ВУП ДАД	40,0 ± 2,8	36,7 ± 1,9	-7,87
СУП САД	29,6 ± 3,3	21,3 ± 2,4	-28,07*
СУП ДАД	22,6 ± 1,7	17,6 ± 1,7	- 22,09*

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

кого АД (ВСАД, ВДАД), индексы времени и площади систолического и диастолического АД (ИВСАД и ИВДАД, ИПСАД и ИПДАД), суточный индекс (СИ), пульсовое АД (ПАД), частота сердечных сокращений (ЧСС), а также величина и скорость утреннего подъема систолического и диастолического АД (ВУПСАД и ВУПДАД, СУПСАД и СУПДАД). На основании величины суточного индекса больных подразделяли на следующие группы: *dippers* – лица с нормальной (оптимальной) степенью ночного снижения АД – СИ > 10 % и < 20 %; *non-dippers* – лица с недостаточной степенью ночного снижения АД – СИ > 0 и < 10 %; *over-dippers* – лица с повышенной степенью ночного снижения АД – СИ > 20 %; *night-peakers* – лица с устойчивым повышением ночного АД – СИ < 0.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводили по общепризнанной методике на аппарате «VOLUSON 530-D» (США). Оценивали конечный диастолический (КДР) и систолический (КСР) размеры левого желудочка (ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), размеры левого предсердия. По формуле R. B. Devereux вычисляли массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и ее индекс (ИММЛЖ). Для заключения о диастолической функции ЛЖ определяли максимальную скорость раннего диастолического наполнения (Пик Е, м/с), максимальную скорость предсердного диастолического наполнения (Пик А, м/с), их отношение Е/А. Рассчитывались значимые показатели центральной гемодинамики: ударный индекс (УИ, мл/м²), сердечный индекс (СИ, л/мин/м²), минутный объем кровообращения (МОК, л/мин), фракция выброса левого желудочка (ФВ, %), удельное периферическое сопротивление сосудов (УПСС) определялось по формуле – АДср. • Стела • 80/(МОК/100), дин/с/см⁻⁵.

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

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

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

Оценка качества жизни производилась при помощи опросника MOS SF-36. Параметры когнитивно-мнестической функции оценивались с использованием краткой шкалы исследования психического

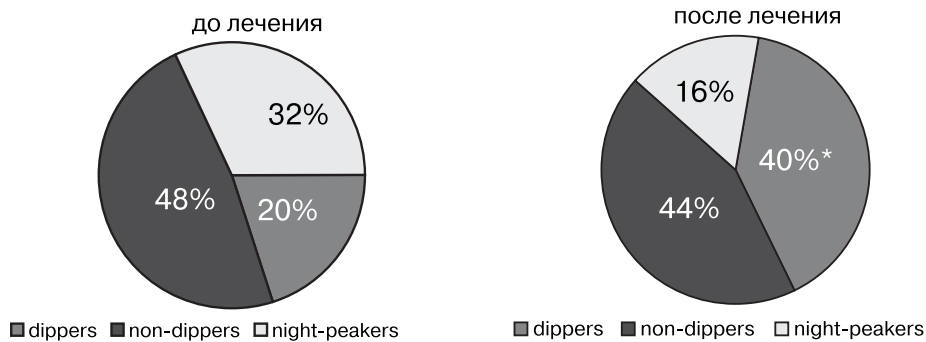


Рис. 1. Динамика суточного профиля САД на фоне терапии даприлом.

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

статуса — MMSE (Mini-mental scale examination) — до и после проведенной терапии [11].

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

Результаты и обсуждение

При терапии даприлом пациентов пожилого возраста с АГ I-II степени целевой уровень офисного АД был достигнут через 4 недели у 57 % больных, через 12 недель — у 73 %.

Анализ показателей СМАД выявил достоверное снижение систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления за сутки (исходно — $142,2 \pm 1,9/78,4 \pm 1,3$ мм рт. ст., после лечения — $130,5 \pm 2,9/72,3 \pm 1,9$ мм рт. ст.), в дневные и ночные часы (табл. 2).

Вариабельность АД является самостоятельным

фактором риска развития сердечно-сосудистых катастроф и растет вместе с увеличением возраста [12]. На фоне лечения даприлом отмечено уменьшение величины суточной и ночной вариабельности САД, вариабельности ДАД за все периоды наблюдения (различия недостоверны).

Зафиксировано достоверное уменьшение показателей «нагрузки давлением» — индекса времени САД за сутки, день и ночь на 31,8 %, 33,9 % и 30,2 % соответственно; индекса времени ДАД за сутки — на 39,3 % и ночь — на 45,4 %.

При оценке суточного профиля САД больные распределились следующим образом (рис. 1). По результатам лечения выявлено достоверное увеличение процента лиц с нормальной величиной суточного индекса, за счет уменьшения числа пациентов с недостаточным снижением и повышением АД в ночные часы. Для больных это является прогностически более благоприятным, так как именно отсутствие ночного снижения АД является причиной органических поражений [13].

Достоверных изменений суточного профиля ДАД на фоне терапии даприлом не выявлено.

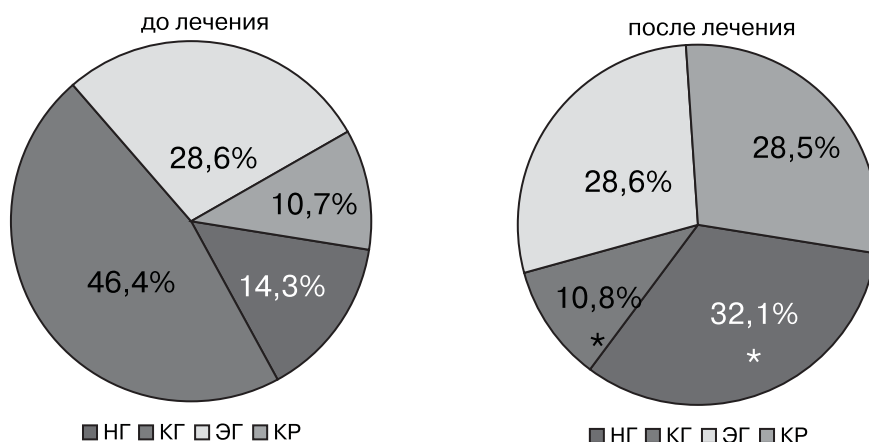


Рис. 2. Динамика типов геометрии левого желудочка на фоне терапии даприлом.

Примечание: * — достоверность различий с показателями до лечения.

По окончании лечения наблюдалось достоверное снижение скорости утреннего подъема САД ($29,6 \pm 3,3/21,3 \pm 2,4$) и ДАД ($22,6 \pm 1,7/17,6 \pm 1,7$ соответственно), что свидетельствует об уменьшении риска развития сердечно-сосудистых катастроф в ранние утренние часы на фоне терапии даприлом.

После 12-недельной терапии даприлом отмечено достоверное уменьшение толщины задней стенки левого желудочка (исходно — $1,12 \pm 0,02$ см, в конце терапии — $1,07 \pm 0,02$ см). Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) уменьшился со $132,7 \pm 4,9$ г/м² до $124,3 \pm 5,27$ г/м², что составило 6 %. Исходно 14,3 % больных имели нормальную геометрию левого желудочка (НГ). Концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГ) и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГ) выявлялись у 46,4 % и 28,6 % пациентов соответственно, а концентрическое ремоделирование ЛЖ (КР) — у 10,7 % больных (рис.2). По окончании 12-недельной терапии даприлом количество больных с нормальной геометрией ЛЖ возросло до 32,1 % ($p < 0,05$), что ассоциировалось с уменьшением процента лиц с прогностически наиболее неблагоприятным типом ремоделирования ЛЖ — КГ на 35,6 % ($p < 0,001$). В 40 % случаев регрессу ГЛЖ сопутствовала нормализация суточного профиля АД.

На фоне терапии обнаружена тенденция к увеличению фракции выброса левого желудочка (от $57,9 \pm 1,4$ до $58,1 \pm 1,1$ %), ударного и сердечного индексов, минутного объема кровообращения (от $4818,3 \pm 302,5$ до $5066,0 \pm 315,9$ л/мин.). Зафиксировано достоверное снижение величины УПСС на 20,2 %. Лечение даприлом способствовало уменьшению проявлений диастолической дисфункции — отношение Е/А исходно составило $0,96 \pm 0,1$, конечно — $0,98 \pm 0,1$ ($p > 0,05$).

Достоверных изменений уровня креатинина крови в процессе терапии даприлом не выявлено. СКФ исходно составила $74,9 \pm 5,0$, после лечения — $75,9 \pm 5,8$ мл/мин/1,73 м² (различия недостоверны). Обращает на себя внимание снижение процента лиц со значением скорости клубочковой фильтрации ниже критического уровня 60 мл/мин/1,73 м² (рис.3).

Наиболее ранним маркером поражения почек является микроальбуминурия (МАУ). Установлено, что МАУ отражает наличие в организме генерализованной эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе, как увеличения риска возникновения и прогрессирования атеросклероза, так и поражения почек с развитием почечной недостаточности [14].

В конце 12-недельного лечения даприлом зарегистрировано достоверное снижение уровня суточной микроальбуминурии (рис.4). Встречаемость истощенного ФПР после лечения уменьшилась на 6,7 %, что свидетельствует об улучшении внутриклубочковой гемодинамики почек.

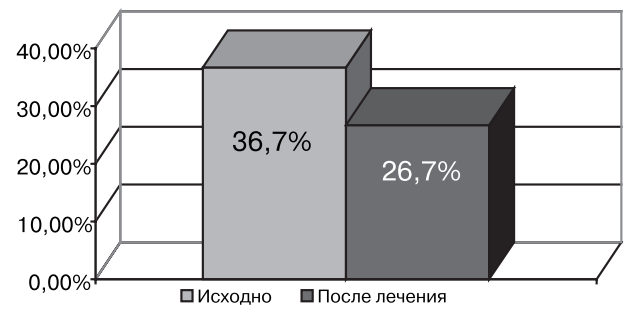


Рис.3. Динамика больных с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в %.

Лечение даприлом не оказало существенного влияния на вегетативный гомеостаз. Обращает на себя внимание уменьшение индекса вагосимпатического взаимодействия — LF/HF (исходно — $2,12 \pm 0,4$; конечно — $2,0 \pm 0,4$), что ассоциируется со снижением активности симпатического отдела ВНС и риска сердечно-сосудистых осложнений [15].

Биохимические показатели углеводного, липидного обмена в процессе лечения даприлом достоверно не изменились. Однако наметилась тенденция к снижению уровня холестерина (с $5,91 \pm 0,2$ до $5,82 \pm 0,2$ ммоль/л) и триглицеридов (с $1,76 \pm 0,2$ до $1,72 \pm 0,1$ ммоль/л). У пациентов с АГ повышение уровня мочевой кислоты (МК) в крови может рассматриваться как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений. При этом большое значение имеет как уровень МК до назначения лекарственных препаратов, так и его динамика на фоне лечения [12]. После 12-недельной терапии даприлом произошло достоверное снижение уровня мочевой кислоты в крови (исходно — $389,2 \pm 14,5$, в конце периода наблюдения — $348,1 \pm 14,6$ мкмоль/л). Уровни электролитов крови значимо не изменились.

По результатам опросника MOS SF-36 уровень качества жизни у пациентов до лечения даприлом составил $45,5 \pm 2,6$, после лечения — $46,8 \pm 3,1$ баллов. При анализе по отдельным шкалам прослеживалась отчетливая позитивная динамика по шкалам: физического и общего здоровья (увеличение балла оценки

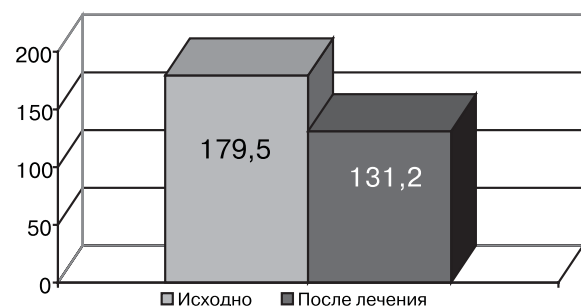


Рис.4. Динамика микроальбуминурии на фоне терапии даприлом.

на 4 % и 9 % соответственно), ролевого физического функционирования (на 3 %), изменения состояния здоровья (на 14 %).

На фоне проведенной терапии даприлом отмечался достоверный рост балла оценки когнитивно-мнестических функций ($26,5 \pm 0,4$ — исходно, $27,6 \pm 0,3$ балла — после лечения). Наиболее выраженная динамика наблюдалась со стороны шкал внимания и счета (увеличение балла оценки на 18 %, $p < 0,05$), а также отсроченного воспроизведения (на 26 %). Важность этого факта определяется тем, что конечной целью лечения пожилых больных АГ является не столько снижение цифр АД, сколько предотвращение сердечно-сосудистых осложнений, продление жизни, улучшение ее качества, поддержание удовлетворительного физического, умственного и психоэмоционального состояния [16]. При этом побочные эффекты лекарственной терапии должны быть незначительными, что и было отмечено при лечении даприлом.

Выводы

1. Даприл является высокоэффективным антигипертензивным препаратом для лечения больных пожилого возраста с АГ I-II степени.
2. Препарат благоприятно влияет на показатели

Литература

1. Ж. Д. Кобалава. Изменение подходов к клинической оценке систолического артериального давления. Возможность коррекции с помощью блокаторов ангиотензина II. // Русский медицинский журнал. — 2000. — № 1. — С. 39–43.
2. Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова. Сердечно-сосудистые заболевания в РФ во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы. // Кардиология. — 2000. — № 6. — С. 4–9.
3. А. И. Воробьев, Шкловский-Н. Е. Корди, П. А. Воробьев. Пациент и здравоохранение. К вопросу о декларации прав пациента. // Клиническая геронтология. — 2000. — № 6 (5–6). — С. 3–7.
4. Ю. В. Котовская, Ж. Д. Кобалава. Особенности артериальной гипертензии в старческом возрасте. // Consilium medicum. — 2004. — 6(12). — С. 888–893.
5. Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Москва. — 1999. — С. 58–62.
6. Derad I., Otterbein A., Molle M., et al. The angiotensin converting enzyme inhibitors fosinopril and enalapril differ in their central nervous effects in humans // J. Hypertension. 1996, 14: 11, 1309–15.
7. Manolis A.J., Beldekos D., Handanis S., et al. Comparison of spirapril, isradipine, or combination in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: effects on LVH regression and arrhythmogenic propensity // Am. J. Hypertens. 1998; 11 (6 Pt 1): 640–8.
8. Pagani M., Pizzinelli P., Mariani P., et al. Effects of chronic cilazapril treatment on cardiovascular control: a spectral analytical

СМАД — способствует нормализации суточного профиля АД, снижает показатели «нагрузки давлением», уменьшает вариабельность АД, скорость утреннего подъема САД и ДАД.

3. Гипотензивный эффект даприла сопряжен с улучшением морфо-функционального состояния сердца: уменьшаются проявления ГЛЖ, улучшается сократительная способность сердечной мышцы, отмечается благоприятное влияние препарата на диастолическую функцию левого желудочка.

4. Терапия даприлом сопровождается улучшением функционального состояния почек: достоверно снижается уровень МАУ, нормализуется значение СКФ, наблюдается прирост величины ФПР.

5. Лечение даприлом способствует снижению активности симпатического звена вегетативной нервной системы. Даприл оказывает положительное влияние на показатели пуринового и нейтрального действия — на показатели липидного обмена.

6. Лечение даприлом ассоциируется с улучшением качества жизни и когнитивно-мнестических функций, что особенно важно для пациентов пожилого возраста. Высокая антигипертензивная активность даприла сопровождается хорошей переносимостью препарата и отсутствием побочных эффектов.

- approach// J Cardiovasc Pharmacol 1992; 19 (Suppl 6): 110–6.
9. Piccirillo G., Munizzi M.R., Fimognari F.L. et al. Heart rate variability in hypertensive subjects// Int. J. Cardiol. 1996; 53(3): 291–8.
10. Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, Е. Э. Школьникова. Динамика показателей суточного мониторинга артериального давления и качества жизни у больных систолической гипертензией при монотерапии арифеном // Тер. архив. — 1998. — № 9. — С. 67–69.
11. В. В. Захаров, Н. Н. Яхно. Нарушения памяти. Москва: ГеотарМед. 2003. — С. 150.
12. В. С. Моисеев, Ж. Д. Кобалава. АРГУС — Артериальная Гипертензия У лиц Старших возрастных групп. — М.: ООО Мед-информ. 2002. — С. 448.
13. Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Москва. 1999. — С. 234.
14. Stuvling E.M., Bakker S.J., Hilleg H.X. et al. Biochemical risk markers: a novel area for better prediction of renal risk?// Nephrol Dial Transplant 2005. 20: 497–508.
15. Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. Оценка адаптационных возможностей риска развития заболеваний — Москва: Медицина. 1997. — С. 237.
16. И. Е. Чазова, Л. Г. Ратова, В. В. Дмитриев. Эффективность 12-недельной монотерапии арифеном-ретард у больных изолированной систолической гипертензией // Тер. архив. — 2002. — № 1. — С. 55–59.

Поступила 12/02-2007

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕБИВОЛОЛА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Евдокимова А. Г., Радзевич А. Э., Терещенко О. И., Коваленко Е. В., Ложкина М. В., Комиссарова Т. А., Евдокимов В. В.

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра терапии № 1 ФПДО; ГКБ № 52, Москва

В последние годы, благодаря разработке патогенетических подходов к базисной терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН), увеличились продолжительность и качество жизни данной категории больных.

Неблагоприятная экологическая ситуация и рост распространенности табакокурения приводят, с одной стороны, к увеличению количества больных ХОБЛ, а с другой стороны, способствуют прогрессированию эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе формирования ИБС [1]. Таким образом, общность этиологических факторов объясняет частое сочетание у пациентов двух взаимоотягощающих заболеваний, с чем часто приходится сталкиваться в практической работе интерниста. Согласно эпидемиологическим исследованиям сочетание ИБС и ХОБЛ, особенно у курящих, в структуре заболеваемости старших возрастных групп составляет 60–65 % и число больных продолжает расти [2, 3, 4]. По результатам многоцентрового исследования SOLVD, а также российского исследования «Эпоха ХСН», ишемическая болезнь сердца является причиной развития ХСН в 60–68 % случаев [3, 5]. Краеугольным камнем современной терапии ИБС и осложнившейся ее ХСН является своевременное назначение адекватной терапии БАБ, однако наличие у больного ХОБЛ ограничивает возможности назначения данной группы препаратов, ухудшая прогноз. В связи с этим, появление в клинической практике небиволола — суперселективного БАБ, разрешенного к применению при ХОБЛ — открывает новые перспективы в лечении больных с сочетанной кардио-пульмональной патологией. Препарат представляет собой рацематное соединение энантиомеров dI-небиволола. С энантиомером d-небиволола связана уникально высокая кардиоселективность ($\beta_1/\beta_2=293$), которая проявляется в отсутствии негативного влияния на показатели бронхиальной проходимости [6]. Этот факт подтвержден рядом клинических исследований, где влияние небиволола было сопоставимо с плацебо, в отличие от атенолола, который ухудшал показатели функции внешнего дыхания (ФВД) [7]. L-небиволол обладает способностью модулировать синтез оксида азота (NO) эндотелием сосудов, нивелирует выраженность эндотелиальной дисфункции, вызывает физиологи-

ческую вазодилатацию [8]. В 2005 году эффективность включения небиволола в состав комплексной терапии ХСН была подтверждена результатами международного исследования SENIORS [9].

Имеющиеся в литературе данные по применению небиволола в комплексной терапии ХСН у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ единичны и ограничены малым количеством наблюдений [10, 11].

Материал и методы

Обследовано 75 больных (64 мужчины и 11 женщин) в возрасте от 50 до 75 лет, средний возраст — $65,1 \pm 2,7$ года. У всех пациентов диагностирована ХОБЛ среднетяжелой и тяжелой стадий, в соответствии с GOLD (2003 г.) и ИБС с ХСН II–III ФК по классификации NYHA. Для наблюдения отбирались больные с исходной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 45 % по данным эхокардиографии.

Включение больных в исследование проходило после подписания информированного согласия. На первом этапе, проходившем в условиях стационара, достигалась стабилизация клинического состояния больного. Затем пациенты распределялись в три группы наблюдения. Больные всех групп получали диуретическую терапию и базисную терапию ХОБЛ: ипратропиум бромид, ингаляционные глюкокортикостероиды (по показаниям).

Первую группу составили 32 пациента (28 мужчин и 4 женщины) в возрасте $61,1 \pm 4,7$ лет, из них 30 (93,75 %) — курящие. Все пациенты получали небиволол в средней дозе $4,2 \pm 1,1$ мг/с в дополнение к комплексной терапии, средняя доза эналаприла составила $6,4 \pm 1,3$ мг/с. Сердечные гликозиды назначались 11 больным (34,4 %) с тахисистолической формой мерцательной аритмии. Стенокардия II–III ФК была определена у 9 (28,1 %) больных.

Вторая группа состояла из 23 человек (19 мужчин и 4 женщины), средний возраст — $63,3 \pm 3,5$ года, из них 21 (91,3 %) были курящими. Средняя доза небиволола составила $4,5 \pm 1,2$ мг/с. Все пациенты получали блокатор ангиотензиновых рецепторов (БАР) лозартан в средней дозе $39,5 \pm 3,1$ мг в сутки. Дигоксин назначался 8 больным (34,8 %) с тахисистолической формой

Таблица 1

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

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа
Количество больных	32	23	20
Мужчины	28	19	17
Женщины	4	4	3
Средний возраст, лет	61,1 $\pm$ 4,7	63,3 $\pm$ 3,5	61,3 $\pm$ 4,1
Длительность ХСН, мес.	28,3 $\pm$ 6,8	30,5 $\pm$ 5,7	29,1 $\pm$ 4,6
Средний ФК ХСН	2,5 $\pm$ 0,1	2,4 $\pm$ 0,2	2,6 $\pm$ 0,1
Средний балл качества жизни	55,6 $\pm$ 6,3	57,3 $\pm$ 7,0	58,1 $\pm$ 5,3
Проба с 6-минутной ходьбой (м)	324 $\pm$ 35	347 $\pm$ 42	312 $\pm$ 57
ФВ ЛЖ, %	37,5 $\pm$ 0,7	38,3 $\pm$ 0,9	37,8 $\pm$ 4,3
ХОБЛ II стадия:			
50 % $\leq$ ОФВ1<80 %, чел.	25	18	16
ХОБЛ III стадия:			
30 % $\leq$ ОФВ1<50 %, чел.	7	5	4

мерцательной аритмии. Стенокардию II-III функционального класса имели 7 (30,4 %) человек.

Больные третьей группы – 20 человек (17 мужчин и 3 женщины), средний возраст – 61,3 $\pm$ 4,1 года, из них 19 пациентов (95 %) – курящие, получали стандартную терапию ХСН без добавления небиволола, средняя доза эналаприла составила 7,8 $\pm$ 1,1 мг/с. Необходимость в приеме дигоксина была у 7 больных (35 %). Стенокардия II-III ФК определена у 6 пациентов (30 %). Основные клинические характеристики групп наблюдения представлены в табл. 1.

Группы наблюдения исходно не отличались по основным клиническим характеристикам, что позволило нам сравнивать их в дальнейшем.

В нашей работе применялся небиволол (Небилет, фирма «Берлин-Хеми/Группа Менарини», Италия-Германия) в таблетках по 5 мг. Подбор дозы препарата проводился методом титрования. Небиволол назначался в условиях стационара с начальной дозы 2,5 мг, а у 11 больных (из-за склонности к гипотонии) –

с 1,25 мг, под тщательным контролем клинического состояния пациента, показателей ФВД. Целевой была доза 5 мг в сутки. Период наблюдения за больными составлял 6 месяцев.

В качестве интегрального показателя клинической эффективности различных схем терапии рассматривалась динамика функционального класса ХСН (по NYHA). Оценка дискриминации диспноэ производилась с помощью шкалы одышки Medical Research Council (MRC).

Толерантность к физической нагрузке определялась в пробе с 6-минутной ходьбой, перед началом и в конце теста оценивалась одышка по шкале Борга, частота сердечных сокращений и частота дыханий. Качество жизни пациентов анализировалось с помощью опросника Миннесотского Университета (MLHFQ) и опросника госпиталя Святого Георгия (SGRQ) с отдельной оценкой трех разделов: «Симптомы», отражающий симптомы со стороны дыхательной системы, их частоту и тяжесть; «Активность», относящийся к

Таблица 2

Изменение основных показателей клинического состояния больных ($M \pm m$)

Показатель	1 группа			2 группа			3 группа		
	исходно	6 мес.	$\Delta\%$	исходно	6 мес.	$\Delta\%$	исходно	6 мес.	$\Delta\%$
ФК ХСН (по NYHA)	2,5 $\pm$ 0,1	1,8 $\pm$ 0,11	-28,0**	2,4 $\pm$ 0,2	1,74 $\pm$ 0,16	-27,5**	2,6 $\pm$ 0,1	2,04 $\pm$ 0,12	-21,5*
Средний балл по шкале одышки Medical Research Council (MRC)	2,6 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 1,0	-15,4*	2,5 $\pm$ 0,7	2,1 $\pm$ 0,8	-16,0*	2,6 $\pm$ 0,5	2,3 $\pm$ 0,7	-13,0
Средний балл (по MLHFQ)	55,6 $\pm$ 6,3	33,4 $\pm$ 4,8	-39,9**	56,3 $\pm$ 7,0	32,1 $\pm$ 6,3	-43,0**	58,1 $\pm$ 5,3	40,1 $\pm$ 5,9	-30,9*
Средний балл (по SGRQ в %)	69,5 $\pm$ 5,9	63,4 $\pm$ 8,2	-8,7	70,4 $\pm$ 7,1	61,8 $\pm$ 8,2	-12,2	71,1 $\pm$ 6,2	62,7 $\pm$ 4,9	-11,8
«Симптомы»	79,2 $\pm$ 4,7	73,7 $\pm$ 6,1	-7,3	76,5 $\pm$ 6,1	69,5 $\pm$ 8,1	-9,2	77,5 $\pm$ 7,1	70,1 $\pm$ 5,6	-9,5
«Активность»	79,6 $\pm$ 7,3	60,3 $\pm$ 5,9	-24,2*	80,1 $\pm$ 5,8	63,3 $\pm$ 5,6	-21,0*	77,1 $\pm$ 2,9	59,7 $\pm$ 7,3	-22,6*
«Влияние»	60,3 $\pm$ 9,2	58,2 $\pm$ 7,3	-3,5	62,1 $\pm$ 6,2	55,8 $\pm$ 4,9	-10,2	64,5 $\pm$ 6,7	58,9 $\pm$ 5,7	-8,7
Проба с 6-минутной ходьбой (м)	324 $\pm$ 35	437 $\pm$ 31	34,9**	331 $\pm$ 42	445 $\pm$ 42	34,4**	320 $\pm$ 37	411 $\pm$ 29	28,4*

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ - достоверность изменений относительно исходных, $\Delta\%$ – изменение показателя относительно исходного уровня.

Таблица 3

Изменение показателей гемодинамики и ремоделирования у больных через 6 месяцев лечения ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 (n=32)		Группа 2 (n=23)		Группа 3 (n=20)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
ЛП, мм	4,26±0,17	3,91±0,11	4,23±0,14	3,85±0,10	4,28±0,02	4,0±0,11
КДР, мм	6,6±0,2	5,9±0,1	6,5±0,2	5,9±0,1	6,5±0,1	6,0±0,1
КСР, мм	5,2±0,2	4,6±0,1	5,1±0,2	4,5±0,2	5,2±0,13	4,9±0,2
ИКДО, (мл/м ²)	121,5±8,4	101,4±6,7	119,7±7,1	102,1±8,7	120,8±9,6	111,4±10,2
ИКСО, (мл/м ²)	83,1±8,5	62,6±5,3*	80,3±7,8	61,6±5,3*	84,4±5,3	73,8±9,1
ФВ, %	37,5±0,7	46,1±1,2**	38,3±0,9	47,4±3,2**	37,8±4,3	42,4±1,7
ПЖ, мм	3,3±0,02	3,0±0,05	3,2±0,04	2,9±0,05	3,2±0,03	3,0±0,02
ИММ, (г/м ²)	136,2±8,6	116,9±6,7	132,8±10,6	115,1±8,2	128,9±8,7	117,7±9,4
сДЛА, мм рт.ст.	23,6±0,8	19,3±1,0	22,8±0,8	18,5±1,3	21,0±0,5	19,8±0,7

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – достоверность изменений относительно исходных значений.

физической активности, которая вызывает одышку или ограничивается таковой; «Влияния», освещающий широкий диапазон вопросов, относящихся к социальным, функциональным и психологическим нарушениям, возникающим из-за заболевания.

Исследование параметров центральной гемодинамики и ремоделирования ЛЖ осуществлялось эхокардиографическим методом на аппарате VOLUSON 730 Expert (General Electric, США), с использованием двухмерной (В-режим), одномерной (М-режим) эхокардиографии и доплерографии.

Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) проводилась на спирометре открытого типа Spiro USB, работающего с компьютерной программой Spida 5 по стандартной методике. Бронходилатационный тест считался обратимым при приросте ОФВ₁ более 15 % или более 200 мл.

Для оценки эпизодов безболевого ишемии миокарда (ББИМ) проводилось суточное мониторирование ЭКГ с использованием портативного регистратора ЭКГ и АД (осциллометрическим методом) CardioTens (Meditech, Венгрия). Определялись количество и продолжительность эпизодов (ББИМ). В качестве признаков ББИМ использовали депрессию или подъем сегмента ST ишемического типа на 1 мм и более через 0,08 с после точки J продолжительностью не менее 1 мин.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ «STATISTICA 6.0» (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

Небиволол хорошо переносился всеми больными, не вызывая побочных реакций, отказов от приема препарата за время наблюдения не было.

К концу срока наблюдения положительная динамика показателей ФК ХСН, качества жизни, толерантности к физической нагрузке отмечалась во всех группах наблюдения (табл. 2).

По данным ЭхоКГ у больных ИБС с ХСН II-III

ФК в сочетании с ХОБЛ исходно выявлялись выраженная систолическая дисфункция ЛЖ, проявления дезадаптивного ремоделирования обоих желудочков и легочной гипертензии. К концу периода наблюдения во всех группах отмечалось уменьшение размеров левого и правого желудочков, индекса массы миокарда (ИММ), улучшение систолической функции левого желудочка, уменьшение степени легочной гипертензии, динамика положительных сдвигов была более значимой в первых двух группах, т. е. на фоне дополнительного приема небиволола. Так, в 1-й и 2-й группах отмечалось увеличение ФВ ЛЖ относительно исходной на 22,9 % и 23,8 %, соответственно, динамика показателя в 3-й (контрольной) группе составила 12,2 % и, хотя межгрупповые различия не достигли уровня статистической значимости, разница представляется существенной. Уменьшение степени легочной гипертензии в 1-й и 2-й группах составило 18,2 % и 18,9 % соответственно и достоверно отличалось от 5,7 % в группе сравнения. Таким образом, включение небиволола в состав комплексной терапии приводит к существенному уменьшению выраженности систолической дисфункции миокарда ЛЖ и препятствует прогрессированию процессов ремоделирования как левого, так и правого желудочков (табл. 3).

Через 6 месяцев наблюдения число приступов стенокардии и потребность в сублингвальном нитроглицерине в неделю снизилось в 1-й группе на 43 % и 38 %, во 2-й группе – на 44 % и 41 %, в 3-й группе – на 18,6 % и 16,5 % соответственно. Общая длительность эпизодов ББИМ и число эпизодов ББИМ за сутки снизились в 1 группе на 43,4 % и 46,8 %, во 2 группе на 42,6 % и 45,2 %, а в 3 группе на 14,3 % и 13,8 %, соответственно.

Исходно в изучаемых группах больных были резко снижены следующие показатели функции внешнего дыхания: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), индекс Генслера, максимальные объемные скорости выдоха, что свидетельствует об обструкции

Таблица 4

Динамика показателей функции внешнего дыхания на фоне комплексной терапии (M±m)

Показатель	Группа 1 (n=32)		Группа 2 (n=23)		Группа 3 (n=20)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
ОФВ1 (% от должных величин)	59,4±3,8	62,8±2,0	58,8±1,5	65,3±1,2*	57,8±1,8	61,7±2,8
ОФВ1/ФЖЕЛ (% от должных величин)	62,9±3,4	63,2±3,1	64,7±4,1	69,1±2,5	63,3±3,5	66,8±2,9
ЖЕЛ (% от должных величин)	70,2±4,1	76±3,7	73,7±6,2	80,2±4,3	72,2±5,7	74,6±7,0

Примечание: *p<0,05 – достоверность изменений относительно исходных значений.

как центральных, так и периферических дыхательных путей. Кроме того, отмечалось снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), что, по-видимому, обусловлено рестриктивными изменениями в легких. На этапах титрования небиволола проводилось мониторирование ФВД. Нарастание бронхиальной обструкции не было выявлено ни в одном случае наблюдения.

Через 6 месяцев лечения во всех группах наблюдения отмечалась позитивная тенденция в виде прекращения характерного для больных ХОБЛ прогрессивного ухудшения показателей ФВД. Во второй группе, в отличие от 1-й и 3-й групп, динамика ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ была более выраженной и составила 11,1 % и 6,8 %, соответственно (табл. 4).

Таким образом, включение небиволола к составу комбинированной терапии больных с сочетанной кардио-пульмональной патологией позволяет осуществлять адекватное патогенетическое лечение ХСН без негативного влияния на степень бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ II и III стадий. Подобный эффект небиволола обусловлен высокой кардиоселективностью препарата и его способностью активировать синтез NO, который обладает прямым бронходилатирующим действием и нейтрализует бронхоконстрикторное действие ацетилхолина [12].

Литература

- Chen J. C., Mannino M. D. Worldwide epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease// Curr. Opin Pulmonary Med. – 1999. – V. 5. – P. 93–99.
- Ф. Т. Агеев, А. А. Скворцов, В. Ю. Мареев и др. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения // Рус. мед. ж. – 2000. – № 15–16. – С. 622–626.
- Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, и др. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) – ЭПОХА-О-ХСН // Сердечная недостаточность. – 2003. – № 3. – С. 116–120.
- Р. С. Карпов, В. А. Дудко, С. М. Кляшев. Сердце – легкие. – Томск, 2004, 605 с.
- Bourassa M.G., Gurne O., Bangdiwala S.I. et al. Natural History and patterns of current practice in heart failure. The Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators// J. Am. Coll. Cardiol. -1993. – 22 (Suppl A). -P. 14A-19A.
14. Bundkirchen A., Brixius K., Bolck B. et al. β_1 -adrenoreceptor selectivity of nebivolol and bisoprolol. A comparison of [3H] CGP 12.177 and [125I] iodocyanopindolol binding studies// Eur. J. Pharm. 2003, 460; 19–26.
- Cazzola M, Noschese P, Damato G et al. The pharmacologic treatment of uncomplicated arterial hypertension in patients with airway dysfunction// Chest, 2002; 121:230–241.
- McLay J.S. et al. Clinical pharmacology of Nebivolol // Drug Invest. - 1991. - Suppl 1. - P.31-32.
- Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al. Randomized trial to determine effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS)// Eur. Heart J. 2005 Feb 26; 215–225.
- Симонова Ж. Г., Тарловская Е. И., Тарловский А. К. Оценка безопасности применения кардиоселективного β -адреноблокатора небиволола в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом // Бюллетень СО РАМН. 2003. № 3 (109). С. 36–41.
- Litvinova I., Gavrilov I., Ovcharenko S. et al. Using cardioselective beta-blockers in patients with cardiovascular diseases and COPD// Eur. Respiratory J., 2005 September; vol 26, Suppl 49.
- А. Г. Чучалин. Хронические обструктивные болезни легких. – М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», 1999. – 512 с.

Поступила 9/02-2007

ВЛИЯНИЕ СПИРАПРИЛА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Берая М. М., Петрий В. В., Бувальцев В. И., Сергушкина Н. Г., Маколкин В. И.

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова, кафедра факультетской терапии № 1

Резюме

Обследовано методом эхокардиографии и доплер-кардиографии 62 больных с мягкой и умеренной артериальной гипертонией. В течение 12 недель больные получали 6 мг спираприла в сутки. Под влиянием терапии уменьшалась выраженность гипертрофии левого желудочка, уменьшалось количество патологических типов ремоделирования сердца.

Ключевые слова: артериальная гипертония, ремоделирование, гипертрофия левого желудочка, спираприл.

В настоящее время хорошо известно, что уменьшение массы миокарда гипертрофированного левого желудочка (ГЛЖ) под влиянием антигипертензивной терапии при эссенциальной артериальной гипертонии (АГ) является благоприятным прогностическим фактором, указывающим на уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений [1,2,9]. Обратное развитие ГЛЖ рассматривается как одна из суррогатных, но весьма важных конечных точек антигипертензивной терапии [3,4]. Однако эффективность антигипертензивных препаратов разных классов в отношении обратного развития ГЛЖ различается, несмотря на сходный антигипертензивный эффект. По данным больших эпидемиологических исследований [1,5,8,9], иАПФ оказались наиболее эффективными в воздействии на гипертрофированный миокард ЛЖ у больных АГ. За последние годы был проведен целый ряд исследований по оценке антигипертензивного действия спираприла (II В класс иАПФ) в условиях реальной клинической практики [3,7]. В то же время до сих пор не получено ответа на некоторые принципиальные вопросы. Сегодня недостаточно изучена естественная динамика изменений типов ремоделирования левого желудочка во времени, типов ремоделирования у пациентов с разными формами АГ, а также возможности трансформации различных видов ремоделирования один в другой при антигипертензивной терапии.

Целью данной работы было изучение динамики типов ремоделирования ЛЖ у пациентов с мягкой и умеренной формами АГ на фоне терапии иАПФ II В класса спираприлом (Квадроприл®, Германия).

Материал и методы

Было обследовано 62 пациента (средний возраст — $51,7 \pm 6,7$ года), страдавших эссенциальной АГ, из них 29 (46,8 %) мужчин (средний возраст — $51,3 \pm 6,8$ года) и 33 (53,2 %) женщины (средний возраст — $56,7 \pm 5,3$ года).

I степень повышения АД — мягкая гипертензия [по классификациям ЕОК/ЕОГ (2003), а также второго пересмотра отечественных Рекомендаций (2004)] была выявлена у 20 (32,3 %) пациентов; II степень повышения АД (умеренная гипертензия) — у 42 (67,7 %) пациентов. Длительность заболевания составляла от 10 до 15 лет (в среднем — 12,3 года).

Наследственная предрасположенность к артериальной гипертензии, хотя бы по одной из родительских линий, выявлена у 100 % больных. Факторы сердечно-сосудистого риска отмечались со следующей частотой: курение — у 29 (46,7 %) больных, избыточная масса тела — у 32 (51,6 %) больных, нарушение толерантности к глюкозе — у 10 (16 %) больных.

Кроме того, у пациентов имелись сопутствующие заболевания: ИБС — у 38 (61,3 %), хронический бронхит вне обострения — у 16 (25,8 %), сахарный диабет 2-го типа в состоянии компенсации углеводного обмена — у 7 (11,3 %), нарушения ритма сердца — у 12 (19,4 %) больных. Имеющиеся хронические заболевания во время исследования не требовали медикаментозной коррекции. Пациенты с ИБС принимали нитраты пролонгированного действия и аспирин.

8 (13 %) пациентов ранее не получали антигипертензивную терапию, 36 (58 %) принимали антигипертензивные средства постоянно и 18 (29 %) лечились эпизодически (в случае ухудшения самочувствия или значительного повышения АД).

Клиническая характеристика обследованных больных представлена в табл. 1.

Критерием включения больных в исследование были: уровень АД при офисном измерении больше 140/90 мм рт.ст либо превышение одного из нормативов СМАД и наличие ГЛЖ, которая диагностировалась на основании стандартного способа оценки гипертрофии по вольтажным критериям на ЭКГ или по ЭхоКГ).

АД измеряли по методу Короткова. Суточное мониторирование АД выполнялось портативной систе-

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных

Исходные данные	АБС	%
Всего больных	62	100
Мужчины/Женщины	29/ 33	46,8/ 53,2
Средний возраст	51,7±2,7	32,3
Длительность ГБ	12,3	
Формы АГ:		
Мягкая	20	
Умеренная	42	67,7
Регулярное лечение до госпитализации	36	58
ИБС	38	61,3
Желудочковая экстрасистолия	12	19,4
Сахарный диабет 2 типа	7	11,3
Гипертрофия миокарда ЛЖ	62	100
Курение	29	46,7
ИМТ, кг/м ²	32	51,6

мой BR 102 фирмы «Shiller» (Германия), которая обеспечивала автоматические измерения аускультативным и осциллометрическим методами одновременно.

Эхокардиографическое исследование выполнялось на приборе ACUSON 128 XP10 (США) в трех основных режимах (М-режим, В-режим и доплерэхокардиография) в соответствии со стандартным протоколом (Gosse et al 1990, Devereux 1990).

При М-модальном режиме определяли конечный диастолический размер (КДР) и конечный систолический размер (КСР), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) в см. Индекс относительной толщины стенок (ИОТС) ЛЖ рассчитывался по формуле $ИОТС = (ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДР$. Вычисление ММЛЖ проводилось по формуле Devereux R.A. (1977), ИММЛЖ рассчитывался как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, определяемой по формуле Dubois D. В качестве верхней границы ИММЛЖ использовали значения, полученные De Simone: 104 г/см² для женщин и 117 г/см² для мужчин.

На основании значений ИММЛЖ и ОТС выделяли следующие геометрические типы ЛЖ: нормальная геометрия – ИММЛЖ < N, ОТС < 0,45; концентрическое ремоделирование – ИММЛЖ < N, ОТС > 0,45; концентрическая гипертрофия – ИММЛЖ > N,

ОТС > 0,45; эксцентрическая гипертрофия – ИММЛЖ > N, ОТС < 0,45.

Эхокардиографическое исследование выполняли исходно и через 6 месяцев лечения спираприлом в дозе 6 мг в сутки однократно.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета статистических программ Exel-97 и StatGraph. Результаты обрабатывались в соответствии с правилами вариационной статистики. Достоверность межгрупповых различий средних величин оценивали при помощи критерия t Стьюдента. Различия считались достоверными при уровне $p < 0,05$, обладали тенденцией к различию при $0,05 < p < 0,1$.

Результаты и обсуждение

В работе установлено, что тип геометрии ЛЖ обусловлен формой и тяжестью АГ. У 20 пациентов с мягкой формой АГ нормальная геометрия выявлялась у 12 (60 %), КР ЛЖ – у 5 (25 %) и КГ ЛЖ – у 3 (15 %) больных. У 42 пациентов с умеренной формой АГ: КР ЛЖ наблюдался у 11 (26,2 %), КГ ЛЖ – у 16 (38,1 %) и ЭГ ЛЖ – у 15 (35,7 %) человек.

Динамика типов ремоделирования на фоне 6-месячной терапии спираприлом представлена в табл. 2.

Через 6 месяцев непрерывной терапии спираприлом количество пациентов с нормальной формой ЛЖ увеличилось с 12 (60 %) до 15 (75 %) за счет

Таблица 2

Динамика типов ремоделирования ЛЖ у пациентов с разными формами АГ на фоне терапии спираприлом

Показатель	Мягкая форма АГ (n=20)		Умеренная форма АГ (n=42)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
Норма	12 (60 %)	15 (75 %)	-	
КР ЛЖ	5 (25 %)	3 (15 %)	11 (26,2 %)	15 (35,7 %)
КГ ЛЖ	3 (15 %)	2 (10 %)	16 (38,1 %)	12 (28,6 %)
ЭГ ЛЖ	-	15 (35,7 %)	15 (35,7 %)	

уменьшения количества пациентов с КР с 5 (25 %) до 3 (15 %) и с КГ с 3 (15 %) до 2 (10 %) при мягкой форме АГ. Количество пациентов с КР увеличилось с 11 (26,2 %) до 15 (35,7 %) за счет уменьшения количества пациентов с КГ с 16 (38,1 %) до 12 (28,6 %) при умеренной форме АГ. Количество лиц с ЭГ осталось неизменным на протяжении 6 мес. терапии.

Динамика морфо-функциональных параметров сердца представлена в табл.3.

К 6 месяцам терапии отмечена тенденция к снижению ср.КСР на 5,2 % и ср. КДО на 3,8 %, что привело к незначительному, но достоверному повышению ФВ на 6,3 % ($p<0,05$). Незначительное, но достоверное уменьшение толщины МЖП составило 5 % ($p<0,05$). Также отмечено достоверное уменьшение ММЛЖ на 9 % ($p<0,05$), ИММЛЖ на 10 % ($p<0,05$) и ИОТС ЛЖ на 9 % ($p<0,05$).

Таким образом, на фоне 6-месячной терапии спираприлом выявлено достоверное снижение толщины МЖП, уменьшение ММЛЖ, ИММЛЖ и ИОТС ЛЖ, увеличение количества пациентов с нормальной формой ЛЖ и уменьшение количества пациентов с концентрической гипертрофией и концентрическим ремоделированием ЛЖ.

Результаты данной работы согласуются с таковыми ряда мета-анализов, которые демонстрируют, что иАПФ уменьшают массу гипертрофированного миокарда ЛЖ. Это обусловлено тем, что названные препараты обладают пермиссивным антиадренергическим действием, эффективно устраняют механический стресс (высокое АД) и воздействие на миокард ангиотензина II. Последнее обстоятельство связано со способностью иАПФ подавлять активность как плазменной, так и тканевой миокардиальной ренин-ангиотензиновой системы [3, 5, 6, 7, 8].

Литература

1. Devereux RB, Agabiti-Rosei E, Dahlöf B. Regression of left ventricular hypertrophy as surrogate end-point for morbid events in antihypertensive treatment trials // J Hypertens 1996, 14: S95–101.
2. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension// Physiol. Rev. 1982, 62: 347–504.
3. Guitard C, Sassano P. Placebo-controlled comparison of spirapril at 6 mg/day in mild to essential hypertension// Ibid. 61–68.
4. Lagagh G. Cardiac pathophysiology and its heterogeneity in patients with established hypertensive disease// Am. J. Med. 1988, 84: 3–11.
5. Muiesan MJ, Salvetti M, Rizzoni D. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment// J. Hypertens 1995, 13:1091–1097/
6. Regression of cardiovascular structural changes by antihypertensive treatment// Hypertension 1984, 6: 150–157.
7. Roman O, Bunout D, Prats H. Efficacy and safety of spirapril a new ACE inhibitor. A long term study on hypertensive patients// J. Hypertens. 1994, 12:165.
8. Safar ME, Laurent SL, Bouthier JD. Effect of converting enzyme inhibitors on hypertensive large arteries in humans// J. Hypertens. 1986, 5: S285–289.
9. Vedecchia P, Schillaci G, Borgioni C. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension// Circulation 1998, 97:48–54.

Abstract

In total, 62 patients with mild to moderate arterial hypertension underwent echocardiography and Doppler cardiography. For 12 weeks, all participants received spirapril, 6 mg/d. Spirapril therapy was associated with reduced left ventricular hypertrophy and pathological heart remodeling type number.

Keywords: Arterial hypertension, remodeling, left ventricular hypertrophy, spirapril.

Таблица 3

Динамика морфо-функциональных параметров сердца при эхокардиографии на фоне терапии Квадроприлом®

Показатель	Исходно	6 мес. терапии
КСР, мм	29,4±0,7	27,9±0,5
КДР, мм	44,2±0,8	43,9±0,6
КСО, мл	33,8±1,6	32,7±1,2
КДО, мл	89,2±3,1	86,6±2,9
ФВ (%)	57,5±2,2	61,1±2,3
ЗСЛЖ, мм	9,7±0,3	9,3±0,2
МЖП, мм	10,1±0,3	9,6±0,3
ОТС	0,44±0,02	0,40±0,03
ММЛЖ, г	194,7±6,9	178,3±7,5
ИММЛЖ, г/м²	108,5±3,9	97,6±3,8

Выводы

1. У пациентов с различной степенью повышения АГ выявляются различные типы ремоделирования ЛЖ.

2. У пациентов с мягкой АГ нормальная форма ЛЖ выявлялась в 60 % случаев, концентрическое ремоделирование — в 25 % и концентрическая гипертрофия — в 15 %.

3. У пациентов с умеренной АГ в равной степени обнаруживались концентрическая (38 %) и эксцентрическая (35 %) гипертрофия при незначительном количестве концентрического ремоделирования.

4. Длительный прием Квадроприла® способствует торможению процессов гипертрофического ремоделирования, достоверно снижает толщину МЖП, уменьшает ММЛЖ и ИММЛЖ, увеличивает количество пациентов с нормальной формой (геометрией ЛЖ) и уменьшает количество пациентов с концентрической гипертрофией и концентрическим ремоделированием.

Поступила 13/02-2007

ВОЗМОЖНОСТИ ИНГИБИТОРОВ АПФ В КОРРЕКЦИИ АНТИАГРЕГАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Медведев И.Н., Мезенцева И.Н., Толмачев В.В.

Курский институт социального образования — филиал Российского государственного социального университета

Резюме

В работе исследовались возможности коррекции нарушений антиагрегационной активности сосудистой стенки у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме с помощью каптоприла и фозиноприла. Установлено, что фозиноприл у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом в течение 16 недель применения способен корректировать антиагрегационную активность сосудистой стенки. Назначение каптоприла достоверно не влияет на антиагрегационную способность сосудов у больных в оцениваемые сроки наблюдения. Для коррекции массы тела у больных необходимо сочетать назначение фозиноприла с немедикаментозными средствами.

Ключевые слова: сосудистая стенка, артериальная гипертония, метаболический синдром.

Среди населения цивилизованных стран все шире распространяется артериальная гипертония (АГ), нередко сочетающаяся с метаболическим синдромом (МС), включающим гиперлипидемию, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, абдоминальное ожирение (АО), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и инсулинорезистентность (ИР) [1, 3]. Обменные нарушения при МС обуславливают ослабление функции сосудистой стенки, способствуя возникновению внутрисосудистого тромбообразования. При этом, состояние антиагрегационной активности стенки сосудов у больных АГ с МС изучены недостаточно. Не определена степень коррекции антиагрегационной способности сосудов у данного контингента больных под влиянием наиболее широко применяется у них групп ингибиторов АПФ — сульфгидрильных (каптоприл) и фосфатных (фозиноприл).

Цель работы — исследовать возможности коррекции нарушения антиагрегационной активности сосудистой стенки у больных АГ при МС с помощью каптоприла и фозиноприла.

Материал и методы

Под наблюдением находились 69 больных АГ 1-3 степени, риск 3-4 в т.ч. 25 мужчин и 44 женщин среднего возраста (критерии ВОЗ/МОАГ, 1999). У больных отмечался кластер метаболического синдрома, состоящий из НТГ, легкой гиперлипидемии II б типа, АО (индекс массы тела более 30 кг/м², отношение объема талии к объему бедер более 0,85 у женщин и более 1,0 у мужчин). Группу контроля составили 26 здоровых лиц сопоставимого возраста. Взятие крови производилось после 14-часового голодания. Определяли содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) энзиматическим колориметри-

ческим методом набором фирмы «Витал Диагностикум», общие липиды (ОЛ) набором фирмы «Лахема» Чешской республики, ХС ЛПНП рассчитывали по W. Friedwald et. al. [9], ХС ЛПОНП — по формуле (содержание ТГ/2,2). Результаты оценивали по критериям атерогенности сыворотки, рекомендованными Национальной программой США по холестерину для взрослых лиц, Европейскими обществами по изучению атеросклероза, кардиологов и гипертензии [8,10,11]. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы выявляли по содержанию тиобарбитуровой кислоты (ТБК), активных продуктов — набором фирмы ООО «Агат-Мед», ацилгидроперекисей (АГП) [5] и антиокислительному потенциалу жидкой части крови [4]. Подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови производился в камере Горяева. Агрегационная способность тромбоцитов исследовалась визуальным микрометодом по Шитиковой А.С. [7] с использованием в качестве индукторов АДФ ($0,5 \times 10^{-4}$ М.), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина (0,125 ед/мл.), ристомидина (0,8 мг/мл.) (НПО «Ренам»), адреналина (5×10^{-6} М., завод Гедон Рихтер А.О.) и перекиси водорода ($7,3 \times 10^{-3}$ М.), а также сочетания АДФ и адреналина, АДФ и коллагена, адреналина и коллагена для моделирования реальных условий кровотока. Внутрисосудистая активность стенки (ВАТ) сосуда определялась с фазовым контрастом по Шитиковой А.С. [6]. Антиагрегационная активность стенки сосуда выявлялась по торможению АТ со всеми использованными индукторами и степени уменьшения ВАТ (по Балуда В.П. и соавт. [2]) на фоне временной венозной окклюзии. С целью коррекции артериального давления и определения динамики антиагрегационной активности сосудов 36 больным АГ с МС на 16 нед. лечения назначался препарат каптоприл. Для адекватной коррек-

Таблица 1

**Агрегационная активность тромбоцитов и антиагрегационная активность сосудистой стенки у больных
АГ с МС на фоне 16 недель лечения каптоприлом и фозиноприлом**

Параметры	Больные (n = 66, M ± m)	Каптоприл (16 нед., n = 34, M ± m)	Фозиноприл (16 нед., n = 32, M ± m)	Контроль (n = 26, M ± m)
АДФ, с.	25,1±0,03	26,6±0,06 *	38,4±0,01 p ₁ <0,01	43,5±0,15 p<0,01
АДФ с венозной окклюзией, с	30,9±0,04	32,4±0,09 *	58,0±0,04 p ₁ <0,01	66,5±0,32 p<0,01
ИААСС с АДФ	1,23±0,09	1,21±0,04 *	1,51±0,03 p ₁ <0,01	1,52±0,14 p<0,01
Коллаген, с.	22,0±0,04	22,7±0,08 *	29,4±0,02 p ₁ <0,01	33,1±0,02 p<0,01
Коллаген с венозной окклюзией, с	26,4±0,15	26,9±0,07 *	42,3±0,05 p ₁ <0,01	49,7±0,07 p<0,01
ИААСС с коллагеном	1,19±0,14	1,19±0,04 *	1,43±0,02 p ₁ <0,01	1,48±0,03 p<0,01
Тромбин, с.	38,7±0,04	39,2±0,06 *	54,6±0,02 p ₁ <0,01	57,2±0,09 p<0,01
Тромбин с венозной окклюзией, с	46,1±0,31	47,3±0,08 *	76,0±0,02 p ₁ <0,01	83,5±0,15 p<0,01
ИААСС с тромбином	1,19±0,16	1,21±0,09 *	1,39±0,02 p ₁ <0,01	1,45±0,09 p<0,01
Ристомин, с.	24,9±0,10	25,3±0,04 *	43,0±0,02 p ₁ <0,01	46,3±0,11 p<0,01
Ристомин с венозной окклюзией, с	30,8±0,23	31,4±0,06 *	62,5±0,03 p ₁ <0,01	71,6±0,05 p<0,01
ИААСС с ристоминином	1,25±0,18	1,24±0,07 *	1,45±0,07 p ₁ <0,01	1,55±0,06 p<0,01
H ₂ O ₂ , с.	29,6±0,03	30,5±0,07 *	43,5±0,02 p ₁ <0,01	47,3±0,07 p<0,01
H ₂ O ₂ с венозной окклюзией, с	38,5±0,22	39,4±0,02 *	67,8±0,03 p ₁ <0,01	76,2±0,2 p<0,01
ИААСС с H ₂ O ₂	1,3±0,24	1,29±0,03 *	1,55±0,02 p ₁ <0,01	1,61±0,04 p<0,01
Адреналин, с.	66,4±0,02	67,0±0,05 *	85,2±0,06 p ₁ <0,01	99,3±0,04 p<0,01
Адреналин с венозной окклюзией, с	87,9±0,09	88,6±0,04 *	130,5±0,03 p ₁ <0,01	163,5±0,05 p<0,01
ИААСС с адреналином	1,32±0,07	1,32±0,06 *	1,53±0,04 p ₁ <0,01	1,64±0,08 p<0,01
АДФ+адреналин, с.	19,0±0,03	19,4±0,06 *	33,8±0,01 p ₁ <0,01	35,0±0,06 p<0,01
АДФ+адреналин с венозной окклюзией, с	24,2±0,08	24,8±0,07 *	47,7±0,03 p ₁ <0,01	52,1±0,3 p<0,01
ИААСС с АДФ+адреналином	1,27±0,06	1,27±0,03 *	1,41±0,02 p ₁ <0,01	1,48±0,02 p<0,01
АДФ+коллаген, с.	16,9±0,12	17,3±0,06 *	24,5±0,02 p ₁ <0,01	24,9±0,08 p<0,01
АДФ+коллаген с венозной окклюзией, с	21,3±0,12	21,6±0,04 *	34,5±0,02 p ₁ <0,01	37,4±0,16 p<0,01
ИААСС с АДФ+коллагеном	1,26±0,02	1,24±0,07 *	1,41±0,06 p ₁ <0,01	1,5±0,02 p<0,01
Адреналин+коллаген, с.	12,3±0,07	12,6±0,07 *	25,7±0,03 p ₁ <0,01	28,5±0,10 p<0,01
Адреналин+коллаген с венозной окклюзией, с	14,6±0,13	14,9±0,03 *	36,5±0,02 p ₁ <0,01	43,2±0,19 p<0,01
ИААСС с адреналином+коллагеном	1,18±0,15	1,18±0,06 *	1,42±0,05 p ₁ <0,01	1,51±0,13 p<0,01

Примечание: p – достоверность различий показателей между контролем и исходным состоянием больных; p₁ – достоверность различий исходных данных и результатов лечения; * – достоверность не получена.

