



**Всероссийское  
Научное  
Общество  
Кардиологов**

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

Главный редактор **Люсов В.А.**

Зам.гл.редактора **Евсиков Е.М.**

Отв. секретарь **Шевченко Н.М.**

**Аронов Д.М.**

**Белоусов Ю.Б.**

**Бритов А.Н.**

**Горбаченков А.А.**

**Гуревич М.А.**

**Джанашия П.Х.**

**Заднонченко В.С.**

**Колпаков Е.В.**

**Куимов А.Д.**

**Оганов Р.Г.**

**Орлов В.А.**

**Поздняков Ю.М.**

**Шабалкин Б.В.**

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

**Абдуллаев А.А.** (Махачкала)

**Александровский А.А.** (Саранск)

**Аникин В.В.** (Тверь)

**Арлеевский И.П.** (Казань)

**Бобров В.А.** (Киев)

**Волкова Э.Г.** (Челябинск)

**Габинский Я.Л.** (Екатеринбург)

**Гросу А.А.** (Кишинев)

**Довгалецкий П.Я.** (Саратов)

**Калев О.Ф.** (Челябинск)

**Кательницкая Л.И.** (Ростов-на-Дону)

**Либензон Р.Т.** (Владивосток)

**Лецинский Л.А.** (Ижевск)

**Медведев О.С.** (Москва)

**Минаков Э.В.** (Воронеж)

**Ревшвили А.Ш.** (Москва)

**Симоненко В.Б.** (Москва)

**Туев А.В.** (Пермь)

**Хрусталева О.А.** (Ярославль)

**Шугушев Х.Х.** (Нальчик)

**Ушаков В.Ю.** (Саратов)

**Adamian K.G.** (Армения)

**Bondo Kobulia** (Тбилиси, Грузия)

**Evgenius Kosinskis** (Вильнюс, Литва)

**Gabinsky V.** (Атланта, США)

**Hans K. Breddin** (Франкфурт, Германия)

**Roman Šerbak** (Брно, Чехия)

**Ruthishaar V.** (Женева, Швейцария)

**Lyime Mihatov** (Загреб, Хорватия)

**Тихомир Даскалов** (София, Болгария)

**Vaclav Šerelak** (Пльзень, Чехия)

Перевод англ. Нечипоренко С.Е.

ISSN 1560-4071

Научно-практический  
медицинский журнал

**РОССИЙСКИЙ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ**

Russian Journal of Cardiology

№ 5 (31)  
2001

Адрес редакции:

111539, Москва, Вешняковская ул., д. 23. ГКБ № 15

Терапевтический корпус. Кафедра терапии.

Телефон/факс: (095) 375-12-30

e-mail: nauka@rinet.ru

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

Рецензируемый журнал зарегистрирован Комитетом РФ

по печати 06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность издания - 1 раз в 2 месяца

Установочный тираж - 7000 экз.

**Подписной ИНДЕКС 79210 каталога Роспечати**

Посвящается 90-летию кафедры госпитальной терапии №1 РГМУ



## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

### LEADING ARTICLE

- 5** *Люсов В.А.*  
Роль кафедры госпитальной терапии №1 лечебно-го факультета РГМУ в развитии отечественной науки и здравоохранения (1911 - 2001 гг.). К 90-летию основания кафедры

*Lusov V.A.*  
The role of hospital therapy chair №1 of the therapy faculty RSMU in development of native science and public health.  
To 90<sup>th</sup> of chair

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### ORIGINAL STUDIES

- 11** *Петрий Н.Ю., Петрий В.В., Маколкин В.И.*  
Прогнозирование бессимптомной ишемии миокарда у больных ИБС по результатам теста с физической нагрузкой в амбулаторных условиях
- 14** *Ушаков В.Ю.*  
Изменение толерантности к физической нагрузке у больных острым инфарктом миокарда под влиянием электромагнитного излучения миллиметрового диапазона
- 16** *Оганов Р. Г., Перова Н. В., Метельская В. А., Олферьев А. М., Мамедов М. Н., Ратникова Л. А., Щельцына Н. В., Мелькина О. Е., Петриченко И. Е.*  
Абдоминальное ожирение у больных артериальной гипертензией: атерогенные нарушения в системах транспорта липидов и обмена углеводов
- 21** *Волгина Г.В., Дудаев В.А.*  
Концентрическое ремоделирование миокарда у больных с хронической почечной недостаточностью
- 26** *Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Пустовитова Т.С., Мамаев В.И., Гедгафова С.Ю., Шаркова Н.Е., Рыбкина Т.Е.*  
Уровень систолического артериального давления как один из факторов, снижающих растяжимость аорты у пожилых больных с эссенциальной артериальной гипертензией
- 28** *Трифонов В.В., Люсов В.А., Смирнов В.М.*  
Характеристика давления крови в микрососудах пальцев конечностей у больных эссенциальной гипертензией при различных положениях тела человека
- 31** *Задюченко В.С., Суворова С.С.*  
Новый подход к оценке состояния гемодинамики в артериальном отрезке сосудистого русла
- 34** *Бритов А.Н., Елисеева Н.А., Деев А.Д., Шальнова С.А., Колесникова Т.С.*  
Изучение социально-экономических факторов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний на примере скрининга 4-х городов московской области

*Petriy N. Y., Petriy V. V., Makolkin V. I.*  
Predicting silent myocardial ischemia in coronary out-patients on the basis of stress-test

*Ushakov V. Y.*  
Changes of physical stress tolerance in patients with acute myocardial infarction under the influence of millimeter-length waves

*Oganov R. G., Perova N. N., Metelskaya V. A., Olferev A. M., Mamedov M. N., Ratnikova L. A., Sheltsina N. V., Melkina O. E., Petrichenko I. E.*  
Abdominal obesity in arterial hypertension: atherogenic alterations in lipid transport systems and carbohydrates metabolism

*Volgina G. V., Dudayev V. A.*  
Concentric myocardial remodeling in chronic renal failure

*Martynov A. I., Ostorumova O. D., Pustovitova T. S., Mamaev V. I., Gedgafova S. Y., Sharkova N. E., Rybkina T. E.*  
Systolic blood pressure as one of the factors decreasing aorta tensility in elderly patients with essential hypertension

*Trifonov V. V., Lusov V. A., Smirnov V. M.*  
Characteristics of blood pressure in digital microvessels depending on the body position in patients with essential hypertension

*Zadionchenko V. S., Suvorova S. S.*  
A novel approach to estimating hemodynamics in the arterial portion of the vasculature

*Britov A. N., Eliseeva N. A., Deev A. D., Shalnova S. A., Kolesnikova T. S.*  
A study of social and economical factors in the development of cardiovascular diseases with a screening of 4 towns in the Moscow region



## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

- 38** *Абдуллаев А.А., Исламова У.А., Гафурова Р.М.*  
Использование триметазидина и сулодексида для предупреждения трансформации не-Q-инфаркта в Q-инфаркт миокарда  
*Abdullaev A.A., Islamova U.A., Gafurova R.M.*  
The usage of trimetazidine and sulodexil to prevent transformation of a non-Q MI into a Q-MI
- 41** *Чукаева И.И., Ощепкова М.В., Богова О.Т., Александров А.А., Речнова Н.П.*  
Влияние терапии антагонистом рецепторов ангиотензина II (АП) – лозартаном и ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – эналаприлом на постинфарктное ремоделирование левого желудочка  
*Chukaeva I.I., Oshepkova M.V., Bogova O.T., Alexandrov A.A., Rechnova N.P.*  
The influence of treatment with Losartan and Enalapril on postinfarctional left ventricle remodeling
- 46** *Джахангиров Т.Ш., Бахшалиев А.Б., Дашдамиров Р.Л.*  
Изменение систоло-диастолической функции левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью под влиянием метопролола  
*Jahangirov T.S., Bahshaliev A.B., Dashdamirov R.L.*  
Changing systolic and diastolic LV function in chronic heart failure under the influence of Metoprolol

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### EXPERIMENTAL STUDIES

- 49** *Меерсон Ф.З.*  
Защита сердца от ишемических повреждений: роль стресс-лимитирующих систем и стабилизации структур миокарда  
*Meerson F.Z.*  
Heart protection against ischemic lesions: the role of stress-limiting systems and stabilizing myocardial structure

### НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ

### NEW IN DIAGNOSTICS

- 60** *Кузнецов Е.А., Негашева М.А., Анохин В.Н., Волов Н.А., Ли Е.Д., Бычкова О.П.*  
Математическая модель диагностики ишемической болезни сердца методом множественного дискриминантного анализа  
*Kuznetsov E.A., Negasheva M.A., Anohin V.N., Volov N.A., Li E.D., Bychkova O.P.*  
A mathematical model of diagnosing Coronary Heart Disease by means of multiple discriminate analysis

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### METHODS OF RESEARCH

- 66** *Козинский Н.А., Иванова Е.Н.*  
Оценка действия нитроглицерина методом апекс-кардиографии у больных ишемической болезнью сердца  
*Kozinsky N.A., Ivanova E.N.*  
Estimating the action of nitroglycerine by means of apexcardiography in coronary patients

### В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

### HELPING A PRACTICING DOCTOR

- 69** *Барт Б.Я., Бороненков Г.М., Бенеvская В.Ф.*  
Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе: современные возможности медикаментозной терапии в поликлинических условиях  
*Bart B.J., Boronenkov G.M., Benevskaya V.F.*  
Arterial hypertension in postmenopausal women: current possibilities of medical therapy in out-patients



## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

### LITERATURE REVIEWS

- |           |   |   |
|-----------|---|---|
| <b>71</b> | <p><i>Горбаченков А.А., Хобот В.В.</i><br/>Ишемические синдромы и цитопротекция (триметазидин)</p>  | <p><i>Gorbachenkov A.A., Hobot V.V.</i><br/>Ischemic syndromes and cytoprotection (trimetazidine)</p>   |
| <b>78</b> | <p><i>Преображенский Д.В., Маренич А.В., Андрейченко Т.А., Киктев В.Г., Сидоренко Б.А.</i><br/>Пропафенон: клиническая фармакология и эффективность при суправентрикулярных тахиаритмиях (часть вторая)</p> | <p><i>Preobrazhensky D.V., Marenich A.V., Andreychenko T.A., Kiktev V.G., Sidorenko B.A.</i><br/>Propaphenon: clinical pharmacology and efficacy in supraventricular arrhythmias (Part 2)</p> |

### ЛЕКЦИЯ

### LECTURE

- |           |  |   |
|-----------|--|---|
| <b>85</b> | <p><i>Корочкин И.М.</i><br/>Применение низкоэнергетических лазеров в клинике внутренних болезней</p> | <p><i>Korochkin I.M.</i><br/>The usage of low-energy laser in internal medicine</p> |
| <b>88</b> | <p><i>Разумова Е.Т., Люсов В.А., Кокорин В.А.</i><br/>Расслоение аорты</p>                           | <p><i>Razumova E.T., Lusov V.A., Kokorin V.A.</i><br/>Aortic dislayering</p>        |

### ИНФОРМАЦИЯ

### INFORMATION

- |           |  |  |
|-----------|--|--|
| <b>95</b> | <p>Информационное сообщение о Всероссийском Симпозиуме «Синдром удлиненного интервала QT» Москва, 22-23 марта 2001г.</p> | <p>Information announcement about the National Symposium «Long QT Syndrome» Moscow, Russia 22-23 March, 2001</p> |
| <b>97</b> | <p>К юбилею Владимира Семеновича Задюонченко</p>   | <p>To the jubilee of Vladimir S. Zadionchenko</p>  |
| <b>99</b> | <p>К юбилею Натальи Николаевны Тепловой</p>  | <p>To the jubilee of Natalia N. Teplova</p>  |

## ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

### РОЛЬ КАФЕДРЫ ГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ №1 ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА РГМУ В РАЗВИТИИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ (1911-2001 гг.).

#### К 90-летию основания кафедры

Люсов В.А.

Российский государственный медицинский университет (ранее МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова) существует с 1906г., когда начались занятия на вновь открытом медицинском факультете Московских высших женских курсов (МВЖК).

В 1918г. декретом Советского правительства МВЖК были преобразованы во 2-й Московский государственный университет, из которого в 1930г. был выделен самостоятельный 2 Московский государственный медицинский институт (тогда он носил имя И.В.Сталина). Второй Московский ордена Ленина государственный медицинский институт (ныне - университет) - один из крупнейших и старейших медицинских вузов страны, ведущий медицинский институт Российской Федерации.

В 1911г. на медицинском факультете высших женских курсов была организована кафедра госпитальной терапии, которую возглавил профессор Василий Ефимович Предтеченский. Кафедра госпитальной терапии была развернута в Бахрушинской (ныне Остроумовской) больнице в отделении для хронических больных на 60 коек.

В 1915г. кафедра госпитальной терапии совместно с кафедрами хирургии и болезней уха, горла и носа была переведена в дом Липскерова (теперь - площадь Лермонтова). Клиника кафедры была увеличена до 80 коек.

Профессор В.Е.Предтеченский изучал новый в то время раздел медицины-эндокринологию, а также уделял много внимания инфекционным заболеваниям (занимался изысканиями возбудителя сыпного тифа). Большое значение он придавал лабораторным исследованиям. Он подготовил фундаментальное «Руководство по клиническим лабораторным исследованиям», выдержавшее 6 изданий и не утратившее своей ценности до настоящего времени.

Профессор В.Е.Предтеченский большое внимание уделял заболеваниям крови. Апластическую и пернициозную анемию изучал А.В.Никольский, который также занимался проблемой ранней диагностики туберкулеза легких и идиопатическим расширением пищевода. Е.А. Кост обследовала больных бронзовым диабетом. М.С.Авдеева разрабатывала вопрос о происхождении отеков у почечных больных. Каждую неделю на кафедре проводились научные конференции.

В 1918г., в связи с переходом В.Е.Предтеченского в 1-й Московский государственный университет, заведующим кафедрой был избран профессор Максим Петрович Кончаловский.

В 1919г. кафедра госпитальной терапии вместе с кафедрой госпитальной хирургии была переведена в 4-ю Градскую (бывшую Павловскую) больницу, а в 1922г. - в 5-ю Советскую больницу.

На кафедре широко развернулась научная работа. М.П.Кончаловский руководил исследованиями, посвященными функциональной диагностике заболеваний печени. Велись работы по сахарному диабету. М.П.Кончаловский совместно с Н.П.Золотаревым опубликовал монографию «Сахарный диабет» (1928 г.). Впервые в стране Р.М.Обакевич применил инсулин для лечения сахарного диабета. На кафедре прошли испытание все, имевшиеся в то время, препараты инсулина. Е.А.Кост написала монографию «Геморрагические диатезы» (1928 г.), Н.К.Мюллер - «Питание здорового и больного человека». Р.М.Обакевич провел ряд работ, связанных с применением дуоденального зонда. М.С. Авдеева и М.В.Гриневиц впервые в Москве стали определять группу крови.

Сотрудники кафедры активно участвовали в работе Московского терапевтического общества и терапевтических съездов. Ими были доложены работы о лечении абсцессов легких, болезней печени и желчного пузыря, о патогенезе почечных отеков, результаты исследований по функциональной диагностике заболеваний печени и др.

В 1929г., в связи с переходом М.П. Кончаловского в 1-й Московский университет, заведующим кафедрой был избран Владимир Филиппович Зеленин. К этому времени кафедра имела 68 коек. Вскоре число коек возросло до 180.

Научная работа кафедры по-прежнему была многосторонней, хотя научные интересы В.Ф. Зеленина были связаны, в основном, с кардиологией. Клиника, совместно с Центральным институтом труда, широко изучала проблемы трудоспособности при заболеваниях внутренних органов. Этот вопрос научно почти нигде не разрабатывался, и кафедра была одним из инициаторов разработки этой проблемы. Результатом исследований явился ряд практических докладов и статей.

В 1935-37 гг. на кафедре была развернута работа по проверке эффективности физиотерапевтических методов лечения и разработке соответствующих методик.

В течение ряда лет клиника разрабатывала вопросы влияния сердечно-сосудистой недостаточности на функциональное состояние различных органов и систем. Изучалось также влияние заболеваний внутренних органов на сердечно-сосудистую систему.

На кафедре применялись новые методы исследования сердечно-сосудистой системы - такие, как скорость кровотока, венозное давление, минутный объем крови. В.Ф.Зеленин был первым русским клиницистом, применившим в 1911 г. электрокардиографию как клинический метод исследования.

В 1936-38 гг. на кафедре были проведены исследования влияния психических факторов на сердечно-сосудис-

тую систему, желудочно-кишечный тракт, обмен веществ.

На кафедре были организованы некоторые новые лаборатории и кабинеты.

Во время Великой Отечественной Войны кафедра вместе с институтом была эвакуирована в г. Омск. Пять ассистентов и ординаторов кафедры добровольно ушли на фронт. В Омске кафедра не прекращала научной работы и занималась актуальными проблемами военного времени: алиментарная дистрофия, анемия у раненых, гастрит.

В 1944 г. заведующий кафедрой госпитальной терапии В.Ф.Зеленин был избран действительным членом АМН СССР и академиком-секретарем клинического отделения, в этом же году он был избран директором Института терапии АМН СССР.

В 1945г. основной научной проблемой кафедры была гипертоническая болезнь.

С 1917г. по 1952г. на кафедре было защищено 9 докторских и 6 кандидатских диссертаций. За период с 1911г. по 1953г. с кафедры вышли профессора Л.И. Туголукова (микробиолог), Ю.М.Герэтер (биохимик), Н.С.Смирнов (гастроэнтеролог); гематологи - Х.Х.Влодос, Е.А.Кост, А.А.Богдасаров, М.С.Дульцин и др.

На кафедре госпитальной терапии лечебного факультета работали А.А.Шелагуров, который с 1949 по 1952г. был вторым профессором и П.Н.Юренев, который с 1950г. по 1952г. был ассистентом.

Коллектив кафедры много внимания уделял вопросам методики преподавания. Перед войной под руководством В.Ф. Зеленина были разработаны программы по внутренним болезням для студентов III и V курсов.

Начиная с 1945-1946гг., в преподавание терапии на V курсе было введено посещение студентами больных на дому, участие студентов в работе ВТЭК и ВКК, в клинико-анатомических конференциях, обязательные дежурства.

Профессор В.Ф.Зеленин одним из первых поставил вопрос о внедрении кино в преподавание медицинских дисциплин. Под его руководством на кафедре были созданы 3 научно-педагогических звуковых фильма по физиологии и патологии кровообращения.

В 1951г. профессор В.Ф.Зеленин оставил заведование кафедрой и в течение 1952г. обязанности заведующего кафедрой выполняла М.И.Золотова-Костомарова.

В январе 1953г. кафедру возглавил профессор Павел Евгеньевич Лукомский, который до этого заведовал кафедрой факультетской терапии педиатрического факультета 2-го МГМИ. В те годы П.Е.Лукомский работал на посту главного терапевта МЗ СССР.

Начиная с 1953г., П.Е.Лукомский опубликовал ряд работ, посвященных вопросам организации и совершенствования терапевтической службы, диспансеризации больных, профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

С 1955г. научные исследования на кафедре стали расширяться и углубляться. Они были посвящены, в основном, актуальным проблемам кардиологии. Большое внимание уделялось патогенезу, профилактике и лечению коронарного атеросклероза и ишемической болезни сердца, особенно инфаркту миокарда. На кафедре велся поиск ле-

карственных препаратов для лечения атеросклероза.

По предложению проф. П.Е.Лукомского, совместно с сотрудниками ВНИФХИ, был синтезирован препарат линетол.

На кафедре было изучено также действие холина, пиридоксина, больших доз никотиновой кислоты, липоевой кислоты, нейротропных, а также некоторых других веществ - метионина, миоколина и др. у больных коронарным атеросклерозом (В.И. Бобкова, 1955; Л.Н. Соломонова, 1957; В.С. Задионченко, 1968). Эти исследования были отражены в ряде статей и обобщены в книге «Вопросы кардиологии», выпуск 1-й (М., 1957г.), кандидатских диссертациях А.Л.Мясникова, П.М.Савенкова и др.

С 1955г. по 1960г. на кафедре проводилось также изучение ряда гипотензивных средств, средств для купирования приступов стенокардии, сердечных гликозидов, мочегонных препаратов.

Профессор П.Е.Лукомский много внимания уделял изучению клиники и патогенеза инфаркта миокарда. Обобщением этих исследований стал программный доклад на XIV Всесоюзном съезде терапевтов, сделанный совместно с Е.М.Тареевым (1957).

Г.А.Раевская изучала тромбоэмболические осложнения у больных инфарктом миокарда и постинфарктный синдром.

Г.Рзаев изучал состояние гемодинамики у больных инфарктом миокарда. Позднее, на более современном уровне, этот раздел изучали Ю.С.Мдинарадзе и Н.А.Грацианский.

В 1960г. с кафедры вышла одна из первых в стране работ о диагностической ценности повышения активности альдолазы в диагностике инфаркта миокарда (Г.А.Раевская, Т.А.Сорес).

На кафедре большое внимание уделялось графическим методам исследования сердечно-сосудистой системы (В.С. Юрасов, 1962; Н.А. Козинский, 1968). Сотрудник кафедры В.В. Булычев защитил докторскую диссертацию «Сердце спортсмена», а ассистент Ю.И. Акимов освоил и внедрил в клинику метод электрокимографии, защитил докторскую диссертацию на эту тему и опубликовал соответствующую монографию. Большой опыт кафедры по применению современных графических методов исследования сердечно-сосудистой системы нашел отражение в книге «Графические методы исследования сердечно-сосудистой системы» (Вопросы кардиологии, вып. 2-й, 1962).

Совместно с кафедрой госпитальной хирургии разрабатывались показания к митральной комиссуротомии, изучались ближайшие и отдаленные результаты операции. Результаты исследований были обобщены в кандидатской диссертации В.В.Соловьева (1960).

В 1961г. проф. П.Е.Лукомский был избран членом-корреспондентом, а в 1963г. - академиком АМН СССР. На протяжении ряда лет П.Е.Лукомский был членом бюро отделения клинической медицины, а затем членом Президиума АМН СССР, возглавлял Научный Совет по сердечно-сосудистым заболеваниям при Президиуме АМН СССР.

В 1962г. кафедра получила новую базу в 59-й городской больнице с 260 терапевтическими койками.

Переход на новую клиническую базу с большой площадью лабораторных помещений и создание академической группы П.Е.Лукомского создало благоприятные пред-

посылки для расширения и углубления научных исследований. На новой базе было создано хорошо оснащенное отделение функциональной диагностики сердечно-сосудистой системы, а также кабинет исследования функции внешнего дыхания. В этом направлении активно работали В.В.Макельский и Л.Л.Орлов, который впоследствии защитил докторскую диссертацию «Легочное сердце».

Получили дальнейшее развитие исследования, посвященные ферментной диагностике различных форм ишемической болезни сердца. Проводилось определение трансаминаз, альдолазы, фибриногена, С-реактивного белка при ишемической болезни (Б.Я.Барт и А.Н.Бритов).

Продолжались исследования обмена липидов и белков (П.М.Савенков), был освоен метод пламенной фотометрии для определения концентрации Na и K в биологических жидкостях (С.С.Миловидова, Б.А.Сидоренко).

Значительное место в исследованиях кафедры заняли вопросы коагулологии. Был внедрен метод тромбозластографии, производилось исследование отдельных факторов свертывания крови (В.А.Люсов и Ю.М.Майоров). Это создало условия для более углубленного исследования вопросов антикоагулянтной терапии. Исследованиями кафедры было показано благоприятное действие антикоагулянтов на течение инфаркта миокарда.