ции АГ 24 больным назначалось 50 мг 3 раза в сутки, а 12 больным — 100 мг 3 раза в сутки. Остальным 33 пациентам рекомендовался фозиноприл 10 мг 1 раз в сутки. Оценка клинических и лабораторных показателей проводилась в начале лечения, через 16 нед. терапии и через 1 мес. после его отмены. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты

При лечении обоими препаратами побочных эффектов не выявлено. В исходе цифры артериального давления у пациентов составляли: систолическое — 172,4± 2,9 мм рт.ст, диастолическое — 106,8± 3,9 мм рт.ст. Через 4 мес. лечения фозиноприлом артериальное давление стабилизировалось на уровне: систолическое — 133,2± 0,2 мм рт.ст., диастолическое — 92,4± 0,04 мм рт.ст. При назначении каптоприла артериальное давление находилось на уровне: систолическое — 136,4± 0,6 мм рт.ст., диастолическое — 93,8± 0,7 мм рт.ст.

У больных в исходе выявлена гиперлипидемия II б типа с активацией свободнорадикального окисления липидов плазмы (АГП 3,21±0,06 Д₂₃₃/1 мл., ТБК-активные продукты 5,53±0,01 мкмоль/л.). Фозиноприл не влиял на липидный спектр крови (ОЛ — 8,59± 0,02 г/л., общий холестерин и триглицериды 6,07± 0,002 ммоль/л. и 2,32± 0,03 ммоль/л., соответственно), не повышая концентрации ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и коэффициента атерогенности плазмы. На фоне фозиноприла удалось стабилизировать АГП на уровне 1,90±0,01 Д₂₃₃/1 мл., ТБК-активные продукты — 4,21±0,02 мкмоль/л. (в контроле — 1,50±0,004 Д₂₃₃/1 мл. и 3,38±0,02 мкмоль/л., соответственно). Каптоприл также не влиял на липидный профиль плазмы и на ПОЛ жидкой части крови у пациентов.

Содержание тромбоцитов в крови больных не отличалось от контроля. Агрегация тромбоцитов в исходном состоянии у лиц с АГ и МС оказалась ускоренной. Наиболее активно АГ развивалась под влиянием коллагена (21,0± 0,16 с), несколько медленнее — с АДФ и ристоминином, еще позднее — с H₂O₂

Таблица 2

**Внутрисосудистая активность тромбоцитов у больных АГ с МС
до и после венозной окклюзии на фоне 16 недель лечения каптоприлом и фозиноприлом**

Параметры	Больные (n = 66, M ± m)	Каптоприл (16 нед., n = 34, M ± m)	Фозиноприл (16 нед., n=32, M ± m)	Контроль (n = 26, M ± m)
Дискоциты, %	51,2 ± 0,03	52,4 ± 0,1 *	74,7 ± 0,07 p ₁ < 0,01	82,5 ± 0,12 p < 0,01
Дискоциты на фоне венозной окклюзии, %	64,3 ± 0,07	64,9 ± 0,06 *	89,9 ± 0,02 p ₁ < 0,01	94,5 ± 0,18 p < 0,01
Диско-эхиноциты, %	28,5 ± 0,15	28,3 ± 0,3 *	17,2 ± 0,02 p ₁ < 0,01	12,7 ± 0,14 p < 0,01
Диско-эхиноциты на фоне венозной окклюзии, %	18,8 ± 0,12	18,5 ± 0,6 *	4,3 ± 0,1 p ₁ < 0,01	2,27 ± 0,16 p < 0,01
Сфероциты, %	15,2 ± 0,05	14,3 ± 0,7 *	5,3 ± 0,04 p ₁ < 0,01	2,5 ± 0,02 p < 0,01
Сфероциты на фоне венозной окклюзии, %	12,8 ± 0,06	11,9 ± 0,8 *	3,2 ± 0,5 p ₁ < 0,01	1,63 ± 0,08 p < 0,01
Сферо-эхиноциты, %	3,8 ± 0,03	3,7 ± 0,2 *	2,0 ± 0,4 p ₁ < 0,01	1,7 ± 0,02 p < 0,01
Сферо-эхиноциты на фоне венозной окклюзии, %	3,1 ± 0,04	3,2 ± 0,1	1,7 ± 0,07 p ₁ < 0,01	1,1 ± 0,03 p < 0,01
Биполярные формы, %	1,3 ± 0,02	1,3 ± 0,04 *	0,8 ± 0,04 p ₁ < 0,01	0,6 ± 0,03 p < 0,01
Биполярные формы на фоне венозной окклюзии, %	1,0 ± 0,3	1,5 ± 0,4 *	0,9 ± 0,2 p ₁ < 0,01	0,5 ± 0,06 p < 0,01
Сумма активных форм, %	48,8 ± 0,09	47,6 ± 0,01 *	25,3 ± 0,01 p ₁ < 0,01	17,5 ± 0,10 p < 0,01
Сумма активных форм на фоне венозной окклюзии, %	35,7 ± 0,06	35,1 ± 0,07 *	10,1 ± 0,08 p ₁ < 0,01	5,5 ± 0,7 p < 0,01
Число тромбоцитов в агрегатах, %	14,6 ± 0,12	13,8 ± 0,6 *	8,8 ± 0,04 p ₁ < 0,01	7,0 ± 0,11 p < 0,01
Число тромбоцитов в агрегатах на фоне венозной окклюзии, %	11,7 ± 0,5	11,0 ± 0,3 *	6,2 ± 0,07 p ₁ < 0,01	4,52 ± 0,17 p < 0,01
Число малых агрегатов по 2-3 тромбоцита на 100 свободнолежащих тромбоцитов.	18,2 ± 0,16	17,6 ± 0,09 *	6,7 ± 0,02 p ₁ < 0,01	3,12 ± 0,04 p < 0,01
Число малых агрегатов по 2-3 тромбоцита на 100 свободнолежащих тромбоцитов на фоне венозной окклюзии, %.	14,7 ± 0,12	13,8 ± 0,1 *	4,1 ± 0,01 p ₁ < 0,01	2,0 ± 0,8 p < 0,01
Число средних и больших агрегатов, 4 и более тромбоцита на 100 свободнолежащих тромбоцитов	5,02 ± 0,03	4,8 ± 0,07 *	0,9 ± 0,06 p ₁ < 0,01	0,15 ± 0,04 p < 0,01
Число средних и больших агрегатов, 4 и более тромбоцита на 100 свободнолежащих тромбоцитов на фоне венозной окклюзии, %.	3,9 ± 0,12	3,6 ± 0,09 *	0,5 ± 0,07 p ₁ < 0,01	0,01 ± 0,006 p < 0,01

(29,2 ± 0,12 с) и тромбином (37,8 ± 0,07 с). Самая поздняя АТ у больных наступала под влиянием адреналина (67,1 ± 0,07с) Сочетание индукторов способствовало их взаимопотенцированию и ускорению АТ у больных, возникавшей почти вдвое быстрее, чем у здоровых людей (табл.1).

Применение фозиноприла у больных АГ с МС обусловило положительную динамику первичного гемостаза. Количество тромбоцитов и функция кровяных пластинок остались на прежнем уровне. По завершению курса лечения фозиноприлом у больных зарегистрировано торможение АТ. Наиболее активно тромбоциты больных реагировали на коллаген, АДФ и ристомидин, менее активно — на H₂O₂ и тромбин. Максимальная длительность возникновения АТ наблюдалась у адреналина (86,2 ± 0,07с). При сочетании индукторов АТ замедлялась в равной степени при всех примененных комбинациях.

У больных, принимавших фозиноприл, при венозной окклюзии к 4 нед. отмечено замедление АТ, усилившееся к концу лечения. Так, при 16 нед. терапии самая ранняя АТ на фоне временной окклюзии стенки сосуда найдена для коллагена — 42,3 ± 0,05 с. Несколько медленнее АТ при венозной окклюзии развивалась у больных под влиянием АДФ (58,0 ± 0,04с), ристомидина (62,5 ± 0,03 с), с H₂O₂ АТ

составила 67,8 ± 0,03с. При этом, на фоне искусственного венозного застоя, тромбиновая и адреналиновая АТ также развивались быстрее, чем в контроле и были равны 76,0 ± 0,02 с. и 130,5 ± 0,03 с, соответственно. Также была выявлена значительная достоверная динамика времени развития АТ при венозном застое у больных на фоне 4 мес. лечения фозиноприлом при сочетании индукторов: АДФ+адреналин — 47,7 ± 0,03с., АДФ+коллаген — 34,5 ± 0,02 с., адреналин+коллаген — 36,5 ± 0,02с.

В ходе исследования достоверных позитивных сдвигов в состоянии АТ до и после венозной окклюзии у лиц с АГ и МС, принимавших каптоприл, зарегистрировано не было.

Дискоциты в крови больных до компрессии составили 51,2 ± 0,03% (в контроле — 82,5 ± 0,12%). Количество диско-эхиноцитов было увеличено втрое (28,5 ± 0,15%). Содержание сфероцитов, сферо-эхиноцитов и биполярных форм тромбоцитов также значительно превышало контрольные значения и достигало у больных 15,2 ± 0,05%, 3,8 ± 0,03% и 1,3 ± 0,02%, соответственно. Сумма активных форм тромбоцитов больных была равна 48,8 ± 0,09%, (в контроле — 17,5 ± 0,10%). Малых и больших агрегатов в кровотоке пациентов содержалось 18,2 ± 0,16 и 5,02 ± 0,03, в контроле — 3,12 ± 0,04 и 0,15 ± 0,04, соответственно, при-

чем количество тромбоцитов в агрегатах у больных достигало $14,6 \pm 0,12\%$ против $7,0 \pm 0,11\%$ в контроле, что говорит о выраженном повышении у больных ВАТ (табл.2).

На фоне венозной окклюзии уровень дискоидных форм тромбоцитов в крови больных составил — $64,3 \pm 0,07\%$ (в контроле — $94,5 \pm 0,18\%$). Количество диско-эхиноцитов достоверно уменьшалось до $18,8 \pm 0,12\%$. Содержание в крови сфероцитов, сферо-эхиноцитов и биполярных форм тромбоцитов снижалось, однако достоверно превышало контрольные значения. Сумма активных форм тромбоцитов больных при венозном застое была равна $35,7 \pm 0,06\%$. Малых и больших агрегатов в кровотоке пациентов на фоне венозной окклюзии содержалось $14,7 \pm 0,12$ и $3,9 \pm 0,12$, в контроле — $2,0 \pm 0,8$ и $0,01 \pm 0,006$, соответственно. Количество тромбоцитов в агрегатах у больных на фоне временной ишемии стенки сосуда составляло $11,7 \pm 0,5\%$ против $4,52 \pm 0,17\%$ в контроле, что говорит о недостаточности влияния сосудистой стенки на ВАТ у больных АГ с МС.

Наблюдение за больными на фоне лечения выявило к 16 нед. приема фозиноприла значительное уменьшение ВАТ.

Число дискоцитов в кровяном русле больных без окклюзии увеличилось до $74,7 \pm 0,07\%$, а сумма активных форм тромбоцитов составила $25,3 \pm 0,01\%$ (табл.2). В крови пациентов была отмечена дополнительная позитивная динамика всех разновидностей активированных кровяных пластинок. На фоне 16-недельного курса лечения больных фозиноприлом было получено существенное сокращение содержания свободно циркулирующих малых ($6,7 \pm 0,02$), средних и больших агрегатов ($0,9 \pm 0,06$) и уровня вовлечения в них тромбоцитов ($8,8 \pm 0,04\%$). На фоне временной венозной окклюзии у больных, принимавших 4 месяца фозиноприл, уровень дискоидных форм тромбоцитов в крови составил $89,9 \pm 0,02\%$ (в контроле — $94,5 \pm 0,18\%$). Количество диско-эхиноцитов достоверно уменьшилось до $4,3 \pm 0,1\%$. Содержание сфероцитов, сферо-эхиноцитов и биполярных форм тромбоцитов также достоверно сократилось, однако превышало к концу лечения контрольные значения. Сумма активных форм тромбоцитов больных при венозном застое была равна $10,1 \pm 0,08\%$, (в контроле — $5,5 \pm 0,7\%$). Малых и больших агрегатов в кровотоке пациентов на фоне венозной окклюзии содержалось $4,1 \pm 0,01$ и $0,5 \pm 0,07$, в контроле — $2,0 \pm 0,8$ и $0,01 \pm 0,06$, соответственно. Количество тромбоцитов в агрегатах у больных в конце лечения на фоне временной ишемии стенки сосуда достигало $6,2 \pm 0,07\%$ против $4,52 \pm 0,17\%$ в контроле.

У больных, принимавших каптоприл, до и после венозной окклюзии не отмечено достоверной динамики ВАТ.

У больных АГ с МС через 4 недели отмены приема фозиноприла оцениваемые параметры тромбоцитарного гемостаза возвращались к исходному состоянию и не менялись у лиц, принимавших каптоприл.

Обсуждение

Обменные нарушения при МС носят сложный характер, сопровождаясь развитием тромбоцитопатии и ослаблением функций сосудистой стенки [1]. Изменения липидного спектра крови влекут за собой активизацию тромбоцитов, возникающую на фоне ослабления антиагрегационной активности стенки сосудов, приводя к росту АТ. Высокая агрегация тромбоцитов под влиянием различных индукторов *in vitro* указывает на понижение антиагрегационных свойств сосудов при АГ с МС. Отмечается рост синтеза в стенке сосуда, участвующего в процессе агрегации фактора Виллебранда, косвенно зарегистрированный по ускорению АТ с ристомидином. Кроме того, в стенке сосуда происходит ослабление обмена арахидоновой кислоты с сокращением образования главного антагониста тромбоксана, вазодилатора и антиагреганта — простагличина.

Оценка АТ с сочетанием двух индукторов агрегации позволяет приблизить наше представление о состоянии тромбоцитарного гемостаза у больных к реально возникающему в их кровяном русле агрегационному процессу, контролируемому сосудистой стенкой, что было подтверждено исследованием ВАТ. У больных была выявлена слабость дезагрегирующих сигналов сосудистой стенки в реальных условиях кровотока. Малая динамика АТ при сочетании индукторов и ВАТ у пациентов с АГ и МС на фоне временной ишемии сосудистой стенки свидетельствует о достоверном ослаблении ее антиагрегационной активности и о высоком риске развития у них тромбообразования.

Исследуемые сульфгидрильные (каптоприл) и фосфатные (фозиноприл) ингибиторы АПФ не оказывают влияния на липидный обмен. Оптимизация ПОЛ в жидкой части крови и нормализация артериального давления на фозиноприле у больных АГ при МС улучшают состояние сосудистого эндотелия, обеспечивая уменьшение проагрегантных и усиление антиагрегантных влияний с его стороны на тромбоциты. Замедление АТ и уменьшение ВАТ без венозной окклюзии и, особенно, с ней на фоне применения фозиноприла является следствием позитивного влияния препарата на интенсивность ПОЛ, механизмы поддержания тонуса периферических сосудов с улучшением реологии крови, исключая прямое его положительное воздействие на рецепторные и пострецепторные механизмы в сосудистой стенке. Увеличение времени развития АТ под влиянием ристомидина у больных на фоне приема фозиноприла обусловлено понижением синтеза фактора Виллебранда в стенке сосуда. Повышение резистентности тромбоцитов к перекиси водорода в результате

лечения фозиноприлом, зарегистрированное в удлинении АТ с H_2O_2 указывает на возрастание активности системы антиокисления в тромбоцитах и, в частности, каталазы и супероксиддисмутазы. Это во многом обуславливает повышение чувствительности тромбоцитов к дезагрегационным влияниям стенки сосудов.

Можно считать, что фозиноприл способен оптимизировать у больных АГ с МС антиагрегационную функцию сосудистой стенки, в первую очередь, за счет ослабления ПОЛ в крови и оптимизации активности ферментных систем в сосудах.

В виду угасания положительных эффектов фозиноприла у больных АГ с МС после его отмены, терапия им должна быть длительной. Долговременное назначение фозиноприла таким пациентам обеспечит эффективную первичную профилактику сосудистых осложнений.

Литература

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В. и др. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб.-изд. СПб. ГМУ. -1999.-203 с.
2. Балуда В.П., Лукьянова Т.И., Балуда М.В. Метод определения антиагрегационной активности стенки сосудов человека// Лабораторное дело.-1983.-№6.-с.17-20.
3. Беляков Н.А., Мазуров В.И., Чубриева С.Ю. Метаболический синдром Х. Часть I. История вопроса и терминология // Эффективная терапия. 2000.-Т.6, №2.-с.3-15.
4. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. и др. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск. 2000.-167 с.
5. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабор. дело. 1983.-№3.-с. 33-36.
6. Шитикова А.С., Тарковский Л.Р., Каргин В.Д. Метод определения внутрисосудистой активации и его значение в клинической практике // Клин. лабор. диагностика. 1997.-№2.-с.23-35.
7. Шитикова А.С. Визуальный микрометод исследования агре-

Отсутствие влияния каптоприла на первичный гемостаз может объясняться особенностями его химического строения, свидетельствуя, что одной стабилизации гемодинамики у больных АГ с МС недостаточно для профилактики тромботических осложнений.

Выводы

1. Фозиноприл у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом в течение 16 недель применения способен корректировать антиагрегационную активность сосудистой стенки.

2. Назначение каптоприла достоверно не влияло на антиагрегационную способность сосудов у больных АГ с МС в оцениваемые сроки наблюдения.

3. Для коррекции массы тела у больных АГ с МС необходимо сочетать назначение фозиноприла с немедикаментозными средствами.

- гации тромбоцитов. В I кн. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний/ Под ред. Н.Н. Петрищева, Л.П. Папаян. СПб.: 1999.-117с.
8. Assmann G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM), results of follow-up at 8 years // Eur. Heart J. 1998.-Vol. 19-p. 3-11.
9. Fridwald W.T., Levy R.J., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // Clin. Chem. 1972.-Vol.18.-p. 499-502.
10. Pyorala K., De Backer G., Graham J. et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension // Eur. Heart J.1994.-Vol.15.-p.1300-1331.
11. Report of the National Cholesterol Education program: expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults // Arch intern. Med. 1988.-Vol. 148.- p.36-69.

Abstract

Captopril and fosinopril potential in correcting vascular wall anti-aggregation activity among patients with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS) has been examined. Sixteen-week fosinopril therapy was associated with vascular wall anti-aggregation activity correction. Captopril therapy did not demonstrate similar effects in the given follow-up period. For body weight reduction, fosinopril treatment should be combined with non-pharmaceutical measures.

Keywords: Vascular wall, arterial hypertension, metabolic syndrome.

Поступила 13/11-2006

ПРИМЕНЕНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ СХЕМ ТЕРАПИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА ПОСЛЕ Q-ИМ

Гафурова Р.М., Абдуллаев А.А., Умаханова З.А., Исламова У.А.

Дагестанская государственная медицинская академия МЗ и СР РФ, Махачкала

Резюме

У 445 пациентов, перенесших Q-ИМ, (средний возраст — 54,3 г., мужчин — 433, женщин — 12) сразу после выписки из стационара, через 6 и 12 мес исследованы ЭхоКГ-параметры ремоделирования ЛЖ. В качестве наиболее информативных показателей вычислены индекс сферичности, систолический миокардиальный стресс и индекс относительной толщины сердца. В зависимости от назначенной 3-месячной терапии были рандомизированы 3 группы вмешательства из 300 пациентов: 1-я группа (n=87) в дополнение к стандартной терапии, включавшей метопролол, аспирин, статины и по показаниям — другие средства, получала эналаприл в сочетании с триметазидином, 2-я группа (n=105) — триметазидин и 3-я группа (n=108) — эналаприл. Контрольная группа со стандартной терапией (n=145) была адекватна для сравнения всем группам вмешательства по полу, возрасту и характеру поражения миокарда. В группах вмешательства через 6 мес отмечалось улучшение эхокардиографических параметров ремоделирования ЛЖ, в то время как в контрольной группе отсутствовала положительная динамика этих показателей. Наиболее выраженное статистически достоверное улучшение показателей отмечено в группе с сочетанным применением триметазидина и эналаприла. Через год наблюдения показатели ремоделирования ЛЖ изменились незначительно по сравнению с таковыми при исходном исследовании.

Ключевые слова: Q-инфаркт миокарда, ремоделирование, эхокардиография.

Благоприятному течению ИБС в отдаленном постинфарктном периоде во многом способствуют мероприятия по вторичной медикаментозной профилактике, проведенные на ранних этапах наблюдения после выписки пациентов из стационара. Большинство больных, перенесших Q-инфаркт миокарда (Q-ИМ), сразу после выписки из стационара остается вне поля зрения участковых терапевтов. Им все еще не организовано квалифицированное и полноценное наблюдение с определением эффективности и безопасности проводимого медикаментозного лечения с учетом показателей эхокардиографического (ЭхоКГ) метода исследования. Одним из наиболее важных факторов, определяющих прогноз больного в постинфарктном периоде, является состояние функции левого желудочка (ЛЖ), что определяется развитием адаптивного или дезадаптивного ремоделирования сердца. Последнее означает истончение стенки в зоне некроза, гипертрофию непогражденного миокарда и дилатацию камер сердца, в развитии которых при ИМ важную роль играет активация симпатoadреналовой (САС) и местной тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) систем сердца [3, 6, 13, 14].

Метаболизм миокарда можно рассматривать как объект терапевтических воздействий, существенно повышающих эффективность консервативного лечения больных ИБС. Показано благоприятное влияние миокардиального цитопротектора триметазидина при различных формах ИБС не только на степень выраженности ишемии, но и на обусловленную ею регионарную и глобальную дисфункцию миокарда [5, 9], регрессию размеров ЛЖ, что расценено как благоприятное влияние на ремоделирование ЛЖ [8]. В настоящее время

уже не вызывает сомнения, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) способны предотвратить и замедлить процесс ремоделирования ЛЖ. Благоприятное их влияние на сердечно-сосудистую гемодинамику и выживаемость больных после ИМ достаточно подробно освещено в литературе [6, 15]. Многоцентровыми плацебо-контролируемыми исследованиями доказана высокая эффективность раннего назначения β -адреноблокаторов больным ИМ [10, 11]. Совместное применение β -блокатора и ингибитора АПФ более значимо улучшает прогноз и выживаемость больных после ИМ, нежели монотерапия ингибитором АПФ [17].

Целью данного исследования явилось сравнительное определение роли различных медикаментозных программ, проведенных в ранний амбулаторный период наблюдения, в профилактике развития дезадаптивного ремоделирования сердца у пациентов, перенесших Q-ИМ.

Материалы и методы

Проведено открытое клинически контролируемое проспективное годичное исследование с предварительно достигнутым информированным согласием 477 пациентов, перенесших первичный Q-ИМ, в возрасте 35–65 лет (средний возраст — $54,3 \pm 1,2$ г.). Набор этого числа пациентов составил 4,5 года. Они были первично обследованы в день выписки из стационара (в среднем $20,1 \pm 2,3$ дня от начала Q-ИМ). В дальнейшем из анализа были исключены 32 (6,7%) из них в связи с изменением места жительства, несоблюдением протокола исследования или смертным исходом. Следовательно, анализ результатов годичного наблюдения после амбу-

латорного 3-месячного медикаментозного лечения испытываемыми препаратами проведен у 445 пациентов.

Критериями исключения были:

- мелкоочаговый и повторный ИМ;
- фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$;
- внутрижелудочковые блокады и фибрилляция предсердий;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- клапанные пороки сердца;
- сахарный диабет;
- хронические обструктивные заболевания легких;
- неудовлетворительная визуализация сердца;
- наличие числа сердечных сокращений в покое более 100 в 1 мин.

Среди исследованных пациентов (табл. 1) мужчин было 433 (97,3%), женщин — 12 (2,7%), переднебоковой ИМ имел место у 284 (63,8%), задненижний — у 161 (36,2%). Стенокардия II ФК зарегистрирована у 196 (44,0%), III ФК — у 67 (15,0%), желудочковая экстрасистолия II градации по Lown — у 143 (32,1%) пациентов. Гипертонической болезнью страдали 237 (53,3%) лиц, гиперхолестеринемия более 6,0 ммоль/л имела место у 162 (36,4%), индекс массы тела более 25 — у 87 (19,6%), курили 288 (64,7%) пациентов. По большинству признаков (пол, возраст, характер поражения миокарда, фоновые и сопутствующие заболевания) группы были сопоставимы.

Рандомизация на группы наблюдения проведена методом случайного отбора. В контрольную группу вошли 145 пациентов с постоянным стандартным лечением, включающим аспирин 125 мг однократно после завтрака, метопролол — 50–100 мг/сут с двукратным приемом, симvastатин 10–20 мг однократно вечером и по показаниям — нитросоединения и другие препараты. Группы вмешательства с постоянным стандартным лечением в сочетании с испытываемыми препаратами составили 300 человек, в том числе: 1-я группа включала 87 пациентов, принимавших триметазидин с эналаприлом, 2-я группа — 105 пациентов, принимавших триметазидин, 3-я группа — 108 пациентов, принимавших эналаприл. Дозы последнего с постепенным титрованием, начиная с 2,5 мг/сут., составили 10–20 мг, триметазидина МВ — 70 мг/сут. Продолжительность лечения испытываемыми препаратами — 3 мес.

Состояние систолической и диастолической функций изучали методом эхокардиографии аппаратом «Aloka SSD 2200» по стандартной методике с использованием рекомендаций Американского эхокардиографического общества в динамике на 16–24-й дни от начала Q-ИМ и через 6 и 12 мес после исходного исследования. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ТЗС) ЛЖ. Рассчитывали по методике Simpson следующие показатели: конечные систолический и диастолический размеры (КСР и КДР) и объемы (КСО и КДО) ЛЖ, ударный

объем (УО) и фракцию выброса ЛЖ. Для оценки развития ремоделирования ЛЖ рассчитывались индекс сферичности (ИС ЛЖ) по методу G. Mitchel и соавт. [14], систолический миокардиальный стресс (МС ЛЖ) по формуле: $0,334 \times \text{САД} \times \text{КСР}_{\text{ЛЖ}} / \text{ТЗС}_{\text{ЛЖ}} \times [1,0 + (\text{ТЗС}_{\text{ЛЖ}} / \text{КСР}_{\text{ЛЖ}})]$ дин/см². По формуле $(\text{ТМЖП} + \text{ТЗС}_{\text{ЛЖ}}) / \text{КДР}_{\text{ЛЖ}}$ рассчитывался индекс относительной толщины стенки ЛЖ (2Н/D) [2], за повышение которого принимались значения 0,45 и более.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета программ «STATISTICA 5.1» (StatSoft, США). Производился расчет средних значений и стандартных отклонений, а также определение достоверности различий с применением t-критерия Стьюдента (при $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

В первых 3 группах (табл. 2) через 6 мес отмечалось улучшение эхокардиографических параметров ремоделирования ЛЖ, в то время как в контрольной группе отсутствовала положительная динамика этих показателей: в 1-й группе отмечалось уменьшение ИС ЛЖ на 4,0% и МС ЛЖ — на 3,3% и увеличение ИОТС ЛЖ на 8,3%; во 2-й группе эти же показатели изменились на -1,3; -2,6 и +2,6% соответственно; в 3-й группе — на -2,7; -4,1 и +5,1% соответственно; в контрольной группе — на +1,1; +0,5 и -2,8% соответственно.

Через год наблюдения динамика показателей в группах исследования была следующей: в 1-й группе ИС ЛЖ — -6,7; МС ЛЖ — 7,8 и ИОТС ЛЖ — +16,3%; во 2-й группе их значения изменились — -2,6; -4,3 и +5,2% соответственно; в 3-й группе — -5,4; -5,1 и +9,9% соответственно; в контрольной группе — +2,2; +1,0 и -5,6% соответственно.

В раннем постинфарктном периоде процесс ремоделирования миокарда зависит не только от размеров и локализации очага некроза, но и от состояния переинфарктной зоны. Раннее ремоделирование сердца носит адаптивно-компенсаторный характер. Однако гиперактивность САС и РААС в последующем способствует развитию дезадаптивного ремоделирования ЛЖ, что требует своевременного адекватного медикаментозного вмешательства для профилактики событий, определяющих качество жизни и прогноз больных. Согласно данным Lamas et al. [13], индексы сферичности и относительной толщины стенки ЛЖ являются одними из наиболее точных предикторов развития и прогрессирования ХСН и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний ($p = 0,006$ и $p = 0,002$ соответственно).

В нашем исследовании предпринята попытка предотвращения дезадаптивного ремоделирования миокарда путем использования комбинации из 3 препаратов — эналаприла, метопролола и триметазидина — в первые 3 месяца после выписки из стационара пациентов, перенесших Q-ИМ. Этот период считается наибо-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатель	Группы исследования			
	1-я (n=87)	2-я (n=105)	3-я (n=108)	Контроль-ная (n=145)
Пол: мужчины	84	104	104	141
женщины	3	1	4	4
Средний возраст, годы	54,3±1,4	54,4±1,5	54,2±1,2	54,3±1,1
Локализация ИМ: передний	57	66	68	93
нижний	30	39	40	52
Стенокардия напряжения: II ФК	38	46	48	64
III ФК	13	16	16	22
Гипертоническая болезнь	45	58	57	77
Желудочковая экстрасистолия	28	34	35	46
Гиперхолестеринемия >6,0 ммоль/л	34	39	36	53
Индекс массы тела >25	15	23	20	29
Курение	57	69	64	98

Таблица 2

Динамика показателей ремоделирования сердца у больных ИБС в течение года амбулаторного лечения после перенесенного Q-ИМ (M±m)

Группы исследованных	Исходно	Периодичность исследования	
		6 мес	12 мес
Индекс сферичности ЛЖ			
1-я группа (n=87)	0,75±0,02	0,72±0,03*** -4,0%	0,70±0,02*** -6,7%
2-я группа (n=105)	0,79±0,02	0,78±0,02*** -1,3%	0,77±0,03*** -2,6%
3-я группа (n=108)	0,75±0,03	0,73±0,24*** -2,7%	0,71±0,22* -5,4%
Группа сравнения (n=145)	0,92±0,01	0,93±0,02 +1,1%	0,94±0,01 +2,2%
		*** p _{K-1.2.3.} < 0,001	*** p _{K-1.2.} < 0,001 * p _{K-3.} < 0,05
Систолический миокардиальный стресс ЛЖ (дин/см²)			
1-я группа (n=87)	179,9±14,8	171,8± 7,4** -3,3%	168,4±11,1 -7,8%
2-я группа (n=105)	181,1± 6,9	178,2±10,1*** -2,6%	174,1±11,7 -4,3%
3-я группа (n=108)	182,4±14,2	180,4±10,9 -4,1%	178,4±12,3 -5,1%
Группа сравнения (n=145)	181,2± 3,9	182,1± 3,9 +0,5%	183,0± 4,9 +1,0%
		** p _{K-1.} < 0,01 *** p _{K-1.3.} < 0,001 *** p _{K-.2.} < 0,001 * p _{K-2.} < 0,05	
Индекс относительной толщины стенок ЛЖ в диастолу			
1-я группа (n=87)	0,36±0,03	0,39±0,04 +8,3%	0,42±0,04 +16,3%
2-я группа (n=105)	0,38±0,04	0,39±0,04 +2,6%	0,40±0,05** +5,2%
3-я группа (n=108)	0,39±0,04	0,40±0,05 +5,1%	0,43±0,05*** +9,9%
Группа сравнения (n=145)	0,36±0,01	0,36±0,01 -2,8%	0,34±0,02 -5,6%
		p _{K-1.2.3} > 0.05	p _{K-1.} > 0.05 ** p _{K-.2.} < 0,01 *** p _{K-3} < 0,001

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ – достоверность изменений относительно контрольной группы, % – процент изменений по сравнению с результатами первичного исследования.

более опасным для больных с острым коронарным синдромом [1]. Данное сочетание медикаментозных средств выбрано с учетом их доступности для длительного амбулаторного применения, что определяет приверженность пациентов лечению. Полученные нами результаты исследования ЭхоКГ-параметров свидетельствуют о том, что использованная комбинация лекарств способна предупредить развитие дезадаптивного ремоделирования ЛЖ в большей степени, нежели при раздельном

применении этих средств. Эти данные согласуются с результатами, полученными в других исследованиях. Так, лечение триметазидином в течение 1,5-6 месяцев в постинфарктном периоде привело к улучшению внутрисердечной гемодинамики и достоверной регрессии размеров ЛЖ, улучшению систолической и диастолической функций ЛЖ [4]. Ингибиторы АПФ могут затормозить процесс ремоделирования: остановить снижение фракции выброса и увеличение объемов ЛЖ [3].

Метопролола сукцинат в сочетании с эналаприлом приводил к дополнительному уменьшению объемов и повышению ФВ ЛЖ [7]. Обращает на себя внимание тот факт, что показатели ремоделирования миокарда изменились существенно и достоверно в первые 6 мес. от начала Q-ИМ, в то же время изменения их во вторую половину года были незначительными. Из этого следует, что сокращение объема медикаментозного вмешательства может быть реализовано через 6 месяцев от начала заболевания за счет эналаприла и триметазидина. При этом должны отсутствовать прямые показания к их назначению — признаки дисфункции миокарда при ЭхоКГ-исследовании и эпизоды ишемии миокарда при суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру, не говоря уже о наличии приступов стенокардии или кли-

нических проявлений развивающейся хронической сердечной недостаточности.

Таким образом, включение миокардиального цитопротектора триметазидина в состав стандартной терапии вместе с метопрололом и эналаприлом в раннем постинфарктном периоде у пациентов, перенесших Q-ИМ, обосновано большей эффективностью данного сочетания в предупреждении ремоделирования миокарда, нежели их раздельное использование. С учетом полученных нами результатов динамики показателей ЭхоКГ-исследования, сокращение числа используемых медикаментозных средств с целью профилактики дезадаптивного ремоделирования ЛЖ в постинфарктном периоде обосновано через 6 мес. от начала Q-ИМ при отсутствии других показаний к их применению.

Литература

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Лечение больных после острых коронарных синдромов //Consilium medicum.-2004.-том 6.-№11.-С.823-830.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Орлова Я.А. и др. Магниторезонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью //Кардиология.-1996.-№4.-С.15-23.
3. Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход //Сердечная недостаточность.-2002.-№3(4).-С.161-163.
4. Горбаченков А.А., Хобот В.В. Триметазидин улучшает функцию левого желудочка и клиническое течение заболевания в постинфарктном периоде //Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2004.-№3.-С. 81-89.
5. Маколкин В.И. Проблема цитопroteкции у больных ИБС. Труды первого международного научного форума «Кардиология-99».-М.-1999.-С.86-90.
6. Мареев В.Ю., Скворцов А.А. Ингибиторы АПФ у больных, перенесших инфаркт миокарда //Сердце.-2002.-№1.-С.38-40.
7. Сыркин А.Л., Полтавская М.Г., Шумилова К.М. и др. Влияние метопролола CR/XL на постинфарктное ремоделирование и нарушения ритма сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью //Кардиология.-2003.-№6.-С.48-53.
8. Терещенко С.Н., Акимов О.С. и соавт. Цитопротектор триметазидин в комплексной терапии постинфарктной хронической сердечной недостаточности //Кардиология.-1999.-т.39.-№9.-С.48-52.
9. Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М., Рыжкова Д.В. и др. Метаболизм миокарда при ишемической болезни сердца: возможности фармакологической коррекции //Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2004.-№3.-С.36-48.
10. Явелов И.С. Влияние β -блокаторов на смертность больных с сердечной недостаточностью: мета-анализы проведенных исследований //Русский медицинский журнал.-1998.-С 1061-1064.
11. Aronov W.S. Use of beta-blockers during and after myocardial infarction //Comprehensive Therapy.-1998.-v.24.-P.327-331.
12. Kay L., Finelli C., Aussedat J. et al. Improvement of long-term preservation of the isolated arrested rat heart by trimetazidine: effect on the energy state and mitochondrial function //Am J Cardiol.-1995.- 76:45B-9.
13. Lamas G.A., Pfeffer M.A., Braunwald E. Patency of the infarct related coronary artery and left ventricular geometry //Am. J. Cardiol.-1991:68:41D-51D.
14. Mitchell G.F., Pfeffer M.A. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: progression toward heart failure //Heart Failure 1992.-№8.-P.55-69.
15. Oliverri R. Post-IM left ventricular remodeling //Mediografia.-1997.-№19.-P.57-61.
16. Sahn D.J., De Maria A., Kisslo J. et al. The committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: result of a survey of echocardiographic measurements //Circulation.-1978.-№58.-P.1072-1083.
17. Vantrimpont P., Rouleau J.L. et al. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme-inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study //J. Am. Coll. Cardiol.-1997.-29:2:229-236.

Abstract

In 445 patients after Q-wave myocardial infarction, Q-IM (mean age 54,3 years; 433 men, 12 women), echocardiographic parameters of left ventricular (LV) remodeling were examined after the discharge, 6 and 12 months later. Sphericity index, systolic myocardial stress and relative heart wall thickness parameters were calculated. All patients were randomized into three intervention groups: Group I (n=87) received standard therapy (metoprolol, aspirin, statins, other medications if necessary); plus enalapril and trimetazidine; Group II (n=105) — trimetazidine; Group III (n=108) — enalapril. Control group (n=145), receiving standard therapy only, was matched by gender, age, and myocardial damage type. Six months later, echocardiography LV remodeling parameters improved in all three intervention groups (especially in trimetazidine plus enalapril group), remaining unchanged in the control group. One year later, LV remodeling parameters did not differ significantly from the baseline ones.

Keywords: Q-wave myocardial infarction, remodeling, echocardiography.

Поступила 14/09-2006

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КАРДИОЛОГИИ

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 указания 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, 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 другие болезни, — при этом ИБС заняла первое, а инсульт — четвертое место во всем мире [6].

Установлена статистически достоверная связь между частотой случаев ССЗ в популяции, эндогенными и некоторыми экзогенными факторами — факторами риска (ФР) ССЗ. В настоящее время их насчитывают более 200, широкому кругу известно около 30 ФР ССЗ, однако достоверность доказана только для нескольких. Это — возраст, пол, генетическая предрасположенность, дислипидемия, гиперхолестеринемия, АГ, 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. Кроме того, в качестве ФР ССЗ рассматриваются психоэмоциональные особенности личности, социологические и экономические факторы.

Чрезмерная физическая нагрузка, которая неред-

ко встречается в профессиональном спорте, отрицательно влияет на организм и может быть причиной развития различных патологических изменений, приводящих к летальным или инвалидизирующим событиям. Для определения необходимой и достаточной дозы физических нагрузок сегодня всё чаще используют 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 атеросклероза [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%) при клиническом обследовании спортсменов является 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, которые отражают 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 внезапной сердечной смерти в спорте возникает в результате декомпенсации имеющегося (врожденного или приобретенного), но не обнаруженного ранее ССЗ [23-25, 30]. Отсутствие видимых сердечно-сосудистых структурных аномалий на аутопсиях от-

мечено только в 2 % случаев внезапной сердечной смерти 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 внезапной сердечной смерти. К ним относятся замены Arg403Gln, Arg453Cys, Arg719Trp, Arg719Gln, Arg249Gln в гене тяжелой цепи β -миозина, InsG791 в гене миозинсвязывающего белка C и Asp175Asn в гене α -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 [10]. 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 [10].

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 экстрасистол и правожелудочковой тахикардии с высоким риском внезапной сердечной смерти у лиц молодого возраста и спортсменов [13]. По данным американских авторов, АДПЖ посмертно диагностируется примерно в 3–4% случаев внезапной

сердечной смерти 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 [13]. Вероятный дефект был картирован на 14-й хромосоме (14q23-q24). Эта область кодирует ген, ответственный за α -актин, который структурно гомологичен с концевым доменом дистрофина. Годовая частота случаев внезапной сердечной смерти 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 внезапной сердечной смерти является акселерация ритма ЖТ и трансформация ее в фибрилляцию желудочков. Peters S. et al. [32] проанализировал данные 121 пациента с верифицированным диагнозом АДПЖ и выявил следующие маркеры повышенного риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти:

- 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 T 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 внезапной сердечной смерти являются наследственные аномалии коронарных артерий – в особенности левой коронарной артерии – из переднего синуса Вальсавы. 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 роль порока в развитии дезадаптации к физическим наг-

рузкам. Нарушения ритма и проводимости встречаются в 16-79% случаев. ПМК может сопровождаться различными нарушениями ритма сердца, чаще всего — желудочковой экстрасистолей. 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 внезапной сердечной смерти погибает 1 из 200 тыс. юных спортсменов, но только 20% случаев внезапной сердечной смерти регистрируются во время спортивных тренировок [23]. Изучение причин внезапной сердечной смерти имеет большое значение, так как позволяет выделить группы риска, характерные для них клиничко-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 внезапной сердечной смерти. К ним относятся: удлинение интервала QT более 440 мс, синкопальные состояния, 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, оцениваются корректно при проведении холтеровского мониторирования. Для каждого патологического состояния характерны специфические факторы риска, выявление которых и служит предметом клиничко-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 внезапной сердечной смерти. 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 внезапной сердечной смерти 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 нестабильность миокарда. Внезапная сердечная смерть наиболее часто отмечается у спортсменов с определяемыми сердечными заболеваниями, такими как кардиомиопатии, стеноз аорты, синдром Бругада, полная АВ-блокада, желудочковые аритмии, синдром Вольфа-Паркинсона Уайта, удлинённого QT=интервала и др. При выявлении в семье случаев внезапной или скоропостижной смерти в молодом возрасте, указаний на синкопальные 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.

Необходимо 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 реализа-

ции многолетней международной программы «Геном Человека» появилась возможность идентифицировать гены, связанные с формированием и проявлением физических качеств человека [8]. Подбор оптимальных 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 расшифровке генома человека значительно расширили диапазон исследований по выявлению генетической предрасположенности к выполнению мышечной деятельности различного характера и длительности. Одним из наиболее перспективных направлений генетики в спорте является изучение связей спортивных достижений с генами, опосредующими развитие 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]. 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 et al. 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. 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 высококвали-

фицированных спортсменов, чем у квалифицированных [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 альфа-актинина-3 на функцию скелетных мышц по генерации усиленных сокращений взрывной силы и скорости. Он даёт эволюционное преимущество, поскольку увеличивает спринтерские качества [22, 42]. В то же время у лиц, не имеющих альфа-актинина-3, компенсаторно вырабатывается альфа-актинин-2 в больших количествах в медленно сокращающихся мышечных волокнах и способствует проявлению большей выносливости [42].

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 системы. Эта изоформа присутствует в эндотелиальных клетках сосудов и ответственна за вызываемую NO вазодилатацию, ингибирование атеросклероза и предупреждение тромбоза [21], а также внезапную сердечную смерть. Khurana V. et al [20] утверждают, что полиморфизм генотипа eNOS ответственен за разрыв интракраниальной аневризмы и внезапную сердечную смерть. Известно, что генотип 5/5 eNOS ассоциирован с проявлением качества выносливости и указывает на предрасположенность к выполнению длительной физической работы [1]. Colombo M. et al. показали, что генотип aa (4/4) сочетается с артериальной гипертензией, снижением эластичности сосудистой стенки и гипертрофией миокарда [12]. Эндотелиальная дисфункция обнаруживается на ранних стадиях развития сердечно-сосудистых заболеваний. Это независимый фактор риска, часто определяющий прогноз [11].

Глютатион-S-трансфераза M1 (GSTM1) ассоциируется с нарушениями метаболизма сосудистой стенки и предрасположенностью к раннему формированию атеросклеротических бляшек [9, 26]. Одновременно этот ген считают ответственным за развитие бронхиальной астмы и поллинозов, онкогенеза, а также повышенную чувствительность организма к табакокурению (т.е. курение как фактор риска ССЗ

проявляется только в присутствии этого гена). Показано воздействие полиморфизма GSTM1 на систолическое кровяное давление у нормотензивных индивидуумов [34].

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

На данный момент открыто уже больше ста генов, ассоциированных со спортивными качествами, и

составлена карта таких генов [31]. Очевидно, что выносливость определяется не одним десятком генов, ответственных не только за сердечно-сосудистую систему. Потенциальные возможности достижения высоких спортивных результатов без риска для здоровья в будущем учесть очень сложно. Но в этом тренерам и спортивным врачам может помочь определение генетической предрасположенности потенциальных спортсменов к выполнению различных физических нагрузок. Это открывает реальные возможности применения дифференцированного подхода к организации и проведению отбора и тренировочного процесса с учетом генетической предрасположенности.

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 //Теория и практика физ. культуры., 2000, № 12, с. 34-36.
8. Рогозкин В.А. Расшифровка генома человека и спорт //Теория и практика физ. культуры. 2001, №6, с. 60-63.
9. 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).
10. Cecchi F, Olivotto I., Gistri R. et al. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy// N. Engl. J. Med. 2003.
11. 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.
12. 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.
13. Corrado D, Fontaine G, Marcus F et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry//Circulation 2000;101:e101-6

С остальными источниками (14-42) можно ознакомиться в редакции

Поступила 18/10-2006

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С ТЯЖЕЛЫМ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Измозжерова Н.В.¹, Попов А.А.¹, Андреев А.Н.¹, Акимова А.В.¹, Стрюкова О.Ю.²,
Тагильцева Н.В.¹, Фоминых М.И.¹, Козулина Е.В.¹

Уральская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней № 2¹; Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН², Екатеринбург

Резюме

В работе оценивалось состояние сердечно-сосудистой системы у женщин с тяжелыми клиническими проявлениями климактерического синдрома.

Исследование проводилось методом «случай-контроль»: 173 женщины с частыми приливами (случаи) и 173 женщины без приливов — контроль. Оценены антропометрические параметры, показатели липидного обмена, частота артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности.

Выводы: выраженные и частые приливы жара ассоциируются с большей выраженностью всего спектра проявлений КС и высокой частотой неконтролируемой АГ, сопровождающейся развитием диастолической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: климактерический синдром, артериальная гипертензия, аналитическая и метаболическая эпидемиология.

Наступление менопаузы сопровождается возникновением значительного количества патологических процессов, ассоциированных с дефицитом эстрогенов. Однако, помимо дефицита эстрогенов, многие заболевания имеют значительное количество других факторов риска, например, дислипотеидемии, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, снижение функции щитовидной железы, курение. Дефицит эстрогенов, в свою очередь, может влиять на тяжесть дислипотеидемии, развитие инсулинорезистентности, формирование абдоминального ожирения и сахарного диабета [6, 8, 9, 10]. Кроме того, большинство симптомов, используемых для оценки тяжести климактерических расстройств, также неспецифичны и могут встречаться при самых различных патологических процессах. Наиболее четко с дефицитом эстрогенов ассоциируются приливы жара и повышенная потливость, а также симптомы урогенитальной атрофии [6].

Целью исследования явилась оценка состояния сердечно-сосудистой системы у женщин, имеющих тяжелые клинические проявления климактерического синдрома.

В исследование случай-контроль на условиях добровольного информированного согласия были включены 173 женщины, имевшие типичные тяжелые клинические проявления климактерического синдрома в виде приливов жара, частота которых была не менее 20 раз в сутки, и повышенного потоотделения. Контрольную группу составили 173 женщины, не имеющие приливов, подобранные по возрасту из той же популяционной выборки.

Обследование включало клинический осмотр, измерение артериального давления (АД), массы тела, роста, объема талии (ОТ), с последующим вычислением индекса массы тела (ИМТ). Диагностика артериальной гипертензии (АГ) и стабильной стенокардии проводилась согласно Российским рекомендациям Комитета экспертов ВНОК, 2004 [3, 5]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) диагностировалась на основании «Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН» [4].

Выраженность нейровегетативных, обменно-эндокринных и психо-эмоциональных симптомов оценивали по 4-х балльной системе (от 0 до 3 баллов). Сумма баллов по группам составляет значение ММИ. Значения ММИ до 10 баллов по шкале нейровегетативных симптомов расценивали как отсутствие климактерического синдрома (КС), от 11 до 20 баллов — как КС легкой степени, от 21 до 30 баллов — средней степени тяжести КС, от 31 и более — тяжелый КС. Обменно-эндокринные и психоэмоциональные симптомы оценивались однотипно. Индекс, равный 0 — отсутствие нарушений, 1-7 баллов — легкие нарушения, 8-14 баллов — нарушения средней степени тяжести, 15 баллов и более — тяжелое проявление КС [7]. При анализе из группы нейровегетативных симптомов были исключены приливы.

Содержание общего холестерина (ОХС) определяли ферментативным способом на анализаторе «Cobas Integra», Roche, тест-системой «Roche Chol-2», холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) — «Roche HDL-C plus 2 gen», триглицеридов (ТГ) — «Roche». Коэффициент атерогенности (КА) расчи-

Таблица 1

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

Группа	Тяжелый КС (n=173)	Контроль (n=173)	p
Возраст, г	52,0 (49,0 ÷ 54,0)	52,0 (49,0 ÷ 54,0)	0,919
Длительность менопаузы, г	2,0 (3,0 ÷ 5,5)	1,0 (0,0 ÷ 5,0)	0,021
ИМТ, кг/м ²	28,01 (25,26 ÷ 31,47)	27,29 (24,54 ÷ 30,33)	0,097
Объем талии, см	88,0 (80,0 ÷ 95,5)	85,0 (77,0 ÷ 94,0)	0,074
Нейровегетативные симптомы (за исключением приливов), баллы	15,0 (11,0 ÷ 18,0)	10,0 (6,0 ÷ 13,0)	< 0,001
Обменно-эндокринные симптомы, баллы	5,0 (4,0 ÷ 7,0)	4,0 (3,0 ÷ 7,0)	0,003
Психо-эмоциональные симптомы, баллы	13,0 (8,0 ÷ 16,0)	8,0 (4,0 ÷ 12,0)	< 0,001
ММИ, баллы	33,0 (24,0 ÷ 40,0)	23,0 (16,0 ÷ 29,0)	< 0,001

Результаты

тывали по формуле $KA = OXC/ЛПВП$. Уровень холестерина липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) рассчитывали по формуле Фридвальда. Уровни Апо-А1 и Апо-В определяли методом иммунотурбидиметрии с использованием наборов и стандартных образцов фирмы Spinreact (Испания) на анализаторе Stat-Fax. Кровь для исследования брали натощак в 8 часов из локтевой вены после 14-ти часового голодания [2].

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

Проведение исследования одобрено этическим комитетом Центральной городской больницы №6 г. Екатеринбург.

Женщины, страдавшие тяжелым КС, имели ряд отличий от контрольной группы: более длительную постменопаузу, тенденцию к увеличению ИМТ и ОТ. Приливы жара сопровождалась более выраженными проявлениями КС по всем трем группам симптомов (табл. 1).

Показатели липидного обмена у женщин основной и контрольной группы значимо не различались (табл. 2). Тем не менее, в основной группе отмечена большая частота АГ и ХСН, по частоте ИБС группы не различались (табл. 3). Тяжелая АГ значимо чаще встречалась у женщин с выраженными проявлениями КС (диагр.). У всех, имевших ХСН, выявлена диастолическая дисфункция, основным клиническим проявлением которой была одышка при физической нагрузке. Случаев систолической дисфункции не было. Преобладали пациентки с I ФК ХСН.

Таблица 2

Показатели липидного обмена (Ме, 25 и 75 процентиля)

Показатель	Тяжелый КС (n=173)	Контрольная группа (n=173)	p
ОХС, ммоль/л	5,80 (5,00 ÷ 6,50)	5,80 (5,10 ÷ 6,66)	0,496
ЛПВП, ммоль/л	1,40 (1,03 ÷ 1,68)	1,38 (1,00 ÷ 1,72)	0,876
ТГ, (ммоль/л)	1,58 (1,06 ÷ 2,11)	1,48 (1,04 ÷ 1,91)	0,261
ЛПНП, ммоль/л	3,54 (2,73 ÷ 4,41)	3,69 (2,86 ÷ 4,44)	0,404
Индекс атерогенности	4,18 (3,23 ÷ 5,66)	4,07 (3,18 ÷ 5,75)	0,896
ЛПВП/ЛПНП	0,38 (0,25 ÷ 0,55)	0,38 (0,24 ÷ 0,55)	0,557
АпоА	155,50 (119,20 ÷ 188,00)	154,05 (134,85 ÷ 186,65)	0,653
АпоВ1	118,30 (79,20 ÷ 136,25)	113,60 (89,50 ÷ 140,90)	0,818
АпоВ1/АпоА	0,71 (0,53 ÷ 0,93)	0,68 (0,56 ÷ 0,88)	0,472

Таблица 3

Частота развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с тяжелым климактерическим синдромом

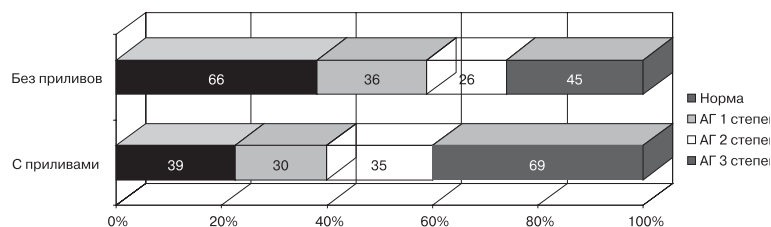
Заболевание	Группы		χ^2	p	ОШ (95% ДИ)
	Тяжёлый КС	Контроль			
АГ	134	107	9,243	0,002	2,94 (1,77 – 4,68)
ИБС	19	13	0,861	0,359	1,51 (0,72 – 3,18)
ХСН	65	40	7,876	0,005	2,0 (1,25 – 3,19)

Обсуждение

Рост частоты сердечно-сосудистых заболеваний приходится на период постменопаузы и связывается, прежде всего, с дефицитом эстрогенов [6, 9, 10]. Появление приливов и повышенной потливости указывает на наличие выраженного дефицита женских половых гормонов, что может отразиться и на тяжести более поздних расстройств, ассоциированных с менопаузой [6]. Кроме того, важную роль играет вегетативная дисфункция, которая чаще всего характеризуется активацией симпатической нервной системы. Следствием этого является формирование гиперкинетического типа кровообращения и артериальной гипертензии [7].

Тем не менее, показатели липидного обмена у женщин, имеющих приливы, не отличались от контрольной группы. Выявленные изменения были умеренными, имело место повышение общего холестерина за счет ЛПНП, которое является типичным для климактерического периода. Но следует отметить, что на липидный обмен могут оказывать влияние и другие факторы: возможно наличие семейных форм гиперхолестеринемий, влияние дефицита гормонов щитовидной железы, инсулинорезистентности. У женщин, имевших приливы, отмечена тенденция к увеличению ИМТ и ОТ, что может быть косвенным признаком инсулинорезистентности [8, 9].

Особого внимания заслуживает тяжелое течение



Примечание: $\chi^2=13,87$; $df = 3$; $p=0,004$.

Диаграмма. Частота и тяжесть артериальной гипертензии.

АГ у женщин с выраженными клиническими проявлениями КС. Недостаточно контролируемая АГ может усугублять клинические симптомы, расцениваемые как проявления КС, и снижать эффективность эстрогенной терапии [1]. С другой стороны, тяжелая неконтролируемая АГ повышает степень сердечно-сосудистого риска, при которой проведение гормональной терапии может сопровождаться увеличением вероятности тромбоэмболических нарушений, наблюдавшихся, в частности, в исследовании WHI [11].

Таким образом, тяжёлые приливы жара, как наиболее типичный симптом патологического течения климактерия, ассоциируются с большей выраженностью всего спектра проявлений КС и высокой частотой неконтролируемой АГ, сопровождающейся развитием диастолической сердечной недостаточности. Высокий риск сосудистых катастроф отмечается именно у женщин, наиболее нуждающихся в терапии эстрогенами.

Литература

1. Андреев А.Н., Изможерова Н.В., Попов А.А., Степанова Л.В. Тактика заместительной гормональной терапии у женщин с артериальной гипертензией // Клиническая медицина. 2003; 7: 56-59.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004 (приложение): 8 – 18.
3. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации, разработаны Комитетом экспертов ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика (приложение). – 2004. – 28с.
4. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН // Сердечная недостаточность, 2003; 4 (6): 276 – 29.
5. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии / Российские рекомендации (второй пересмотр), разработаны Комитетом экспертов ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика (приложение). – 2004. с. 20.
6. Сметник В.П., Кулаков В.И. Руководство по климактерию. М.: Медицинформ, 2001. 685.
7. Сметник В.П., Ткаченко Н.М., Глезер Г.А. и др. Климактерический синдром. – М.: Медицина, 1988, 288.
8. Сметник В.П., Шестакова И.Г. Менопауза и сердечно-сосудистая система // Тер. архив. 1999; 10: 61-65.
9. Miller A.M., Wilbur J., Chandler P.J. et al. Cardiovascular disease risk factors and menopausal status in midlife women from the former Soviet Union // Women Healthy 2003; 38: 19–36.
10. Tremollieres FA, Pouilles J-M, Cauneille C, et al. Coronary heart disease risk factors and menopause: a study in 1684 French women // Atherosclerosis 1999; 142: 415-423
11. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial // JAMA. 2002;288:321-333.

Abstract

The work was aimed at cardiovascular system status assessment in women with severe climacteric syndrome.

This case-control study included 173 women with frequent hot flashes and 173 women without the symptom (control group). Anthropometry, lipid metabolism parameters, arterial hypertension (AH) and chronic heart failure rates were examined. Conclusion: severe, frequent hot flashes were associated with greater climacteric syndrome manifestation and higher rates of uncontrolled AH, resulting in diastolic heart failure.

Keywords: Climacteric syndrome, arterial hypertension, analytical and metabolic epidemiology.