В.А. Люсов и Ю.Б. Белоусов в те годы изучали функциональное состояние тромбоцитов при ИБС. Они разработали методику графической регистрации адгезивности и агрегации кровяных пластинок.

П.Е.Лукомский совместно с А.И.Володиным дал описание острых эрозий и язв желудка и 12 перстной кишки у больных острым инфарктом миокарда (1962). П.Е.Лукомский и П.В.Казьмина обобщили опыт кафедры в лечении больных инфарктом миокарда с шоком - прессорными аминами и создали оригинальную классификацию кардиогенного шока по тяжести течения.

Совместно с сотрудниками Института нормальной и патологической физиологии АМН СССР была показана важная роль падения сократительной функции миокарда и снижения сердечного выброса в патогенезе сердечной недостаточности и развитии кардиогенного шока (Ф.З. Мейерсон, С.М. Шендеров).

У больных инфарктом миокарда была изучена значимость кислотно-щелочного состояния (КЩС) (Н.Н.Теплова).

Р.Г.Оганов исследовал активность симпато-адреналовой системы, определяя содержание катехоламинов в плазме крови. И.М.Корочкин определял экскрецию стероидных гормонов с мочой у больных с сердечной недостаточностью.

Н.А.Грацианский изучил клиническую эффективность целого ряда средств, предложенных для лечения кардиогенного шока - внутривенного введения жидкости, стероидных гормонов,  $\alpha$ -адренолитиков.

В 1963г. на кафедре была организована лаборатория радиоизотопной диагностики. Результаты исследований сотрудников кафедры с использованием радиологических методик были обобщены в книге «Радиоизотопные методы исследования в клинике», 1968 (Е.И.Жаров, Г.В.Грудцын, Р.О. Аршакуни, Ю.М.Кудисов и др.).

В 1967г. кардиологическое отделение было оснащено кардиомониторным комплексом на 8 больных, в результате чего была создана большая палата интенсивного наблюдения.

На кафедре было проведено изучение большого количества противоаритмических средств при различных формах нарушений ритма (В.Л.Дощицин).

Для лечения больных с полной атриовентрикулярной блокадой стал применяться изопропилнорадреналин и временная стимуляция сердца с помощью искусственного водителя ритма (Н.А.Грацианский). Работы по лечению аритмий были удостоены медали ВДНХ.

В 1967г. проф. П.Е.Лукомский был удостоен почетного звания заслуженного деятеля науки РСФСР. В 1969г., за организацию лечения больных инфарктом миокарда и разработку новых методов терапии, проф. П.Е. Лукомскому в числе небольшой группы кардиологов было присвоено почетное звание Лауреата Государственной премии СССР. За большие заслуги в области здравоохранения и развития медицинской науки П.Е.Лукомскому в 1969г. было присвоено звание Героя Социалистического труда.

В 1971г. вышел в свет сборник трудов кафедры «Ишемическая болезнь сердца», в котором нашли отражение результаты исследований последних лет по данной проблеме. В последующие годы эти сборники приобрели статус республиканских и выходили регулярно, не менее 1 раза в три года. К 70-летию П.Е. Лукомского вышел международный сборник «Достижения современной кардиологии».

С 1967 г., одними из первых в стране, Б.А.Сидоренко и Е.Т.Разумова стали изучать обмен электролитов (количество общего обменоспособного Na и K в организме) с помощью разведения радиоактивных препаратов у больных с недостаточностью кровообращения (НК).

За 1962-1971 гг. на кафедре были подвергнуты клиническому изучению у больных с НК основные салуретические препараты. Публикации о самых мощных препаратах - фуросемиде и этакриновой кислоте и о препарате калийсберегающего действия - триамтерене - были первыми в отечественной литературе.

Сотрудники кафедры принимали активное участие в работе научных медицинских обществ. П.Е.Лукомский был председателем Всесоюзного кардиологического общества со времени его основания.

Профессор П.Е.Лукомский вел большую редакционную работу: с 1966 г. он - главный редактор журнала «Кардиология» и член редакции БМЭ и Терапевтического многоотомника.

На кафедре много внимания уделяется методике преподавания и усовершенствования педагогического процесса. В 1968г. П.Е.Лукомский опубликовал передовую статью «Место клиники внутренних болезней в преподавании клинических дисциплин». Его ученики Б.А.Сидоренко и В.А. Люсов подготовили и издали клинические лекции П.Е.Лукомского по вопросам кардиологии (1972). Тестовые же алгоритмы по госпитальной терапии сотрудников кафедры, опубликованные более 20 лет

назад, существенно опередили своей значимостью современные компьютерные технологии.

Большое значение на кафедре придавалось приобщению студентов к научной работе - успешно и регулярно проводились занятия студенческого научного кружка, которым руководили последовательно Г.А.Раевская, В.И.Бобкова, В.В.Соловьев, Л.Л.Орлов, В.А.Люсов. Многие студенты-кружковцы принимали активное участие в научной работе кафедры под руководством доцентов и ассистентов.

Кафедра оказывала большую помощь практическому здравоохранению, в частности - шефскую помощь здравоохранению Калужской области.

За период с 1953-1974 гг. сотрудниками кафедры было опубликовано свыше 500 научных работ, защищено 7 докторских и 34 кандидатских диссертаций. После смерти П.Е.Лукомского, с 1974г., кафедру возглавляет его ученик профессор Виктор Алексеевич Люсов, выпускник 2-го МОЛГМИ 1961года, за 13 лет прошедший путь от студента до заведующего кафедрой.

Докторская диссертация профессора В.А.Люсова была посвящена изучению патогенеза, клиники и лечения ишемической болезни сердца, включая инфаркт миокарда и его осложнения, с позиций определения роли и степени изменения внутрисосудистого свертывания крови, фибринолиза, функционального состояния тромбоцитов и реологических свойств крови. К этому времени В.А.Люсовым, П.В.Казьминой и другими сотрудниками кафедры - Ю.М.Майоровым, Ю.Б.Белюсовым, В.А.Аскоковым, В.Б.Яковлевым и др. были выполнены и опубликованы в отечественной и зарубежной печати результаты оригинальных и приоритетных для страны исследований по определению роли в коронарном тромбозе таких факторов свертывания крови, как фибриноген, протромбин, проакцелерин, проконвертин, факторы VIII, IX, XIII и др. Установлен и классифицирован феномен ДВС-синдрома и коагулопатии потребления при различных формах ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. Изучена система активаторов и ингибиторов плазматина (О.А.Гомазков). Разработана схема раннего, в том числе догоспитального, лечения прединфарктного состояния (ныне обозначаемого как «острый коронарный синдром») стрептокиназой (стрептаза, кабикиназа, авелизин, целиаза, стрептолиаза), урокиназой и др. тромболитиками, в том числе - актилизе. В кафедральных работах этих лет (1966-1974) впервые были представлены оригинальные данные о функции и морфологии тромбоцитов с использованием электронной микроскопии (В.А.Люсов). Разработаны и внедрены в клиническую практику методы определения адгезии и агрегации тромбоцитов с использованием в качестве реагентов аденозиндифосфата (АДФ), серотонина, адреналина, коллагена и др. биологически активных веществ (В.А.Люсов, Ю.М.Майоров, Ю.Б.Белюсов, В.Б.Яковлев, М.П.Савенков, Р.Ф.Кацман, К.И.Темлюев, С.А.Королева). Впервые функция тромбоцитов была определена с помощью радиоактивных изотопов на базе кафедральной радиоизотопной лаборатории (А.С.Парфенов, В.А.Люсов, А.В.Рудаков и др.), постоянно расширяющей свои функциональные возможности и позднее

реорганизованной в объединенное с больницей мощное структурное подразделение, позволяющее и сегодня, на базе 15-й клинической больницы (куда кафедра в полном составе перешла работать в 1981 году, т.е. со дня основания этой больницы), исследовать структуру и функцию практически всех органов и систем в практике терапевтической службы (с использованием самых разнообразных современных наборов КИТ-реактивов). Число терапевтических коек в больнице №15 достигало 500 и более. А в дни Чернобыльской аварии терапевтический корпус из 6 отделений круглосуточно принимал на лечение больных и жителей Брянской области.

В отечественной и мировой литературе впервые появились кафедральные публикации, представляющие достоверные данные о реологических свойствах крови, определенных с помощью ротационного вискозиметра (В.А.Люсов, В.Н.Захарченко, В.Б.Разумов и др.) у больных различными формами ишемической болезни сердца. Одновременно, под руководством В.А.Люсова, была выполнена кандидатская диссертация по оценке функционального состояния тромбоцитов у больных мозговым инфарктом (В.Т.Квасов, 1972), в которой была показана определенная диагностическая значимость этого теста в дифференциальном диагнозе ишемического и геморрагического инсультов. Аспирант Ибрагим Эль-Самани (1978) в сотрудничестве с ассистентом В.В.Макельским установил значимость агрегации тромбоцитов и свертываемости крови в патогенезе бронхоастматического синдрома.

Состояние гемостаза весьма тесно коррелирует с различными типами гиперлипидемий, причем наиболее тромбогенна кровь больных с гиперхолестеринемией и увеличением липопротеидов низкой плотности (В.А.Дудаев, 1977, Е.Г.Редчиц, 1984). Установлена связь с перекисным окислением липидов (Амжад Аббуд, 1987) и влиянием бета-каротина на реологию крови у больных ИМ (С.М.Отарова, 1997).

Начиная с первых публикаций Б.А.Сидоренко, посвященных исследованию водно-электролитного обмена при сердечной недостаточности, сотрудники кафедры активно исследуют эту проблему (Е.Т.Разумова, О.И.Отверченко, Ю.М.Кудисов, В.И.Харченко и др.) и после завершения Б.А.Сидоренко докторской диссертации в 1974г.

В работе М.П.Савенкова реология крови и водно-электролитный обмен у больных с сердечной недостаточностью были исследованы одновременно в сравнительном аспекте и, может быть, впервые в клинике было показано, что благоприятный сиоминутный эффект диуретиков отнюдь не всегда позитивно влияет на микроциркуляцию и, тем самым, может определять отдаленный прогноз таких больных. Впервые в этих разработках появились данные о необходимости использования у больных с сердечной недостаточностью тромбоцитарных и эритроцитарных антиагрегантов (М.П.Савенков 1977-1988, Б.А.Сидоренко, 1985, Г.А.Червякова, 1999).

Если в разделе «Недостаточность кровообращения» работы Б.А.Сидоренко с клиническим применением лазикса и др. последующих диуретиков можно назвать приоритет-

ными, наряду с другими исследованиями, то работу В.В.Евдокимова, К.И.Тяблосова, Н.И.Катышкиной (1979) можно назвать еще более приоритетной, т.к. факт первого в стране применения с лечебной целью в/в нитроглицерина у больного инфарктом миокарда был запотоколирован и отмечен специальным международным жюри на III Всесоюзном съезде кардиологов. Эти же слова можно с полным основанием отнести и к работам В.Л.Дощицина по аритмиям сердца - одного из классических отечественных авторитетов в области сердечной аритмологии, впервые в стране применивших лидокаин в/в с целью лечения и профилактики желудочковых аритмий у больных инфарктом миокарда. Серия его работ, кандидатская и докторская диссертации, выдержавшие несколько изданий монографии и сейчас являются настольными книгами для многих поколений врачей и студентов. В.Л.Дощицин - один из участников той группы кафедральных сотрудников, которые организовывали и осуществляли функционирование первого в стране БИТА (блока интенсивной терапии) в 59-й клинической больнице (В.Л.Дощицин, Н.А.Грацианский, В.В.Соловьев, Ю.В.Зимин, Ю.С.Мдинарадзе, Л.Л.Орлов, П.В.Казьмина, В.В.Макельский и многие др.).

В.В.Евдокимов был одним из соавторов исследования о влиянии внутриаортальной баллонной контрпульсации на гемодинамику и зоны ишемии у больных острым инфарктом миокарда. Первая подобная операция у больного коронарным шоком была выполнена В.И.Шумаковым при участии П.Е.Лукомского и В.А.Люсова в БИТЕ 59-й клинической больницы, так же, как и первые успешные повторные (до 80 раз) дефибрилляции у больных инфарктом миокарда (В.Л.Дощицин).

Колоритным фрагментом работ по гемостазу и реологии крови у больных инфарктом миокарда явились исследования, посвященные патогенезу аритмий сердца при этом заболевании (А.А.Абдуллаев, 1979-1995, В.Б.Разумов, В.А.Пивоваров и др.). Серия этих работ вошла составной частью в официальные патенты на изобретения, где ведущим механизмом возникновения аритмий сердца являются нарушения реологических свойств крови, вызывающие ишемию и электрическую нестабильность миокарда.

В.В.Бородкин впервые применил милдронат при сердечных аритмиях. Определение кальция в эритроцитах проводили Г.О.Дибирова и Д.Б.Утешев (1994).

Многие годы сотрудники кафедры исследовали взаимосвязь нарушений углеводного обмена с особенностями течения инфаркта миокарда и его осложнений, в том числе при сердечной недостаточности (это и докторские работы И.М.Корочкина, 1975 и Р.Г.Оганова, 1977, и публикации по диссертациям А.А.Александрова, 1978, В.Е.Бунаевой, 1979, И.В.Виноградовой, 1980). Разработанные в те годы схемы лечения больных инфарктом миокарда инсулин-глюкоза-калийевыми смесями сегодня вновь привлекают клиницистов своей практической значимостью.

Изменения в системе гемостаза при различных локализациях атеросклеротических поражений послужили поводом для оценки эффективности диагностики и лечения различных тромботических и тромбоэмболических процес-

сов в периферических сосудах, в том числе - с применением гравитационных методов плазмо- и эритрофереза, гемодиллюции и гемосорбции (М.Т.Кудаев, 1983; В.Н.Соболева, 1984; В.П.Морозов 1989; А.С.Парфенов, 1987; К.Г.Хачумова, 1993; А.Н.Кузнецов, 1994) В 1995г. вышла докторская диссертация А.А.Абдуллаева «Роль плазмофереза и плазмасорбции в комплексном лечении больных в остром периоде инфаркта миокарда».

Всестороннее исследование было проведено на кафедре по патогенезу и лечению кардиогенного шока - это и уточнение механизмов гипотензии, развития олиго-анурии, метаболического ацидоза и других факторов (Н.А.Грацианский, 1971-76, Ю.В.Зимин, 1971, и др.). Впервые, наряду с аортальной баллонной контрпульсацией, использовали большие дозы стероидных гормонов, низкомолекулярных декстранов и других средств.

Особым пластом существенных, в том числе фундаментальных, исследований были работы по артериальной гипертензии (АГ), начало которым положил еще П.Е.Лукомский и его сотрудники, а позднее - В.А.Люсов, А.Н.Бритов и Е.М.Евсиков (1981). На кафедре была выполнена работа, показывающая механизмы распределения воды, обменных натрия и калия у больных АГ. Последовательно углублял эту тему А.М.Абдалла (1983), реологию крови изучал Аль-Мубарак Мухамед (1987), физические нагрузки - Л.А.Соломонова (1990), гормональные нарушения - В.И.Харченко (1988). А.Б.Бахшалиев (1990) использовал при выполнении докторской диссертации диагностические тесты и применял лекарственные средства, относящиеся к ингибиторам АПФ и бета-блокаторам. Одним из существенных этапов исследования в этой области явилась докторская диссертация Е.М.Евсикова (1994), где практически все важные разделы гормональных, гемодинамических и водно-электролитных нарушений в развитии АГ у женщин были представлены в наиболее совершенном виде.

Обособленно стоят работы другого сотрудника кафедры - И.Ю.Постнова (1983) по исследованию проницаемости мембран эритроцитов для натрия при первичной гипертензии (ГБ и спонтанной гипертензии крыс) и некоторых вторичных гипертензиях.

Исследования с оценкой клинико-лабораторных показателей эффективности ингибиторов АПФ у больных АГ были проведены Н.О.Кугаенко (2001). Обмен кальция в организме у больных АГ изучала А.М.Пальшина (1997).

Одним из важных разделов научно-практических изысканий кафедры явились так называемые некоронарогенные заболевания сердца, из которых наиболее значимы данные о гипертрофической кардиомиопатии (ГКМ). Работы эти выполнялись под руководством профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии №3 РГМУ, Н.И.Щербининой, причем часть этих исследований выполнена в Брянской области у ликвидаторов и жителей в зоне Чернобыльской аварии (начиная с 1986г. и по настоящее время). Н.И.Щербининой принадлежит и приоритет применения метода эхокардиографии у больных инфарктом миокарда (1980-1982). Оценке дифференциально-диагностических изменений симпатико-адреналовой системы у больных ГКМ была посвя-

шена работа Э.Х. Ахметзяновой (1991), гормональным нарушениям, как причине нарушений сердечного ритма - исследование П.Л. Овчинникова (1992). При этой патологии микроциркуляцию изучала О.В. Богоявленская (1993), метаболизм катехоламинов - З.Э. Кайтова (1993), гемостаз - Р.Б. Тебоева (1993), состояние процессов свободно-радикального окисления - Ю.А. Гомзикова (1996), изменения в системе циклических нуклеидов с коррекцией выполненных изменений антагонистами кальция - С.В. Хегай (1996). Итогом этих работ явилась докторская диссертация Н.И. Щербининой - практически все о патогенезе и лечении этого заболевания сердца.

Серия работ в разные годы была выполнена по немедикаментозным методам лечения ИБС и сердечной недостаточности - по оценке влияния продуктов пчеловодства (меда, пыльцы) на физическую работоспособность больных, перенесших инфаркт миокарда (В.А. Люсов, Ю.В. Зимин, А.А. Горбаченков, В.А. Дудаев, 1981-1996).

Влияние миллиметровой (мм) терапии электромагнитного излучения и лазерной терапии на течение нестабильной стенокардии и гемостаз представлено в работах А.Ю. Лебедевой, 1996, И.Г. Щелкуновой, 1996, Ю.Н. Федулаева, 1996, А.Ю. Шайдюк, 1999, Т.Ю. Семеновой, 1997, М.А. Кудиновой, 1997, А.А. Царева, 1998.

Кафедра была одним из пионеров ранней физической реабилитации больных инфарктом миокарда, начиная с разработки проб с физической нагрузкой (Д.Д. Щербаткин, 1975). В течение последующих лет разрабатывались патогенетические и практические схемы оценки дифференци-

рованной физической реабилитации на разных этапах лечения: в стационаре - А.А. Горбаченков, И.В. Дюков, 1988, А.В. Рудаков, 1989, О.Е. Холодова, 1984, Т.Г. Почхуа, 1986, в поликлинике - Г.У. Хлобыстова, 1986, в санатории-профилактории - Н.И. Чудновский, 1987. А.А. Горбаченков подытожил эти материалы в докторской диссертации «Физические тренировки при ишемической болезни сердца» (1986). Кафедра организовала «Коронарный клуб», действующий с 1979 года до наших дней.

Нестабильная стенокардия - предмет специальных исследований сотрудников кафедры, как научных, так и организационных. Аспиранты Е.Т. Валиахметова (1986), Л.А. Землякова (1991) занимались разработкой алгоритма дифференцированного лечения специально для БИТ кардиологического отделения, соискатель И.В. Тимофеева (1994) разработкой терапии инфаркта миокарда лазером.

В последние годы сотрудники кафедры активно работают по изучению патогенетических механизмов ишемии миокарда и лечению их цитопротекторами, коргардом и атенололом (Р.М. Гафурова, 2000) с использованием метода стресс-ЭхоКГ.

На кафедре выполнялись работы и не по проблемам сердечно-сосудистой патологии. Так, В.С. Обруч разработала метод дифференцированной терапии больных с рецидивирующими и трудно рубцующимися дуоденальными язвами (1991); А.А. Глускер изучил возможности применения метаболических препаратов в лечении больных НК 2А стадии (1988).

С 1974 по 2001 гг. защищено только прямыми сотрудниками кафедры 36 докторских и около 100 кандидатских диссертаций. Практически все докторанты стали профессорами, а 23 из них - заведующими кафедр. В том числе, в стенах РГМУ:

И.М. Корочкин – кафедра факультетской терапии лечебного факультета  
 Б.Я. Барт – кафедра поликлинической терапии  
 М.П. Савенков – кафедра функциональной диагностики ФУВ  
 В.А. Горбаченков – кафедра профилактической кардиологии и фармакотерапии ФУВ  
 Ю.Б. Белоусов – кафедра клинической фармакологии  
 Н.И. Щербинина – кафедра госпитальной терапии №3 лечебного факультета  
 Г.Е. Ройтберг – кафедра семейной медицины  
 Г.П. Арутюнов - кафедра внутренних болезней Московского факультета  
 В.А. Люсов – 1979-1994 гг. Главный кардиолог России  
 1979-1991 гг. Председатель научного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям МЗ РСФСР

1981-1991 гг. – председатель Всесоюзной Проблемной комиссии АМН СССР «Патология гемостаза»  
 1983-1987 гг. – декан лечебного факультета РГМУ  
 1987-1991 гг. – Главный терапевт IV ГУ МЗ РСФСР  
 1991 г. – Лауреат Государственной Премии РСФСР  
 1991-1999 гг. – Президент Всероссийского Научного Общества Кардиологов  
 1996 – по настоящее время - главный редактор Российского Кардиологического журнала  
 1998-2000 – грант «Соросовский профессор»  
 1998 – по настоящее время – первый вице-президент НБФ «Сердце России»  
 Академик РАЕН, Академик ЛАН, Член Европейского и Всемирного обществ кардиологов, Автор 11 патентов на изобретения, Заслуженный деятель науки РСФСР

В данном тексте цифры приведены только по отношению к действующим сотрудникам кафедры. Каждый же из 30 докторов и кандидатов, вышедших с кафедры, воспитал уже много своих докторантов и кандидатов и, если их внести в «копилку» госпитальной клиники, то это будут весьма впечатляющие цифры.

Пока же: Вице-президент РАМН – 1 (А.И. Мартынов), Академики РАМН – 2 (А.И. Мартынов, Р.Г. Оганов), Академики РАЕН – 5 (Б.Я. Барт, А.Н. Бритов, В.А. Люсов, Р.Г. Оганов, Б.А. Сидоренко), Академики Лазерной Академии – 2 (И.М. Корочкин, В.А. Люсов). Кроме того, будучи в эвакуации, П.Е. Лукомский создал школу кардиологов в Челябинске. Наши челябинские коллеги: Д.А. Глубоков - около 30 лет ректор Челябинского медицинского института, Л.Г. Фомина - профессор, П.Д. Синицин - профессор, заведующий кафедрой, Э.Г. Волкова - профессор.

Плодотворная, многогранная научно-исследовательская работа кафедры госпитальной терапии за прошедшие 90 лет еще ждет своего биографа и заслуженной оценки наиболее ярких ее этапов.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БЕССИМПТОМНОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИБС ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ТЕСТА С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

Петрий Н.Ю., Петрий В.В., Маколкин В.И.