Поступила 30/07-2006

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ВЕГЕТАТИВНО-ДИСГОРМОНАЛЬНОЙ КАРДИОПАТИЕЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Орлов В. А., Мкртчян В. Р.

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

Резюме

Цель работы — изучение изменений липидного профиля у больных вегетативно-дисгормональной кардиопатией (ВДК) различного генеза для решения вопроса о целесообразности проведения антигиперлипидемической терапии данной категории больных при отсутствии признаков коронарной болезни.

Уровень липидов изучался у 34 больных ВДК при патологическом климаксе в менопаузе; у 30 женщин — при фибромиоме матки; у 32 — на фоне предменструального синдрома и у 39 — на фоне посткастрационного синдрома.

Средний уровень холестерина (ХС) во всех 4 группах превышал значение принятого в России уровня общего ХС (5 ммоль/л), средний уровень α -ХС во всех 4 группах также превышал 1,2 ммоль/л, принятый за норму у женщин.

Рассчитанный на основании средних величин общего ХС и альфа-ХС индекс атерогенности для четырех групп больных с ВДК различного генеза ни в одной из групп не превышал 3. Минимальные сдвиги в содержании ХС ЛПНП обнаружены практически во всех группах, но наименее выражены при предменструальном синдроме.

Немедикаментозную терапию следует проводить всем больным ВДК. В отношении лекарственной терапии вопрос должен решаться индивидуально.

Ключевые слова: вегетативно-дисгормональная кардиомиопатия, патогенез, обмен липидов, терапия, женщины.

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

Особенность синдрома ВДК состоит в том, что он проявляется на фоне различных заболеваний: патологического климакса, фибромиомы матки, предменструального, посткастрационного синдромов и дисфункции яичников, не связанной с возрастной перестройкой, что говорит об имеющейся общности патогенетических механизмов, приводящих к данному синдрому. Однако в литературе есть четкие указания на то, что больные ВДК чаще заболевают ишемической болезнью сердца, что свидетельствует о наличии у этих больных предпосылок к развитию атеросклероза [3–6].

Целью работы явилось изучение изменений липидного профиля у женщин с ВДК различного генеза для решения вопроса о целесообразности проведения антигиперлипидемической терапии данной категории больных при отсутствии признаков коронарной болезни.

Материал и методы

В исследование было включено 135 женщин с диагнозом ВДК различного генеза, средний возраст — 49,92 года. Первую группу составили 34 женщины в возрасте от 34 до 65 лет, средний возраст — 52,04 года с диагнозом патологический климакс в менопаузе с явлениями ВДК. Во вторую группу вошли 30 больных миомой матки с ВДК в возрасте от 40 до 55 лет, средний возраст — 48,33 года. В третью группу было включено 32 женщины с предменструальным синдромом с признаками ВДК в возрасте от 28 до 52 лет, средний возраст — 45,67 года. Четвертую группу больных с посткастрационным синдромом с явлениями ВДК составили 39 женщин в возрасте от 47 до 70 лет, средний возраст — 52,86 года.

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

Постановка диагноза вегетативно-дисгормональной миокардиодистрофии проводилась на основании данных клинической картины, анамнеза, электрофизиологических изменений по данным ЭКГ, холтеров-

Таблица 1

Средние значения общего холестерина, альфа-холестерина и триглицеридов у больных ВДК различного генеза ($M \pm m$)

Группы	n	Общий ХС (ммоль/л)	Альфа ХС (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)
Патологический климакс	34	6,49±0,1566	1,87±0,1545	1,72±0,1774
Миома матки	30	6,12±0,1996	1,61±0,0723	1,49±0,1512
Предменструальный синдром	32	5,46±0,2186	1,48±0,0695	1,42±0,1277
Посткастрационный синдром	39	5,82±0,2095	1,47±0,0759	1,38±0,0862

ского мониторингирования ЭКГ и велоэргометрии. Во время обследования больные не получали лекарственных средств. Большинству больных никогда не проводилась заместительная гормональная терапия, и только трое получали половые гормоны более чем за полгода до начала обследования.

Состояние липидного обмена у исследуемых больных изучали путем определения уровня липидов в сыворотке крови. Кровь брали из локтевой вены натощак. После центрифугирования сыворотку для исследования хранили в холодильнике в закрытых пробирках при температуре $-10-20^{\circ}\text{C}$. Определение липидов проводилось методом иммуноферментного анализа на аппарате фирмы «Джонсон и Джонсон» системы VITROS Eci —автомат. В качестве нормы использовались нормативные показатели названной фирмы и национальные российские рекомендации по нормативам содержания в крови общего холестерина (ХС), альфа-холестерина (α -ХС) и триглицеридов (ТГ).

Анализ результатов исследования проводился с использованием современных методов вариационной статистики. Достоверность различия средних значений оценивалась по критерию Стьюдента (t). Все расчеты проводились по алгоритмам, предложенным С. Гланцем (1999).

Результаты

Показатели средних значений общего ХС, альфа ХС и ТГ по группам представлены в табл. 1.

Согласно европейским рекомендациям третьего пересмотра (2003 г.), принятым и в нашей стране, нормальным считается уровень общего ХС менее 5 ммоль/л. Как видно из приведенных в таблице данных, средний уровень общего ХС во всех четырех группах превышал указанное значение. При этом его содержание у больных с предменструальным синдромом было достоверно ниже, чем у больных с климактерическим синдромом ($p=0,0001$) и миомой матки ($p=0,030$). А у больных с посткастрационным синдромом достоверно ниже, чем с климактерическим ($p=0,015$). Казалось бы, больные ВДК, независимо от ее генеза, имеют нарушения в содержании общего ХС и, если учесть, что ВДК является фактором риска ИБС, нуждаются в проведении антигиперлипидемической терапии.

Однако средний уровень альфа-ХС во всех четы-

рех группах превышал 1,2 ммоль/л, принятый за норму у женщин. При этом альфа-ХС у больных кардиопатией при патологическом климаксе был достоверно выше, чем у больных с предменструальным ($p=0,028$) и с посткастрационным ($p=0,016$) синдромами.

Рассчитанный на основании средних величин общего ХС и альфа-ХС индекс атерогенности для четырех групп больных с ВДК различного генеза не превышал показатель, равный 3, ни в одной из групп и составил для больных климактерической кардиопатией 2,47, с ВДК при миоме матки — 2,80, с ВДК при предменструальном синдроме — 2,69, при посткастрационном — 2,96. Согласно полученным результатам, индекс атерогенности во всех четырех группах оставался в пределах нормы.

Из приведенных в таблице данных видно, что и среднее содержание ТГ во всех четырех группах не выходило за пределы принятой рекомендацией нормы — меньше 1,77 ммоль/л. Достоверных различий в содержании ТГ между группами не было.

Для окончательного и более детального анализа наличия нарушений липидного обмена у больных ВДК различного генеза по уровню средних значений общего ХС, альфа-ХС и ТГ было рассчитано среднее содержание ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) по формуле: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - \{\text{ХС ЛПВП} + (\text{ТГ}/2,2)\}$ в ммоль/л. Данное расчетное значение по рекомендациям не должно превышать 3,00 ммоль/л. Для группы с патологическим климаксом среднее содержание ХС ЛПНП составило 3,84 ммоль/л, с миомой матки — 3,83 ммоль/л, с предменструальным синдромом — 3,34 ммоль/л, с посткастрационным синдромом — 3,72 ммоль/л. Таким образом, обнаружены минимальные сдвиги в содержании ХС ЛПНП практически во всех группах, наименее выраженные при предменструальном синдроме.

На основании полученных данных можно заключить, что гиперлипидемия не играет существенной роли в становлении ВДК, и сама кардиомиопатия вряд ли является фактором ухудшения липидного обмена. И, если ВДК является фактором риска коронарной болезни, то, скорее всего, это обусловлено влиянием нейрогуморальной регуляции, а не имеющимися при ВДК нарушениями липидного обмена.

Если учесть, что, согласно рекомендациям экспертов ВНОК, уровень ХС ЛПНП для начала немедикаментозной терапии при наличии 0–1 факторов риска должен быть больше 3,5 ммоль/л, то данную терапию следует проводить всем больным ВДК [1, 2].

Что касается лекарственной терапии, то вопрос

должен решаться индивидуально, в зависимости от количества дополнительных факторов риска у больных ВДК (артериальная гипертония, ожирение и т. д.) и от показателей содержания общего ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и ТГ в соответствии с общепринятыми рекомендациями.

Литература

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации// Разработаны Комитетом экспертов ВНОК. Москва, 2004 г.
2. Кулаков В. И., Сметник В. П.. Руководство по климактерию. М., изд. Мединформ., 2001, 685с.
3. Иванов А. И.. Вегетативно-дисгормональная миокардиодистрофия, ЦОЛИУВ, 1979, 18 с.
4. А. И. Воробьев, Т. В. Шишкова, Коломойцева И.П. Климактерическая кардиопатия// Кардиалгии. М., Медицина — 1980 с.97–168.
5. Попов В. Г., Розова Н. К., Аксенова Г. А. и др. Варианты клинической картины и течения вегетативно-дисгормональной дистрофии миокарда // Тер. архив, 1982, № 3, с.9–14.
6. Кретьова Н. Е. О климактерической кардиопатии // Клиническая медицина, 1978, № 10, с. 40–44.

Abstract

The study was aimed at investigating lipid profile dynamics in patients with vegetative-dyshormonal cardiopathy (VDC) of various genesis, and assessing the need for lipid-lowering therapy in this coronary heart disease-free group.

Lipid levels were measured in 34 participants with VDC, pathological climax and menopause, 30 women with fibromyoma uteri, 32 — with premenstrual syndrome, and 39 — with post-castration syndrome.

In all four groups, mean total cholesterol (TCH) level was higher than its Russian norm (5 mmol/l), and mean alpha-CH level was higher than the female norm of 1,2 mmol/l.

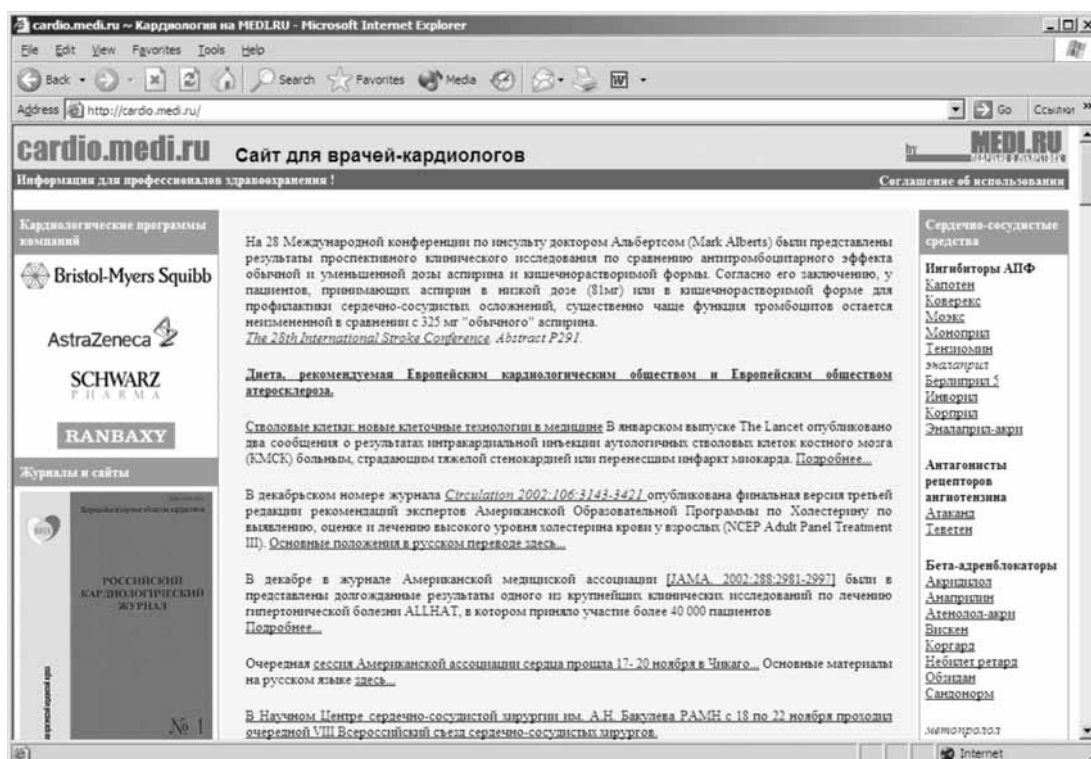
Calculated on the basis of mean TCH and alpha-CH levels, atherogenicity index was below 3 in all four groups. Mild changes in low-density lipoprotein CH were observed in each group, with the minimal manifestation in premenstrual syndrome participants.

Non-pharmaceutical therapy should be administered to all VDC patients; the decision on pharmaceutical treatment should be made individually.

Keywords: vegetative-dyshormonal cardiopathy, pathogenesis, lipid profile dynamics, treatment, women.

Поступила 29/11-2006

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



ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРА У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Синицина И.И., Орлов В.А., Захарова Г.Ю., Гембицкая Т.А.

Российская медицинская академия последиplomного образования

Росздрава — кафедра клинической фармакологии и терапии, Москва

Резюме

В работе показана эффективность карведилола у больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне традиционной терапии ингибиторами АПФ, диуретиками и сердечными гликозидами. Исследование проводилось в два этапа, в котором принимало участие 22 человека с ХСН III-IV ФК, с ФВ менее 25 %. На первом этапе больные были рандомизированы в группы по 11 человек (плацебо и карведилол). Продолжительность наблюдения составила один год, на втором этапе все больные в течение 6 месяцев получали карведилол. Анализировались: летальность, госпитализация по поводу ухудшения ХСН, динамика ФК ХСН, изменения гемодинамики, лабораторные показатели.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, бета-блокаторы III поколения, годичное наблюдение.

Известно, что за последние годы продолжает увеличиваться частота и распространенность ХСН, приводящая к инвалидности и смертности больных. Это объясняет большой интерес исследователей к изучению механизмов развития ХСН и постоянному поиску новых методов борьбы с этим грозным осложнением.

Результаты многих клинических исследований свидетельствуют о том, что ингибиторы АПФ и бета-адреноблокаторы у больных с НК снижают риск смерти, улучшают качество и прогноз жизни. Поэтому перспективным представляется использование бета — адреноблокатора третьего поколения — карведилола, оказывающего сочетанное неселективное бета-1, бета-2 и альфа-1 блокирующее и антиоксидантное действие.

После 20 — летнего периода изучения эффективности и безопасности, в 1999 г. бета-адреноблокаторы (БАБ) были рекомендованы в качестве основных средств лечения ХСН.

Наиболее вескими доказательствами положительного влияния этих препаратов на выживаемость больных с ХСН принято считать данные, полученные в трех многоцентровых рандомизированных исследованиях:

CIBIS II — Бисопролол,

MERIT-HF — Метопролол,

COPERNICUS — Карведилол,

в которых продемонстрирована способность бета-адреноблокаторов снижать общую смертность на 34 — 35%. Вместе с тем, на практике, как показало исследование IMPROVEMENT HF, частота назначения врачами препаратов этого класса больным с ХСН не превышала 16—18 %. На наш взгляд, это обусловлено тремя причинами:

- традиционно сложившимся мнением об опасности применения БАБ при ХСН;

- возможностью усиления симптомов ХСН в начале лечения;

- особыми подходами к титрованию доз, от выполнения которых во многом зависит успех терапии.

С учетом сказанного хотелось бы поделиться небольшим опытом применения карведилола у больных с III — IV ФК ХСН в нашей практике.

Целью работы было изучение эффективности и целесообразности применения карведилола у больных с III-IV ФК ХСН на фоне традиционной терапии ингибиторами АПФ, диуретиками и сердечными гликозидами.

Материал и методы

В исследование было включено 22 больных с тяжелой ХСН, с систолической дисфункцией левого желудочка и ФВ менее 25%, с исходной ЧСС не менее 68 уд. в мин, САД не менее 85 мм рт.ст. и отсутствием общепринятых противопоказаний к применению БАБ. Причиной сердечной недостаточности у 17 больных был постинфарктный кардиосклероз, у 2 — дилатационная кардиомиопатия и у 3 — корригированные пороки сердечных клапанов. Средний возраст больных составил $62,0 \pm 1,5$ года. Давность тяжелой ХСН — $2,2 \pm 0,4$ года.

Исследование проводилось в два этапа.

На первом этапе больные были рандомизированы в 2 группы по 11 человек: группа плацебо и группа карведилола в рамках двойного слепого плацебо — контролируемого исследования. Продолжительность наблюдения в среднем составила 1 год. На втором этапе все больные в течение 6 месяцев после повторной титрации получали карведилол. Подобный протокол исследования позволял произвести сопоставление эффективности в группе плацебо и группе приема карведилола, а также проанализировать динамику

ку функционального состояния больных в период приема плацебо и в период приема карведилола.

Анализировались следующие параметры:

- летальность
- госпитализация по поводу ухудшения ХСН
- динамика ФК ХСН
- изменения кардиогемодинамики — КСО, КДО, ФВ
- ЧСС
- АД
- лабораторные показатели.

Госпитализацией по поводу ХСН считалось ухудшение состояния, требующее парентерального применения диуретиков, вазодилататоров и инотропных средств.

Результаты и обсуждение

Особый интерес в плане практического применения карведилола представлял вопрос о возможности достижения целевой дозы, равной 50 мг в сутки, подобранной медленной титрацией.

Начальная доза карведилола составила 6,25 мг в сутки (1/8 от целевой дозы) и увеличивалась при стабильном состоянии больного через каждые 2 недели на 50%. Оценка безопасности препарата проводилась в течение 2 часов после приема разовой дозы и далее на протяжении всего периода титрации. Титрацию прошли 20 человек: 11 на первом этапе и 9 — на втором. Двое больных умерли в период приема плацебо. Нежелательные эффекты в период титрации проявлялись в виде гипотонии, брадикардии и задержки жидкости.

Гипотония отмечалась у 4 больных, чаще — в первые 3–5 дней при дозах 6,25 мг и 12,5 мг в сут. Под гипотонией понималось снижение АД ниже 85/50 мм рт. ст. независимо от наличия или отсутствия симптомов или при снижении АД до 90/60 мм рт. ст, но при наличии головокружения.

У 3 больных в результате коррекции сопутствующей терапии (снижение доз диуретиков, ингибиторов АПФ и отмены нитратов) при замедлении темпа титрации на 1–2 недели удалось достичь целевой дозы без нарастания признаков НК. У 1 больного, несмотря на снижение доз ингибиторов АПФ, увеличить дозу карведилола выше 6,25 мг/сут не удалось даже при трех попытках. Следует отметить, что такая же реакция отмечалась у этого больного и при приеме плацебо и имела, по-видимому, иные причины (имеются в виду индивидуальные особенности, кардиостимуляция, лучевая терапия по поводу аденомы гипофиза в анамнезе с возможным вторичным гипокортицизмом).

Брадикардия наблюдалась у 3 больных при дозе 50 мг в сутки на 5 — 12 день. В двух случаях потребовалось снижение разовой дозы до 25 мг в сутки, что составило половину целевой дозы. Одному больному была уменьшена доза дигоксина, что дало возмож-

ность достичь целевой дозы карведилола без ухудшения сердечной недостаточности. У 1 больного замедление ЧСС до 50 уд в мин. произошло при приеме карведилола 12,5 мг с развитием мерцательной аритмии, что было связано с возможной дисфункцией синусового узла.

Ухудшение сердечной недостаточности в виде увеличения веса на 1,7 кг без усиления одышки отмечалось у одного больного (4,5%) при приеме карведилола в дозе 6,25 мг/сут. В этом случае была увеличена доза диуретиков и ингибиторов АПФ, отмечена нормализация веса. В дальнейшем была достигнута целевая доза препарата.

Таким образом, целевая доза препарата (50 мг в сутки) была достигнута у 16 больных (80%). У 2-х больных из-за развившейся брадикардии поддерживающая доза составила 25 мг в сутки и у одного больного из-за гипотонии — 6,25 мг в сутки. Применение неотложных мероприятий для купирования гипотонии, брадикардии и ухудшения сердечной недостаточности, а также временного и постоянного прекращения приема карведилола не потребовалось ни в одном случае. В период поддерживающей терапии эпизодов гипотонии и брадикардии не отмечалось.

САД в среднем по группе снижалось на 9,18 мм рт. ст., ДАД — на 7,7 мм рт. ст. и ЧСС — на 12,3 уд в мин. На первом этапе исследования в группе больных, получавших препарат, в отличие от группы плацебо, отмечалось достоверное уменьшение ФК ХСН на $0,6 \pm 0,2$ и увеличение ФВ ЛЖ на $11,4\% \pm 2,5$.

Та же динамика сохранялась и на 2 этапе исследования, когда все больные получали карведилол. ФК ХСН уменьшился на $0,5 \pm 0,1$, ФВ ЛЖ — на $8,9\% \pm 1,7$.

За время наблюдения умерло 3 человека от острой коронарной недостаточности: два из них в период приема плацебо и один человек — в период поддерживающей терапии карведилолом в дозе 12,5 мг в сутки.

Далее представлены данные о количестве случаев госпитализации и летальности в группе плацебо — контроля и на фоне приема препарата.

При приеме плацебо наблюдалось 6 госпитализаций и 2 летальных случая. В группе приема карведилола — 2 госпитализации и 1 летальный случай.

Возможность предотвращения госпитализаций в связи с ухудшением сердечной недостаточности выявлена и при анализе уменьшения числа госпитализаций, по сравнению с аналогичным по продолжительности периодом до назначения препарата. В целом по группе удалось предотвратить 15 госпитализаций, что свидетельствует не только о терапевтической эффективности, но и экономической выгоде, так как затраты на стационарное лечение занимают ведущее место в структуре расходов на лечение ХСН.

По литературным данным известно, что в насто-

ящее время завершено более 30 плацебо — контролируемых исследований, включавших более 20 000 больных ХСН, которые показали способность бета — адреноблокаторов снижать смертность больных с декомпенсацией на 29 %. Результаты основополагающих исследований позволили сформировать концепцию использования этой группы препаратов для лечения ХСН. В ряде исследований по применению карведилола у больных с ХСН было отмечено снижение риска смертности на 35 % (исследование COPERNICUS), по данным Австралийско-Новозеландского исследования это снижение составило 28 %, а исследование COMET показало преимущество карведилола по снижению риска смерти на 17 % в сравнении с метопрололом тартратом [3,4].

Лабораторные показатели (креатинин, билирубин, трансаминазы, калий, гемоглобин, тромбоциты) в среднем по группе практически не изменялись.

Уровень сахара крови натощак, измеряемый до лечения, у 4-х больных с сахарным диабетом и нарушенной толерантностью к углеводам превышал 7 ммоль/л. После лечения у 2-х из них сахар крови нормализовался — наблюдалось снижение показателей на 1,26 и 2,88 ммоль/л. У двух других больных отмечалось увеличение сахара крови на 1,89 и 0,91 ммоль/л. Также у двух больных с исходно нормальными пока-

зателями после лечения наблюдался подъем сахара выше 7 ммоль/л.

Оценить роль бета-блокаторов и тиазидных диуретиков в этих случаях не представляется возможным. Но, по литературным данным [2,4], при сочетании ХСН и сахарного диабета 2 типа показано назначение бета — адреноблокаторов. Все положительные свойства препаратов этого класса полностью сохраняются, и препаратом выбора в таких ситуациях является карведилол, который еще и улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину.

Выводы

Представленные данные свидетельствуют о безопасности применения карведилола у больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью на фоне приема ингибиторов АПФ, диуретиков и при необходимости — сердечных гликозидов. Но ограничивающим моментом при назначении карведилола является брадикардия. Таким образом, при медленной титрации у большинства больных III-IV ФК ХСН удается достичь целевой дозы карведилола 50 мг в сутки без серьезных побочных действий. Применение карведилола приводит к улучшению функционального состояния больных и уменьшению числа госпитализаций, что имеет важное медико-социальное значение.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН)// Сердечная недостаточность. 2004,5 (1): 4-7
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Как мы диагностируем и лечим сердечную недостаточность в реальной клинической практике в начале XXI века? Результаты исследования IMPROVEMENT HF// Consilium Medicum. 2001;3 (2):65-72
3. Даниелян М.О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-летнего наблюдения). Автореф. канд. мед. наук. Москва, 2001.
4. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр)// Сердечная недостаточность, Том 7, №2(36), 2005

Abstract

The authors demonstrate carvedilol effectiveness in patients with severe chronic heart failure (CHF) receiving standard therapy (ACE inhibitors, diuretics, glycosides). This two-phase study included 22 individuals with Functional Class (FC) III-IV CHF, and ejection fraction <25%. During the first phase, all patients were randomized into two groups (n=11 in each), receiving placebo or carvedilol. Follow-up period lasted for one year. During the second phase, all participants were administered carvedilol for 6 months. Lethality, CHF-linked hospitalization, CHF FC dynamics, hemodynamic and laboratory parameters were analyzed.

Keywords: Chronic heart failure, III generation beta-blockers, one-year follow-up.

Поступила 17/12-2006

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, Армения

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, при эмоциональном возбуждении в кровь выделяется большое количество катехоламинов, а сердечная мышца активно адсорбирует адреналин из циркулирующей крови [12]. 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 проявляется 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 Аструп 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 политопного 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 CO_2 , O_2 и pH в крови контрольных и подопытных крыс при внутривенном введении адреналина в условиях искусственной вентиляции легких

Показатели	pH	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.

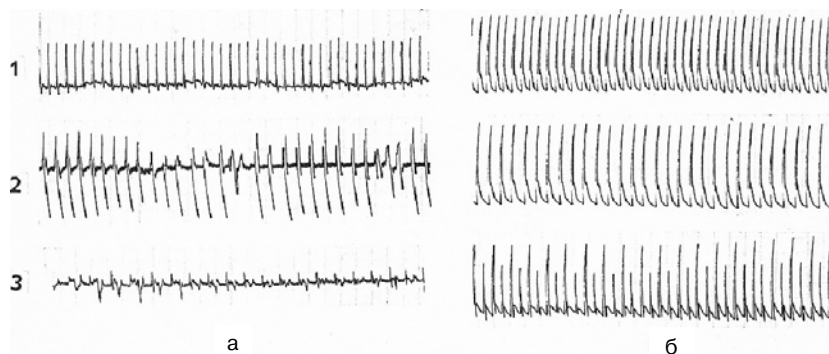


Рис. 1. Показатели ЭКГ крыс без ИВЛ и с ИВЛ.

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

б. – 1) фоновая ЭКГ 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 переведенным на ИВЛ, также оказывало заметное кратковременное угнетение сократительной активности сердца и появление умеренных аритмий. Однако, в отличие от контрольных животных, у подопытных предотвращалось 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 pH, напряженностей O_2 и CO_2 в крови интактных крыс и

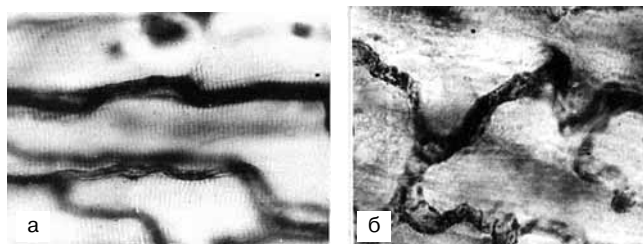


Рис. 3. Капиллярное русло миокарда крыс (модифицированный метод Гомори).

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 ($\text{pCO}_2=35$ мм рт. ст.) внутривенное введение адреналина повышает напряженность CO_2 на 240% ($\text{pCO}_2=119$ мм рт. ст.), в то время как оксигенация крови снижается на 78,5% ($\text{pO}_2=13,3$ мм рт. ст.). В условиях выраженной гиперкапнии закономерно возрастает концентрация H^+ и нарастает ацидоз ($\text{pH}=6,95$). В условиях ИВЛ у подопытных животных введение адреналина вызывало умеренную гиперкапнию с возрастанием pCO_2 лишь на 20% ($\text{pCO}_2=42$ мм рт. ст.) при незначительном снижении pH 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 самедицно 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., Батищева 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., Gigue 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.

Abstract

In experimental settings, hystotoxic catecholamine doses depress cardiomyocyte contractility, induce arrhythmia, and heart arrest. Edema and hemorrhages in lung tissue and myocardium, myocardial hemomicrocirculation disturbances, significantly disturbed CO₂, O₂ partial pressure, and blood pH, plus increased acidosis are observed.

Artificial lung ventilation (ALV) prevents fibrillation and heart arrest, edema and generalized lung hemorrhages after lethal catecholamine dose infusion. In addition, ALV prevents hypercapnia, acidosis, and increases blood oxygenation.

Keywords: Catecholamines, toxic doses, negative effect, heart function, artificial lung ventilation, positive role.

Поступила 30/06-2006

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ КОНЦЕПЦИИ В КАРДИОЛОГИИ

НОВОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О МЕХАНИЗМЕ ПРОВЕДЕНИЯ ВОЗБУЖДЕНИЯ ПО РАБОЧЕМУ МИОКАРДУ

Смирнов В. М.