Кафедра внутренних болезней №1 лечебного факультета Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

#### Резюме

У 59 больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса изучено соотношение времени появления приступа стенокардии и снижения сегмента ST > 1 мм при велоэргометрии и частотой безболевых эпизодов ишемии миокарда при амбулаторном суточном мониторинге ЭКГ. Ни у одного больного с ранним появлением приступа стенокардии не было выявлено преимущественно безболевого течения заболевания. У больных с одновременным появлением боли и депрессии сегмента ST частота ББЭИМ > 75% наблюдалась у каждого третьего больного. Если приступ стенокардии возникал после депрессии сегмента ST с опозданием на 60 с, то почти у половины больных частота ББЭИМ составляла > 75%. Соотношение времени начала стенокардии и появления депрессии сегмента ST при ВЭМ-показатель, позволяющий выявлять группу больных с преимущественно безболевым течением заболевания.

**Ключевые слова:** стенокардия, безболевая ишемия миокарда, суточное мониторирование ЭКГ, велоэргометрия.

Хроническая ишемическая болезнь сердца является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием, с которым сталкивается практический врач в своей повседневной деятельности. В последние годы резко возрос интерес кардиологов к проблеме безболевой ишемии миокарда. Безболевые эпизоды ишемии миокарда (ББЭИМ) выявляются с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ примерно у 80% больных со стенокардией. Их доля в общем числе эпизодов ишемии миокарда достигает 70-90% [1,2,3]. Столь высокая частота выявления ББЭИМ у данного контингента больных позволила Соhn [4] сравнить снижения сегмента ST, сопровождающиеся ангинозной болью, с вершиной айсберга, невидимую часть которого составляют безболевые эпизоды. Наличие безболевых эпизодов ишемии миокарда неблагоприятно влияет на прогноз жизни [5,6], так как у этих пациентов отсутствует сигнал о возникшей ишемии, позволяющий регулировать уровень повседневной активности. Поэтому разработка способов выявления лиц с преимущественно безболевым течением заболевания имеет первостепенное значение в амбулаторных условиях. Методы выявления преходящей ишемии миокарда хорошо известны и широко используются на практике: это проба с дозированной физической нагрузкой и холтеровское мониторирование ЭКГ. В практическом здравоохранении метод суточного мониторирования ЭКГ труднодоступен. Однако на основании широко используемого теста с дозированной физической нагрузкой можно прогнозировать наличие безболевых эпизодов ишемии миокарда у больных ИБС.

Целью данного исследования явилась отработка нового методического подхода, позволяющего с помощью ВЭМ выявлять больных с высоким риском развития безболевой ишемии миокарда.

#### Материал и методы

Исследование проводилось в условиях 229-й поликлиники СЗАО г. Москвы. Было обследовано 59 пациентов

(средний возраст -  $55,3 \pm 1,2$  года), страдавших ИБС (стабильной стенокардией напряжения II-III ФК), из них 44 мужчины (средний возраст -  $52,4 \pm 3,5$  года) и 15 женщин (средний возраст  $59,4 \pm 1,4$  года). Давность появления приступов стенокардии напряжения составляла от 1 года до 15 лет. У 38 пациентов (64,4%) в анамнезе был перенесенный ранее инфаркт миокарда давностью от 1 года до 7 лет. Хирургическое вмешательство (АКШ, ТБКА) проведено 6 пациентам (10,2%). Коронароангиография выполнена 9 пациентам (15,3%), среди них однососудистое поражение наблюдалось у 11,2% больных, двухсосудистое - у 44,4%, трехсосудистое - у 44,4% больных. Частота приступов стенокардии составила, в среднем,  $17,5 \pm 1,5$  в неделю. Исследование проводилось на фоне отмены всей предшествующей терапии, за исключением аэрозольных форм нитроглицерина.

В исследование не включались больные с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда давностью менее 6 мес, выраженной артериальной гипертензией, сложными нарушениями ритма и проводимости, тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Проба с физической нагрузкой проводилась на велоэргометре KE-12 (Венгрия) в вертикальном положении больного по методике непрерывно возрастающей нагрузки. Начальная мощность нагрузки составила 25 Вт, на каждой последующей ступени продолжительностью 3 минуты она увеличивалась на 25 Вт. Критерием прекращения нагрузки было развитие типичного для больного приступа стенокардии, горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST не менее 1 мм, косовосходящая депрессия на 2 мм и более, отстоящая от точки J на 80 мс, элевация сегмента ST на 1 мм и более, либо достижение пациентом субмаксимальной ЧСС, а также появление частой, залповой или полиморфной желудочковой экстрасистолии, развитие пароксизмальной тахикардии или мерцательной аритмии, подъем АД свыше 230/130 мм.рт.ст. или понижение систолического АД на 20 мм от исходного, появление выраженной одышки, го-

Таблица 1

Тип соотношения СН1/ST>1мм

Количество больных	1 тип	2 тип	3 тип
n = 42	11	22	9

ловокращения, усталости или отказ от дальнейшего выполнения работы. Анализировались следующие показатели: продолжительность пробы до появления снижения сегмента ST на 1 мм (в мин), продолжительность пробы до возникновения типичного приступа стенокардии (в мин). Интенсивность приступа стенокардии оценивали по 3-х-балльной шкале: 1 балл - начало приступа, 2 балла - интенсивность боли, при которой больной обычно останавливается, 3 балла - боль, требующая приема нитроглицерина.

По результатам ВЭМ оценивали соотношение времени появления приступа стенокардии интенсивностью 1 балл (СН1) и депрессии сегмента ST>1 мм. Выделяли 3 типа данного соотношения:

- 1 тип - приступ стенокардии опережал депрессию сегмента ST на 60с - раннее появление боли;
- 2 тип - одновременное появление боли и депрессии сегмента ST;
- 3 тип - приступ стенокардии возникал позже депрессии сегмента ST на 60 с или вообще отсутствовал.

Мониторирование ЭКГ проводилось на аппарате Burdic системы Холтера Altair PC с использованием 3-канального портативного кардиографа в 3 модифицированных отведениях. Тренды ST расценивали как ишемические при его горизонтальном снижении не менее, чем на 1 мм относительно точки J продолжительностью 1 мин и более. Ведение пациентами дневников самоконтроля позволило оценить форму ишемии миокарда - болевую и безболевую. Анализировалось среднее количество эпизодов ишемии миокарда за сутки, средняя величина снижения сегмента ST, средняя продолжительность одного эпизода ишемии и общее время ишемии за период исследования (total ischemic burden).

Были выделены 3 группы больных со следующей долей безболевых эпизодов, выявляемой среди всех эпизодов депрессий сегмента ST ишемического типа: <25%; >25%, но <75%; >75%.

Все данные анализировались методом описательной статистики. Статистическую обработку результатов проводили с помощью критерия Кейсла. Прогностическую значимость показателей рассчитывали по формулам:

- Чувствительность** =  $\text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО}) \times 100\%$
- Специфичность** =  $\text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛП}) \times 100\%$
- Предсказывающая ценность положительного теста** =  $\text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛП}) \times 100\%$
- Предсказывающая точность** =  $(\text{ИП} + \text{ИО}) / \text{число наблюдений}$   
(ИП - истинно положительная, ИО - истинно отрицательная, ЛП - ложно-положительная, ЛО - ложно-отрицательная проба)

**Результаты и обсуждение**

Клинические и/или электрокардиографические признаки ишемии миокарда при ВЭМ были зарегистрированы у 52 больных (88%). Примерно у одинакового числа больных выявлены только клинические (11,5%) или только электрокардиографические (7,5%) признаки ишемии миокарда. Чувствительность ВЭМ-пробы составила 83%, предсказывающая точность - 89%.

У 11 больных (26,2%) появление болей опережало деп-

рессию сегмента ST, у 22 пациентов (52,4%) приступ стенокардии сопровождал появление депрессии сегмента ST, а у 9 (21,4%) приступ стенокардии возникал позже депрессии ST (таб. 1).

С помощью суточного мониторирования ЭКГ исходно было выявлено 608 эпизодов депрессии сегмента ST, из них болевых эпизодов (БЭ)- 267 (44%) и безболевых эпизодов (ББЭ)- 341 (56%). У 16 больных (27%) были выявлены только БЭ депрессии сегмента ST, у 38 больных (64,5%) - наряду с БЭ также и ББЭ, и у 5 пациентов (8,5%) - только ББЭ (рис.1).

Среди больных ИБС с 1 типом соотношения СН1/ST при ВЭМ большинство (79%) составили пациенты с преимущественно болевым течением заболевания, т.е. больные, у которых доля ББЭИМ не превышала 25%. В случае одновременного появления СН1 и депрессии сегмента ST преимущественно болевое течение по данным мониторирования встречалось в половине случаев. При позднем появлении СН1 (3 тип соотношения) больные с редкими эпизодами безболевой ишемии составили лишь 24%. Ни у одного больного с 1 типом соотношения не было выявлено преимущественно безболевого течения заболевания с частотой ББЭИМ при мониторировании ЭКГ 75% и более. При 2-м типе соотношения частота безболевых эпизодов ишемии миокарда 75% и более имела место у 28% больных, при 3-м типе соотношения - у 42%.

Таким образом, наличие 1-го типа соотношения позволяет со 100%-й специфичностью исключать возможность преимущественно безболевого течения заболевания, что подтверждается данными суточного мониторирования ЭКГ. Третий тип соотношения позволяет с предсказывающей точ-

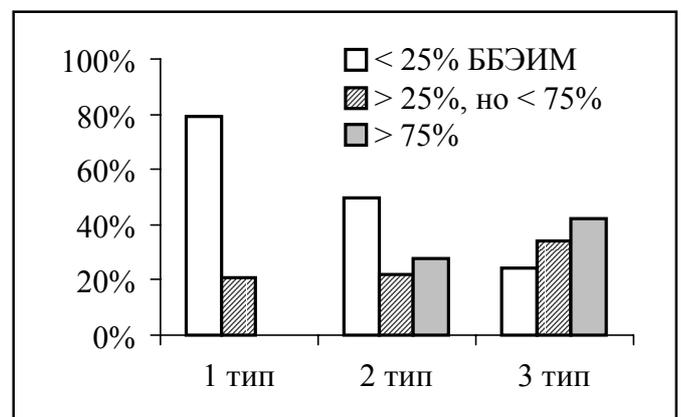


Рис. 1 Частота ББЭИМ среди всех эпизодов депрессии сегмента ST при суточном мониторировании ЭКГ у больных с разными типами соотношения СН1/ST>1мм при ВЭМ.

ностью 71% выявлять больных с преимущественно безболевым течением заболевания.

Оценка способности больных ИБС со стенокардией воспринимать болевые ощущения, связанные с преходящей ишемией миокарда, имеет практическое значение. Врач должен иметь представление о том, насколько частота приступов стенокардии отражает истинное состояние пациента. Как подтвердило проведенное исследование, определение соотношения времени появления СН1 и депрессии сегмента ST при выполнении теста с физической нагрузкой может существенно помочь поликлиническому врачу-кардиологу в этом отношении. Если у больного приступ стенокардии возникает раньше депрессии сегмента ST, то врач имеет право предполагать у больного наличие преимущественно болевой формы заболевания. При этом вероятность частых безболевых эпизодов минимальна.

### Литература

1. Е.В. Бочкарева, Е.В. Кокурина, В.И. Метелица. Прогнозирование бессимптомной ишемии миокарда у больных ИБС. Кардиология, 1997, № 7.
2. Р.С. Водопьянова, Е.В. Кокурина. Сравнительная оценка различных методов выявления ишемической болезни сердца. Клиническая медицина, 1986, № 7, С. 73-78.
3. В.И. Метелица. Новое в лечении хронической ишемической болезни сердца. 1992 г., С.15-17.
4. Cohn P. Silent myocardial ischemia and infarction. 3rd ed. New York, Marcel Dekker, INC, 1993, p. 129.
5. Deedwania D. Usefulness of ambulatory SMI added to the prognostic value of exercise test parameters in predicting risk of cardiac death in patients with stable angina pectoris and exercise-induced myocardial ischemia. Am. J. Cardiol, 1991.
6. Gottlieb S. Silent ischemia on Holter monitoring predicts mortality in high-risk postinfarction patients. JAMA, 1988.

### Abstract

*We have studied the relationship between the onset of an anginal attack and ST depression exceeding 1 mm and the quantity of silent myocardial ischemia episodes on Holter monitoring in 59 patients with stable class II-III angina. No patient with early angina attacks demonstrated silent ischemia predominance. Every third patient with simultaneous pain and ST depression demonstrated silent ischemia over 75%. If an angina attack appeared 60 sec after an ST depression, almost half of such patients had silent ischemia over 75%. The time ratio between angina onset and ST depression is a value revealing patients prone to the silent course of the disease.*

**Keywords:** angina, silent myocardial ischemia, daily ECG monitoring, veloergometry.

Поступила

\* \* \*

## ИЗМЕНЕНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПОД ВЛИЯНИЕМ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ МИЛЛИМЕТРОВОГО ДИАПАЗОНА

Ушаков В.Ю.

Кафедра терапии ФПК ППС Саратовского медицинского университета

### Резюме

*Цель исследования - оценить влияние ЭМИ ММД на функциональное состояние больных, перенесших инфаркт миокарда, по результатам велоэргометрической пробы (ВЭП).*

*Обследовано 95 больных инфарктом миокарда. Больные были разделены на 3 группы в зависимости от применяемого метода лечения: основная (n=55) - наряду с основным лечением проводили КВЧ-терапию с первых суток заболевания, контрольная (n=30) - «стандартное» лечение и «плацебо» (n=14).*

*У больных в основной группе через 30 и 60 дней от начала заболевания толерантность к физической нагрузке была достоверно выше, чем в контрольной и «плацебо» группах.*

**Ключевые слова:** электромагнитное излучение миллиметрового диапазона, инфаркт миокарда, велоэргометрическая проба

В целом ряде проведенных в последнее десятилетие исследований влияния электромагнитного излучения миллиметрового диапазона (электромагнитное поле с частотой от 30 до 300 ГГц, что соответствует длине волн 1 - 10мм) (ЭМИ ММД) обнаружено, что при облучении области сердца у больных с острым инфарктом миокарда (ИМ) нормализуются показатели гемостаза, отмечается усиление антикоагулянтной и фибринолитической активности крови, снижается уровень фибриногена, уменьшается частота развития осложнений ИМ [1].

В.А. Люсов соавт. обнаружили, что ЭМИ ММД у больных ИМ определенно оказывало положительное влияние на локальную сократимость «спящего» миокарда и фракцию выброса левого желудочка [2], оказывало выраженный антиишемический эффект, уменьшая количество эпизодов безболевой ишемии, а также ее продолжительность, положительно влияло на нарушения локальной сократимости [3].

Цель исследования - оценить влияние ЭМИ ММД на функциональное состояние больных, перенесших инфаркт миокарда, по результатам велоэргометрической пробы (ВЭП).

### Материал и методы

ВЭП проведена у 95 больных инфарктом миокарда. Основную массу обследованных больных составили мужчины - 81,2% от всего числа обследованных. У 77,3% больных ИМ был диагностирован впервые, у 22,7% - повторно.

Основная масса больных поступила в блок интенсивной терапии в первые сутки от развития ИМ (95% - в основной группе, 93% - в контрольной группе, 92% - в группе «плацебо»).

Всем больным по показаниям назначались тромболитические, антикоагулянтные, антиаритмические препараты, нитраты, бета-блокаторы, антиагреганты и т.д. [4, 5].

В зависимости от применяемого метода лечения, все больные были разделены на 3 группы: основная, контрольная и «плацебо». В основной группе (n=55), наряду с основным лечением, с первых суток заболевания проводили облучение области мечевидного отростка грудины ЭМИ ММД с помощью аппарата «Явь-1», ежедневно, с переры-

вом на 2 дня после сеансов, на курс - 10 сеансов. Плотность потока мощности составляла 10 мВт на см. В контрольной группе (n=30) больные получали «стандартное» лечение. В группе «плацебо» (n=14) больные получали традиционное лечение ИМ, устанавливался излучатель, но аппарат для КВЧ-терапии не включался.

Средний возраст пациентов в основной группе составил  $57,9 \pm 2,1$  лет, в контрольной -  $59,6 \pm 0,9$  лет, в группе «плацебо» -  $60,2 \pm 0,6$  лет.

Проба с дозированной физической нагрузкой проводилась на велоэргометре «Elema-Simens» на 30-е и 60-е сутки от развития заболевания.

Регистрация ЭКГ проводилась по Небу. Критерии проведения, прекращения и оценки результатов пробы соответствовали общепринятым [6].

### Результаты и обсуждение

Причины прекращения ВЭП у больных выделенных групп представлены в табл. 1. В основной группе ангинозная боль, как причина прекращения ВЭП, наблюдалась у 20 (36,3%) больных. У 12 (21,8%) больных нагрузка была прекращена из-за депрессии сегмента ST > 1 мм, у 7 (12,8%) - в связи с элевацией сегмента ST. Нарушение ритма сердца в этой группе в качестве причины прекращения

**Таблица 1**

Причины прекращения велоэргометрической пробы у больных исследованных групп

Причина прекращения ВЭП	Основная группа		Контрольная группа		Группа "плацебо"	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Стенокардия	20	36,6	11	36,6	5	35,7
Депрессия с. ST	12	21,8		26,6	4	28,6
Элевация с. ST	1	12,8	5	16,6	2	14,3
Аритмия	9	16,3	5	16,6	2	14,3
Другие причины	7	12,8	1	3,6	1	7,1

Таблица 2

Основные показатели велоэргометрической пробы у больных инфарктом миокарда в исследуемых группах

	Сроки наблюдения	Основная группа	Контрольная группа	"Плацебо" группа
Пороговая мощность (Вт)	30 сутки	64,6±3,7	47,7±6,4	48,4±4,1
	60 сутки	76,1±3,6*	45,5±4,5	49,3±3,8
Двойное произведение (у.е.)	30 сутки	173,0±6,6*	142,±17,3	143,9±6,8
	60 сутки	199,6±6,8*	148,0±7,6	151,2±4,7
Объем выполненной нагрузки (кГм)	30 сутки	2213,3±204,0	1415,9±304,6	1467,2±278,3
	60 сутки	3002,1±216,2**	1152,0±168,5	1201,1±121,1

**Примечание:** достоверность различий с контрольной и «плацебо» группами \* - $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,001$

пробы было в 9 (16,3%) случаях. Причины прекращения пробы с физической нагрузкой в контрольной группе и в группе «плацебо» были сопоставимы с таковыми в основной группе.

«Двойное произведение» (ДП) в ответ на субмаксимальную физическую нагрузку в группе больных, получавших КВЧ-терапию (облучение ЭМИ ММД), на 28-е - 30-е сутки заболевания составило 173,3±6,6 усл.ед (табл. 2).

В группах контроля и «плацебо» ДП было равно, соответственно, 142,1±7,3 и 143,9±6,8 усл.ед., что статистически достоверно меньше по сравнению с основной группой ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Средняя величина пороговой мощности нагрузки была выше в основной группе (64,3±3,7 Вт), чем в контрольной (47,7±6,4 Вт) и «плацебо» группах (48,4±4,1), однако разница не была статистически достоверной.

### Литература

1. Киричук В.Ф., Головачева Т.В., Чиж А.Г. КВЧ-терапия. - Саратов: изд-во Саратовского медицинского университета, 1999. -359 с.
2. Люсов В.А., Волов Н.А., Лебедева А.Ю. и др. Влияние электромагнитных волн миллиметрового диапазона на «спящий» миокард у больных острым инфарктом миокарда. // Миллиметровые волны в биологии и медицине. -1998. -№1. -С.34-36
3. Люсов В.А., Волов Н.А., Гафурова Р.М. и др. Влияние миллиметровой терапии на нарушения локальной сократимости у больных острым инфарктом миокарда с эпизодами безболевого ишемии миокарда. // Миллиметровые волны в биологии и медицине. -1998. -№2. -С.42-44
4. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. - М.: Медицинское информационное агентство, 1998. -398с.
5. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force On Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). // JACC 1996,28:1328-1428
6. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). // JACC 1997,30:260-315

### Abstract

*The aim of the study was to evaluate the influence of millimeter-length waves on the functional condition of patients with acute myocardial infarction as established by veloergometry.*

*We have studied 95 patients with acute myocardial infarction, divided into 3 groups depending on the mode of treatment: 55 with radiation in conjunction with conventional treatment, the control group of 30 with conventional treatment only and the placebo group of 14.*

*The basic group demonstrated reliably higher tolerance to physical stress as compared to the control and placebo group after 30 and 60 days.*

**Keywords:** electromagnetic radiation of the millimeter length, myocardial infarction, veloergometry stress test.

Поступила

\* \* \*

## АБДОМИНАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ: АТЕРОГЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМАХ ТРАНСПОРТА ЛИПИДОВ И ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ

Оганов Р. Г., Перова Н. В., Метельская В. А., Олферьев А. М., Мамедов М. Н., Ратникова Л. А., Щельцына Н. В., Мелькина О. Е., Петриченко И. Е.

Государственный научно-исследовательский Центр профилактической медицины МЗ РФ, Москва

### Резюме

*Анализ факторов риска КБС, являющихся компонентами метаболического синдрома, проведен в группе больных артериальной гипертонией (АГ), сочетающейся с абдоминальным ожирением (АО) в сравнении с группами больных АГ с нормальной массой тела и больных АГ, у которых имелось АО и нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), что позволяло квалифицировать ее как группу с метаболическим синдромом.*

*Показано, что сочетание АГ с АО сопряжено с более высокими уровнями САД и ДАД, а также более выраженными атерогенными сдвигами в показателях спектра липопротеидов (повышенные уровни ТГ, общего ХС, апо В, отношения апо В/АІ) по сравнению с группой больных АГ без АО. Значения этих параметров были близки к таковым в группе, где АГ сочеталась с АО и НТГ, а гиперлипидемия усугублялась сниженным уровнем ХС ЛВП. Преобладающими у больных АГ с АО были Ів и Іа типы гиперлипидемии. У больных АГ, сочетающейся с АО при нормальном уровне глюкозы крови, были обнаружены более высокие значения уровня инсулина и сниженные величины отношения глюкоза/инсулин в плазме крови по сравнению с больными АГ с нормальной массой тела. Это свидетельствует о проявлениях у больных АГ с АО скрытой инсулинорезистентности. Суммарный риск КБС у больных АГ с АО вдвое выше, чем у больных АГ без АО. При сочетании АГ с АО наблюдаются выраженные атерогенные нарушения в показателях системы транспорта липидов и обмена углеводов, объединенные скрытой инсулинорезистентностью.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, абдоминальное ожирение, компоненты метаболического синдрома, коронарная болезнь сердца

Известно, что в состав метаболического синдрома входят несколько факторов риска коронарной (ишемической) болезни сердца (КБС), в том числе артериальная гипертония, абдоминальное ожирение, дислипидемия и инсулинорезистентность, часто проявляющаяся нарушенной толерантностью к глюкозе. Сочетание компонентов метаболического синдрома обусловлено метаболическими и физиологическими взаимосвязями между ними, что усугубляет их патогенность не только в отношении сахарного диабета 2 типа, но и в отношении КБС и других заболеваний, обусловленных атеросклерозом [3, 7, 9, 15].