Российский государственный медицинский университет, кафедра физиологии

В статье приведены и проанализированы основные современные представления о механизме проведения возбуждения между клетками рабочего миокарда, показана их неубедительность. Обосновано новое представление, согласно которому один потенциал действия (ПД) за счет своего электрического поля обеспечивает одновременно возникновение нескольких новых ПД в соседних кардиомиоцитах. Вновь возникшие ПД инициируют за счет своих электрических полей возникновение возбуждения и его распространение во всех направлениях.

Большинство современных представлений о механизме распространения возбуждения сформулировано недостаточно четко.

Так, немецкий автор Х. Антони отмечает, что клетки рабочего миокарда предсердий и желудочков не обладают автоматизмом [1]. Потенциалы действия в них возникают лишь под влиянием распространяющегося возбуждения: от возбужденных участков к невозбужденным течет ток, вызывающий деполяризацию последних. Когда в результате этой деполяризации мембранный потенциал достигает критического (порогового) значения, возникает потенциал действия. Однако, что означает «течет ток» от возбужденных участков к невозбужденным, автор не описывает, каков механизм распространения возбуждения по миокарду, остается неясным.

А. Д. Ноздрачев указывает на то, в миокарде теплокровных животных потенциал покоя составляет — 60–80 мВ [3]. При действии раздражителя любой природы, прихода возбуждения от соседней клетки или пейсмекера происходит поступление Na^+ в клетку. В этот момент на поверхности мембраны возникает отрицательный электрический заряд и развивается реверсия потенциала. Амплитуда ПД составляет 100 мВ и более. Возникший потенциал деполяризует мембраны соседних клеток, у них возникают собственные ПД. Таким образом происходит распространение возбуждения в целом органе. Этот процесс одинаков в рабочем миокарде и в водителях ритма. Но каким образом возникший ПД деполяризует соседние клетки, непонятно.

Примерно также описывают распространение возбуждения по рабочему миокарду и американские авторы R.M. Verne и M.N. Levy: в клетках рабочего миокарда Na^+ -каналы активируются, когда транс-

мембранный потенциал одной области внезапно изменяется от величины покоя (около — 90 мВ) до порогового значения (приблизительно — 70 мВ) [6]. Затем входящий Na^+ -ток быстро деполяризует клетку на этом участке. Данный участок становится частью деполяризационной зоны, а краевая зона, соответственно, смещается. Тот же самый процесс начинается затем в новой краевой зоне. Он повторяется снова и снова, и краевая зона перемещается непрерывно вдоль ткани как волна деполяризации. Подобное описание механизма распространения возбуждения также непонятно, потому что авторы не объясняют что собой представляет «краевая зона».

В противоположность этим нечетко сформулированным представлениям укажем на весьма четкое описание процесса распространения возбуждения по миокарду немецким автором R. Klinkе [7]. При этом автор ссылается на структурные особенности миокарда, что весьма важно. Клетки сердечной и гладкой мышц, глии и амакринные клетки сетчатки глаза соединены между собой щелевыми контактами (щель около 2 нм). Кардиомиоциты соединяются друг с другом своими концами с помощью вставочных дисков, являющихся продолжением сарколеммы клеток. В области вставочных дисков имеются высокопроводимые щелевые контакты (в сердце их называют *нексусы*), с помощью которых возбуждение передается от одной клетки к другой (рис.1).

Структурно-функциональная организация рабочего миокарда, согласно морфологам [2], следующая: кардиомиоциты цилиндрической формы (их длина 100–150 мкм, диаметр 20 мкм), они могут ветвиться и образовывать пространственную сеть. Боковые поверхности кардиомиоцитов также соединены между собой нексусами. Они построены из белковых субъединиц — коннексинов, образующих комплекс, называемый коннексоном. Коннексоном одной клетки контактирует с коннексоном соседней клетки, образуя канал между двумя клетками. Такие соединения в возбудимых клетках называют также электрическими синапсами.

По мнению R. Klinkе, возбуждение от одной клетки к другой в этом случае проводится благодаря движению ионов: катионов из возбужденной клетки к невозбужденной (заряд последней внутри — отрицательный), а анионов — в противоположном направ-

лении. Время проведения возбуждения через один электрический синапс очень короткое (задержка 10^{-5} с). Описанный механизм проведения возбуждения через щелевые контакты похож на таковой в немиелинизированном нервном волокне [7].

Однако с нашей точки зрения, проведение возбуждения посредством движения ионов слишком медленное.

Приводим обоснование собственного представления о механизме проведения возбуждения в рабочем миокарде

Во-первых, следует заметить, что время задержки не раскрывает механизм передачи сигнала. Причем, очень маленькая задержка доказывает не ионный, а электрический механизм передачи сигнала — возникший ПД в одной клетке возбуждает, согласно нашему представлению, соседнюю клетку за счет своего электрического поля (см. ниже). В этом случае время затрачивается не на движение ионов от клетки к клетке, а только на возникновение ПД, т. е. на движение ионов перпендикулярно относительно клеточной мембраны — в клетку и из клетки.

Во-вторых, скорость движения ионов через щелевые контакты, согласно нашим расчетам, очень медленная. Легко рассчитать, сколько потребовалось бы времени на распространение возбуждения по рабочему миокарду, если бы его скорость составляла 2 нм за 10^{-5} с (2 нм — это расстояние одного щелевого контакта — длина пути, который ионы должны преодолеть при движении их от одной клетки к другой):

путь в 2 нм ионы проходят за 10^{-5} с

путь в 1 м (10^9 нм) — «—» — за x с

отсюда:

$$x = \frac{10^9 \text{ нм} \cdot 10^{-5} \text{ с}}{2 \text{ нм}} = \frac{10^4 \text{ с}}{2} = \frac{10000 \text{ с}}{2} = 5000 \text{ с}$$

Это означает следующее: если бы возбуждение, как считает R. Klinke, распространялось по миокарду со скоростью движения ионов, то оно прошло бы расстояние в 1 м за 5000 с.

В реальной же действительности возбуждение по рабочему миокарду распространяется со скоростью 1 м/с, т. е. в 5000 раз быстрее!

Важно при этом отметить, что метаболиты (в том числе и ионы), переходят от одной клетки к другой через щелевые контакты, но этот обмен веществами не является механизмом распространения возбуждения по миокарду.

Сделанные нами расчеты свидетельствуют о том, что диффузия ионов, как считает R. Klinke, от возбужденных клеток к невозбужденным клеткам и в обратном направлении, не может обеспечить такое быстрое распространение возбуждения, которое имеется в реальной действительности. Ионы двигаются че-

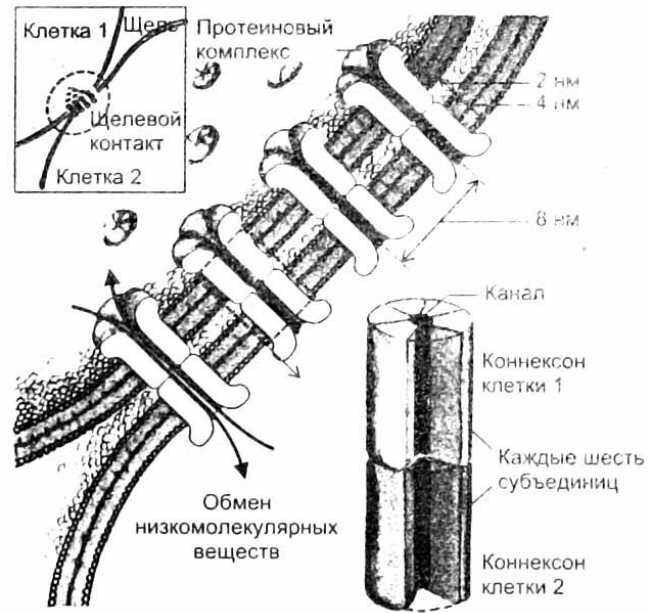


Рис. 1. Электрический синапс с одним щелевым контактом.

Примечание: протеиновые комплексы (коннексоны) образуют каналы, которые связывают цитоплазму соседних клеток и при помощи которых возможен обмен низкомолекулярных веществ, прежде всего ионов [7].

рез щелевые контакты в 5 тыс. раз медленнее, чем распространяется возбуждение по сердцу (1 м/с). Что касается скорости проведения возбуждения по проводящей системе сердца, то она еще больше — 3 м/с, т. е. в 15 тыс. раз больше, чем скорость диффузии ионов через щелевые контакты между кардиомиоцитами [2, 4].

Необходимо обратить внимание также и на то, что автор не уточняет, к чему относится время задержки 10^{-5} с — только к щелевому контакту (2 нм) или и к клеточным мембранам двух соседних клеток (их толщина по 4 нм). По нашему мнению, необходимо учитывать и толщину клеточных мембран, т. к. ионы перемещаются из одной клетки внутрь другой. Поскольку ионы должны преодолеть путь, равный толщине мембран двух соседних клеток и щель между клетками, то время задержки 10^{-5} с надо разделить не на 2 нм, а на 10 нм. Естественно, скорость движения ионов в 5 раз больше:

$$x = \frac{10^9 \text{ нм} \cdot 10^{-5} \text{ с}}{10 \text{ нм}} = \frac{10^{-4} \text{ с}}{10} = \frac{10000}{10} = 1000 \text{ с}$$

1000 с — это время распространения возбуждения на расстояние 1 м, если бы возбуждение проводилось от одной клетки к другой посредством движения ионов — изнутри одной клетки внутрь другой (соседней) клетки и т. д. по всему миокарду во всех направлениях.

Но и в данном случае скорость распространения

возбуждения по миокарду была бы в 1000 раз медленнее, чем в реальной действительности!

Благодаря большой скорости распространения возбуждения и по рабочему миокарду, и по проводящей системе, все клетки сердца охватываются возбуждением почти одновременно. А поскольку возбуждение в сердечной мышце распространяется диффузно (во всех направлениях), в отличие от скелетной мышцы, достаточно возбудить один кардиомиоцит, чтобы возбуждение распространилось на все кардиомиоциты. Диффузный характер распространения возбуждения по рабочему миокарду обеспечивает отличие сократимости миокарда от скелетной мышцы. Как известно, сердечная мышца либо совсем не отвечает на раздражение, если оно мало — ниже пороговой силы, — либо отвечает с максимальной силой, если раздражение достигает пороговой величины, а увеличение силы раздражения не ведет к увеличению силы сокращения миокарда — закон «все или ничего». Миокард, хотя и состоит из отдельных клеток, но функционирует как единое целое — функциональный синцитий.

Каким же образом возбуждение одних кардиомиоцитов передается другим?

Согласно нашим представлениям, возбуждение одной клетки является раздражителем для соседних клеток — в этой части наше представление совпадает с мнением большинства авторов. Однако, за счет чего деполяризуется соседняя клетка, неясно. По нашему мнению, возникший ПД, за счет своего электрического поля деполяризует до критического потенциала соседние клетки. Электрическое поле осуществляет силовое воздействие на электрические заряды, находящиеся в нем. Характеристики электрического поля, которое генерируется биологическими структурами, являются источником информации о состоянии организма [5].

Возбуждение от одной клетки к соседним может быстро распространяться, с нашей точки зрения, только посредством действия электрического поля

ПД возбужденной клетки. Подчеркиваем — не электротонического влияния ПД, а электрического поля ПД (в этом отличие нашего представления от представления большинства авторов), поскольку электротоническая деполяризация соседних клеток — это пассивное явление. Деполяризация соседних клеток в этом случае не ведет к активации ионных каналов кардиомиоцитов (как и любой другой возбудимой клетки). Как известно, активация ионных каналов любой возбудимой клетки начинается при достижении деполяризации 50 % критического потенциала (КП). КП — это величина мембранного потенциала, при которой начинается регенеративная часть ПД во время деполяризации клетки.

Новый же ПД возникает только в том случае, если деполяризация клетки достигает не 50 % КП, а 100 % КП.

В пределах всех возбудимых клеток и от рецепторных потенциалов возбуждение передается за счет действия электрического поля. Только в химических синапсах передача сигнала осуществляется с участием веществ, поэтому в них и происходит синаптическая задержка.

Таким образом, передача возбуждения с помощью движения веществ осуществляется только в химических синапсах. Возбуждение в пределах одной клетки (по нервным волокнам и миоцитам) распространяется с помощью электрического поля ПД. Локальные потенциалы — ЛП (возбуждающий постсинаптический потенциал — ВПСП, рецепторный потенциал — РП и генераторный потенциал — ГП) обеспечивают возбуждение нейронов и миоцитов также посредством действия на них своих электрических полей. При этом тормозные постсинаптические потенциалы (ТПСП) модулируют взаимодействие клеток организма. При исследовании электрической активности головного мозга, сердца, желудка и мышц с помощью накожных электродов также регистрируется суммарное электрическое поле ПД и ЛП клеток этих органов.

Литература

1. Антони Х. — функция сердца; в кн. Шмидт Р. и Тевс Г. Физиология человека, руководство// М.: Мир, 1996, с.454–497
2. Ю. И. Афанасьев, Н. А. Юрина. Гистология// М.: Медицина, 1999.
3. А. Д. Ноздрачев, Ю. Н. Баженов, И. А. Баранникова, А. С. Батуев и др.. Начала физиологии, учебник С.Петербург: Лань, 2001.
4. В. М. Смирнов Физиология человека/ М.: Медицина, 2002.
5. А. Н. Ремизов, А. Г. Максина, А. Я. Потапенко. Медицинская и биологическая физика// М.: Дрофа, 2003.
6. Berne R.M. и. Levy M.N. Электрическая активность сердца; Фундаментальная и клиническая физиология, учебник под ред. А. Г. Камкина, А. А. Каменского//М.: «Академия», 2004, с. 520–551.
7. Klink R. Электрические синапсы. Фундаментальная и клиническая физиология, учебник под ред. А. Г. Камкина, А. А. Каменского// М.: «Академия», 2004, с.264–266.

Поступила 14/12-2006

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАНЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА (ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ)

Барт Б.Я., Барт Ю.В., Ларина В.Н.

Российский государственный медицинский университет Росздрава, Москва

На протяжении многих десятилетий хроническая сердечная недостаточность (ХСН) воспринималась практикующими врачами как клинический синдром, возникающий при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы и обусловленный нарушением систолической функции левого желудочка (ЛЖ), вследствие чего он не в состоянии обеспечить должную величину минутного объема крови, необходимую для адекватного функционирования органов и систем в покое и при физической нагрузке. С этих позиций систолическая дисфункция ЛЖ характеризуется уменьшением ударного объема крови из-за снижения его сократительной способности. Однако хорошо известно, что процессы изгнания крови из ЛЖ во время систолы тесно взаимосвязаны с его наполнением во время диастолы. Еще в 70-х годах прошлого столетия после ряда экспериментальных работ была высказана и обоснована точка зрения о единстве систолического и диастолического расстройств, лежащих в основе развития сердечной недостаточности [9]. В связи с этим возникло предположение о возможном нарушении наполнения сердца без уменьшения ударного объема крови (снижения фракции выброса ЛЖ), то есть первопричиной возникновения сердечной недостаточности может быть и нарушенная диастолическая функция этого отдела сердца. Принципиальная возможность подобного механизма развития ХСН была подтверждена во многих работах, опубликованных в 90-е годы [25, 36]. Используя методы радионуклидной вентрикулографии и доплерэхокардиографии (доплер ЭхоКГ) эти авторы выявили наличие клинических проявлений ХСН у значительного числа больных при сохраненной систолической функции ЛЖ. Полученные результаты в значительной степени опровергли бытовавшую на протяжении нескольких десятилетий главенствующую роль систолической дисфункции ЛЖ в качестве единственного гемодинамического признака возникновения клинических проявлений данного синдрома.

Накопленные данные к настоящему времени не вызывают сомнения в том, что диастолическая дисфункция ЛЖ может быть первопричиной ХСН при сохраненной систолической функции ЛЖ. Под диастолической дисфункцией принято понимать невозможность ЛЖ наполняться кровью под низким давлением без компенсаторного повышения последнего в левом

предсердии [31]. Развитие этого типа дисфункции ЛЖ объясняется ухудшением обратного захвата ионов кальция в саркоплазматический ретикулум в связи с дефицитом АТФ [53]. Кроме того, на диастолическую функцию оказывает влияние эластичность миокарда, снижающаяся с возрастом, при гипертрофии, фиброзе и склерозе миокарда [33, 24].

Для патофизиологии ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ характерно, что на первой ступени под влиянием различных повреждающих агентов (перегрузка, ишемия, инфаркт, гипертрофия ЛЖ и т.д.) нарушается процесс активного расслабления миокарда и раннего наполнения ЛЖ, что на этом этапе полностью компенсировано активностью левого предсердия и поэтому никак не проявляется даже при нагрузках [4]. На второй ступени возникает диастолическая дисфункция. Прогрессирование заболевания и повышение жесткости камеры ЛЖ сопровождаются вынужденным повышением давления заполнения ЛЖ (ибо левое предсердие уже не справляется), которое становится особенно заметным при нагрузках. Отмечается еще большее затруднение притока крови к ЛЖ и патологический рост давления в легочной артерии, что снижает толерантность больных к нагрузкам. Третья ступень (диастолическая ХСН) характеризуется дальнейшим ростом давления заполнения, полным «выведением из строя» предсердия. Приток крови к желудочку (отток крови из легких) критически снижается, что сопровождается падением сердечного выброса, резким снижением толерантности и застоем в легких (развернутая картина ХСН).

В литературе имеется достаточно большое количество сообщений клиницистов о сохраненной систолической функции ЛЖ (фракция выброса 45-55%) у части больных с клинически выраженной ХСН [4, 13, 11, 15, 40]. В них приводятся данные о различной частоте нормальной или почти нормальной систолической функции ЛЖ при ХСН, что особенно наглядно представлено в одной из работ [11]. Проанализировав сводные результаты 25 зарубежных клинических исследований за трехлетний период наблюдения (более чем 5000 больных с несомненной ХСН), ее авторы приводят данные о том, что частота нормальной систолической функции ЛЖ колебалась от 13 до 100%, составляя в среднем 37%.

В многочисленных работах клиницистов сообщается о том, что ХСН с сохраненной систолической функцией (диастолическая сердечная недостаточность) чаще всего возникает у больных, страдающих эссенциальной артериальной гипертонией, хроническими формами ИБС (повторные эпизоды ишемии миокарда, атеросклеротический или постинфарктный кардиосклероз). Наибольшая вероятность ее возникновения наблюдается у больных при сочетании этих заболеваний, а также у больных с сопутствующим сахарным диабетом II типа и (или) ожирением [14, 41, 39].

У женщин, особенно в пожилом возрасте, ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ встречается чаще, чем у мужчин [43]. В то же время сведения относительно взаимосвязи между частотой выявления сохраненной систолической функции ЛЖ и возрастом больных неоднозначны. В работах отдельных авторов сообщается о том, что у больных среднего возраста сохраненная систолическая функция ЛЖ отмечалась менее чем в 10-15% случаев [21]. Авторы других работ [23, 43] приводят данные о гораздо большей частоте (40-50%) выявления этой формы ХСН и нарастании ее по мере увеличения возраста больных.

Что же следует понимать под ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ (диастолической сердечной недостаточностью), на основании каких клинико-инструментальных данных может быть поставлен диагноз этого заболевания?

Рабочая группа Европейского общества кардиологов (1998) предложила следующие диагностические критерии этой формы ХСН. У больного должны быть, во-первых, клинические признаки собственно ХСН, во-вторых, нормальная или незначительно сниженная сократительная способность миокарда левого желудочка (фракция выброса более 45% и индекс конечно-диастолического размера менее 3,2 см/м²) и, в-третьих, данные о нарушенном расслаблении или заполнении ЛЖ и признаки повышенной жесткости камеры этого отдела сердца.

Американская ассоциация кардиологов [32] предложила сходные диагностические критерии хронической диастолической сердечной недостаточности: наличие у больных типичных симптомов и признаков декомпенсации с нормальной фракцией выброса ЛЖ (50% и выше) в течение 3-х дней после появления клинических проявлений декомпенсации и объективных признаков диастолической дисфункции, выявляемых при катетеризации сердца (нарушение релаксации, наполнения или растяжения ЛЖ).

Отдельные исследователи считают, что для диагностики этой формы ХСН достаточно только наличия клинических проявлений и нормальной ФВ и нет необходимости инструментального подтверждения данной патологии [54].

Клиническая диагностика хронической диастоли-

ческой сердечной недостаточности, в отличие от систолической, порой бывает трудна, поскольку она не может основываться только на данных собранного анамнеза и физикального обследования больного. Уже в одной из первых работ ретроспективно было продемонстрировано, что клинические симптомы и признаки при обеих формах дисфункции ЛЖ практически одинаковы [25]. Это же подтверждают все имеющиеся на сегодняшний день данные клиницистов [11, 13, 28]. Установлено, что у этих больных клинически не выявляется существенных различий в частоте и характере стойких влажных хрипов в легких, отекающего синдрома, набухших шейных вен, изменений размеров сердца, наличия III и IV тонов сердца. Поэтому все клиницисты, занимающиеся этой проблемой, едины в том, что для постановки диагноза ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ помимо клинических проявлений необходимо выявление объективных признаков диастолической дисфункции ЛЖ с помощью различных инструментальных методов исследования (радионуклидная вентрикулография, катетеризация левых отделов сердца, доплер-ЭхоКГ, тканевая доплер-ЭхоКГ). В России и за рубежом чаще всего используют метод доплер-ЭхоКГ с определением трансмитрального диастолического потока (ТМДП) [1, 5, 48, 34]. С его помощью удастся провести неинвазивную, легкодоступную и относительно быструю оценку систолической и диастолической функции ЛЖ. О диастолической дисфункции ЛЖ судят на основании выявления у больного нормальной или почти нормальной (более 45 до 50%) ФВ и изменений ряда параметров скорости трансмитрального кровотока.

Следует отметить, что выявляемые изменения параметров ТМДП не являются строго специфичными для того или иного заболевания и ХСН не является исключением. Уже в первых сообщениях, посвященных изучению диастолического наполнения сердца у больных с ХСН с помощью этого метода приводятся данные о различных типах спектров ТМДП [37]. В более поздних работах [49] сообщается о трех основных видах спектра ТМДП, наблюдающихся при ХСН у больных с начальной, умеренной и выраженной дисфункцией ЛЖ (гипертрофический, псевдонормальный и декомпенсированный). Выявляемое разнообразие этих типов спектра ТМДП при ХСН объясняется авторами исследований сложным взаимодействием таких факторов как растяжимость миокарда и его способность к активному расслаблению, трансмитральным градиентом давления и давлением в левом предсердии, объемом ЛЖ и его сократительной способностью. Характер трансмитрального доплеровского спектра при ХСН может меняться по мере прогрессирования диастолических нарушений и под действием медикаментозной терапии.

В ряде исследований, в которых изучались корреляционные связи между тяжестью сердечной недостаточ-

ности и нарушением систолической и диастолической функции ЛЖ, было показано, что развитие нарушений диастолической функции в большей степени оказывает влияние на клинические проявления декомпенсации, чем снижение ФВ [51]. Авторы этих исследований объясняют полученные ими результаты следующим образом. Дилатация полости ЛЖ (при систолической дисфункции) и связанное с этим снижение ФВ следует рассматривать в качестве компенсаторного процесса, а при наличии гипертрофии и (или) фиброза миокарда ЛЖ требуется большая сила растяжения (конечное диастолическое давление) для развития дилатации его полости. В этом случае возникающее увеличение жесткости миокарда ЛЖ препятствует компенсаторной дилатации его и способствует клиническим проявлениям сердечной недостаточности. Очевидно, именно по этой причине нарушение диастолической функции ЛЖ в большей степени, чем снижение ФВ, оказывает влияние на клинические проявления сердечной декомпенсации.

В одной из работ [16] сообщается о том, что именно нарушения диастолической дисфункции миокардиальной этиологии при отсутствии систолической дисфункции ЛЖ не только приводят к возникновению ХСН, но и определяют тяжесть застойных явлений. Во многих работах [2, 12] показано, что ФК (по NYHA), толерантность к физическим нагрузкам и качество жизни больных с ХСН в большей степени коррелируют с нарушением диастолической дисфункции, чем с систолической. Некоторые из исследователей [13] отмечают тот факт, что при каждом ФК ХСН часто выявляются наиболее типичные особенности трансмитрального диастолического потока при доплерЭхоКГ.

Прогноз больных с ХСН при сохраненной систолической функции ЛЖ оценивается клиницистами неоднозначно. Некоторые из них считают, что в целом прогноз этих больных несколько лучше по сравнению с таковым у больных с систолической дисфункцией [38, 30]. Так, в ряде работ [47, 22, 42] приводятся сведения о том, что ежегодный уровень смертности среди больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ колебался от 5 до 8% в сравнении с 10-15% среди больных с систолической сердечной недостаточностью. По данным авторов других исследований, ежегодная смертность этих больных колебалась от 1,3 до 17,5% [18].

Отдельные клиницисты сообщают о лучшем прогнозе больных при сохраненной систолической функции ЛЖ только в ближайшие один-три года после постановки диагноза ХСН [46]. Однако в последние годы большинство клиницистов, включая указанных выше, на основании многолетних наблюдений отмечают, что частота летальных исходов у больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ и систолической дисфункцией его практически не отличается [29]. Столь выраженная разница приводимых данных о частоте неб-

лагоприятного прогноза у больного с сохраненной систолической функцией объясняется, очевидно, тремя основными причинами: возрастом больных, заболеваниями, вызвавшими сердечную декомпенсацию и степенью ее выраженности.

Данные о значимости заболевания, приведшего к развитию ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ, прогноз больных, разноречивы. Одни исследователи сообщают о более высокой смертности этих больных, имевших ИБС [35]. Другие не выявили существенных различий в продолжительности выживаемости больных в зависимости от наличия или отсутствия ранее клинических проявлений ИБС [47]. Результаты одного из многоцентровых исследований (V-HeFT) свидетельствуют о том, что у больных ХСН с сохраненной систолической функцией, причиной которой являлась АГ, ежегодная смертность (8%) была значительно ниже, чем у больных (19%) со сниженной ФВ ЛЖ [21]. В другой работе также сообщается о том, что среди больных пожилого возраста с ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ ежегодная смертность была меньшей, чем таковая у больных с систолической дисфункцией ЛЖ (соответственно 28,1 и 38,2%) [43].

В работах отдельных авторов приводятся данные о том, что прогрессирующая сердечная недостаточность была непосредственной причиной смерти больных с ХСН в меньшей степени при сохраненной систолической функции ЛЖ по сравнению с таковой у больных с систолической дисфункцией (соответственно 19 и 21% и 33 и 42%) [10, 21]. В единичных работах имеются сведения о большей частоте внезапной смерти у больных ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ (64%), чем у больных со сниженной систолической функцией (57%) [21]. Другие клиницисты не выявили существенных различий в причинах смерти (острый инфаркт миокарда или внезапная смерть) больных с ХСН при сохраненной или сниженной систолической функции ЛЖ [10].

Наблюдения практически всех клиницистов [22, 29] свидетельствуют о том, что госпитализация (первичная и повторная), а также длительность пребывания в стационаре больных с ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ сравнимы с таковыми у больных с систолической дисфункцией.

Вопросы медикаментозного лечения больных с ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ в течение длительного времени не являлись предметом столь пристального внимания как при систолической сердечной недостаточности. Не исключено, что именно по этой причине отсутствуют современные четкие рекомендации и схемы медикаментозной терапии больных с данной формой сердечной декомпенсации.

В опубликованных в 1997 году Европейским обществом кардиологов рекомендациях содержались лишь общие направления терапии ХСН при наличии ХСН с

сохраненной систолической функцией ЛЖ. В качестве основных патогенетических средств терапии больных с этой формой ХСН рекомендовались: ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы и антагонисты кальция.

В 2000 году появились отечественные рекомендации (Беленков Ю.Н. с соавт.), в которых на основании положительных фармакологических свойств существовавших лекарственных средств обосновываются 4 основных направления терапии больных ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Они включили в себя следующее:

1. уменьшение застоя в легких за счет снижения объема циркулирующей крови (диуретики);
2. улучшение активного расслабления ЛЖ (антагонисты кальция или ингибиторы АПФ);
3. регресс гипертрофии ЛЖ и улучшение податливости его стенок (уменьшение толщины миокарда и избытка коллагена в нем — ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II или спиронолактоны);
4. поддержка компенсаторной (сократительной) функции предсердий и контроль сердечного ритма (β -адреноблокаторы, антиаритмики).