Развитию инсулинорезистентности и сопряженных с нею метаболических нарушений способствует ожирение с преимущественной локализацией жира в брюшной полости – абдоминальное или андройдное ожирение [5, 17]. Известно, что абдоминальный жир, то есть жир сальника и брыжейки легко подвергается действию липолитических факторов, например, при стрессе. При этом в кровоток выбрасывается значительное количество неэстерифицированных (свободных) жирных кислот (НЭЖК), которые по портальной вене коротким путем поступают в печень. Здесь они утилизируются двумя путями: или превращаются в глюкозу через процессы глюконеогенеза или используются на синтез триглицеридов (ТГ). В результате этих процессов в кровоток секретируется избыточное количество глюкозы, вслед за чем развивается гиперинсулинемия и инсулинорезистентность тканей [10, 14]. Повышенный синтез ТГ в печени ведет за собой повышение синтеза основного белка липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛНП и ЛОНП) – аполипопротеина (апо) В и увеличение секреции в крово-

ток ЛОНП. Развивается гипертриглицеридемия, которая при активном процессе липопротеидполиза ЛОНП может сопровождаться нарастанием и уровня ЛНП, особенно подфракции мелких плотных частиц [8, 10, 14, 17]. Такие мелкие плотные ЛНП обладают повышенной атерогенностью, так как в большей степени подвержены окислению и активному захвату макрофагами.

В то же время, не совсем ясно, как оценивать с точки зрения наличия атерогенных отклонений, свойственных метаболическому синдрому, часто встречающиеся в медицинской практике сочетания таких его компонентов, как артериальная гипертония (АГ) и абдоминальное ожирение (АО); не ясно, можно ли считать, что в основе этого сочетания лежат те же метаболические процессы, что и при синдроме инсулинорезистентности, или же АГ и АО сочетаются как независимые и не связанные между собой инсулинорезистентностью факторы риска.

Согласно данным современной литературы, нарушения липидных и углеводных обменных процессов, сопровождающие метаболический синдром, часто сочетаются с аномалиями систем тромбообразования/фибринолиза, однако, эти сведения зачастую противоречивы. Так, повышенный уровень фибриногена обнаруживают у больных КБС с гиперинсулинемией; у больных инсулин-независимым сахарным диабетом наряду с гиперфибриногенемией имеет место и повышение активности фактора VII свертывания крови. Вместе с тем, имеются работы, где такой связи не обнаружено [2, 11, 12].

Целью настоящей работы было изучить сопряженность абдоминального ожирения при артериальной гипертонии

с отклонениями в клинико-биохимических параметрах систем транспорта липидов, гемостаза и инсулин-опосредованной утилизации глюкозы тканями, которые известны как вовлеченные в процессы развития атеросклероза и связанных с ним заболеваний.

Данные обследования больных с сочетанием АГ и АО сравнивались с таковыми в группе больных АГ с нормальной массой тела, с одной стороны, и в группе больных АГ, у которых АО сочеталось с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), с другой. Последняя группа выбрана в качестве группы сравнения, как группа с выраженными проявлениями инсулинорезистентности тканей и метаболического синдрома, обычными компонентами которого является, кроме АО, атерогенная дислипидемия с преимущественным повышением уровня в сыворотке крови ТГ и снижением холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛВП), а также нарушения в клинических показателях обмена углеводов.

### Материал и методы

Исследование проведено в группе из 118 мужчин 39-59 лет больных АГ I или II стадии, т.е. с уровнем САД, равным или более 140, но менее 180 мм рт ст. и/или уровнем ДАД равным или более 90, но менее 110 мм рт ст. Критерием наличия АО считали значение индекса массы тела (ИМТ) Кетле равное или более 25 кг/м<sup>2</sup> при значении отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) более 0,9. Наличие НТГ регистрировали по данным определения уровня глюкозы в сыворотке венозной крови натощак менее 140 мг/дл и через 2 часа после пероральной нагрузки глюкозой более 140 мг/дл, но менее 200 мг/дл [7].

Среди 118 больных АГ были выделены 3 группы:

- 1 - больные АГ без АО и без НТГ, n = 27
- 2 - больные АГ с АО, но без НТГ, n = 62
- 3 - больные АГ с АО и НТГ, n = 29

Уровни липидов и глюкозы в сыворотке крови определяли стандартными методами на автоанализаторе «Aigone 200» (Италия). Концентрацию общего ХС определяли ферментным методом с помощью комбинированных диагностических наборов фирмы «Human» (Германия). Содержание ХС ЛВП в супернатанте сыворотки после осаждения из нее липопротеидов низких плотностей смесью 12 mM фосфовольфрамата Na и 0,5 M MgCl<sub>2</sub> определяли тем же методом, что и общий ХС. Концентрацию ТГ определяли ферментным методом с помощью комбинированных диагностических наборов фирмы «Human». Содержание ХС ЛНП в сыворотке крови рассчитывали по формуле Friedwald.

Определение концентрации глюкозы проводили глюкозооксидазным методом с помощью диагностических наборов Диаком Глюкоза ГО 200 ЗАО «Диаком ВНЦМДЛ».

Содержание аполипопротеинов AI и B определяли методом иммунонефелометрии на автоанализаторе «Behring Nephelometer Analyzer» (Германия). Оценку результатов проводили по калибровочной кривой, полученной при определении концентрации аполипопротеинов в стандартном растворе аполипопротеинов производства той же фирмы.

Содержание липопротеина (а) - ЛП(а) в сыворотке определяли методом «ракетного» иммуноэлектрофореза в

1% агарозном геле. Электрофорез проводили в 0,05 M веронал-мединаловом буфере, pH 8,6, на приборе Multiphore 2117, фирмы «ЛКВ» (Швеция). Для построения калибровочной кривой использовали стандарты фирмы «Immuno» (Австрия).

Определение уровня иммунореактивного инсулина проводили радиоиммунологическим методом, с помощью стандартных наборов «РИО-ИНС-ПГ<sup>125</sup>I», производства «ХОПИБОХ» (Беларусь) на гамма-счетчике «Minigamma 1275» фирмы «ЛКВ».

Концентрацию фибриногена определяли в цитратной плазме крови стандартным методом Клаусса с использованием диагностических наборов «Hemolab» фирмы «Biomerieux» (Франция). Активность фактора VII свертывания крови измеряли по времени образования сгустка с применением дефицитной по фактору VII плазмы. Фибринолитическую активность оценивали по времени лизиса сгустка, образованного эуглобулиновой фракцией крови.

Стандартизацию и контроль качества биохимических исследований проводили в соответствии с требованиями Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований (ФСВОК).

Достоверность изменений определяемых параметров оценивали по t-критерию Стьюдента.

### Результаты

Оказалось (табл. 1), что сочетание АГ с АО сопряжено с достоверно более высоким уровнем САД и ДАД, по сравнению с больными АГ без ожирения, как в группе с проявлением НТГ, так и в группе без НТГ (для САД в группе без НТГ с тенденцией к достоверности, т.е. p < 0,1).

Из липидных показателей в наибольшей степени – более чем в 2 раза - уровни ТГ в обеих группах с ожирением превышали таковые в группе больных АГ без ожирения. Были обнаружены также несколько более высокие значения средних арифметических уровней общего ХС в группах с ожирением. Однако это не сопровождалось более высокими значениями ХС ЛНП, очевидно, в связи с тем, что содержание общего ХС повышено в группах с ожирением, в основном, за счет повышения концентрации ЛОНП – основных транспортеров ТГ. Уровень ХС ЛВП при ожирении оказался достоверно сниженным только в группе с НТГ, что сопровождалось тенденцией к снижению уровня основного апобелка ЛВП – апо AI (p < 0,1). Уровень основного апобелка липопротеидов низких плотностей апо B оказался повышенным в обеих группах с АО, как сопряженным, так и несопряженным с НТГ. При этом не различались достоверно значения липидных и аполипопротеиновых показателей спектра липопротеидов в группах лиц, имеющих и не имеющих НТГ.

Величина отношения апо B/AI, часто называемого апопротеиновым индексом атерогенности спектра липопротеидов, была достоверно выше в группах с ожирением, но при наличии НТГ в достоверно большей степени, чем без проявлений НТГ (p < 0,05).

По уровню ЛП (а) группы больных АГ не различались, независимо от наличия или отсутствия АО.

Уровень глюкозы сыворотки крови как натощак, так и

**Таблица 1**

Антропометрические, клинические и биохимические данные обследования групп больных артериальной гипертензией в зависимости от наличия абдоминального ожирения и нарушенной толерантности к глюкозе

Показатель	Группа I	Группа II	Группа III
	АГ без АО (n=27)	АГ с АО (n=62)	АГ с АО и НТГ (n=29)
Возраст, лет	54,9±1,6	53,4±1,2	55,7±1,4
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,0±0,5	29,6±0,5**	31,5±0,7**
ОТ/ОБ	0,87±0,01	0,97±0,01**	0,98±0,01**
САД, мм рт.ст.	146±4,4	155±2,5	161±4,8*
ДАД, мм рт.ст.	87,7±2,3	92,9±1,2*	94,2±2,0*
ХСобщ, мг/дл	205±7,1	227±6,3*	230±9,2*
ТГ, мг/дл	89±7,9	177±18,5**	195±16,7**
ХС ЛНП, мг/дл	140±8,3	147±4,8	149±8,6
ХС ЛВП, мг/дл	47,2±1,4	44,5±1,0	41,1±1,2**
апо А1, мг/дл	138±5,2	131±2,4	127±3,9
апо В, мг/дл	105±6,3	124±4,4*	135±6,2**
апо В/А1	0,8±0,06	0,95±0,03*	1,1±0,06**#
ЛП(а)	25,1±7,2	30,0±5,4	29,5±6,7
Глюкоза натощак, мг/дл	79,2±2,3	81,9±1,7	115±6,8**
Глюкоза через 2 ч., мг/дл	86,4±3,9	91,2±2,4	152±7,4**
Инсулин натощак, мкЕД/мл	4,4±0,6	12,9±1,4**	17,2±2,5**
Инсулин через 2 ч., мкЕД/мл	14,6±2,2	37,7±4,0**	69,3±8,6**^
Глюкоза/инсулин натощак	25,2±3,4	12,4±1,8**	10,8±1,9**
Глюкоза/инсулин через 2 часа	10,2±1,7	4,8±0,7**	3,2±0,5**

**Примечание:** достоверность отличий по Стьюденту от I группы обозначена \* p<0,01, \*\* p<0,001, от II группы: # - p<0,05, ^ - p<0,001

через 2 часа после пероральной нагрузки глюкозой в группе с сочетанием АО и НТГ был выше, чем в группах без НТГ, независимо от наличия АО. Содержание инсулина в сыворотке крови у больных АГ с АО было значительно выше, чем в группе больных АГ без АО как натощак, так и через 2 часа после нагрузки глюкозой. В группе с сочетанием АГ, АО и НТГ концентрация инсулина в сыворотке крови была еще выше. По уровню инсулина натощак группы, имеющие АО, но с наличием и с отсутствием НТГ, достоверно не различались после пероральной нагрузки глюкозой в группе, где АО сочеталось с НТГ, уровень инсулина оказался достоверно выше, чем при АО без НТГ. Показатель чувствительности тканей к инсулину, предложенный J. Саго [6], т. е. отношение уровней в плазме кро-

ви глюкозы к инсулину натощак было ниже в обеих группах с АО как при наличии, так и при отсутствии НТГ. Отношение глюкоза/инсулин и через 2 часа после нагрузки глюкозой в группах АГ с АО было значительно ниже, чем в группе больных АГ без ожирения.

Один из важных показателей инсулинорезистентности по J. Саго [6] – величина отношения глюкоза/инсулин <6,0 натощак было выявлено у 37% больных АГ с АО и у 38% больных с АГ, АО и НТГ, тогда как у больных АГ без АО такого показателя инсулинорезистентности не было обнаружено ни в одном случае. При использовании предложенного нами ранее [1, 13] теста глюкоза/инсулин <6,0 через 2 часа после нагрузки глюкозой, чувствительность которого по выявлению метаболического синдрома больше (77%), чем у теста Саго (42%), но специфичность ниже (47% против 84%, соответственно), оказалось, что он положителен у 84% лиц с сочетанием АГ, АО и НТГ и у 74% лиц с сочетанием АГ с АО без НТГ.

Анализ параметров гемостаза позволил выявить в группе с сочетанием АГ, АО и НТГ, по сравнению с группой лиц с изолированной АГ, достоверно более высокое содержание фибриногена (328±23,7 против 226±11 мг/дл, p<0,05), а также повышенную активность фактора коагуляции VII (173±17,2 против 124±13,1%, p<0,05). Различий между группами с изолированной АГ и при сочетании АГ с АО обнаружено не было.

Далее в группах больных АГ была проанализирована частота различных видов гиперлипидемий, для чего использовали критерии, изложенные в рекомендациях Объединенной рабочей группы экспертов Европейских обществ 1998 г. [15]. При этом гиперхолестеринемией считали случаи с уровнем общего ХС выше 190 мг/дл (5 ммоль/л), гипертриглицеридемией – случаи с уровнем ТГ выше 180 мг/дл (2 ммоль/л).

Нормолипидемия была обнаружена у 53% обследованных лиц с АГ без АО, у 25% лиц с АГ и АО без НТГ и только у 8% лиц с АГ, АО и НТГ. Изолированная гиперхолестеринемия (Ia тип ГЛП по классификации Фредриксона) была обнаружена у 41% больных АГ с нормальной массой тела, у 32% больных АГ с АО и у 24% больных с сочетанием АГ, АО и НТГ. Комбинированная гиперлипидемия (IIb тип ГЛП по классификации Фредриксона) была обнаружена у 7% обследованной группы больных АГ без ожирения, у 37% больных АГ, сочетающейся с АО и у 58% больных с сочетанием АГ, АО и НТГ. Изолированная гипертриглицеридемия (IV тип ГЛП) была выявлена только у больных, имеющих ожирение в 6% и 10% случаев при отсутствии и наличии НТГ, соответственно. Таким образом, наличие абдоминального ожирения у больных АГ наиболее часто ( $\chi^2<0,05$ ) было сопряжено с комбинированной гиперлипидемией, имеющей целый ряд атерогенных характеристик. Это, в частности, сниженный уровень ХС ЛВП, а также более высокая концентрация ЛНП, сопряженная с преобладанием в их составе мелких плотных частиц, которые долго циркулируют в кровотоке, легко образуя высокоатерогенные окисленные формы липопротеидных частиц.

Суммарный риск острых эпизодов КБС был рассчитан по прогностической программе, составленной на основе результатов исследования PROCAM [4] с учетом значения следующих параметров: возраст, САД, ХС ЛНП, ТГ, курение, сахарный диабет, семейный анамнез по инфаркту миокарда. В группе больных АГ без ожирения суммарный риск составил  $8,0 \pm 1,7\%$ , в группе с сочетанием АГ, АО без НТГ он был в два раза выше и составил  $16,8 \pm 2,6\%$ , а в группе с сочетанием АГ, АО и НТГ равнялся  $24,0 \pm 3,5\%$ . Суммарный риск выше 20%, свидетельствующий о необходимости более решительного перехода на медикаментозную коррекцию факторов риска, прежде всего АГ и ГЛП, был обнаружен у 8% больных АГ без ожирения, у 28% больных АГ и АО и у 48% больных с сочетанием АГ, АО и НТГ.

### Обсуждение

Проведен анализ вовлеченных в атерогенез факторов в группе больных АГ с абдоминальным ожирением в сравнении с группой больных АГ и нормальной массой тела, с одной стороны, и с группой больных АГ, имеющих признаки полного метаболического синдрома, с другой. Это позволило показать, что, во-первых, сочетание абдоминального ожирения с АГ сопряжено с большей выраженностью факторов риска заболеваний, связанных с атеросклерозом, а именно, с более высокими уровнями САД и ДАД, более высокими уровнями не только ТГ, но и ХС, а также апопротеина В и отношения апо В/АІ, большим количеством случаев атерогенной комбинированной гиперлипидемии по сравнению с больными АГ, имеющими нормальную массу тела. Усугубление артериальной гипертензии при ожирении связывают с повышенной солевой чувствительностью и объясняют следующими факторами: инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, изменения в ренин-ангиотензиновой системе, изменения в симпатической нервной системе, потеря способности к вазодилатации сосудов [16]. Несмотря на отсутствие клинического проявления инсулинорезистентности в виде НТГ у больных АГ с АО в сыворотке крови натощак и через 2 часа после пероральной нагрузки глюкозой был выявлен более высокий уровень инсулина, чем у больных АГ с нормальной массой тела. Хотя выраженная гиперинсулинемия (уровень инсулина выше 21 мкЕд/мл) была обнаружена в группе больных АГ с АО без НТГ лишь в 15% случаев, такие показатели инсулинорезистентности, как сниженное отношение глюкоза/инсулин менее 6,0 натощак (6), и через 2 часа после нагрузки глюкозой [1, 13], выявлялись в этой группе чаще:

в 37% и 74% случаев, соответственно. При этом средняя величина отношения глюкоза/инсулин у больных с сочетанием АГ с АО была примерно в 2 раза ниже, чем у больных АГ без АО и достоверно не отличалась от таковой в группе больных, имеющих НТГ. Очевидно, эти данные свидетельствуют о том, что у больных АГ с АО имеются признаки еще не манифестированной в НТГ инсулинорезистентности, для выявления которой требуются более сложные методы.

Сравнительный анализ показателей системы гемостаза выявил повышенный уровень фибриногена и активности фактора коагуляции VII у больных с АГ, сопровождающейся абдоминальным ожирением и НТГ по сравнению с остальными больными. В то же время, по показателям противосвертывающей системы (антитромбин III) и фибринолиза (концентрация плазминогена и время лизиса кровяного сгустка) больные АГ с абдоминальным ожирением и НТГ не отличались от лиц с изолированной АГ или с АГ в сочетании с АО. Полученные данные позволяют говорить о заметных нарушениях в системе гемостаза, приводящих к повышенному свертыванию крови у больных АГ, имеющих, помимо абдоминального ожирения, нарушения углеводного обмена (НТГ). Эти результаты хорошо согласуются с полученными нами ранее данными [2] о наличии гиперкоагуляции, выражающейся в повышенном уровне фибриногена и активности фактора VII, у мужчин с инсулинорезистентностью, оцененной по критерию J. Caro [6].

В совокупности, полученные нами данные позволяют полагать, что при сочетании АГ с АО инсулинорезистентность опосредует взаимосвязи и взаимоусугубление таких факторов, как уровень АД, выраженность и атерогенный характер гиперлипидемии, склонность к гиперкоагуляции сходно с тем, как это происходит при метаболическом синдроме [11].

Обращают на себя внимание и результаты, свидетельствующие о повышенном суммарном риске КБС при сочетании АГ и АО, а также о том, что значительная доля (28%) таких больных имеет высокий риск КБС, определяющий показания к медикаментозной коррекции даже умеренно выраженной АГ и ГЛП, согласно международным рекомендациям [15].

Проведенный анализ позволяет полагать, что внимание врачей должно быть привлечено к случаям сочетания мягких и умеренных форм АГ и АО как к состояниям с очень высоким риском заболеваний, связанных с атеросклерозом, сходным по своим атерогенным параметрам с метаболическим синдромом.

### Литература

1. Перова Н.В., Мамедов М.Н., Метельская В.А. Кластер факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: метаболический синдром. // Междунар. мед. журнал. 1999; № 2:21-24.
2. Ратникова Л.А., Метельская В.А., Мамедов М.Н. и др. Связь между параметрами гемостаза и проявлениями метаболического синдрома у мужчин с мягкой и умеренной гипертензией. // Тер. Архив. 2000; № 9: 13-16.
3. Соколов Е.И. Сахарный диабет и атеросклероз. / М., Наука, 1994, с.404.
4. Assmann G., Gullen P., Schulte H. The Munster heart study (PROCAM). // Eur. Heart J. 1998; 19 (Suppl. A):A2-A11.
5. Bjontorp P. Abdominal obesity and risk. // Clin. Exper. Hyper.-Theory and Practice 1990; A 12 (5): 783-794.
6. Caro J.F. Insulin resistance in obese and nonobese men. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991; 73:691-695.
7. Coronary heart disease: reducing the risk. The scientific background for primary and secondary prevention of coronary heart disease. A worldwide view. International Atherosclerosis Society. // Nutr.

- Metab. Cardiovasc. Dis. 1998; 8:205-271.
8. De Fronzo R.A., Ferranini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic disease. // Diabetes Care. 1991;14:173-194.
  9. Ducimetiera P., Eschwege E., Papod L. et al. Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population. // Diabetologia. 1980; 19:205-210.
  10. Ferrannini E., Barrett E. J. et al. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in men. // J. Clin. Invest. 1983; 72:1737-1745.
  11. Juhan-Vague I., Thompson S.H., Jespersen J. Involvement of the hemostasis system in the insulin resistance syndrome. A study of 1500 patients with angina pectoris. The ECAT Angina Pectoris Study Group. // Arterioscler. Thromb. 1993; 13: 1865-1873.
  12. Mansfield M., Heywood D., Grant P. Sex differences in coagulation and fibrinolysis in white subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. // Arterioscler. Thromb. 1996; 16: 160-164.
  13. Metelskaya V., Serdyuk A., Mamedov M., Perova N., Oganov R. Insulin resistance markers for coronary heart disease high risk subjects selection. // In: Advances in lipoprotein and Atherosclerosis Research, Diagnostics and Treatment. Proc. 9<sup>th</sup> Intern. Dresden Lipid Symposium. Fischer G.(ed). 1997:192-195.
  14. Peiris A.N. Struve M.F. et al. Glucose metabolism in obesity. Influence of body fat distribution. // J. Clin. Invest. 1988; 67:760-767.
  15. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the second joint Task Force of European and other societies on coronary Prevention. // Eur. Heart J. 1998; 19:1434-1503.
  16. Rocchini A.P. Role of obesity the association of insulin resistance and salt sensitivity of blood pressure. // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 1997; 7:132-137.
  17. Tiengo A., Avogaro P., Prato S. Pathogenesis and therapy of plurimetabolic syndrome. // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 1996; 6,186-192.

#### Abstract

*The comparative analysis of CHD risk factors which are known metabolic syndrome components was conducted in groups of patients with arterial hypertension (AH) combined with abdominal obesity (AO), in hypertensive subjects with normal body mass index, and in those with AH, AO and glucose intolerance. The combination of AH with AO was coupled with higher SBP and DBP, and with more pronounced atherogenic shifts in lipoprotein profile: elevated levels of triglycerides, total cholesterol, apo B and apoB/AI ratio. The magnitude of these parameters was closed to that in group with AH, AO and glucose intolerance; hyperlipidemia in the last group was aggravated by decreased HDL cholesterol level. Patients with AH and AO had significantly higher blood insulin level and lower glucose/insulin ratio than subjects with AH only. These results might indicate the existence of latent insulin resistance in hypertensive patients with abdominal (visceral) obesity. Global CHD risk for these patients appeared to be higher than in subjects with AH only.*

**Keywords:** arterial hypertension, abdominal obesity, metabolic syndrome components, coronary heart disease

Поступила 17/05-2001

\* \* \*

## КОНЦЕНТРИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Волгина Г.В., Дудаев В.А.

Кафедра внутренних болезней №3 Московского государственного медико-профилактического университета

### Резюме

Увеличение массы миокарда левого желудочка (МЛЖ) и изменение его геометрической модели повышают риск кардиоваскулярных заболеваний и ухудшают прогноз больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН).