Отдельные положения этих рекомендаций, касающиеся «традиционных» средств терапии ХСН, не потеряли своего значения и по сей день и используются при лечении больных с данной формой ХСН. Речь идет о диуретиках, ингибиторах АПФ, β -адреноблокаторах, блокаторах рецепторов ангиотензина II (БРА II) и антагонистах альдостерона. В последующие годы два прогрессивных кардиологических общества (Американская ассоциация кардиологов и Европейское общество кардиологов) опубликовали рекомендации, конкретно адресованные медикаментозной терапии больных с ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ [32,45]. Назначение диуретиков показано для уменьшения объема циркулирующей крови и устранения застойных явлений в органах. Следует учитывать тот факт, что у этой группы больных чрезмерный и обильный диурез может вызвать опасное для жизнедеятельности различных систем и органов падение сердечного выброса и быстрое снижение преднагрузки ЛЖ. Отсюда вытекает необходимость осторожного применения диуретиков у больных хронической сердечной недостаточностью.

Из других препаратов, сохраняющих свою обоснованность назначения и в настоящее время остаются ингибиторы АПФ и β -адреноблокаторы. Установлено, что при адекватном назначении ингибиторов АПФ у больных с ХСН улучшается течение заболевания, снижается ФК, повышается толерантность к физической нагрузке, снижается частота госпитализаций, улучшается качество жизни и увеличивается ее продолжительность. Данному классу препаратов, помимо указанных, присущи и другие качества, что позволяет с успехом применять их для лечения больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Этому послужили работы,

доказавшие способность ингибиторов АПФ улучшать процессы активного расслабления миокарда [50], снижать жесткость миокарда за счет благоприятного воздействия на коллагеновый матрикс миокарда [17].

Работ, посвященных оценке эффективности и безопасности применения ингибиторов АПФ при лечении больных с этой формой ХСН значительно меньше по сравнению с таковыми у больных с систолической дисфункцией ЛЖ. Об улучшении диастолических свойств ЛЖ у этих больных сообщается в ряде работ [6,3].

Эффективное воздействие назначения ингибиторов АПФ при сохраненной систолической функции ЛЖ проявлялось не только в улучшении гемодинамики, показателей, характеризующих структурно-морфометрическое состояние ЛЖ, но и улучшением клинического статуса больных и течением заболевания [6, 3, 44].

По данным ретроспективного исследования MIS-CHF (Management to Improve Survival in Congestive Heart Failure), назначение эналаприла слабо сказалось на снижении смертности больных с данной формой ХСН [44]. При применении препарата у больных с классической систолической недостаточностью снижение смертности составило в среднем 11%, тогда как у больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ оно приблизилось к 7%, но отмечалось достоверное замедление прогрессирования заболевания и снижение частоты госпитализации больных в связи с сердечной декомпенсацией.

Предварительные результаты рандомизированного исследования ПИРАНЬЯ показали, что назначение периндоприла при сохраненной систолической функции ЛЖ уменьшало тяжесть течения ХСН, улучшало гемодинамические показатели и повышало толерантность к физическим нагрузкам.

Пока не подведены окончательные итоги крупнейшего международного исследования (PER-CHF), в котором участвовало около 1000 больных пожилого возраста с ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ, получавших в качестве основного медикаментозного препарата периндоприл. Главной целью исследования является оценка влияния данного препарата на выживаемость этой группы больных ХСН.

Во всех международных, национальных и российских рекомендациях по диагностике и лечению больных с ХСН подчеркивается необходимость обязательного назначения ингибиторов АПФ в сочетании с БАБ (если нет противопоказаний к последним), ибо блокада САС может быть осуществлена только с их помощью. Установлено, что БАБ обладают даже большим потенциалом, чем блокада РААС, так как они опосредованно влияют на основные нейрогормональные системы, задействованные в патогенезе ХСН. Все эти данные касаются в основном больных с систолической сердечной недостаточностью. Работ же, в которых бы сообщалось об эффективности применения БАБ у больных с сохра-

ненной систолической функцией ЛЖ не так много.

Отдельные авторы сообщают о том, что БАБ обладают способностью уменьшать конечное диастолическое давление в ЛЖ и тем самым снижать постнагрузку на сердце [3, 26]. Назначение метопролола больным с ХСН приводило к достоверному улучшению структуры диастолического наполнения ЛЖ, о чем судили на основании данных, полученных при определении трансмитрального ТМДП.

В России было проведено многоцентровое открытое исследование в реальной амбулаторной практике, получившее название БЕЗЕ (Оптимизация применения Беталока ЗОК у больных с ХСН в повседневной врачебной практике). Анализ полученных результатов показал, что из 1032 больных ХСН I-IV ФК (по NYHA) 65% из них имели сохраненную систолическую функцию ЛЖ. Все они получали Беталок ЗОК в средней дозе 54,1 мг/сут. на фоне активной терапии заболевания другими рекомендованными препаратами [8]. К концу наблюдения (14 недель) оказалось, что под влиянием лечения снизилась тяжесть течения сердечной декомпенсации, определявшаяся по динамике среднего ФК, количества баллов по ШОСН и применявшегося теста с 6-минутной ходьбой. Все эти три показателя претерпели определенные положительные изменения. Средний ФК ХСН снизился с 2,31 до 1,91, количество баллов по ШОСН также снизилось с 5,5 до 2,8. Динамика с 6-минутным тестом, как наиболее объективного показателя функционального состояния больных с ХСН, свидетельствовала о повышении способности больных выполнять физические нагрузки. К концу периода наблюдения у больных этой группы был отмечен даже прирост ФВ ЛЖ на 2,7%, что оказалось статистически достоверным. Подводя итоги проведенного исследования, авторы делают заключение о том, что Беталок ЗОК продемонстрировал высокую и равную эффективность у больных как с систолической сердечной недостаточностью, так и с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Переносимость препарата оказалась хорошей, ибо частота отмены его была небольшой (5,4%) и сравнима с таковой при применении ингибиторов АПФ. После получения результатов исследования стало очевидным, что имеются все основания для назначения в амбулаторных условиях Беталока ЗОК всем больным с ХСН, включая и больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ.

Представляют практический интерес результаты недавно закончившегося многоцентрового плацебо-контролируемого исследования SENIORS [27]. В нем принимали участие больные в возрасте старше 70 лет с ХСН II-III ФК (по NYHA). Из общего числа наблюдавшихся (1067 человек) у 36% ФВ была близкой к нормальной (более 35%). Больным, получавшим ингибиторы АПФ или БРА II, добавляли постепенно увеличивавшуюся дозу (1,25-10 мг/сутки) небиволола, облада-

ющего NO- опосредовающей вазодилатирующей активностью. У больных этой группы к концу наблюдения (21 месяц) отмечалось снижение риска (на 14%) сердечно-сосудистой смертности плюс госпитализация по сердечно-сосудистым причинам и снижение риска (на 16%) сердечно-сосудистой смертности. Снижение риска госпитализации также отмечалось, но оно было весьма незначительным (1%). Хотя влияние небиволола на риск госпитализаций из-за сердечной декомпенсации оказалось незначительным, некоторые клиницисты считают, что данный БАБ может считаться средством первой линии для лечения больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ [20].

В течение длительного времени среди клиницистов разных стран, включая Россию, не было единого мнения относительно целесообразности и эффективности назначения БРА II больным с ХСН, особенно при наличии у них сохраненной систолической функции ЛЖ, хотя предпосылки для их применения имелись. Было известно, что БРА II (лосартан, ирбесартан, кандесартан и некоторые другие сартаны) обладают, по сравнению с ингибиторами АПФ, более мощным тормозящим эффектом на пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов. Отсюда было высказано предположение о том, что эта группа лекарственных средств может оказаться более эффективной при лечении больных именно этой формой сердечной недостаточности. В связи с чем и было начато проведение ряда многоцентровых плацебоконтролируемых исследований (CHARM — с кандесартаном и I-preserved — с ирбесартаном). Сомнения, существовавшие относительно целесообразности применения БРА II при ХСН, были разрешены после окончания исследования CHARM-preserved [52]. В него было включено 3023 больных с ХСН и ФВ ЛЖ более 40%, которым до этого проводилась медикаментозная терапия различными лекарственными средствами: 75% больных получали диуретики, 56% — БАБ, 19% — ингибиторы АПФ, 12% — спиронолактоны, 30% — антагонисты кальция и 28% — сердечные гликозиды. В качестве БРА II больным назначался кандесартан. За период наблюдения (в среднем 36, 6 месяцев) у этой группы больных было отмечено снижение смертности от сердечно-сосудистых причин на 14%, хотя результаты имели пограничную статистическую значимость. В этой же группе было значительно меньше (на 16%) однократных и повторных госпитализаций больных по поводу сердечной декомпенсации. В одном из обзоров, посвященных результатам исследования CHARM, был сделан вывод о том, что назначение кандесартана может быть оправдано у больных с ХСН с нормальной систолической функцией для улучшения клинической симптоматики и предупреждения повторных госпитализаций по поводу обострения заболевания [7].

Есть предположение о том, что следующим направ-

лением в изучении БРА II при ХСН возможно будет исследование их влияния на прогноз больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ, которое не оценивалось в CHARM-preserved. В отдельных работах сообщается о повышении физической толерантности у больных с данной формой сердечной недостаточности под влиянием применения БРА II [19].

Литература

- Агеев Ф.Т., Джахангиров Т.Ш., Мареев В.Ю. и др. Возможность ультразвуковой доплер-эхокардиографии в оценке нарушений диастолической функции сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология, 1994; 12: 12-17.
- Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю., Лопатин Ю.М. и др. Роль различных клинических, гемодинамических и нейрогуморальных факторов в определении тяжести хронической сердечной недостаточности // Кардиология, 1995; 11: 4-12.
- Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Динамика диастолического наполнения и диастолического резерва левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью при применении различных типов медикаментозного лечения: сравнительное доплер-эхокардиографическое исследование // Кардиология, 1996; 9: 38-50.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность // Сердечная недостаточность, 2000; 1(2): 40-44.
- Белоусов Ю.Б., Упницкий А.А., Ханина Н.Ю. Влияние длительной терапии современными лекарственными средствами на диастолическую функцию сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология, 2005; 2: 26-32.
- Добротворская Т.Е., Супрун Е.К., Шуков А.А. Влияние эналаприла на систолическую и диастолическую функцию левого желудочка при застойной сердечной недостаточности // Кардиология, 1994; 6: 106-109.
- Кобалава Ж.Д., Александрия Л.Г., Гудков К.М. Эффективность кандесартана в лечении сердечной недостаточности: результаты программы CHARM // Клиническая фармакология и терапия, 2003; 12 (5): 40-46.
- Мареев В.Ю., Даниелян М.О. Оптимизация применения Беталок-Зок у больных ХСН в повседневной врачебной практике. Дизайн и результаты исследования БЕЗЕ // Сердечная недостаточность, 2005; 6: 251-257.
- Меерсон Ф. Гиперфункция. Гипертрофия. Недостаточность сердца. М. 1968; 388.
- Преображенский Д.В. Течение и исходы хронической сердечной недостаточности у больных старших возрастных групп с различным функциональным состоянием левого желудочка / Автореф. дисс. докт. мед. наук, М., 2000.
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шатунова И.М. Застойная хроническая сердечная недостаточность с нормальной систолической функцией левого желудочка // Кардиология, 2001; 1: 85-91.
- Терещенко С.Н. Клинико-патогенетические и генетические аспекты хронической сердечной недостаточности и возможности медикаментозной коррекции / Автореф. дисс. докт. мед. наук, 1998.
- Терещенко С.Н., Демидова И.В., Александрия Л.Г. и др. Диастолическая дисфункция левого желудочка и её роль в развитии хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность, 2000; 1 (2): 61-65.
- Шляхто Е.В., Шварц Е.И., Нефёдова Ю.Б. и др. Диастолическая дисфункция у больных гипертонической болезнью: распространенность, гемодинамические, демографические и генетические детерминанты // Сердечная недостаточность, 2003; 4 (4): 187-189.
- Ahmed A., Roseman J., Duxbury A. et al. Correlates and outcomes of preserved left ventricular systolic function among older adults hospitalized with heart failure. Amer. Heart J., 2002; 144: 365- 372.
- Aguirre F., Pearson A., Lewen M. Usefulness of dopplerechocardiography in diagnosis of congestive heart failure // Amer. J. Cardiol., 1989; 63: 1092-2002.
- Araki T., Shimizu M., Sugihara N. et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor on myocardial collagen metabolism in cardiomyopathic hamsters // J. Mol. Cell. Cardiol., 1992; 24S: 56.
- Aronow W., Ahn C., Kronzon I. Prognosis of patients with heart failure and unoperated severe aortic valvular regurgitation and relation to ejection fraction // Amer. J. Cardiol., 1994; 74: 286-288.
- Aurigemma G.a. Gaasch W. Diastolic heart failure//New Engl. J. Med., 2004; 351:1097-1105.
- Cleland J. et al. Clinical trials update from European Society of cardiology : SENIORS, ACSES, PROVE-IT, ACTION, and the HF-ACTION trial//Eur. J. Heart Fail., 2004; 6: 787-791.
- Cohn J., Johnson G. and Veterans Administration Cooperative Study Group. Heart failure with normal ejection fraction. The V-HeFT Group//Circulation, 1990; 81 (Suppl. III): 48-53.
- Dauterman K., Massie B., Gheorghiade M. Heart failure associated with preserved systolic function: a common and costly clinical entity//Amer. Heart J., 1998; 135 (Suppl.): S 310-311.
- Davie A., Francis C., Caruana L. et al. The prevalence of left ventricular diastolic filling abnormalities in patients with suspected heart failure// Eur. Heart J., 1997; 18: 981- 984.
- De Souza R. Aging of myocardial collagen//Biogerontology, 2002; 3: 325- 335.
- Echeverria H., Bilsker M., Myerburg R. et al. Congestive heart failure: Echocardiographic insights//Amer. J. Med., 1983; 75: 750-755.
- Eichhorn E., The paradox of β -adrenergic blockade for the management of congestive heart failure//Amer. J. Med., 1992; 92: 527-538.
- Flather M. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure//Eur Heart J., 2005; 26: 215- 225.
- Gaasch W., Zile M. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure//Ann. Rev. Med., 2004; 55: 373-394.
- Gandhi S., Rowers J., Nommeir A. et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension// New Engl. J. Med., 2001; 344: 17-22.
- Gottdiener J., McClelland R., Marshall R. et al. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: in flurence of left ventricular systolic function// Cardiovascular Health Study. Ann. Intern. Med., 2002; 137: 631-639.
- Grossman W. Defining diastolic dysfunction//Circulation, 2000; 101: 2020-2021.
- Hunt S., Baker D., Chin M. et al. ACC/AHA quidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American Heart Association Task Force on Practice Guidelines//J. Amer. Coll. Cardiol., 2001; 38: 2101-2113.
- Iconomidis S., Tsoukas A., Parthenakis F. Four year follow up of aortic valve replacement for isolated aortic stenosis: a link between reduction in pressure overload, regression of left ventricular hypertrophy, and diastolic function// Heart., 2001; 86: 309-316.
- Ishikura F.a. Redfield M. Doppler echocardiography assessment of diastolic function in congestive heart failure: emphasis on clinical utility//Heart Fail., 1998; 14: 78-96.
- Judge K., Pawitan Y., Caldwell J. et al. Congestive heart failure symptoms in patients with preserved left ventricular systolic function: analysis of the CASS Registry// J. Amer. Coll. Cardiol., 1991; 18: 377-382.
- Kessler K. Heart failure with normal systolic function. Update of

- prevalence, differential diagnosis, prognosis and therapy// Arch. Intern. Med., 1988; 148 (10): 2109- 2111.
37. Kitabatake A., Incue M., Asac M. et al. Transmitral blood flow reflecting diastolic behavior of the left ventricular in health and disease: a study by pulsed Doppler technique// Jpn. Circul. J., 1988; 48: 92-107.
38. Kupari M., Lindroos M., Livanainen A. et al. Congestive heart failure in old age: prevalence, mechanisms and 4-year prognosis in the Helsinki Ageing Study// J. Intern. Med., 1997; 241: 387-394.
39. Lenzen W., Reimer W., Bolrsma E. et al. Differens between patients with preserved and a depressed left ventricular function: a report from the Euro Heart Failure Survey// Eur. Heart J., 2004; 25: 1214-1220.
40. Malki Q., Sharma N., Afzal A. et al. Clinical presentation, hospital length of stay, and readmission rate in patients with heart failure with preserved and decreased left ventricular systolic function. Clin. Cardiol., 2002; 25: 149- 152.
41. Mandinow L., Eberli F., Sieler C. et al. Diagnostic heart failure. //Cardiovascular research, 2000; 45: 813- 825.
42. O'Conner C., Gattis W., Shaw L. et al. Clinical characteristics and long-term outcomes of patients with heart failure and preserved systolic function// Amer. J. Cardiol., 2000; 86: 863-867.
43. Pernenkil R., Vincon J., Shan A. et al. Course and prognosis in patients > 70 years of age with congestive heart failure and normal vs. abnormal left ventricular ejection fraction// Amer. J. Cardiol., 1997; 79: 216- 219.
44. Philbin E., Rocco Th. The unility on angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure with preserved left ventricular systolic function// Amer. Heart J., 1997; 134: 188-195.
45. Remme W., Swedberg K. European Society of Cardiology. Comprehensive guidelines for the diagnosis and treatment in chronic heart failure. Task for the diagnosis and treatment in chronic heart failure of the European Society of Cardiology//Eur. J. Heart Fail., 2002; 4: 11-22.
46. Senni M., Tribouilloy C., Rodeheffer R. et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted Conntry, Minnesota, in 1991//Circulation, 1998; 98: 2282-2289.
47. Setaro J., Soufer R., Remetz M. et al. Long-term outcome in patients with congestive heart failure and intact systolic left ventricular performance// Amer. J. Cardiol., 1992; 69: 1212-1216.
48. Temporelli P., Corra U., Imparato A. et al. Roversible restrictive left ventricular diastolic filling with optimized oral therapy predicts a more favorable prognosis in patients with chronic heart failure//J. Amer. Coll. Cardiol., 1988; 31: 1591-1597.
49. Thomas J., Weyman A. Echocardiographic Doppler Evaluation of left ventricular diastolic function. Circulation, 1991; 84(3): 977.
50. Wheeldon N., Clarkson P., MacDonald T. Diastolic heart failure// Eur. Heart J., 1994; 15: 1689-1697.
51. Yu C., Lin H., Yang H. et al. Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction//Circulation, 2002; 105: 1195-1201.
52. Yusuf S., Pfeffer M., Swedberg K. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM- Preserved Trial// Lancet, 2003; 362: 777- 781.
53. Zile M., Brutsaert D. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part II: cansal mechanisms and treatment// Circulation, 2002; 105: 1503-1508.
54. Zile M., Gaasch W., Carroll J. et al. Heart failure with a normal ejection fraction. Is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure?// Circulation, 2001; 104: 779- 782.

Поступила 12/09-2006

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

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

*Справочник MEDI.RU распространяется среди врачей бесплатно и свободно!
Его можно без ограничений копировать с компьютера на компьютер.*

Справочник MEDI.RU на компакт-диске можно получить бесплатно, отправив нам запрос:

- по электронной почте 1@medi.ru
- по почте 119136, Москва, 2-й Сетуньский проезд, 13-2-118
- по факсу / телефону (495) 780-0420, (495) 507-5502

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

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

Запрос может содержать список лиц.

Вам будет предоставлено соответствующее количество MEDI.RU CD.

Справочник MEDI.RU доступен в сети Интернет на сайте: www.medi.ru

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ПРОЦЕССЫ АПОПТОЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ

Задионченко В.С., Холодкова Н.Б., Нестеренко О.И., Погонченкова И.В., Щикота А.М.

Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва

Хроническое легочное сердце (ХЛС) является одной из важных проблем современной медицины. Это обусловлено все возрастающей частотой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в промышленно развитых странах. Несмотря на то, что проблемой ХЛС занимаются достаточно давно, остается много вопросов в понимании механизмов формирования и прогрессирования этой патологии [14].

Под легочным сердцем следует понимать весь комплекс нарушений гемодинамики (в первую очередь, вторичную легочную гипертензию), развивающийся вследствие заболеваний бронхолегочного аппарата и проявляющийся, на конечном этапе, необратимыми морфологическими изменениями правого желудочка сердца, с развитием прогрессирующей недостаточности кровообращения [6].

Оказалось, что степень легочной гипертензии не всегда является ведущим фактором, определяющим дальнейшие изменения гемодинамики, нет корреляции между степенью дыхательной недостаточности (ДН) и легочной гипертензии (ЛГ). У большинства больных ХЛС при наличии тяжелой ДН легочная гипертензия не достигает высоких цифр, а причина декомпенсации ХЛС остается не вполне понятной [15].

Состояние микроциркуляторного русла при ХЛС.

В настоящее время известно, что в развитии ЛГ особое значение имеют изменения сосудистого, в том числе, микроциркуляторного русла. В микрососудистом русле реализуется транспортная функция сердечно-сосудистой системы и обеспечивается транкапиллярный обмен, создающий необходимый для жизни гомеостаз [1].

Сформировались представления о микроциркуляции как о сложной системе, включающей в себя сосуды микроциркуляторного русла, периферические отделы лимфатической системы и интерстиций, являющийся непосредственным носителем внутритканевой среды. При этом микроциркуляторное русло (МЦР) рассматривается как важнейший, но отнюдь не автономно функционирующий компонент сложного регионально адаптированного механизма обеспечения гомеостаза [15].

По мере прогрессирования патологического процесса систематически усугубляется и нарушение микроциркуляции. Возникают агрегаты форменных элементов крови во всех отделах МЦР. Частой причиной стойкого выключения микрососудов из кровотока является их сдавление вследствие отека интерстиция и периваскулярного склероза. Возникает парциаль-

ный и тотальный отек эндотелиоцитов, спазм артериол, зияние венул, что свидетельствует о дискоординации кровотока на уровне функциональных единиц МЦР и развитии эндотелиальной дисфункции.

На ранней стадии ХСН изменения со стороны микроциркуляции носят обратимый характер и обуславливаются, в основном, активацией тканевых нейроромонов. По мере ее прогрессирования происходит усугубление расстройств центральной гемодинамики, дальнейшее снижение сердечного выброса, что приводит к задержке в организме жидкости, увеличению объема циркулирующей крови, ведущее, в свою очередь, к прогрессированию периферических сосудистых расстройств и большему разобщению центрального и периферического звеньев регуляции кровообращения. Снижается объемная скорость тканевого кровотока [7].

Таким образом, дисфункция эндотелия, гиперактивация вазоконстрикторных и ремоделирующих агентов, в ущерб вазодилатирующим и антиремоделирующим, приводят к гипертрофии гладкомышечных клеток сосудов. Увеличивается относительная толщина сосудистой стенки, уменьшается внутренний диаметр сосуда, увеличивается общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), уровень перфузии крови в МЦР отражает состояние эндотелиальной стенки микрососудов [2].

Состояние эндотелия на этапах формирования ХЛС.

Установлена важнейшая роль эндотелия легочных сосудов в изменениях легочного кровообращения при ХЛС [15].

Эндотелиальные клетки легких принимают участие в регуляции уровня некоторых вазоактивных веществ, в том числе компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). На своей поверхности эндотелиоциты легких несут ангиотензинконвертирующий фермент (называемый также киназой II), который инактивирует брадикинин и превращает неактивный ангиотензин I в активный ангиотензин II, приводя к активации сосудосуживающих механизмов [12].

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что АТ-II локальных РААС за счет стимуляции роста фибробластов является фактором роста кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, что определяет его место в развитии гипертрофии и процессах ремоделирования сердца и мелких сосудов. АТ-II принимает участие в механизмах генетического ответа, результатом которого

является апоптоз — программированная смерть клеток [14].

Эндотелий — это высокоспециализированный метаболически активный монослой клеток, выстилающий все сосуды организма человека. Пограничное положение эндотелия между кровью и рабочими элементами органов обуславливает выполнение трех основных задач: обеспечение непрерывного обмена веществ, поддержание тромборезистентности люминальной поверхности эндотелиоцитов, участие в синтезе и метаболизме различных биологически активных веществ [9].

В последние годы стало ясно, что эндотелий не только играет важную роль в системе гемостаза за счет своих антитромботических свойств, но и является важным модулятором многих биологических и физиологических свойств сосудистой стенки [11].

Эндотелиальные клетки, специфически реагируя на различные молекулярные сигналы, генерирующиеся как локально, так и дистанционно, выполняют многообразные функции, в том числе транспортные, барьерные, участвуют в метаболизме внеклеточного матрикса, биосинтезе разнообразных цитокинов, ангиогенезе, регулируют процессы свертывания крови и агрегации тромбоцитов, сосудистый тонус и иммунновоспалительные реакции [22].

Известно, что эндотелий сосудов легких продуцирует три мощные вазодилатирующие субстанции: простациклин — продукт циклооксигеназы, эндотелий гиперполяризующий фактор и эндотелий расслабляющий фактор [8,32,38,59].

В 1980 г. R. Furchgott и J. Zawadski опубликовали в журнале «Nature» знаменитую работу о факторе релаксации эндотелия, который в дальнейшем был идентифицирован как оксид азота (NO) — второй важный релаксирующий фактор, вырабатываемый эндотелием [5].

NO синтезируется из гуанидинового атома L-аргинина синтазой оксида азота, которая присоединяет молекулярный кислород к конечному атому азота в гуанидиновой группе L-аргинина [19]. NO-синтаза существует в виде трех основных изоформ, которые получили свое название по типу клеток, в которых они были обнаружены. По физиологическим свойствам NO-синтазы подразделяются на конститутивные, то есть ферменты со стабильной активностью — нейрональная NO-синтаза (nNOS или NOS I), эндотелиальная NO-синтаза (eNOS или NOS III) и индуцибельная NO (iNOS или NOSII), активность которой регулируется цитокинами [5]. В легких человека изоформы NOS экспрессируются в легочных сосудах, дыхательных путях и паренхиме легких [18].

NO является мощным эндогенным вазодилататором, вызывая расслабление гладкой мускулатуры стенок сосудов, принимает участие в регуляции систем-

ного и легочного сосудистого сопротивления, процессах коагуляции крови, уменьшая агрегацию и адгезию тромбоцитов. Оксид азота подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [9, 62, 80, 83], вплоть до полного ингибирования их пролиферации в легочных сосудах, и таким образом изменяет процессы их структурной перестройки, которые имеют место при гипоксии у больных ХОБЛ [6].

Оксид азота постоянно высвобождается из эндотелия легочных сосудов и регулирует сосудистый тонус [18]. Для изучения его роли в регуляции нормального базального тонуса легочных сосудов проводили эксперименты с блокадой синтеза NO, работы с трансгенными мышами, а также исследовали экспрессию NOS. При использовании ингибиторов NOS получены противоречивые данные. В одних исследованиях у здоровых добровольцев введение L-NMMA (аналог L-аргинина) оказывало системное действие в виде повышения артериального давления, уменьшения сердечного выброса, однако давление в МКК не изменялось [24], в то время как другие авторы сообщают о связи регуляции легочного сосудистого сопротивления в норме с базальной продукцией оксида азота, причем в исследовании С. Cooper et al. применяли внутрилегочную инфузию препаратов [3]. Противоречивые данные о влиянии блокады NOS в условиях нормоксии получены в исследованиях на изолированных легких [43, 55]. В ряде работ показано, что при введении препаратов L-аргинина в перфузаты изолированных легких не менялся сосудистый тонус, в то же время есть сообщения о резком повышении базального сопротивления сосудов МКК после острой блокады [30]. Несмотря на противоречивость приведенных данных, более вероятно, что оксид азота играет определенную роль в поддержании базального тонуса сосудов, однако этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Гиперпродукция NO оказывает повреждающее действие на клетку за счет прямых и опосредованных механизмов. Наиболее важным механизмом опосредованного повреждения действия избытка NO считается взаимодействие NO с супероксидным анионом с образованием пероксинитритов. Пероксинитриты легко проникают через липидный бислой мембраны и имеют значительно больше химических мишеней, чем NO. Они ингибируют белки митохондриальной дыхательной цепи, что приводит к снижению продукции АТФ и нарушению кальциевого гомеостаза; угнетают антиоксидантные ферменты и тем самым усиливают образование супероксидного аниона и дополнительно пероксинитритов [10].

Необходимо отметить, что эндотелий выполняет не только вазорегулирующую, но и антитромбогенную функцию, нарушение которой может играть роль в развитии ЛГ у больных ХЛС. Антитромбогенные

свойства сосудистой стенки связывают со следующими особенностями эндотелия [11]:

- способностью синтезировать и выделять в кровь мощные ингибиторы агрегации тромбоцитов – простациклин, оксид азота (антиагрегационная активность);
- продукцией тканевого активатора плазминогена (tPA) и ингибитора активатора плазминогена – Pai-1 (фибринолитическая активность);
- синтезом факторов, препятствующих свертыванию крови (антитромбин III, гепарин сульфат, α_2 -макроглобулин, протеин С, протеин S);
- способностью удалять из кровотока активированные факторы свертывания крови.

Таким образом, эндотелиальные клетки сосудов в норме обладают высокой антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активностью, обусловленной синтезом в них простациклина, оксида азота, антитромбина III и активатора плазминогена. Снижение антитромбогенной активности стенки сосудов вносит существенный вклад в тромбогенез и, учитывая данные о гемореологических нарушениях у пациентов с ХЛС, может играть определенную роль в патогенезе повышения давления в МКК [8].

Концепция регулирующей роли эндотелия в патогенезе ЛГ основывается, главным образом, на наблюдениях, полученных в экспериментах на животных или на человеческих препаратах *in vitro*, в то время как исследования *in vivo* являются малочисленными. В литературе практически отсутствуют данные об изменениях эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса и антитромбогенной активности стенки сосудов у больных ХЛС [8].

F. Sakamaki et al. [21], G. Cella et al. [23] сообщают о повышении уровня Р-селектина, sE-селектина и снижении уровня sL-селектина у пациентов с первичной и вторичной легочной гипертензией, что свидетельствует о развитии у них эндотелиальной дисфункции. Наличие повреждения эндотелия подтверждается и данными A. Lopes et al., установившими снижение биологической активности фактора Виллебранда (vWF) и повышение vWFAg, нарушение антиагрегационной активности сосудистой стенки у больных как первичной, так и вторичной ЛГ. В работе B. Christman et al. [13] выявлено повышение уровня тромбосана B2 (метаболита тромбосана A2) и снижение уровня простагландина F 2α (метаболита простациклина) у больных ХОБЛ с ЛГ, в то время как у пациентов без ЛГ уровень этих метаболитов был неизменным. О нарушении антикоагулянтной активности у пациентов с ЛГ свидетельствует и снижение уровня тромбомодулина. На уменьшение фибринолитической активности стенки сосудов у больных ХЛС указывают R. Altman et al. [29].

Показано снижение продукции оксида азота у па-

циентов с первичной и вторичной легочной гипертензией [18]. E. Clini et al. [26] установили связь между содержанием оксида азота в выдыхаемом воздухе и средним давлением в легочной артерии ($r = -0,63$, $p < 0,01$), толщиной правого желудочка – ПЖ ($r = -0,59$, $p < 0,05$). A. Giaid et al. [25] продемонстрировали снижение иммунореактивности eNOS у больных ХОБЛ, осложненной ХЛС. Иммунореактивность eNOS была минимальной или отсутствовала в сосудистом эндотелии легочных артерий у больных с первичной ЛГ. В то же время экспрессия eNOS в эпителии дыхательных путей у больных и здоровых лиц была сопоставимой. В работе Dinh-Xuan et al. отражена взаимосвязь нарушения эндотелийзависимой вазодилатации легочных артерий *in vitro* с нарушением синтеза и/или высвобождения оксида азота у больных терминальной ХОБЛ, осложненной ХЛС с явлениями гипоксии [16].

У больных ХЛС закономерно обнаруживают высокую активность ренина, ангиотензина II и АПФ. Подобные изменения способствуют нарастанию ЛГ, стимулируют процессы фиброза в миокарде, нарушение функции желудочков сердца.

У больных первичной и вторичной ЛГ, причиной развития которой были не заболевания легких, установлено повышение содержания сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и нормальный уровень тромбоцитпродуцируемого фактора роста (PDGF), в то время как у пациентов с ХЛС и выраженной гипоксемией установлено повышение уровней обоих факторов роста [44]. Нарушение баланса между VEGF и PDGF считается одним из факторов патогенеза ЛГ у больных ХЛС [20].

Роль апоптоза в формировании ХЛС.

Гибель клеток при гипоксии может происходить как за счет некроза, при котором происходит быстрая неуправляемая их гибель, так и за счет апоптоза, при котором в клетках в течение нескольких часов иницируется регулируемая многими факторами программа смерти. Считается, что гибель клеток при гипоксии преимущественно опосредована механизмами апоптоза [4].

Апоптоз или запрограммированная клеточная смерть, представляет собой естественный процесс регулируемого уничтожения ненужных клеток. Морфологически апоптоз характеризуется сморщиванием клетки, пузырчатостью мембраны, конденсацией хроматина и фрагментацией ДНК. На поздних стадиях апоптоза из погибающих клеток образуются апоптотические тельца, которые подвергаются фагоцитозу. В отличие от некроза апоптоз обычно происходит в отдельных клетках, причем содержимое клетки не выходит наружу и не вызывает воспалительной реакции [9].

Активация апоптотических механизмов в гипоксии-

ческих условиях связана с несколькими ключевыми событиями. К ним относятся: снижение внутриклеточного уровня калия, обусловленное снижением содержания АТФ; увеличение в нейронах вхождения кальция и натрия, связанное с высвобождением глутамата; снижение активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы и соответственно увеличение свободнорадикального окисления [9]; нарушение целостности митохондриальной мембраны, сопряженное с выходом цитохрома С — мощного проапоптотического фактора. Все эти события через разные механизмы приводят к активации «каскада» каспаз — цитоплазматических протеаз, избирательно расщепляющих белки за остатком аспарагиновой кислоты. Проапоптотический сигнал активирует инициаторные каспазы, которые в свою очередь вызывают активацию эффекторных каспаз. Каспазы расщепляют структурные и сигнальные белки, вовлеченные в транскрипцию и метаболизм ДНК и РНК [26].

Процессы апоптоза и клеточной пролиферации совместно поддерживают определенную численность клеток органов. Апоптоз устраняет в клетках поврежденные участки ДНК, не давая возможности транскрибироваться aberrантным мРНК и белкам. В этом проявляется важная защитная функция физиологического апоптоза.

Гипоксическое повреждение и апоптоз в кровеносных сосудах имеют один очень важный аспект. Дело в том, что тканевая гипоксия может развиваться не только на больших участках сосуда, но и в локальных зонах. В этих локальных микроучастках гипоксии обнаруживается большое количество макрофагов, которые активно синтезируют как ростовые факторы сосудов, так и проапоптотические факторы и, таким образом, регулируют баланс между сосудистым ростом и апоптозом. Тяжелая гипоксия приводит к увеличению популяции макрофагов, синтезирующих в основном проапоптотические факторы, и таким образом сдвигает процесс в сторону апоптоза [9].

Апоптоз приводит к гибели эндотелиальных клеток, утрате антикоагулянтных свойств эндотелия и разреживанию капиллярной сети. Усиление апоптоза в эндотелиальных клетках сопровождается нарастанием дисфункции эндотелия [28].

Главным фактором, обеспечивающим защиту эндотелиальных клеток от апоптоза, служит продуцируемый eNOS в низких концентрациях NO, в то время как гиперпродукция NO, приводящая к накоплению

в клетках токсичного пероксинитрита, является мощным проапоптотическим фактором. Таким образом, ламинарный поток повышает как синтез NO, так и его биодоступность. Молекулярные механизмы антиапоптотического действия NO включают инактивацию эффекторной каспазы-3 за счет ее S-нитрозилирования, т.е. ингибирование ключевого механизма апоптоза, а также дестабилизацию мРНК фосфатазы — МКР-3, которая является одним из посредников высвобождения цитохрома С из митохондрий. Антиапоптотические факторы обычно способствуют синтезу NO в эндотелии или повышению биодоступности NO. Напротив, действие проапоптотических агентов в значительной степени опосредовано гиперпродукцией NO [27].

Проапоптотическое действие избытка NO связано с тем, что он вызывает повреждение ДНК, нарушение энергетического метаболизма, кальциевого гомеостаза и функции митохондрий. Проникая в митохондрии или синтезируясь непосредственно в них самих, NO вместе с образующимся при взаимодействии NO и пероксинитритом может обратимо ингибировать транспорт электронов, необратимо инактивировать дыхательные ферменты и вызывать образование так называемых МРТ-пор. Из митохондрий высвобождаются цитохром С и апоптозиндуцирующий фактор AIF, которые активируют каспазы [9].

Таким образом, умеренное повышение уровня оксида азота, которое ведет к расслаблению спазмированной гладкой мускулатуры бронхов и сосудов малого круга кровообращения, имеет место при компенсированном ХЛС. По мере прогрессирования заболевания, с нарастанием декомпенсации ХЛС, гиперпродукция NO начинает оказывать уже цитотоксическое действие. Повреждающее действие гиперпродукции NO связано с образованием токсических пероксинитритов, нарушением функции митохондрий нитрозилированием клеточных белков, фрагментацией ДНК и активацией апоптоза эндотелиальных и сосудистых клеток [20]. Усиление апоптоза в эндотелиальных клетках сопровождается дисфункцией эндотелия. По мере прогрессирования ХЛС и нарастания степени сердечной недостаточности, гиперпродукция NO приводит к накоплению в клетках токсичного пероксинитрита, являющегося мощным проапоптотическим фактором, что еще более усугубляет эндотелиальную дисфункцию и формирует порочный круг.

Литература

1. Алябьева Ж. Ю., Егоров А. Е. Современные технологии исследования микроциркуляции в офтальмологии // Русский медицинский журнал. 2000 г. Т.8. № 3-4. С.19-20.
2. Беленков Ю. Н., Мареев В.Ю. Агеев Ф.Т. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности // М. 2000 г. С.266.
3. Дейл М. М., Фан Т.-П. Д. Эндотелиальные клетки сосудов: руководство по иммунофармакологии. Пер. с англ. М. 1998 г.
4. Драпкина О.М., Клименков А.В., Ивашкин В.Т. Апоптоз кардиомиоцитов и роль ингибиторов АПФ // Российский кардиологический журнал. 2003 г. №1. С.81-86.
5. Заволовская Л. И., Орлов В. А. Современный взгляд на патогенез легочной гипертензии, формирование хронического легочного сердца и некоторые аспекты терапии // Пульмонология. 1996 г. №1. С.62-67.
6. Задионченко В. С., Погонченко И. В., Гринева З. О. и др. Хроническое легочное сердце // Российский кардиологический журнал. 2003 г. №4. С.6-11.
7. Зиц С.В. Диагностика и лечение застойной сердечной недостаточности. М. 2000 г. С.128.
8. Кароли Н.А., Ребров А. П. Роль эндотелия в развитии легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными болезнями легких // Клиническая медицина. 2004 г. Т.82. №8. С.8-14.
9. Малышев И.Ю., Монастырская Е.А. Апоптоз и его особенности в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов. Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. Витебск. 2000 г. С.4-11.
10. Малышев И.Ю., Монастырская Е.А., Смирин Б.В., Манухина Е.Б. Гипоксия и оксид азота // Вестник Российской академии медицинских наук. 2000 г. №9. С.44-48.
11. Мартынюк Т. В., Масенко В. П., Чазова И. Е., Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция у больных с легочной гипертензией // Кардиология. 1997 г. №10. С.25-29.
12. Ольбинская Л. И., Игнатенко С. Б. Патогенез и современная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности. // Сердечная недостаточность. 2002 г. №2. С.87-92.
13. Палеев Н. Р., Черейская Н. К. Легочная гипертензия при хронических обструктивных болезнях легких // Рос. мед. журн. 1998 г. №5. С.44-47.
14. Ребров А.П., Кароли Н.А. Хроническое легочное сердце у больных бронхиальной астмой // Сердечная недостаточность. 2002 г. №3(30). С.120- 123.
15. Федорова Т. А. Хроническое легочное сердце. Хронические обструктивные болезни легких. СПб. 1998 г. С.192-216.
16. Arnal J.- F., Dinh-Xuan A. T., Pueyo M. et al. Endothelium-derived nitric oxide and vascular physiology // Cell Mol Life. 1999. Vol.55. P.1078-1087.
17. Baldus S., Castro L., Freeman B. Is NO news in acute // Am. J. Respir. Crit. care Med. 2001. Feb. Vol.163(2). P.308-318.
18. Brett S. J., Simon J., Gibbs R. et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary vasodilatation in patients with primary pulmonary hypertension // Thorax. 1996. Vol.51. P.89-91.
19. Cannon R.O. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium // Clin Chem. 1998. Vol.44. P.1809-1819.
20. Ciafre S. A., D'Armiento F. P., Di Gregorio F. et al. Angiotensin II stimulates endothelin-1 release from human endothelial cells // Recent. Progr. Med. 1993. Vol.84. P.248-253.
21. Dohi Y., Kojima M., Sato K., Luscher T.F. Age-related changes in vascular smooth muscle and endothelium // Drugs Aging. 1995. Vol.7(4). P.278- 291.
22. Dupuis J., Stewart D., Cernacek P., Gosselin G. Human pulmonary circulation is an important site for both clearance and production of endothelin-1 // Circulation. 1996. Vol.94. P.1578-1584.
23. Giaid A., Yanagisawa M., Langleben D. et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension // N. Engl. J. Med. 1993. Vol.328. P.1732-1739.
24. Global initiative for chronic obstructive lung disease. WHO. 2002
25. Oswald-Mammoser M., Weitzenblum E., Quoix E. et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy // Chest. 1995. Vol.107. P.1193-1198.
26. Raff M. Cell suicide for beginners // Nature. 1998. Vol.396. P.119-122.
27. Rossig L., Haendeler J., Hermann C. et al. Nitric oxide downregulates MKP-3 mRNA levels: involvement in endothelial cell protection from apoptosis // J. Biol. Chem. 2000. Vol.275. P. 25502-25507.
28. Sagripanti A., Carpi A. Antithrombotic and prothrombotic activities of the vascular endothelium // Biomed. Pharmacother. 2000. Vol.54. P. 107-111.
29. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. et al. Lacidipine restores endothelium-dependent vasodilation in essential hypertensive patients // Hypertension. 1997. Vol.30. P.1606-1612.
30. Wang S. The effect of captopril on hemodynamics in patients of chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension // Chung-Hua-Hei-Ko-Tsa-Chin. 1993. Vol. 32(8). P.545-548.

Поступила 21/10-2006



К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ОРЛОВА ВЛАДИМИРА АРКАДЬЕВИЧА

В феврале исполняется 70 лет известному терапевту, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАПО, заслуженному деятелю науки РФ профессору Орлову Владимиру Аркадьевичу.

Научно-педагогическая деятельность проф. В.А. Орлова началась сразу после окончания 2 Московского медицинского института в городской клинической больнице № 4 на кафедре внутренних болезней, руководимой проф. А.М. Дамиром, где он участвовал в учебном процессе.

После окончания аспирантуры в 1968 г. В.А. Орлов более 16 лет работал ассистентом, доцентом на кафедре госпитальной терапии 1 ММИ, а после защиты докторской диссертации был приглашен в ЦИУ врачей на должность профессора; позже избран зав. кафедрой 2-й терапии.

Научные исследования В.А. Орлова посвящены различным разделам внутренней медицины и клинической фармакологии. Проведенные им клинические наблюдения и исследования позволили расширить представление об абдоминальном синдроме при инфаркте миокарда, показав, что данный синдром включает поражение поджелудочной железы, печени, кишечника. В.А. Орлов — один из первых в отечественной литературе — описал особенности течения и варианты инфаркта миокарда при сахарном диабете.

Многолетние исследования в области изучения гуморальных систем организма — в частности, калликреин-кининовой системы, гемостаза и фибринолиза, позволили проф. В.А. Орлову показать роль брадикинина как одного из гуморальных регуляторов гомеостаза: так, ослабление кининогенеза способствует развитию патологического процесса, а повышение активности калликреин-кининовой системы под влиянием лечения — выздоровлению. Результаты исследования были обобщены в докторской диссертации (1978 г.) и опубликованы в виде монографии. Фундаментальность и приоритетность этих исследований профессора В.А. Орлова подтверждается сегодняшним представлением о роли брадикинина, которому отводится центральная роль в регуляции функции сосудов при сердечно-сосудистых заболеваниях.

В 1994 году профессор В.А. Орлов на базе ЦКБ № 3 МПС создает один из первых центров по изучению хронической сердечной недостаточности (ХСН).

В последние годы им разрабатывается совершенно новое направление в медицине — изучение качества жизни больных, в частности, при ХСН, после протезирования митрального и аортального клапанов, перенесенного инфаркта миокарда.

Ряд важных исследований ученого посвящены ремоделированию левого желудочка ингибиторами АПФ, антагонистами альдостерона, после протезирования клапанов у больных ревматическим пороком и перенесенного инфаркта миокарда.

Цикл исследований связан с изучением клиники, функционального состояния сердечно-сосудистой системы и терапии больных миастенией.

Как терапевт широкого профиля, В.А. Орлов совместно с хирургами разработал алгоритмы дифференциальной диагностики острой боли в животе. Эти материалы обобщены в монографии.

Интересные исследования проведены в области клинической фармакологии — они касаются изучения фармакодинамики и фармакокинетики кардиотонических, бронхолитических и других препаратов.

Проф. В.А. Орлов — блестящий клиницист и лектор, автор унифицированных программ по терапии и клинической фармакологии.

За 40 лет педагогической деятельности им подготовлено не одно поколение врачей, а в последние годы — и в системе последипломного образования.

Обладая талантом и даром педагога, Владимир Аркадьевич уделяет большое внимание отечественной клинической школе и подготовке достойной смены. Под его руководством защищены 38 кандидатских и 5 докторских диссертаций. Он — автор 360 научных работ, в том числе 5 монографий.

В.А. Орлов является членом Президиума ВНОК, членом Европейского общества клинических фармакологов, состоит членом редколлегий Российского кардиологического журнала.

Редакция журнала от всего сердца поздравляет Владимира Аркадьевича со славным юбилеем и желает здоровья, счастья и дальнейших творческих успехов в научной и педагогической деятельности.

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Всероссийское научное общество кардиологов
Ассоциация кардиологов стран СНГ
Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава

**РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ
И КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ СТРАН СНГ
9-11 октября 2007г, г. Москва**

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в объединенном Российском национальном конгрессе кардиологов и конгрессе кардиологов стран СНГ, который состоится 9-11 октября 2007г в г. Москве, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро «Ленинский проспект».

Тематика конгресса

- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Новые медицинские технологии в кардиологии
- Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Совершенствование организации кардиологической службы

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные доклады, научные и сателлитные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму, а также подтверждение оплаты организационного взноса. **Организационный взнос** (не включает стоимость опубликования тезисов) должен быть перечислен на счет ВНОК до 1 сентября 2007г — 1200 руб., с 1 сентября 2007г — 1400 руб. **Опубликование тезисов** (одна работа) — 300 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

От оплаты организационного взноса и за публикацию тезисов освобождаются члены правления ВНОК и Ассоциации кардиологов стран СНГ, председатели симпозиумов и участники конкурса «Молодых ученых».

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Зарегистрироваться можно по адресу emanoshkina@gnicpm.ru и на сайте ВНОК: www.cardiosite.ru

Банковские реквизиты: Получатель платежа: Общественная организация «Всероссийское научное общество кардиологов» (ОО «ВНОК»)

Расчетный счет 40703810000000001646 в ООО КБ «МК Банк» г.Москвы

БИК 044585428, к/с 30101810900000000428 Банка России, ИНН 7720029912, КПП 772001001

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: оргвзнос за участие Иванова И.И. в конгрессе кардиологов 2007; взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах конгресса кардиологов 2007.

Правила оформления тезисов

Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до **10 апреля 2007г.** Убедительная просьба — заблаговременно подавайте Ваши тезисы. **Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.**

1. Объем тезисов — 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times — 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов, с новой строки — учреждение, город, страна.

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на литературные источ-

ники. В названии тезисов не допускаются сокращения.

4. Тезисы принимаются только в электронном виде в формате Word на электронный адрес: **emanoshkina@gnicpm.ru**, либо по почте в конверте на дискете 3,5" в формате Word и на бумаге в двух экземплярах. В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

При создании электронного сообщения в строке «Тема» обязательно указывается вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатуры организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (Пример: **Тезисы ИвановИИМосква 2, Тезисы РНЦХМосква10**)

Тезисы отправлять по адресу: 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ «ГНИЦ ПМ» Росздрави, Оргкомитет Конгресса кардиологов.

ВНИМАНИЕ! Вместе с тезисами в обязательном порядке необходимо прислать файл с информацией о контактном лице (название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Ф.И.О. одного из авторов для переписки, его адрес, телефон, факс, электронная почта).

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)

Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С.

ФГУ «ГНИЦ ПМ Росздрави», Москва, Россия; ЛГМУ, Луганск, Украина (точку не ставить)

В рамках Конгресса будут проводиться:

А. Конкурс молодых ученых

- К участию в конкурсе допускаются лица в возрасте до 35 лет.

- Автор (без соавторов) представляет на конкурс только одну работу.

- Для проведения предварительной экспертизы в Оргкомитет необходимо направить до 10 апреля 2007г, с пометкой «На конкурс» в 2-х экземплярах следующие документы:

- конкурсная работа (статья объемом до 6 страниц, через 1,5 интервала, без библиографии),

- тезисы конкурсной работы (для включения в Сборник тезисов докладов),

- сведения об авторе (Ф.И.О., место работы, область научных интересов, адрес, контактный телефон, электронная почта),

- направление от учреждения,

- рекомендация научного руководителя

Работа допускается к финалу конкурса по итогам предварительной независимой экспертизы.

Результаты экспертизы будут размещены на сайте <http://www.cardiosite.ru> после 20 августа 2007г.

Процедура финала Конкурса включает устный доклад (время выступления 15 минут).

Победители конкурса награждаются премиями и дипломами ВНОК.

Б. Школы по различным направлениям кардиологии

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы;

- Доклады в рамках научной программы;

- Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Конгресса гостиницах «Спутник», «Орленок» и «Академическая». По всем вопросам, связанным с бронированием мест и проживанием, необходимо обращаться к Полянской Юлии, тел.: (495) 730-61-18, факс: (495) 956-89-34, e-mail: J.Polyanskaya@intourist.ru **Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони.**

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10 (ФГУ «ГНИЦ ПМ Росздрави»)

Оргкомитет конгресса кардиологов

Ответственный секретарь — Кукушкин Сергей Кузьмич

Контактный тел./факс: (495) 624-45-93

Е-mail: skukushkin@gnicpm.ru (заявки на участие в выставке и сателлитном симпозиуме)

emanoshkina@gnicpm.ru (тезисы докладов, конкурсные работы и регистрационные формы)

Официальный сайт: <http://www.cardiosite.ru> (информация по Конгрессу)

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

участника объединенного Российского национального конгресса кардиологов и конгресса кардиологов стран СНГ

Москва, 9-11 октября 2007 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____

Имя _____

Отчество _____

Должность _____

Ученая степень _____ Ученое звание _____

Место работы _____

Служебный адрес с индексом _____

Домашний адрес с индексом _____

Телефон: _____ служебный с кодом города _____

_____ домашний с кодом города _____

Факс с кодом города _____

Email _____

Оплата регистрационного взноса: Дата _____, № квитанции _____

Просьба поставить _____ в соответствующих квадратах:

Нуждается ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет

Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере

Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 1 сентября 2007г на электронный адрес: **emanoshkina@gnicpm.ru**, или по факсу: (495) 624-45-93. Зарегистрироваться можно и на сайте ВНОК: **www.cardiosite.ru**

Правительство Пензенской области
 ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава
 Всероссийское научное общество кардиологов
 Российская медицинская ассоциация
 Лига защитников пациентов

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

16-17 марта 2007г в г. Пенза состоится Приволжский кардиологический форум «Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в первичном звене здравоохранения, как приоритетное направление национального проекта Здоровье».

Программа Форума – обсуждение проблем и перспектив развития профилактики, а также новейших достижений и разработок в лечении сердечно-сосудистых заболеваний в первичном звене здравоохранения.

Программа форума размещена на Интернет-сайте www.cardiosite.ru.

В форуме примут участие ведущие специалисты России в области кардиологии. На форум приглашены 400 кардиологов и терапевтов из различных областей Приволжского региона.

Будет организована выставка с участием крупных фармацевтических компаний и производителей медицинского оборудования.

Планируется издание тезисов форума.

Тезисы объемом до 2 печатных страниц формата А4 принимаются в электронном виде по адресу: Rasient3@yandex.ru до 25 февраля 2007г. В имени файла должна быть указана фамилия первого автора. Формат текста: Word for Windows – 95/97. Поля: 20 мм справа, слева, сверху и 25 мм снизу. Шрифт: размер 14, тип Times New Roman, интервал полуторный. В тексте тезисов рисунки и таблицы не допускаются.

Контактные телефоны оргкомитета:

Курбанова Татьяна Владимировна (8412) 55-27-81(Пенза)

Теплова Анна Анатольевна (495) 627-03-73 (Москва)

План мероприятий Всероссийского научного общества кардиологов на 2007 год

1. Название мероприятия	Дата проведения	Место проведения
2. Первая Всероссийская конференция «Проблемы женского здоровья и пути их решения»	08-09 февраля	г. Москва
3. Образовательный форум «Кардиология 2007»	12-14 февраля	г. Москва
4. II съезд кардиологов Уральского Федерального Округа	14-15 февраля	г. Екатеринбург
5. III Всероссийская научно-практическая конференция «Теоретические и практические аспекты артериальной гипертензии»	1-2 марта	г. Казань
6. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Современная кардиология: наука и практика»	11-12 мая	г. Санкт-Петербург
7. VII Российская научная конференция «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии»	16-18 мая	г. Москва
8. Всероссийская конференция с международным участием «Острый коронарный синдром: механизмы развития и современная тактика лечения»	24-25 мая	г. Санкт-Петербург
9. II съезд кардиологов Сибирского федерального Округа	15-16 мая	г. Томск
10. Всероссийская конференция с международным участием «Высокотехнологичные методы диагностики и лечения сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний»	20-21 сентября	г. Санкт-Петербург
11. Российский национальный конгресс кардиологов и конгресс кардиологов стран СНГ	09-11 октября	г. Москва
12. Всероссийская конференция «Актуальные вопросы эпидемиологии и профилактики неинфекционных заболеваний – снижение сердечно-сосудистого риска»	23-24 ноября	г. Москва
13. Конгресс ОССН «Сердечная недостаточность 2007»	05-07 декабря	г. Москва

О других мероприятиях ВНОК можно узнать на сайте: <http://www.cardiosite.ru>

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При оформлении статей для печати редакция «РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ЖУРНАЛА» просит придерживаться следующих правил:

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором проведена данная работа, и визой научного руководителя на первой странице, заверенной круглой печатью учреждения.
2. В начале первой страницы указываются: название статьи (заглавными буквами); инициалы и фамилия автора (авторов); полное название учреждения; город.
3. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 с., заметок из практики 5-6 с. машинописного текста. Большой объем (до 25 с.) возможен только для обзоров и лекций.
4. Текст печатается на одной стороне листа формата А4 (Word) с полуторным интервалом между строчками и полями не менее 2 см. Статья должна быть собственноручно подписана всеми авторами. Следует указать фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция может вести переписку, точный почтовый адрес, телефон, факс и/или адрес электронной почты. Статьи принимаются в двух экземплярах. Необходимо предоставить электронный вариант рукописи (на дискете 3,5) или по электронной почте: cardio-15@yandex.ru
5. Оригинальные работы должны иметь следующие разделы: краткое введение по проблеме, ее актуальности, целях и задачах исследования, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение, краткое заключение и выводы (только по собственному материалу).
6. При обработке материала используется система единиц СИ. Статья должна быть тщательно выверена автором: цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются авторами на полях. В сноске к цитатам указывается источник (автор, год).
7. Рисунки не должны повторять материалов таблиц. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. Место, где в тексте должен быть помещен рисунок или таблица, следует отметить квадратом на полях.
8. Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица печатается с номером, ее названием и пояснением, все цифры, проценты и показатели достоверности (р) должны соответствовать приводимым в тексте.
9. Цитируемая литература должна быть напечатана на отдельном листе колонкой через 2 интервала. Рукописный текст не допускается. Статья предполагает не более 10 – 12 источников, обзор – не более 40. Список литературы составляется в алфавитном порядке (сначала отечественные, затем зарубежные авторы). В тексте дается ссылка на порядковый номер цитируемой работы (в квадратных скобках). Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции. Не допускаются ссылки в тексте на работы, которых нет в списке литературы и - наоборот. Не допускаются ссылки на неопубликованные работы, а также на работы многолетней давности (> 10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.
10. В библиографическом описании приводятся фамилии авторов до трех. При описании статей из журналов указывают в следующем порядке выходные данные: фамилия и инициалы авторов, название источника, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до).
11. К каждой оригинальной статье необходимо приложить на отдельном листе краткое резюме (не более 1/3 страницы) для перевода на английский язык с указанием названия статьи, фамилий и инициалов авторов. Редакция будет благодарна авторам за предоставление, наряду с резюме на русском языке, также его английского варианта.
12. Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие издания или напечатаны в них не допускается.
13. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Корректуры авторам не высылаются, вся работа с ними проводится по авторскому оригиналу.
14. Редакция имеет право размещать фрагменты статей, резюме в массовых электронных базах данных и электронных www – страницах сети Интернет.
15. Работы, присланные с нарушением правил оформления и подачи материала, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

Статьи с дискетами следует направлять по адресу:
111539, Москва, Вешняковская ул., 23,
ГКБ №15 Терапевтический корпус, Кафедра терапии,
редакция «Российского кардиологического журнала» или по e-mail: cardio-15@yandex.ru

Надеемся на продолжение сотрудничества!