Целью исследования явилось изучение механизмов раннего ремоделирования миокарда при различных стадиях ХПН. Исследование включало 106 больных в возрасте  $44,9 \pm 13,6$  лет с недиабетической ХПН (74 больных додиализной и 32 больных диализной ХПН) и нормальной массой левого желудочка (МЛЖ). Концентрическое ремоделирование миокарда (К-ремоделирование) установлено по данным эхокардиографического исследования при наличии нормальной МЛЖ и увеличении относительной толщины стенок ЛЖ. Распространение К-ремоделирования миокарда составило 36,7% случаев при додиализной и 63,3% - при диализной ХПН. Факторами риска К-ремоделирования миокарда у больных с ХПН были: возраст, женский пол при отсутствии физиологического снижения АД ночью, анемия, более тяжелое нарушение функции почек, большая длительность артериальной гипертензии и наличие систолической и диастолической артериальной гипертензии. У больных с диализной ХПН при К-ремоделировании миокарда имело место большее междиализное увеличение веса, по сравнению с группой пациентов с неизменной геометрией ЛЖ.

**Ключевые слова:** хроническая почечная недостаточность, кардиоваскулярные заболевания, ремоделирование миокарда.

Кардиоваскулярные нарушения (КВН), по данным ведущих мировых диализных центров, являются ведущей причиной заболеваемости и летальности больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Летальность среди диализных больных от КВН составляет 40-60% всех случаев смерти, что в 20-30 раз превышает летальность в общей популяции [4,9,11,17,20,21,25,28]. Установлено, что предиктором высокого риска КВН и неблагоприятного прогноза, является увеличение массы миокарда левого желудочка (МЛЖ), независимо от артериальной гипертензии (АГ) и коронарной болезни сердца [2,3,13,18,23]. Современные исследования продемонстрировали, что не только увеличение МЛЖ, но и изменение геометрической модели левого желудочка (ЛЖ) сердца, которое идентифицируют как доклиническую кардиоваскулярную патологию (особенно у асимптоматичных больных), имеет существенное прогностическое значение при ХПН [5,7,13,14,16]. Было установлено, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений наиболее высок при концентрической гипертрофии (КВН развиваются в 4 раза чаще, чем при неизменной геометрии ЛЖ), меньше - при эксцентрической гипертрофии и концентрическом ремоделировании (К-ремоделирование) миокарда [7,8,10,15,16]. Вопрос о факторах риска и механизмах раннего изменения геометрии ЛЖ при ХПН остается неясным.

Целью исследования явилось изучение механизмов раннего ремоделирования миокарда в разных стадиях ХПН.

### Материал и методы

В исследование было включено 106 больных (50 мужчин и 56 женщин) в возрасте  $44,9 \pm 13,6$  лет с нормальной МЛЖ, не имеющих верифицированной или возможной ИБС, гемодинамически значимых клапанных нарушений и СН II-IV ФК (по NYHA). Додиализная стадия ХПН имела место у 74 (69,8%), диализная - у 32 (30,2%) больных. Среди последних 23 больных получали терапию программным гемо-

диализом (ГД), 9 больных - постоянным амбулаторным перитонеальным диализом (ПАПД). Продолжительность диализа составила 18,5 (3,0; 41,3) мес. Причинами ХПН являлись: хронический гломерулонефрит (52 больных), пиелонефрит (15), поликистозная болезнь почек (12), обструктивная нефропатия (9), гипертонический нефроангиосклероз (7), тубулоинтерстициальный нефрит (3), другие нефропатии (5 больных). У 3 больных диагноз был не ясен в связи с выявлением заболевания в стадии ХПН.

Всем пациентам проведено стандартное для больных с ХПН клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Додиализная ХПН классифицировалась по клиренсу креатинина (Ссг) расчетным методом Cockcroft-Gault:  $Ccr(\text{муж}) = (140 - \text{возраст}) * \text{вес}(\text{кг}) / Cr(\text{ммоль/л}) * 0,81$ ;  $Ccr(\text{жен}) = Ccr(\text{муж}) * 0,85$ . Клинические и лабораторные показатели учитывались как среднемесячные. Сухой вес диализных больных определялся как самый низкий постдиализный вес без симптомов гиповолемии в течение двух месяцев, предшествующих исследованию и был использован как основной для установления интердиализного веса.

Артериальное давление (АД) измерялось ртутным сфигмоманометром с использованием аускультативного метода Рива-Роччи-Короткова. У ГД-больных манжета накладывалась на контрлатеральную руку без артериовенозной фистулы или шунта. АД было установлено как среднее двух измерений, наблюдаемое в двух диализных процедурах, одно предшествующее и одно последующее АД и представлено как преддиализное и постдиализное АД. Артериальную гипертензию констатировали при систолическом АД (САД)  $\geq 140$  мм рт.ст. и/или диастолическом АД (ДАД)  $\geq 90$  мм рт.ст. у лиц, не принимающих антигипертензивных препаратов. У диализных больных проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Это исследование выполнялось на аппаратах «Meditech АВРМ-04» (Венгрия) по общепринятой методике [1]. Артериаль-

ное давление измерялось в течение 24 часов после среднего диализного дня недели.

Эхокардиографическое исследование проводилось на ультразвуковой системе "Aloca SSD-2000" (Япония) соответственно рекомендациям американского эхокардиографического общества [22]. Все гемодиализные больные обследованы на следующий день после рутинного диализа в середине недели; на ПАПД - без присутствия диализата в брюшной полости.

Измерения конечного диастолического (КДР) и конечного систолического размеров (КСР) ЛЖ, толщины миокарда задней стенки ЛЖ (ТЗС) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП) проводили в М-режиме из парастернального доступа. Относительная толщина стенки (ОТС) ЛЖ рассчитывалась по формуле:  $ОТС = ТМЖП + ТЗС / КДР$ . Объемные показатели ЛЖ рассчитывали по методу L. Teichholz [24]. Вычислялись: ударный объем (УО, мл), ударный индекс (УИ, мл/м<sup>2</sup>), фракция выброса (ФВ, %). Величина общего периферического сопротивления (ОПС) рассчитывалась по формуле:  $ОПС = 80 * АД_{ср} / МО$ ,  $дин * с * см^{-5}$ , где  $АД_{ср}$  – среднее АД, которое вычисляли как  $АД_{ср} = ДАД + САД - ДАД / 3$ , мм рт.ст.. Массу миокарда ЛЖ рассчитывали по формуле R. V. Devereux [4]:  $МЛЖ = 0,8 * 1,04 * (ТМЖП + ТЗС + КДР)^3 - (КДР)^3 + 0,6 г$ . Индексы массы ЛЖ (ИМЛЖ) и объема ЛЖ (ИОЛЖ) определялись как отношение МЛЖ и ОЛЖ к площади поверхности тела (BSA). Для расчета BSA использовали формулу:  $BSA (м^2) = (0,0001) * (71,84) * (wt^{0,425}) * (ht^{0,725})$ , где wt - вес (кг), ht - рост (см). Гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) констатирована в абсолютных значениях ИМЛЖ  $\geq 134 г/м^2$  у мужчин и  $\geq 110 г/м^2$  у женщин [23]. Геометрия ЛЖ характеризовалась на основании ИМЛЖ и ОТС. Она оценивалась как нормальная, если ИМЛЖ не был увеличен, а ОТС менее 0,45. Концентрическое ремоделирование миокарда диагностировалось в случаях, когда при неизменном ИМЛЖ возрастала ОТС до 0,45 и более [15].

Для анализа и оценки полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики: вычисление средних значений и их стандартных отклонений ( $M \pm SD$ ) для нормального распределения, медиана и интерквартильный размах для распределения, отличного от нормального. Для проверки гипотезы о нормальности распределения применялся критерий Колмогорова-Смирнова. При анализе различий количественных признаков были использованы критерии Крускала-Уоллиса и U-тест Манн-Уитни. Достоверность количественных различий определялась с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Для обработки данных был использован пакет прикладных статистических программ SPSS 8,0 фирмы SPSS Inc (США).

### Результаты и обсуждение

Соответственно отбору больных с неизменным ИМЛЖ, на основании ОТС было выделено две группы больных: I группу составили 59 (55,7%) пациентов с нормальной геометрией левого желудочка, II группу - 47 (44,3%) пациентов с К-ремоделированием миокарда.

При анализе связи между частотой К-ремоделирования и стадией ХПН оказалось, что нормальная геометрия ЛЖ имела место в 48 (64,8%) случаях додиализной и лишь в 13 (41%) случаях диализной ХПН ( $p < 0,05$ ). При этом частота К-ремоделирования миокарда составила 26 (35,2%) случаев на додиализной и 19 (59%) случаев на диализной стадиях ХПН ( $p < 0,001$ ) (рис. 1).

При сравнении влияния вида диализа на частоту К-ремоделирования миокарда установлено, что К-ремоделирование миокарда встречалось значительно чаще на ГД (67% наблюдений), чем на ПАПД (37,5% наблюдений) ( $\chi^2 = 7,82$ ;  $p < 0,01$ ) (рис. 2).

Сравнительная характеристика эхокардиографических показателей пациентов с нормальной геометрией ЛЖ и К-ремоделированием миокарда представлена в таблице 1. Как показано в таблице, при К-ремоделировании

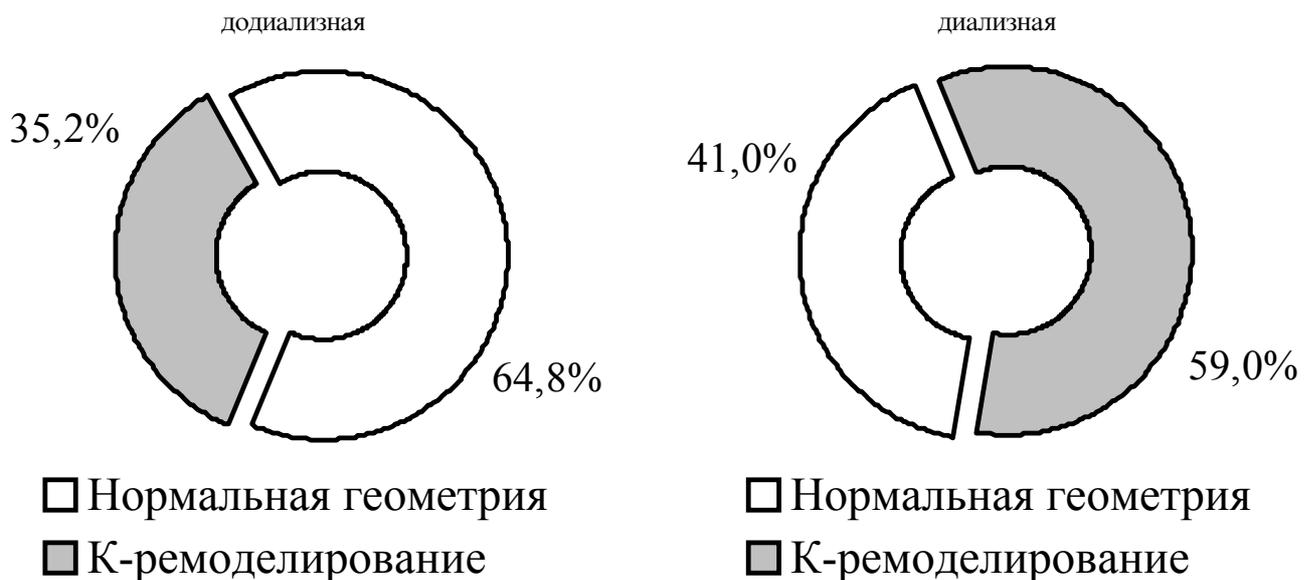
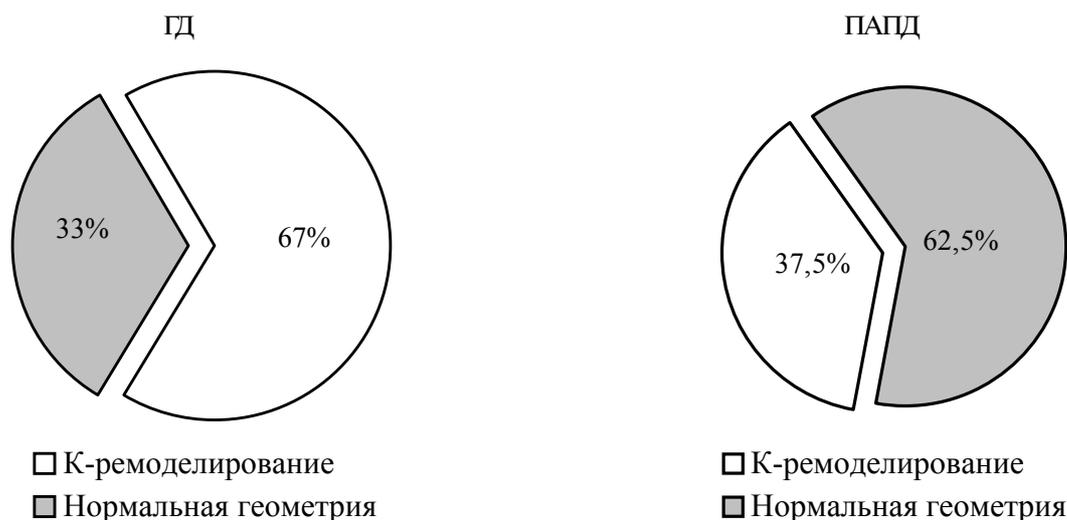


Рис. 1 Частота К-ремоделирования миокарда при разных стадиях хронической почечной недостаточности



**Рис. 2** Сравнение частоты нормальной геометрии левого желудочка и К-ремоделирования миокарда при разных видах диализа

миокарда показатели КСР ( $p < 0,01$ ) и КДР ( $p < 0,01$ ), КСО ( $p < 0,001$ ) и КДО ( $p < 0,003$ ), УО ( $p < 0,045$ ), СИ ( $p < 0,01$ ) были больше, а ОПС ниже ( $p < 0,01$ ), чем при нормальной геометрии левого желудочка, в то время как у больных с нормальной геометрией ЛЖ и К-ремоделированием миокарда ФВ не различались. В противоположность, ТЗС ( $p < 0,001$ ) и ТМЖП ( $p < 0,001$ ), ОТС ( $p < 0,001$ ), МЛЖ ( $p < 0,01$ ) и ИМЛЖ ( $p < 0,01$ ) были достоверно выше при К-ремоделировании миокарда по сравнению с эхокардиографическими показателями у больных с нормальной геометрической моделью ЛЖ.

При сравнительной характеристике больных с нормальной геометрией левого желудочка и К-ремоделированием миокарда, представленной в таблице 2, не выявлено существенных различий по полу, весу, росту, индексу массы тела (ИМТ) и уровню интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) крови. В то же время, оказалось, что больные с К-ремоделированием миокарда были старше ( $p < 0,005$ ), имели ниже уровень гемоглобина ( $p < 0,05$ ) и выше содержание сывороточного креатинина ( $p < 0,05$ ). Обратило на себя внимание, что у больных на ПАПД степень анемии, а также уровень сывороточного креатинина были значимо ниже, чем у ГД-больных ( $p < 0,001$ ), что также можно рассматривать как фактор, препятствующий развитию К-ремоделирования миокарда в условиях ПАПД.

Параметры артериального давления у больных с ХПН с нормальной геометрией левого желудочка и К-ремоделированием миокарда представлены в таблице 3. Как показано в таблице, в группе больных с К-ремоделированием миокарда отмечена более продолжительная АГ ( $p < 0,04$ ), более высокие уровни САД ( $p < 0,01$ ) и ДАД ( $p < 0,01$ ). По данным СМАД удалось установить, что у больных с К-ремоделированием миокарда среднесуточные значения САД ( $p < 0,001$ ) и ДАД ( $p < 0,001$ ), а также их уровни в периоды бодрствования и сна были существенно выше (все  $p < 0,01$ ) при отсутствии различий в суточном профиле АД

по сравнению с больными с нормальной геометрией ЛЖ.

Нами установлена зависимость между отсутствием ночного снижения АД (nondipper) и К-ремоделированием миокарда у женщин, при отсутствии таковой у мужчин ( $p = 0,018$ ).

У больных с диализной ХПН при К-ремоделировании миокарда выявлено большее междудиализное увеличение веса ( $2,33 \pm 0,78$  и  $1,33 \pm 1,3$  кг;  $p < 0,05$ ) по сравнению с группой пациентов с неизменной геометрией левого желудочка.

Таким образом, было установлено, что у больных с ХПН

**Таблица 1**

Эхокардиографические параметры больных с ХПН с неизменной геометрией левого желудочка и концентрическим ремоделированием миокарда

Показатель	Хроническая почечная недостаточность			P
	группа без ГЛЖ	нормальная геометрия	К-ремоделирование	
ММЛЖ, г	170,2±42,9	162,3±43,2	175,1±35,8	0,01
ИМЛЖ, г/м <sup>2</sup>	101,9±17,7	90,0±20,75	103,5±15,7	0,01
ОТС	0,51±0,13	0,38±0,03	0,58±0,10	0,001
ТМЖП, мм	10,8±1,8	9,3±0,5	12,3 ±1,3	0,001
ТЗС, мм	10,2±1,6	8,6±0,6	10,3±1,4	0,001
КСР, мм	29,9±4,4	27,65±3,65	31,75±4,3	0,01
КДР, мм	46,2±6,2	42,3±3,9	51,75±4,4	0,01
КСО, мл	36,8±11,3	30,7±7,95	44,5±10,4	0,001
КДО, мл	109,4±34,5	92,7±31,3	130,2±26,6	0,003
ИОЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	58,9±22,9	43,3±11,4	81,0±15,35	0,001
УО, мл	74,0±28,4	63,8±30,4	85,9±21,3	0,045
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	3,192±0,8	2,750±0,7	3,502±0,8	0,01
ФВ, %	63,8±8,95	62,7±10,6	65,4±6,1	0,43
ОПС, дин*с*см <sup>-5</sup>	1,530±610	1,810±620	1,350±420	0,01

**Таблица 2**

Клиническая характеристика и лабораторные показатели больных с нормальной геометрией левого желудочка и концентрическим ремоделированием миокарда

Показатель	Хроническая почечная недостаточность			P
	группа без ГЛЖ	нормальная геометрия	К-ремоделирование	
Возраст, лет	44,9±13,9	36,0±9,0	50,6±14,2	0,005
Пол, % муж	54	52	57	--
Рост, см	169±8	168±9	169±8	--
Масса тела, кг	72,6±12,0	71,2±13,0	73,4±11,0	--
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,3±5,1	24,0±4,6	26,3±5,4	0,31
Сг, мкмоль/л	931,1±268,4	642,5±208,6	988,1±374,7	0,05
Продолжительность диализа, мес	18,5 (2,0; 41,3)	19,0 (2,5; 33,0)	18,0 (1,0; 44,0)	0,86
Междиализное увеличение веса, кг	1,86±1,15	1,33±1,3	2,33±0,78	0,05
Гемоглобин, г/л	97,7±22,8	96,9±21,3	88,2±24,4	0,05
иППГ, пг/мл	399,85 (70,75; 399,8)	392,9 (46,2; 563,7)	406,8 (85,3; 860,2)	0,47

и нормальной массой ЛЖ с высокой частотой изменяется геометрическая модель ЛЖ и развивается К-ремоделирование миокарда. При додиализной стадии ХПН частота К-ремоделирования миокарда соответствует показателям распространения К-ремоделирования миокарда у больных с эссенциальной АГ. Однако у больных с диализной ХПН К-ремоделирование миокарда встречается значительно чаще, чем при эссенциальной артериальной гипертензии. Так, по данным различных клинических исследований, его распространение у гипертензивных больных составило от 13 до 19% [12, 15, 26] при установлении К-ремоделирования на основании определения ОТС по толщине задней стенки ЛЖ, однако его частота возрастала до 39%, когда в критерии определения включали ТЗС и МЖП [27]. Следует также подчеркнуть, что в приведенных работах за нормальные значения массы миокарда принимался ИМЛЖ <125 г/м<sup>2</sup> для лиц обоего пола, в связи с чем в группу с К-ремоделированием миокарда могли быть отнесены женщины с гипертрофией ЛЖ, ИМЛЖ которых находился в пределах от 110 до 125 г/м<sup>2</sup>.

К-ремоделирование миокарда представляет начальный этап формирующейся ГЛЖ. Данный вывод подтверждается достоверным увеличением ИМЛЖ при К-ремоделировании миокарда.

Как показали результаты наших исследований, факторами риска К-ремоделирования миокарда у больных с ХПН являются возраст, длительность предшествующей АГ, более высокие значения клинического АД и показателей СМАД, что согласуется с полученными ранее выводами о подобной связи и у пациентов с эссенциальной АГ [27]. Нами установлена зависимость между отсутствием ночного снижения АД (nondipper) и К-ремоделированием миокарда у женщин с ХПН, но не мужчин. Более высокий относительный риск развития К-ремоделирования миокарда был установлен у женщин с эссенциальной АГ [27].

**Таблица 3**

Показатели артериального давления у больных с ХПН с нормальной геометрией левого желудочка и концентрическим ремоделированием миокарда

Показатель	Хроническая почечная недостаточность			P
	группа без ГЛЖ	нормальная геометрия	К-ремоделирование	
Длительность АГ, мес	158,7±120,5	89,9±86,55	190,8±122,8	0,04
Клиническое АД				
- САД, мм рт.ст.	137,9±17,35	137,5±16,6	148,2±18,4	0,01
- ДАД, мм рт.ст.	85,6±9,5	84,2±10,0	93,2±9,5	0,01
Среднее суточное АД				
- 24-ч САД, мм рт.ст.	145,2±14,5	140,7±14,3	150,6±13,8	0,001
- 24-ч ДАД, мм рт.ст.	86,8±8,4	83,6±8,3	90,2±9,2	0,001
САД дневное, мм рт.ст.	140,5±14,2	137,6±13,4	145,8±14,3	0,01
ДАД дневное, мм рт.ст.	90,2±9,2	89,1±9,2	93,1±9,3	0,01
САД ночное, мм рт.ст.	125,4±15,2	123,6±15,2	137,4±16,0	0,01
ДАД ночное, мм рт.ст.	77,7±11,1	76,8±10,4	80,4±11,2	0,01
Ночное снижение АД, %				
- САД	11,3±7	11,6±7	10,9±6	-
- ДАД	15,9±7	16,1±8	15,7±7	-

Однако у больных с эссенциальной АГ фактором риска К-ремоделирования миокарда являлось повышение общего периферического сосудистого сопротивления [12, 15, 27]. Согласно результатам нашего исследования, у больных с ХПН, наоборот, факторами риска К-ремоделирования миокарда следует считать большую объемную перегрузку миокарда вследствие анемии, что нашло отражение в повышении сердечного выброса и понижении периферического сопротивления сосудов.

О возможном участии токсических факторов в возникновении К-ремоделирования миокарда может свидетельствовать увеличение его частоты по мере снижения функции почек. Кроме того, независимой причиной развития К-ремоделирования миокарда у диализных больных может быть недостаточная коррекция объема жидкости, что подтверждается большей междиализной прибавкой веса у этой группы пациентов. В то же время, в условиях более стабильной гемодинамики, постепенной коррекции объема жидкости, менее выраженной анемии, лучшей остаточной функции почек, характерных для ПАПД, уменьшается пропорция больных с К-ремоделированием миокарда в сравнении с ГД-больными.

**Выводы**

1. У больных с ХПН широко распространено К-ремоделирование миокарда. Частота К-ремоделирования миокарда возрастает по мере снижения почечной функции.
2. К-ремоделирование миокарда представляет начальный этап развития гипертрофии миокарда левого желудочка.
3. К ведущим факторам риска К-ремоделирования миокарда у больных с ХПН относятся возраст, женский пол, длительность предшествующей АГ, уровни САД, ДАД и гемоглобина крови, более тяжелое нарушение функ-

ции почек. Дополнительным фактором риска К-ремоделирования миокарда у гемодиализных больных является перегрузка его объемом.

4. Адекватный контроль АД, своевременная коррекция

#### Литература

1. Кобалова Ж.Д., Терещенко С.Н., Калинин А.Л. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М.: 1997: 32с
2. Bolognese L., Dellavessa P., Rossi L. et al. Prognostic value of left ventricular mass in uncomplicated acute myocardial infarction and one-vessel coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1994;73:1-5
3. Bikkina M, Levy D, Evans JC et al. Left ventricular mass and risk of stroke in a elderly cohort: the Framingham Heart Study. *J.A.M.A.* 1994;272:33-6
4. Churchill D.N., Taylor D.W., Cook R.J. et al. Canadian hemodialysis morbidity study. *Am. J. Kidney Dis.* 1992;19:214-34
5. Complications of long-term dialysis. Ed. by E.Brown and P.Parfrey. Oxford university press 1999, 341 p.
6. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-8
7. Devereux R.B., Roman M.J. Hypertensive cardiac hypertrophy: pathophysiologic and clinical considerations. In: Lagagh J.H., Brenner B.M., editors. Hypertention: Pathophysiology, Diagnosis, Treatment. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Raven Press, 1995:409-32
8. Devereux R.B., Facc M.D. Left ventricular geometry, pathophysiology and prognosis. *J.A.C.C.* 1995;25(4):885-7
9. Disney A.P. Demografy and survival of patients receiving treatment for chronic renal failure in Australia and New Zealand: Report of dialysis and renal transplantation treatment from the Australia and New Zealand dialysis and transplant registry. *Am. J. Kidney Dis.* 1995;25:165-75
10. Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D. et al. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1995;5:2024-31
11. Foley R.N., Parfrey P.S., Samak M. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 1998;32(Suppl 3):12-9
12. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992;19:1550-8
13. Ghali JK, Liao Y, Simmons B. et al. The prognostic role of left ventricular hypertrophy in patients with or without coronary artery disease. *Ann. Intern. Med.* 1992;117: 826-31
14. Kannel W.B., Cobb J. Left ventricular hypertrophy and mortality – results from the Framingham study. *Cardiology* 1992;81:291-8
15. Koren M.J., Devereux R.B., Cassale P.N. et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann. Intern. Med.* 1991;114:345-2
16. Krumholz H.M., Larson M., Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995;25:879-4
17. Levey A.S., Eknoyan G. Cardiovascular disease in chronic renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999;14:828-3
18. Levy D., Garrison R.J., Savadge D.D. et al. Prognostic implication of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N. Engl. J. Med.* 1990;332:1561-6
19. Mensah G.A., Pappas T.W., Koren M.J. et al. Comparison of classification of hypertension severity by blood pressure level and World Health Organization criteria for prediction of concurrent cardiac abnormalities and subsequent complication in essential hypertension. *J. Hypertens.* 1993;11:1429-40
20. National Kidney Foundation Task Force on cardiovascular disease: controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1998;32(suppl 3):1-199
21. Raine A.E.G., Margreiter R., Brunner F.P. et al. Report on management of renal failure in Europe, XX11, 1991. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1992;7(suppl 2):7-35
22. Sahn D.J., Demaria A., Kisslo J., Weyman A. Recommendations regarding qualification in M-mode echocardiography. *Circulation* 1978;58:1072-82
23. Savadge D.D., Garrison R.J., Kannel W.B. et al. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham study. *Circulation* 1987; 75(suppl 1):26-33
24. Teichholz L.E., Kreulen T., Herman H.V., Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am. J. Cardiol.* 1976;37:7-11
25. U.S. Renal Data System: USRDS 1998 Annual Data Report, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, April 1998
26. Verdecchia P., Porcellati G., Zampi I. et al. Asymmetric left ventricular remodeling due to isolated septal thickening in patients with systemic hypertension and normal left ventricular masses. *Am. J. Cardiol.* 1994;73:247-52
27. Verdecchia P., Giuseppe S., Borgioni C. et al. Advers prognostic significance of concentric remodelling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J.A.C.C.* 1995; 25(4):871-8
28. World Health Statistics Annual 196, 1998

#### Abstract

*Increased LV myocardial mass (LVM) and alteration of its geometric model further cardiovascular risk and deteriorate prognosis in chronic renal failure (CRF).*

*The aim of the study was to observe the fine mechanism of early myocardial remodeling on various stages of CRF. The study included 106 patients aged 44,9±13,6 with non-diabetic CRF (74 pre-dialysis and 32 with dialysis-stage CRF) and normal LVM. Concentric myocardial remodeling (C-remodeling) was established with echocardiography with normal LVM and increased relative width of LCV walls. C-remodeling accounted for 36,7% cases in pre-dialysis and 63,3% in dialysis-stage CRF. The risk factors for C-remodeling were: age, female sex with no physiological nocturnal fall in blood pressure, anemia, a more severe renal function impairment, a longer history of arterial hypertension, systolic and diastolic arterial hypertension. A greater mass increase between dialysis sessions was observed in patients with dialysis-stage CRF as compared to those with normal LV geometry.*

**Keywords:** chronic renal failure, cardiovascular disease, myocardial remodeling.

## УРОВЕНЬ СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ КАК ОДИН ИЗ ФАКТОРОВ, СНИЖАЮЩИХ РАСТЯЖИМОСТЬ АОРТЫ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Пустовитова Т.С., Мамаев В.И., Гедгафова С.Ю., Шаркова Н.Е., Рыбкина Т.Е.*

Кафедра внутренних болезней № 1 Московского государственного медико-стоматологического университета, отдел магнитно-резонансной томографии института кардиологии им. А. Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса, ГКБ № 33 им. проф. А.А. Остроумова

Растяжимость артериальной системы является актуальной проблемой современной кардиологии. Под растяжимостью понимают способность сосуда к изменению диаметра под влиянием меняющегося давления. Изменения сосудов эластического типа играют определенную роль в формировании различных функциональных и органических изменений сердечно-сосудистой системы. Так, эластичная аорта уменьшает постнагрузку и напряжение стенок левого желудочка, в результате чего улучшается трофика наиболее чувствительных к гипоксии субэндокардиальных слоев миокарда [4].

Ряд зарубежных авторов установили, что снижение растяжимости артериальной системы является независимым фактором, повышающим риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Помимо этого, выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между растяжимостью сосудов эластического типа и состоянием памяти и мышления [11].

Основным фактором, влияющим на растяжимость сосудов, наряду с возрастом является наличие артериальной гипертензии (АГ). А. W. van Gorp и соавт. [12] определяли эластические свойства аортальной стенки крыс разного возраста с наличием и отсутствием АГ *in vivo*. Было установлено, что во всех возрастных группах податливость аорты были достоверно ниже у крыс с АГ, по сравнению с особями с нормальным артериальным давлением (АД).

Целью нашего исследования было определение зависимости степени снижения растяжимости сосудов от уровня АД.

### Материалы и методы

В исследование были включены 9 больных (3 мужчин, 6 женщин) в возрасте 60-75 лет (средний возраст -  $66,4 \pm 3,7$  лет) с нелеченной или неэффективно леченной АГ I-II степени (систолическое артериальное давление - САД более 140, но менее 180 мм рт. ст. и/или диастолическое - ДАД более 90, но менее 110 мм рт. ст.) по классификации ВОЗ 1999 г. [5]. Средняя длительность АГ составила  $17 \pm 5,3$  года. Из сопутствующей патологии отмечались хронические необструктивные заболевания легких, хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта в стадии ремиссии, стенокардия напряжения I-II функционального класса. У всех обследованных показатели липидного спектра крови (холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности, триглицериды), углеводного обмена (сахар крови, гликозилированный гемоглобин) и мочевой кислоты находились в пределах нормы.

Больным, получавшим ранее гипотензивную терапию, за 2 недели до включения их в исследование отменяли все гипотензивные препараты.

После проведения первичного исследования [суточное мониторирование артериального давления (АД), лабораторные исследования - холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой плотности, глюкоза, креатинин, калий сыворотки крови, магнитно-резонансная томография (МРТ) восходящей аорты], пациентам в качестве монотерапии назначали фозиноприл (моноприл, фирма «Bristol-Myers Squibb», США) в дозе 10-40 мг/сут. Через 9 месяцев лечения повторно проводили все перечисленные исследования.

Суточное мониторирование АД проводили с использованием комплекса АВРМ-04 фирмы «Mediteck» (Венгрия) в течение 24-х часов с 15-минутными интервалами в дневное и 20-минутными интервалами в ночное время. Результаты считали достоверными, если при автоматической обработке было исключено не более 20% измерений [2].

Поперечную растяжимость восходящего отдела аорты измеряли с помощью МРТ. Исследования проводили на приборе «Магнетом СП63» (Siemens) с полем 1,5 тесла. Использовали последовательность «кино-МР» с ориентацией срезов по длинной оси левого желудочка и поперек корня аорты. Полученные данные просматривали в кинорежиме и в дальнейшем, используя программное обеспечение томографа, производили последовательную компьютерную обработку каждого изображения из ряда выполненных с интервалом 50мс. На всех кадрах кино последовательно обводили контур поперечного среза восходящего отдела аорты и рассчитывали площадь поперечного сечения аорты на данном уровне [1].

Растяжимость аортальной стенки рассчитывали в мм рт.ст.<sup>-1</sup> x 10<sup>-3</sup> по формуле [9]:

$$\frac{S_{\max} - S_{\min}}{S_{\min} \cdot P}$$

где  $S_{\max}$  - максимальная площадь поперечного сечения восходящего отдела аорты на протяжении сердечного цикла (см<sup>2</sup>);  $S_{\min}$  - минимальная площадь поперечного сечения восходящего отдела аорты на протяжении сердечного цикла (см<sup>2</sup>);  $P$  - пульсовое давление (мм рт. ст.).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATGRAPHICS 3,0 на компьютере ЮМРС/АТ-486. Вероятность того, что статистические выборки отличались друг от друга, существовала при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

У всех пациентов обнаружено снижение растяжимости аорты ( $4,4 \pm 2,4$  мм рт.ст.<sup>-1</sup> x 10<sup>-3</sup>) по сравнению с возрастной нормой ( $7,0 \pm 1,6$  мм рт.ст.<sup>-1</sup> x 10<sup>-3</sup>) [6]. При анализе данных установлена достоверная обратная корреляцион-

ная зависимость растяжимости аорты с уровнем систолического АД в дневное ( $r = -0,83$ ,  $p < 0,001$ ) и ночное ( $r = -0,74$ ,  $p < 0,01$ ) время.

По данным зарубежных авторов, систолическое АД является одним из основных факторов, влияющих на растяжимость артериальной системы. Так, F. v.d. Berkmortel и соавт. [10] сравнивали степень снижения податливости артериальной стенки у пациентов с умеренной и тяжелой АГ. В ходе исследования 80 амбулаторных пациентов с нелеченной АГ (средний возраст - 47 лет) были разделены на 2 группы в зависимости от уровня диастолического АД. В 1-ю группу вошло 38 пациентов с уровнем диастолического АД менее 105 мм рт.ст. (умеренная АГ), среднее систолическое АД у них составило  $162 \pm 18$  мм рт.ст. Во 2-ю группу включили пациентов, сопоставимых по возрасту, полу, уровням холестерина, глюкозы, индексу массы тела, с диастолическим АД более 105 мм рт.ст. (тяжелая АГ), систолическое АД составляло, в среднем,  $180 \pm 22$  мм рт.ст. Коэффициент растяжимости и диаметр сосуда определяли при помощи доплерографии. Полученные результаты показали, что у пациентов с тяжелой АГ, по сравнению с больными с умеренной АГ, имеется достоверное снижение растяжимости исследуемых артерий и повышение их жесткости, причем степень снижения растяжимости коррелировала с уровнем систолического АД. T.Sumimoto и соавт. [9] при изучении растяжимости сонной артерии у пожилых больных с изолированной систолической и систоло-диастолической эссенциальной АГ выявили, что степень снижения растяжимости сонной артерии обратно коррелировала с уровнем систолического АД.

### Литература

1. Беленков Ю.Н., Терновой С.К., Сеницын В.К. Магнитно-резонансная томография сердца и сосудов. М., 1997
2. Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторинг АД в кардиологии. М. 1996. с.99
3. Blacher J., Asmar R., Djane S. et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. Hypertension. 1999. Vol.33. P.1111-1117.
4. Gibbons G.H., Dzau V.J. New perspectives in hypertension research. Patensial of vascular biology. Hypertension 1994. Vol.23. 6 Pt 2. P. 1132-40.
5. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J. of Hypertens. 1999. Vol. 17. №2. 151-183.
6. Resnick L.M., Militianu D., Cunnings A.J. et al. Direct magnetic resonance determination of aortic distensibility in essential hypertension. Hypertension. 1997. Vol 30. Ns3.(2). 654-9.
7. Skalska A., Grodzicki T., Walas M. Collagen metabolism and arterial compliance in healthy people and in patients with arterial hypertension. J Hypertens 1999. Vol. 17(Suppl.3).P. S34
8. Stanley A.G., Patel H., Williams B. Mechanical strain increases matrix synthesis in cultured human vascular smooth muscle cells via angiotensin II - depended pathway. J Hypertens.- 1999. N17. (Suppl. 3).- P. S18
9. Sumimoto T., Mukai M., Matsuzaki K. et al. Structure and distensibility of the carotid artery in elderly patients with isolated systolic hypertension. J Hypertens. 1999. Vol. 17(Suppl.3).-P. SI 12
10. V.d Berkmortel R, V.d Steen M., Wollersheim H. et al. A comparison of arterial wall dynamics in subjects with moderate and severe hypertension. J Hypertens. 1999. N 17 (Suppl. 3) P. S292
11. V.d Nootgate N, Afschrift M., Ashten E. et al. Cerebral white matter lesions are associated with decreased elasticity of arteries in the elderly. J. Hypertens. 1999. Vol. 17(Suppl.3).P. S93
12. Van Gorp A.W., van Ingen Schenau D.S., Hoeks A.P. et al. Aortic wall properties in normotensive and hypertensive rats of various ages in vivo. Hypertension 1995;26:2:363-8

Поступила 30/03-2001

\* \* \*

## ХАРАКТЕРИСТИКА ДАВЛЕНИЯ КРОВИ В МИКРОСОСУДАХ ПАЛЬЦЕВ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЯХ ТЕЛА ЧЕЛОВЕКА

Трифонов В.В., Люсов В.А., Смирнов В.М.

Кафедра анатомии и физиологии человека Могилевского государственного университета, кафедра госпитальной терапии №1 и кафедра физиологии РГМУ, Москва.

Несмотря на длительное время изучения гипертонической болезни (ГБ), эти исследования до настоящего времени остаются актуальными, что объясняется большой распространенностью данного заболевания и нерешенностью вопросов относительно патогенеза ГБ и лечения пациентов с ГБ.

Основным диагностическим критерием ГБ является повышение артериального давления (АД). Однако показатели АД дают представление лишь о зоне высокого давления и не характеризуют состояние кровообращения в целом. Они должны дополняться данными микроциркуляции [1].

Транспортная функция крови реализуется только в процессе кровообращения. Последнее обеспечивает обмен веществ между кровью и тканями, осуществляется в обменных сосудах - капиллярах и венах. Поэтому поддержание кровотока, соответствующего потребностям органов и тканей, а также давления крови в микрососудах в физиологических пределах, обеспечивает необходимый уровень обмена веществ между кровью и тканями организма.

До настоящего времени не выяснено, является ли повышение системного АД конечным результатом заболевания или оно направлено на преодоление сопротивления току крови со стороны тонически напряженных артериол, или регионарного сопротивления отдельных органов, для поддержания должного давления и кровотока в микрососудах органов и тканей. Эти вопросы не раскрыты с точки зрения существующих теорий ГБ.

Мы попытались рассмотреть стойкое повышение АД при этом заболевании с точки зрения обеспечения обмена веществ между кровью и тканями.

### Методика исследования

Исследование выполнено на 24 мужчинах в возрасте от 40 до 60 лет, имеющих на момент обследования стойкое повышение АД (диагноз ГБ 2-й степени) и принимающих гипотензивные средства -  $\beta$ -адреноблокаторы.

Регистрацию показателей кровообращения осуществляли в положении пациентов лежа и при выполнении ими ортостатической пробы (ОП). Показатели центрального кровотока, давление наполнения левого желудочка, общее периферическое сопротивление (ОПС), систолический выброс крови (СВ), частоту сердечных сокращений (ЧСС) регистрировали на 1-й, 5-й и 10-й минутах каждого положения при помощи метода тетраполярной реовазографии с дальнейшей их обработкой на компьютере. АД систолическое, АД диастолическое регистрировали осциллометрическим методом при помощи электрического манометра также на 1-й, 5-й и 10-й минутах каждого положения.

АД среднее и минутный выброс крови (МВ) рассчитывали по соответствующим формулам:

$$АД_{ср} = АД_{д} + 0,42 ПД,$$

где АД<sub>ср</sub> – среднее артериальное давление, АД<sub>д</sub> – диастолическое давление, ПД – пульсовое давление.

$$МВ = СВ ЧСС,$$

где МВ – минутный выброс крови сердцем, СВ – систолический выброс крови сердцем.

Должное артериальное давление среднее находили по таблице [2].

Давление крови в микрососудах (ДМС) регистрировали на 1-й, 3-й, 5-й, 7-й и 10-й минутах каждого положения при помощи окклюзионной фотоплетизмографической методики [3]. Эта методика основана на оценке светового потока, проходящего через исследуемую структуру, величина которого возрастает вследствие выдавливания крови из сосудов тканей пальца. При определенной скорости нарастания давления на ткани пальца кровь покидает сначала венозные сосуды, потом капиллярные и позже - артериальные. Это позволяет на линии, регистрирующей световой поток, находить точки, отражающие гидравлическое давление в венах, капиллярах и максимальное артериальное давление (рис. 1).

Необходимо отметить, что за давление крови в микрососудах мы принимаем давление, при котором произошло полное пережатие венул.

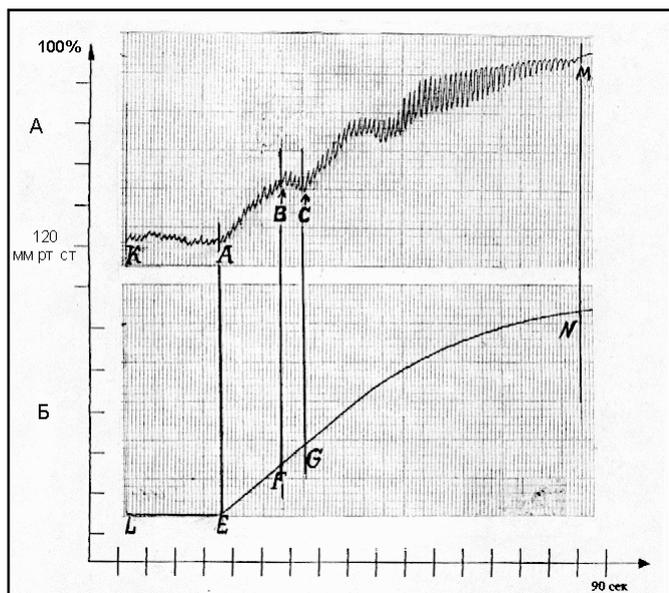
### Результаты исследований

При горизонтальном положении тела человека давление крови в микрососудах пальцев руки поддерживалось на стабильном уровне и находилось в пределах от  $8,71 \pm 0,38$  до  $9,43 \pm 0,68$  мм рт.ст.. Среднее арифметическое значение показателей, зарегистрированных в этом

положении ( $\bar{x} \pm S_x$ ) составило  $8,97 \pm 0,3$  мм рт.ст. Эти показатели находятся в пределах физиологической нормы и хорошо согласуются с зарегистрированными ранее аналогичными показателями у здоровых людей, которые находились в пределах от  $8,0 \pm 0,5$  до  $9,1 \pm 0,7$  мм рт.ст. [3], а также с литературными данными, согласно которым давление крови в венозной части капилляра у здорового человека составляет 10-15 мм рт.ст. [1,4].

Переход в вертикальное положение не вызывал достоверных изменений показателей давления крови в микрососудах пальцев опущенной руки, которые на всем протяжении ОП поддерживались на стабильном уровне в пределах от  $8,25 \pm 0,57$  до  $8,94 \pm 0,58$  мм рт.ст.

Среднее значение давления крови ( $\bar{x} \pm S_x$ ) в микро-



**Рис. 1** Регистрация давления крови в микрососудах. По оси ординат: (А) оптическая плотность в процентах; (Б) давление в мм рт ст; По оси абсцисс - время в секундах. КА - фоновый уровень фототока, LE - нулевая линия давления. А - начало, В - конец вытеснения эритроцитов из венул; С - начало вытеснения эритроцитов из капилляров; М - окончание вытеснения эритроцитов из артерий; Е - начало повышения давления; F - давление в микрососудах; N - систолическое артериальное давление.

сосудах, для всех измерений в вертикальном положении, составило  $8,65 \pm 0,31$  мм рт ст.

Показатели АД среднего как в горизонтальном положении, так и в вертикальном положении тела человека, также достоверно не отличались друг от друга и поддерживались на стабильном уровне. В положении человека лежа АД среднее находилось в пределах от  $121,95 \pm 3,31$  до

$123,93 \pm 3,27$  мм рт ст., а его среднее арифметическое значение ( $\bar{x} \pm S_x$ ), для всех измерений в этом положении было равно  $122,76 \pm 1,95$  мм рт ст. При выполнении ОП АД среднее было в пределах от  $120,71 \pm 3,12$  до  $123,39 \pm 3,1$  мм рт ст., а его среднее арифметическое значение ( $\bar{x} \pm S_x$ ) равнялось  $122,1 \pm 1,86$  мм рт ст.

Средний арифметический показатель АД среднего, отмеченный в горизонтальном положении, был на 37,1% ( $p < 0,05$ ) выше рассчитанного показателя должного АД среднего ( $89,2 \pm 1,34$  мм рт.ст.).

Таким образом, несмотря на стойкое повышение АД среднего давление крови в микрососудах пальцев руки поддерживается в физиологических пределах и не отличается от соответствующих показателей, зарегистрированных у здоровых людей с нормальным АД средним. Это дает основание считать, что у больных ГБ повышение АД среднего не нарушает механизм стабилизации кровотока и давления крови в микрососудах органа, описанный Остроумовым и Бейлисом: при снижении давления в приносящих сосудах последние расширяются, при повышении - суживаются, что стабилизирует кровоток и способствует поддержанию оптимального уровня давления крови в микрососудах.

Полученные данные свидетельствуют о том, что повышение системного АД у лиц с ГБ является конечным результатом заболевания. По крайней мере, на той стадии заболевания, которое имело место у обследованных нами больных.

Показатели центрального кровотока, зарегистрированные в нашем исследовании, представлены в табл. 1.

Как видно из таблицы, все показатели центрального кровотока в горизонтальном положении были стабильными и на 1-й, 5-й и 10-й минутах, соответственно, не отличались друг от друга. Переход человека в вертикальное по-

**Таблица 1**

Показатели центрального кровотока при положении человека лежа и стоя (n=24)

Положение	Время	Показатели ( $\bar{x} \pm S_x$ )					
		ОПС дин с см	ДНЛЖ мм рт ст	ДМС мм рт ст	МВ л/мин	СВ мл	ЧСС уд/мин
Лежа	1 мин	$3731,2 \pm 435,5$	$16,87 \pm 0,38$	$8,71 \pm 0,38$	$3,1 \pm 0,36$	$42,24 \pm 4,44$	$74 \pm 5,5$
	5 мин	$4508 \pm 599,5$	$18,03 \pm 1,1$	$9,43 \pm 0,6$	$2,7 \pm 0,3$	$39,46 \pm 3,43$	$68,5 \pm 3$
	10 мин	$4012,3 \pm 430,7$	$16,17 \pm 0,53$	$8,78 \pm 0,57$	$2,87 \pm 0,3$	$41,22 \pm 3,6$	$68 \pm 3,6$
	$(\bar{x} \pm S_x)$	$4083,9 \pm 285,6$	$17 \pm 0,45$	$8,97 \pm 0,3$	$2,89 \pm 0,2$	$40,97 \pm 2,2$	$70,2 \pm 2,4$
Стоя	1 мин	$4415,1 \pm 472,3$	$16,81 \pm 0,94$	$8,25 \pm 0,57$	$2,53 \pm 0,23$	$34,98 \pm 3,53$	$80,4 \pm 4,7$
	5 мин	$4364,9 \pm 549,4$	$17,11 \pm 0,95$	$8,75 \pm 0,47$	$2,72 \pm 0,28$	$30,92 \pm 3,25$	$86,1 \pm 3,98$
	10 мин	$4417,9 \pm 423,3$	$16,22 \pm 0,91$	$8,94 \pm 0,58$	$2,55 \pm 0,25$	$33,24 \pm 3,54$	$76,86 \pm 3,98$
	$(\bar{x} \pm S_x)$	$4399,9 \pm 279,7$	$16,71 \pm 0,54$	$8,65 \pm 0,31$	$2,6 \pm 0,15$	$33,1 \pm 1,99$	$81,12 \pm 2,4$

ложение на 1-й минуте вызывал достоверное увеличение показателя ЧСС. Его значение на 1-й минуте ОП составило  $80,4 \pm 4,7$ , что на  $18,2\%$  ( $p < 0,05$ ) больше показателя, зарегистрированного на 10-й минуте при горизонтальном положении, а среднее значение ЧСС для всех измерений в вертикальном положении было больше аналогичного значения для горизонтального положения на  $16\%$  ( $p < 0,05$ ).

Хотя показатель СВ, зарегистрированный на 1-й минуте ОП, не отличался от такового, отмеченного на 10-й минуте горизонтального положения, его среднее значение ( $\bar{x} \pm S_x$ ), рассчитанное для всех измерений в вертикальном положении ( $33,05 \pm 1,99$  мл), было ниже соответствующего значения для горизонтального положения на  $19\%$  ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, снижение СВ на  $19\%$  в вертикальном положении у больных компенсировалось увеличением ЧСС на  $16\%$ . Благодаря этому, выполнение ОП не вызывало изменений показателей МВ. Отсутствие изменений показателей МВ и ОПС в вертикальном положении, по сравнению с горизонтальным положением, позволяет поддерживать АД среднее на стабильном уровне.

Снижение СВ при выполнении ОП, на наш взгляд, не связано с депонированием крови в венозных сосудах конечностей. В пользу этого свидетельствуют следующие факты.

- ✓ Независимость давления наполнения левого желудочка от положения испытуемого: лежа или стоя.
- ✓ Установлена сопряженность изменений давления наполнения левого желудочка с притоком крови к левому предсердию [5]. В нашем случае переход человека в вертикальное положение не вызывал изменений показателя ДНЛЖ - следовательно, приток крови к левому предсердию не изменялся.
- ✓ Известен вено-артериальный рефлекс, выражающийся в повышении тонуса артериальных сосудов в ответ на повышение давления крови и растяжение стенок венозных сосудов [6]. Согласно этому рефлексу, депонирова-

ние крови в венозных сосудах должно бы привести к их растяжению, т.е., к повышению ОПС. В нашем случае показатели ОПС оставались без изменений - следовательно, снижение СВ не может быть объяснено снижением венозного возврата крови к сердцу.

- ✓ Обнаружено взаимоотношение между растяжимостью стенок венозных сосудов и уровнем АД среднего [7]. Чем выше АД среднее, тем ниже растяжимость стенок венозных сосудов. При выполнении ОП, на первой минуте АД среднее оставалось без изменений. Следовательно, состояние венозных сосудов также оставалось без изменений.

Таким образом, снижение СВ, на наш взгляд, не связано с депонированием крови в венозных сосудах. Оно может быть обусловлено уменьшением силы сердечных сокращений.

У здоровых людей выполнение ОП вызывает снижение СВ на  $40\%$ , в нашем случае этот показатель снизился на  $19\%$ . Это обстоятельство позволяет сделать следующий вывод: у больных гипертонической болезнью 2-й степени тонус венозных сосудов выше, чем тонус вен у здоровых людей. Этот вывод подтверждается также рядом исследований [8], согласно которым при прогрессировании гипертонической болезни повышается тонус венозных сосудов.

#### Выводы

1. У больных гипертонической болезнью 2-й степени стойкое повышение АД среднего не нарушает физиологический механизм стабилизации кровотока и давления крови в микрососудах органов и тканей организма, благодаря чему возможен нормальный обмен веществ между кровью и тканями.
2. Снижение СВ крови, при выполнении ОП, у больных гипертонической болезнью 2-й степени не связано с депонированием крови в венозных сосудах, что объясняется повышенным тонусом венозных сосудов у них, по сравнению со здоровыми людьми.

#### Литература

1. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. - М: Медицина, 1984. - 429 с.
2. Аринчин Н.И., Кулаг Г.В. Гипертоническая болезнь как нарушение типов саморегуляции кровообращения. - Минск: Наука и техника, 1969. - 101 с.
3. Трифонов В.В. Влияние гидростатического фактора на давление крови в микрососудах конечностей человека. // Здравоохранение Беларуси - 1997, № 5. - С.16 - 19.
4. Крог А. Анатомия и физиология капилляров. - М. 1926. - С. 143 - 144.
5. Майбенко А.А. Вазомоторная реакция при раздражении рецепторов левого сердца // Кардиология. 1969, №11. - С. 69 - 75.
6. Вотчал Б.Е. Венозный тонус в клинике // Сб. Современные проблемы физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы. - Москва: Медицина, 1967. - С. 42 - 50.
7. И. Пшеровски, К. Розточил, Д. Урбанова, И. Олива. Емкостные сосуды при гипертонии. // Мат. симп. Гемодинамические и нейрогуморальные аспекты гипертонии. - Москва, 1983. - С. 101 - 105.

Поступила 11/05-2000

\* \* \*

## НОВЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ В АРТЕРИАЛЬНОМ ОТРЕЗКЕ СОСУДИСТОГО РУСЛА

Задюонченто В.С., Суворова С.С.

Московский государственный медико-стоматологический университет

Первые серьезные попытки применения основ сопротивления материалов в физиологии и биофизике были предприняты еще в конце XIX в. Поскольку все ткани живого организма в той или иной степени обладают способностью к упругой деформации, к ним применимы соответствующие физические законы, однако, чаще всего, с определенными поправками, связанными с преодолением трудностей, вызванных особенностями биологического материала. Одной из первых попыток моделирования эластических свойств сосудистой системы была модель О. Frank (1899). Несмотря на кажущуюся простоту, модель была настолько удачной, что применяется до сих пор. В настоящее время применяется множество подходов и к описанию состояния гемодинамики, и к описанию состояния сосудистой стенки и функциональных резервов миокарда.

Условия гемодинамики в значительной мере определяются состоянием русла, в которой она осуществляется, и способностью сердца совершать работу по нагнетанию крови в сосудистую систему [4]. Насосная функция сердца, эластичность аорты и крупных артерий, резистивные свойства периферического артериального русла являются основными факторами, обеспечивающими кровоток, а изменение этих величин, в зависимости от текущей потребности органов и систем в адекватном кровоснабжении, лежит в основе механизмов регуляции кровообращения. Вариабельность отдельных физиологических параметров в пределах нормы, различные варианты взаимодействия детерминант кровотока между собой обуславливают наличие различных типов гемодинамики.

Наиболее часто в клинике применяются типы кровообращения, описанные Н. Н. Савицким: гипокинетический, зукинетический и гиперкинетический. Соответствующие им гемодинамические условия определяются соотношением между реальным и должным минутными объемами. Метод Н. Н. Савицкого предполагает в качестве оценки эффективности медикаментозного воздействия устранение дисбаланса между этими величинами, а также нормализацию периферического сопротивления. При применении предлагаемой нами методики возможно оценить не только вклад сократительной способности миокарда в обеспечение адекватного кровотока (по величине ударного и минутного объемов), но и влияние депонирующих свойств миокарда и крупных артерий на гемодинамику (для этой цели предлагается использовать величины податливости стенки камеры левого желудочка и *крупных* артерий, рассчитываемые по впервые предложенным нами методикам).

Кроме того, тахоосциллография и сфигмография, необходимые для получения исходных параметров, в настоящее время применяются все реже, уступая место более информативным методам исследования. Применение на-

шего подхода позволяет описать условия кровообращения на основе показателей, получаемых при эхокардиографии — методе функциональной диагностики, широко применяемом практически при всех видах патологии сердечно-сосудистой системы.

В основу предлагаемой классификации положено соотношение между депонирующими свойствами артериальной системы, характеризующими вклад в осуществление кровотока потенциальной энергии растяжения камеры левого желудочка и артериальной стенки, и резистивными свойствами как артериальной системы в целом, так и ее периферического звена. Использованные нами для этой цели показатели применялись в клинических и экспериментальных исследованиях и ранее (в нашей стране — в основном в кардиохирургической практике [3]), однако без исследования существующей между ними взаимосвязи, что не всегда правомочно [5].

Депонирующие свойства левого желудочка и крупных артерий оценивались по величине их податливости. Податливость (compliance) — показатель, характеризующий способность сосудистой стенки к растяжению. Поскольку биологическая камера обладает свойством изменять свой объем пропорционально величине приложенного давления, коэффициент пропорциональности в этой формуле и есть ее податливость (аналогичный термин — растяжимость, distensibility). По физиологическому смыслу она является величиной, обратной эластичности. Для оценки эластических свойств артериальной стенки в клиническую практику R. Gosling в 1976 г. был введен показатель податливости. При исследовании упруго-вязких свойств сердечно-сосудистой системы удобнее пользоваться величиной податливости, так как она характеризует емкостные свойства биологической камеры. Величина эластического сопротивления в большей степени характеризует резистивные, а не емкостные свойства миокарда или сосудистой стенки. Кроме того, при использовании электрической цепи для моделирования системы кровообращения, ее упруго-вязкие свойства аналогичны емкости конденсатора, что подчеркивает приоритетное значение емкостных свойств крупных сосудов в гемодинамике. В нашем исследовании при описании эластических свойств миокарда и крупных сосудов мы пользовались только величинами их податливости. Податливость миокарда левого желудочка является также и косвенным критерием, определяющим сократимость, отражая способность миокарда к реализации механизма Франка-Старлинга. Этот термин наиболее применим и в зарубежной литературе.

Для описания резистивных свойств артериальной системы использовались величины характеристического импеданса, определяющего общую постнагрузку на левый желудочек, и периферического сопротивления, ха-

рактизирующего вклад в формирование постнагрузки артерий мелкого калибра.

Характеристический импеданс (characteristic impedance) — отношение давления к расходу в данном сосуде, когда в нем распространяется с постоянной скоростью и в одном направлении синусоидальная волна. В настоящее время расчетная величина характеристического импеданса считается одним из главных критериев постнагрузки на левый желудочек [2].

Периферическое сопротивление — это величина гидравлического сопротивления, которую испытывает движущаяся кровь, главным образом, на уровне артериол. Его колебания связаны с регулирующим воздействием центральной нервной системы, направленным на поддержание определенного уровня артериального давления. Чаще всего оно рассматривается как отношение среднего давления и потока в системе.

В целом, в нашей модели используются пять показателей: податливость левого желудочка ( $C_v$ ), податливость крупных артерий ( $C_a$  - «емкостной коэффициент», отражающий взаимовлияние эластических свойств крупных сосудов и камеры левого желудочка и представляющий собой отношение величин их податливости ( $C < / C_v$ ), характеристический импеданс ( $Z$ ) и периферическое сопротивление ( $R$ ). Предлагаемая нами методика расчета этих показателей опубликована ранее [1]. В некоторых случаях (например, при аневризме левого желудочка) необходимо учитывать его размеры (либо величину систолического и диастолического объемов) и ударный объем.

Для изучения состояния упруго-вязких свойств комплекса «левый желудочек-артериальное русло» с применением данной модели было обследовано две группы здоровых нетренированных людей. В первую группу вошли лица старше 35 лет (42 человека, из них 18 мужчин и 24 женщины, средний возраст —  $49,5 \pm 10,9$  лет), во вторую — молодые мужчины до 20 лет (52 человека, средний возраст  $17,6 \pm 1,42$  лет), прошедшие полное кардиологическое обследование.

При изучении взаимовлияния упруго-вязких свойств миокарда, сосудов аортальной компрессионной камеры и периферического сосудистого русла у здоровых людей (независимо от возраста) можно выделить три основных типа: резистивный, сбалансированный и емкостной; однако соотношение между ними в I и II группах было различным. В группе старше 35 лет выявлены следующие закономерности.

У части испытуемых (23,8%) относительное снижение емкостных свойств ( $C_v$  до  $0,50$  мм/рт. ст., в среднем  $0,44 \pm 0,04$  мм/мм рт. ст.,  $C_a$  - не более 1 мм рт. ст., в среднем  $-0,85 \pm 0,19$  мм/мм рт. ст.) сопровождается относительным повышением сосудистого тонуса ( $R$  - более  $1600$  дин•с•см<sup>-5</sup>, в среднем  $-1760 \pm 251,0$  дин•с•см<sup>-5</sup>,  $Z$  - более  $140$  дин•с•см<sup>-5</sup>, в среднем  $-151,3 \pm 29,7$  дин•с•см<sup>-5</sup>). Такое состояние упруго-вязких свойств сердечнососудистой системы мы обозначили как «резистивный тип гемодинамики».

Вторая, наиболее многочисленная подгруппа (59,5%), характеризуется средними величинами гемодинамических

параметров и сбалансированным соотношением емкостных и резистивных свойств. При колебаниях податливости левого желудочка от  $0,51$  до  $0,70$  мм/мм рт. ст. и средней величине артериальной податливости от  $1,0$  до  $1,5$  (в среднем  $1,10 \pm 0,19$  мм/мм рт. ст.) величина периферического сопротивления составляла от  $1400$  до  $1500$  дин•с•см<sup>-5</sup> ( $1500 \pm 318,8$  дин•с•см<sup>-5</sup>), характеристического импеданса аорты — от  $90$  до  $140$  дин•с•см<sup>-5</sup> ( $123,0 \pm 16,89$  дин•с•см<sup>-5</sup>). Эта группа, включающая наиболее близкие к средним величины гемодинамических параметров, представляет собой нормальный или сбалансированный тип кровообращения.

Наконец, третья подгруппа (12,5%) при высоких показателях растяжимости ( $C_v$  - более  $0,8$  ( $0,76 \pm 0,02$  мм/мм рт. ст.);  $C_a$  - более  $1,5$  ( $1,85 \pm 0,46$  мм/мм рт. ст.)) имела относительно сниженную постнагрузку ( $Z$  - менее  $90$  ( $76,3 \pm 13,62$ );  $R$  - менее  $1400$  ( $1312 \pm 307,8$  дин•с•см<sup>-5</sup>)). Этот тип кровообращения можно назвать емкостным.

Очевидно, что наиболее благоприятные гемодинамические условия наблюдаются при емкостном типе гемодинамики. Относительное увеличение притока крови в АКК сопровождается снижением постнагрузки на левый желудочек, обусловленным облегченным прохождением периферического артериального русла. Напротив, относительный рост сосудистых сопротивлений и уменьшение депонирующих свойств аортальной компрессионной камеры при резистивном типе гемодинамики, возможно, является предрасполагающим фактором для развития артериальной гипертонии.

Необходимо заметить, что границы величин параметров кровообращения, применяемые для оценки типов гемодинамики, являются относительными. При этом наиболее важным критерием является соотношение между емкостными и резистивными характеристиками. Под влиянием различных воздействий на организм (например, при медикаментозном лечении) возможно изменение типа гемодинамики.

При сравнении средних величин емкостных и резистивных показателей лиц I и II групп можно говорить лишь о тенденции к снижению величин податливости миокарда и крупных артерий, связанных с возрастом. Рост средних величин резистивных показателей более убедителен ( $p < 0,01$ ), но наиболее показательными являются изменения структуры типов взаимовлияния емкостных и резистивных параметров. Резистивный тип у молодых наблюдался лишь в 9,6% случаев, в то время как емкостной - в 25%. Критерии определения типа гемодинамики у лиц до 20 лет тоже были несколько иными.

Для резистивного типа кровообращения:  $C_v$  - до  $0,50$  мм рт. ст., в среднем  $-0,44 \pm 0,04$  мм/мм рт. ст.,  $C_a$  - не более 1 мм рт. ст., в среднем  $-0,75 \pm 0,11$  мм/мм рт. ст.,  $R$  - более  $1400$  дин•с•см<sup>-5</sup> ( $1642 \pm 240,5$  дин•с•см<sup>-5</sup>),  $Z$  - более  $140$  дин•с•см<sup>-5</sup> ( $169,4 \pm 33,3$  дин•с•см<sup>-5</sup>).

Для сбалансированного типа кровообращения:  $C_v$  от  $0,51$  до  $0,80$  мм/мм рт. ст. ( $0,60 \pm 0,05$  мм/мм рт. ст.),  $C_a$  от  $1,0$  до  $1,9$  (в среднем  $-1,19 \pm 0,26$  мм/мм рт. ст.),  $R$  - от  $1250$  до  $1500$  дин•с•см<sup>-5</sup> ( $1421 \pm 317,8$  дин•с•см<sup>-5</sup>),  $Z$  - от  $95$  до  $140$  дин•с•см<sup>-5</sup> ( $112,7 \pm 23,2$  дин•с•см<sup>-5</sup>).

Для емкостного типа кровообращения:  $C_v$  - более  $0,80$

мм рт. ст., в среднем  $0,76 \pm 0,05$  мл/мм рт. ст.,  $C_a$  - более 1,9 мм рт. ст., в среднем -  $1,57 \pm 0,27$  мл/мм рт. ст.,  $R$  - менее  $1250 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$  ( $1272 \pm 141,9 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$ ),  $Z$  - менее  $90 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$  ( $89,4 \pm 15,8 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$ ).

Таким образом, предлагаемая нами модель позволяет оценить оптимальность кровотока в артериальном русле. Такая оценка исходного состояния гемодинамики позволяет объективизировать степень воздействия на организм различных возмущающих воздействий (в том числе, медикаментозного лечения). Параметры модели отражают

также и степень изменения упруго-вязких свойств комплекса «левый желудочек-артериальное русло» по мере старения организма. Связанный с возрастом рост сосудистых сопротивлений, отражающий увеличение постнагрузки на левый желудочек, и сопровождающийся снижением емкостных свойств его камеры и стенок крупных артерий, приводит как к росту абсолютных величин резистивных показателей и снижению емкостных, так и к относительному снижению в популяции числа лиц с оптимальными типами гемодинамики.

### Литература

1. Епифанов В. А., Суворова С. С. Емкостные и резистивные параметры сердечно-сосудистой системы спортсменов и их динамика при систематической спортивной тренировке. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры, 2001, № 1, с. 12-15.
2. Каро К., Педли Т., Шротгер Р., Сид У. Механика кровообращения. М., «Мир», 1981. -624с.
3. Лишук В. А. Математическая теория кровообращения. М., «Медицина», 1991. -454 с.
4. Lehmann E. D. Clinical value of aortic pulse-wave velocity measurement. Lancet, 1999; vol. 354, № 9178, p. 528-529.
5. Megnien J.-L, Simon A., Denarie N., Del-Pino M., Gariépy G., Segond P., Levenson J. Aortic stiffening does not predict coronary and extracoronary atherosclerosis in asymptomatic men at risk for cardiovascular disease. Am. J. Hypertens., 1998; vol. 11, № 3 Pt 1, p. 293-301.

*Поступила 11/05-2001*

\* \* \*

## ИЗУЧЕНИЕ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ПРИМЕРЕ СКРИНИНГА 4-х ГОРОДОВ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Бритов А.Н., Елисеева Н.А., Деев А.Д., Шальнова С.А., Колесникова Т.С.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ, Москва

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются главной причиной смерти, как в развивающихся странах, так и в США и в европейских странах. Сердечно-сосудистыми заболеваниями страдает значительное количество населения, независимо от возраста и социального статуса [3]. Поэтому исключительно актуальной остается необходимость борьбы с предстоящей пандемией ССЗ. А их профилактика не будет исчерпывающей, пока значительная часть населения живет в неблагоприятной обстановке, характерной для развивающихся стран и некоторых стран Восточной Европы, в том числе и России.

При обследовании больших популяций в США и европейских странах многократно воспроизводилась связь комплекса неблагоприятных социально-экономических показателей с распространенностью ИБС и АГ, со средним уровнем АД, смертностью от ИБС и АГ. Многие данные, касающиеся уровня образования, доходов, расовой принадлежности, жилищных условий, показывают, что в социально менее благоприятных группах показатели заболеваемости и смертности в 2-3 раза выше по сравнению с таковыми в группах с более высоким социально-экономическим статусом [5, 10, 11, 18, 19]. Например, такие неблагоприятные социально-экономические показатели, как низкий уровень образования, безработица, низкий уровень доходов, неудовлетворительные жилищные условия, сильно коррелировали с повышенной смертностью от АГ и повышенной распространенностью АГ [6, 8, 13]. Относительный риск возникновения АГ или заболеваний сердца, связанный с этими социальными факторами, варьировал от 1,5 до 3. Распространенность этих социальных факторов риска в разных странах, нациях, регионах значительно различается. Тот факт, что социально-экономический градиент показателей смертности увеличивается с увеличением неравенства доходов, предполагает определенную причинность даже при неизвестных ее механизмах [14, 15].

Такие показатели, как род занятий, безработица, доход, жилище, также колеблются в зависимости от экономического цикла и социально-экономических условий в стране. Опубликованы сведения о том, что уровень смертности от ССЗ связан с экономическим циклом. С. Jenkins (1983), анализируя в обзорной статье данные о социальных факторах, писал: «Создается впечатление, что в начале процесса урбанизации повышенный риск ИБС затрагивал более высокие социально-экономические слои, в то время как в конце этого процесса более высокий риск появился у более низких слоев». Результаты популяционных исследований 50-х годов показали больший риск ССЗ у мужчин с наиболее высоким социально-экономическим статусом, а в начале 70-х годов это соотношение изменилось на противоположное [4]. Смертность от ИБС оказалась наиболее

высокой в низшей социально-экономической группе (по уровню образования и дохода), превышая в 4 раза этот показатель в более высоком социально-экономическом слое [7, 21]. Авторы указывают на существенную связь данного феномена с психосоциальным стрессом и образом жизни. Вероятно, социальные факторы могут повышать АД и влиять на течение и исход заболевания, оказывая влияние на распространенность стандартных факторов риска.

На смертность и заболеваемость ССЗ влияет низкий уровень образования [16, 21]. В одной американской программе у лиц с низким уровнем образования риск ИБС был в 2 раза выше, чем у лиц с высоким уровнем образования. В Северо-Карельской профилактической программе [17] уровень образования оказался вторым по значимости фактором риска внезапной смерти в ряду таких факторов, как гиперхолестеринемия, сниженная физическая активность, курение и повышенное систолическое АД.

Получены данные о том, что и семейный статус связан с заболеваемостью ИБС и со смертностью [12]. Так, наблюдение за мужчинами 40-64 лет в течение 4 лет выявило наиболее низкий уровень смертности, частоты новых случаев ИБС у женатых мужчин. Частота новых случаев ИБС была наиболее высокой среди вдовцов, показатель смертности – среди разведенных. Показатель выживаемости оказался наиболее низким у одиноких и разведенных мужчин. У женщин тенденция смертности от ИБС была сходной: у вдов отмечалась наиболее высокая смертность. Уровень смертности в целом был наиболее низким у лиц, состоящих в браке.

В организованной популяции крупного промышленного предприятия города Москвы, обследованной в 80-х годах, различий по заболеваемости и смертности от ИБС и АГ, связанных с социальными факторами, получено не было [1, 2]. Видимо, это было связано с тем, что в основном социальные факторы в изученной популяции не различались столь резко. И только после «перестройки» и реформ начала 90-х годов, когда общество разделилось на меньшую прослойку с высоким уровнем доходов и большую часть населения с уровнем жизни ниже среднего, появилась возможность доказать связь АГ с социальными факторами.

Целью нашего исследования является оценить распространенность АГ, осведомленность, охват лечением, эффективность лечения и доказать связь АГ с основными социально-демографическими показателями на примере выборки из популяции 4-х городов Московской области.

### Материал и методы

Нами была составлена случайная репрезентативная выборка в четырех городах Московской области. Были

Таблица 1

	Пол	Распространенность	Информированность	Лечение	Эффективность
АГ стр.*	Мужчины	15,7±0,9	94,4±1,5	60,2±3,1	20,1±2,5
	Женщины	32,1±1,0	98,6±0,6	77,2±1,6	29,1±1,7
АГ не стр.**	Мужчины	30,3±1,2	86,3±1,6	31,2±2,1	3,5±0,8
	Женщины	40,5±1,1	99,7±0,6	61,2±1,7	6,7±0,8

**Примечание:** \* - АГ по строгим критериям - АД ≥160/95 мм рт. ст., \*\* - АГ по не строгим критериям - АД ≥140/90 мм рт. ст. + прием антигипертензивных лекарств при любом уровне АД.

выбраны случайно 12 врачебных участков, на каждом из которых было отобрано около 200 домовладений (квартиры и частные дома), где проживает 2260 человек. Подлежали обследованию все взрослые старше 15 лет. Всего было обследовано 1828 семей (отклик составил 80,1%).

Обследование включало изучение основных социально-демографических показателей: дохода семьи, условий жизни, курения, употребления алкоголя, перенесенных сердечно-сосудистых заболеваний, измерения АД, частоты сердечных сокращений, массы и длины тела. Все данные были собраны участковыми врачами или медицинскими сестрами, которые были предварительно обучены стандартным методам исследования. Было проскринировано 3633 человека (отклик составил 73,1%), включая 2013 женщин, которые были опрошены также по специальному вопроснику.

### Результаты обследования

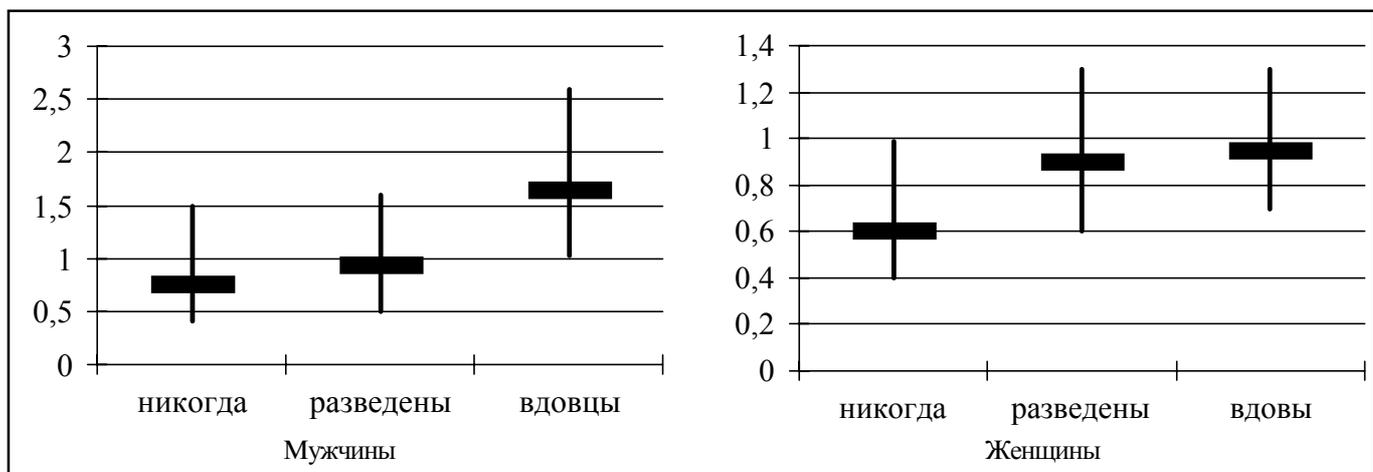
Данные о распространенности АГ, информированности больных о ней, охвате и эффективности антигипертензивной терапии представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, лица с АГ, диагностируемой по строгим критериям, по охвату и эффективности лечения сопоставимы с последними данными, сообщае-

мыми исследователями развитых стран. Вместе с тем, обращает на себя внимание крайне низкий процент эффективно леченных больных с мягкой гипертензией (3,5% мужчины и 6,7% женщины). Распространенность АГ среди женщин во всех возрастных группах была выше в 1,5-2 раза, чем у мужчин. Кроме того, лица с высоким уровнем дохода имеют более высокий процент леченой и контролируемой гипертензии.

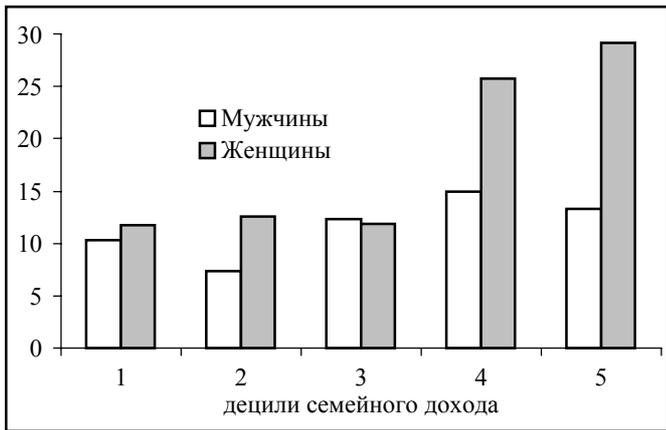
Подтвердилось, что уровень АД положительно коррелирует с избыточной массой тела, отношением объема талии к объему бедер, частотой потребления алкоголя (у женщин). Было также установлено частое выявление АГ также у женщин, имевших в анамнезе нефропатию беременных или находящихся в менопаузе. Уровень АД ассоциировался с семейным положением: мужчины – вдовцы имеют наибольшую распространенность АГ, а женщины, никогда не бывшие замужем – наименьшую (рис. 1).

Было также установлено наиболее частое выявление АГ у мужчин и женщин с низким и очень низким уровнем дохода (рис.2). Женщины с высоким уровнем дохода имеют высокую (30%) распространенность очень низкого индекса массы тела (менее 21 кг/м<sup>2</sup>), а с очень низким уровнем дохода – большую распространенность (18%) очень высокого

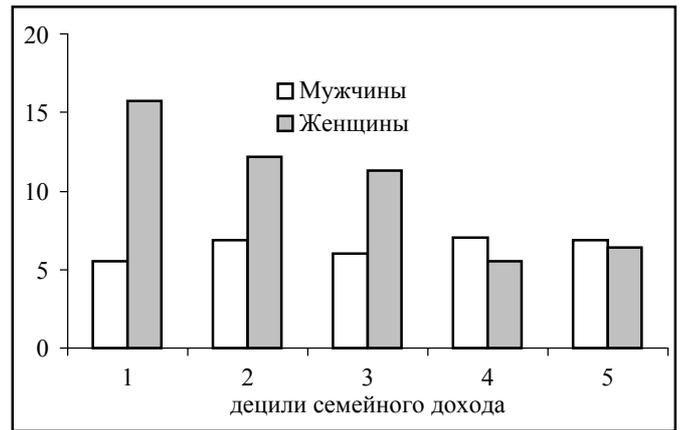


**Рис. 1** Отношение шансов повышения АД у мужчин и женщин в зависимости от семейного положения (за 1 принимаются женатые/замужние)

**Примечание:** АД ≥160/95 мм рт. ст. и леченные пациенты



**Рис. 2** Распространенность очень низкого индекса массы тела в зависимости от уровня семейного дохода



**Рис. 4** Распределение «плохого здоровья» в зависимости от семейного дохода

индекса массы тела (более 31 кг/м<sup>2</sup>). Высокий уровень дохода ассоциировался также с высоким образовательным цензом (рис.3), а в группе лиц с низким и очень низким доходом преобладали лица с образованием ниже среднего.

Распространенность курения у мужчин значительно выше, чем у женщин и как среди мужчин, так и среди женщин преобладает в группе лиц с низким доходом. Так, мужчины с низким уровнем дохода имеют очень высокое распространение курения (75%).

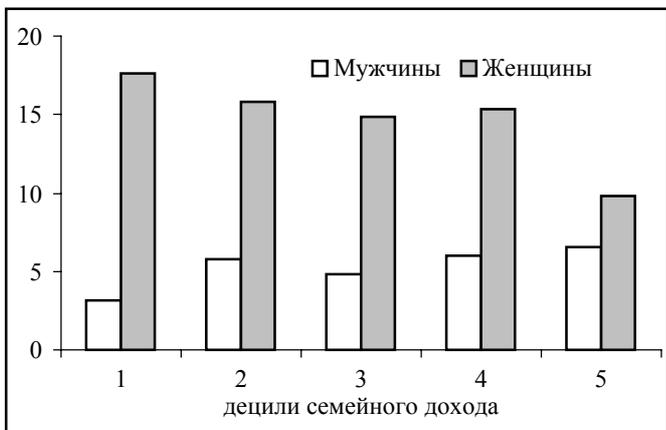
Мы проанализировали зависимость уровней АД от шкалы самооценки: при очень хорошем самочувствии уровни АД минимальны как у мужчин, так и у женщин, а при очень плохом – уровни АД значительно выше у женщин, чем у мужчин. Распространенность «плохого здоровья» по шкале самооценки значительно выше у женщин с низким уровнем дохода (рис.4).

При анализе отношения шансов иметь повышенные уровни АД в зависимости от места жительства, оказалось, что эти шансы значительно выше в г. Рузе, чем в городах Егорьевске, Чехове, Тучкове. Обращает на себя внимание, что в Тучкове, который расположен всего в 15 км от Рузы, шансы иметь АД в 3 раза меньше, чем в Рузе (рис.5). Ви-

димо, это можно объяснить не географическими или экологическими факторами, а только социальными факторами: безработицей, низким уровнем дохода в Рузе. Четкие тенденции прослеживаются при анализе числа безработных, которое существенно выше в группе обследуемых с низким уровнем дохода (15,2% против 4,4%). При этом безработных мужчин в этой группе почти в 2 раза больше, чем женщин (20,8% и 12,7%).

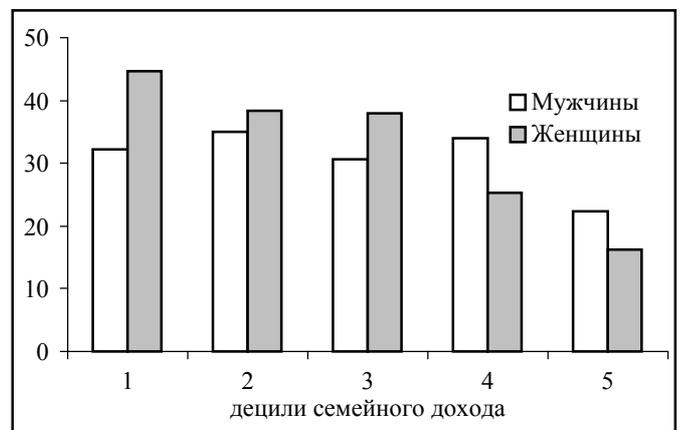
Наличие инфаркта миокарда в анамнезе достоверно чаще регистрируется у лиц с высоким уровнем дохода, особенно различия существенны для мужского населения. Если в группе с низким доходом инфаркт миокарда в анамнезе отмечался всего у 0,7% обследуемых, то в группе с высоким доходом таких мужчин 5,9%. Распространенность мозгового инсульта практически не зависит от уровня дохода, а сахарный диабет чаще регистрируется среди малообеспеченных лиц.

Распространенность АД была значительно выше в группе лиц с низким и очень низким уровнем дохода (до 45% у женщин и до 35% у мужчин), в то время как в группе с высоким уровнем дохода АД встречалась у 15% женщин и у 22% мужчин (рис.6).



**Рис. 3** Распространенность очень высокого индекса массы тела в зависимости от уровня семейного дохода

*Примечание:* АД ≥160/95 мм рт. ст. и леченные пациенты



**Рис. 6** Распространенность артериальной гипертонии (≥140/90 мм рт. ст.) в зависимости от семейного дохода

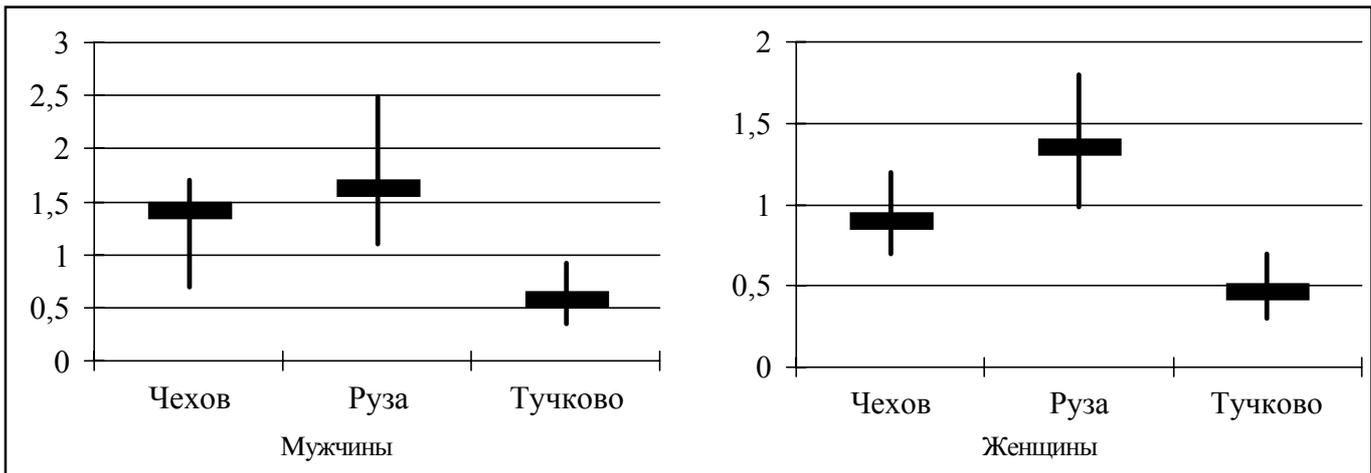


Рис. 5 Отношение шансов для повышенного АД у мужчин и женщин в зависимости от места жительства (за 1 принимается Егорьевск)

Примечание: АД  $\geq 160/95$  мм рт. ст. и леченные пациенты

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что в отобранной популяции основные параметры АГ приближаются к уровням в развитых странах, хотя нормализация АД по расширенным критериям достигается у незначительного процента больных, даже при том обстоятельстве, что скрининг проводили сами участковые врачи. Полученные данные свидетельствуют о зависимости показателей здоровья от социально-экономического статуса обследуемых.

Лечение пациентов с гипертонией происходит в реальном мире, где ресурсы здравоохранения ограничены. Если имеются нежелательные препятствия для достижения удовлетворительного (приемлемого) уровня терапии, ситуация может быть изменена либо управляющим звеном здравоохранения, либо ответственными за разработку и выпол-

нение политики здравоохранения лицами. Если роль социальных и политических влияний игнорируется, это делает процесс изменений еще труднее. Невнимание к социальным аспектам может привести к серьезным ошибкам и уменьшить выделения большего объема ресурсов на лечение таких заболеваний, как гипертония. Социальная и политическая обстановка, в которой мы лечим сердечно-сосудистые заболевания, во многом определяет успешность контроля этих заболеваний.

Лица, представляющие законодательную, исполнительную власть и организаторы здравоохранения должны понять, что причины плохого здоровья затрагивают и такие отдаленные социальные сферы, как безработица, условия труда, образовательный уровень и персональный доход, где здоровье, как таковое, играет не основную роль [20].

### Литература

1. Бритов А.Н. Вторичная профилактика артериальной гипертонии в организованных популяциях. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Москва, 1985, с. 36.
2. Елисеева Н.А. Эпидемиология и профилактика артериальной гипертонии у женщин 30-54 лет на одном из крупных промышленных предприятий г. Москвы, Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Москва, 1983, с. 27.
3. Arya. S. C. Cardiovascular Disease in Developing Countries. Cardiovascular Drugs and Therapy, 2000; 14: 345.
4. Cassel J. et al. Incidence of coronary heart disease by ethnic group, social class and sex. Arch. Intern. Med., 1971, vol. 128, p. 901.
5. Department of Health. Public Health Common Data Set 1996. London. England: Department of Health, 1996.
6. Harburg E. et al. Socioecological stress, suppressed hostility, skin color, and blackwhite blood pressure. Detroit. Psychosom. Med., 1973, v. 35, p. 276-292.
7. Holme I. et al. Socioeconomic status as a coronary risk factor: the Oslo Study. Acta Med. Scand., 1982, suppl. 660, p. 147.
8. Jenkins C.D. et al. Social stressors and excess mortality from hypertensive disease. J. Human Stress, 1979, vol. 5, p. 29-40.
9. Jenkins C.D. Psychosocial and behavioral factors. Prevention of coronary heart disease. \ N. Kaplan, J. Stamler (eds). - Philadelphia, Saunders, 1983, p. 98-112.
10. Keil J. E. et al. Hypertension: effect of social class and racial admixture. Amer. J. Public Health, 1977, vol. 67, p. 634-639.
11. Kaplan G.A., Keil J.E. Socioeconomic factors and coronary heart disease: a review of the literature. Circulation, 1993; 88:1973-1998.
12. Koskenvuo M. Incidence and prognosis of ischemic heart disease with respect to marital status and social class. A national record linkage study. J. Epidemiology and Community Health, 1981, vol. 35, p. 192-196.
13. Marmot M.G. et al. Health inequalities among British civil servants: the Whitehall 11 Study. Lancet, 1991; 337: 1387-1393.
14. Marmot M.G., McDowall M.E. Mortality decline and widening social inequalities. Lancet, 1986; 2: 274-276.
15. Pappas G. Et al. The increasing disparity in mortality between socioeconomic groups in the United States 1960 and 1986. N. Engl. Med., 1993; 329: 103-109.
16. Rosenman R.H. et al. Coronary heart disease in Western Collaborative Group Study: Final follow-up experience of 8,5 years. J. Amer. Med. Ass., 1975, vol. 233, p. 872-877.
17. Salonen J. T. Primary prevention of sudden coronary death: a community-based programme in North Karelia, Finland: Annals of the New York Academy of Sciences, 1982, p.423-437.
18. Schoenborn C.A. Health promotion and disease prevention United States 1985. Hyattsville, Md: National Center for Health Statistics, 1998.
19. Syme S.L. et al. Social class and race differences in blood pressure. Amer. J. Public Health, 1974, vol. 64, p. 619-623.
20. Swales J.D. Hypertension in the Political Arena. Hypertension, 2000, 35: 1179-1182.
21. Valkonen T. Psychosocial stress and sociodemographic differentials in mortality from IHD in Finland. Acta Med. Scand., 1982, suppl. 660, p. 152.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРИМЕТАЗИДИНА И СУЛОДЕКСИДА ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ТРАНСФОРМАЦИИ НЕ-Q-ИНФАРКТА В Q-ИНФАРКТ МИОКАРДА

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

Дагестанская государственная медицинская академия, кафедра кардиологии и семейной медицины, Махачкала; кафедра госпитальной терапии №1 РГМУ

### Резюме

В основной группе 104 больным не-Q-инфарктом миокарда проведено лечение в первые 7 дней с момента поступления в клинику триметазидином и сулодексидом в сочетании с традиционным лечением (нитросоединения, аспирин, бета-адреноблокаторы). 130 больным контрольной группы проведено только традиционное лечение. У 62 больных основной и у 65 контрольной групп исследовали кровь на тромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время и агрегацию тромбоцитов в динамике трехкратно в 1-й, 3-й и 7-й дни наблюдения. Проведено суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Результаты лечения оценивались в обеих группах по числу больных с развитием Q-инфаркта миокарда, среднесуточной частоте приступов стенокардии, числу и продолжительности эпизодов безболевой ишемии миокарда, изменениям параметров гемостаза. Выявлено, что в основной группе Q-инфаркт миокарда развился только у 2,9% больных, в то время как в контрольной группе – у 14,6%. Среднесуточная частота приступов стенокардии, число эпизодов безболевой ишемии миокарда и их продолжительность в основной группе были почти в 2 раза реже, чем в контрольной группе. Это сопровождалось улучшением параметров гемостаза в основной группе.

Таким образом, триметазидин и сулодексид способствуют профилактике Q-инфаркта миокарда у больных ИБС.

**Ключевые слова:** сулодексид, триметазидин, Q и не-Q-инфаркт миокарда, гемостаз

В лечении больных с острым коронарным синдромом наряду с препаратами, вызывающими гемодинамическую разгрузку миокарда (нитросоединения, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция) все большее значение придается низкомолекулярным гепаринам [4,5].

При стабильном течении ИБС клиницистами доказана эффективность применения триметазидина (Предуктал фирмы «Сервье», Франция) и его положительного действия на ишемизированный миокард [1,10].

В то же время, недостаточно изучено влияние триметазидина при его сочетании с низкомолекулярным гепарином сулодексидом (Вессел Дуэ Ф фирмы «Alfa Wassermann», Италия) на поврежденный, оглушенный и гибернирующий миокард, а также на эффективность данной комбинации в предупреждении развития некроза миокарда.

Триметазидин оказывает прямое цитопротективное антиишемическое действие за счет оптимизации выработки энергии митохондриями ишемизированных клеток, поддержания синтеза АТФ и уменьшения ацидоза, а также препятствования образования свободных радикалов [11].

Сулодексид представляет собой низкомолекулярный гепарин, естественное биологически активное соединение, состоящее из остатков глюкуроновой кислоты и глюкозамина, эстерифицированных серной кислотой [9]. Установлено, что он обладает антитромботической активностью, обусловленной тормозящим воздействием на активность фактора X и, в меньшей степени, на тромбин путем соединения с антитромбином III и кофактором гепарина II [13].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности сочетанного применения триметазидина и сулодексида в комплексе с традиционным лечением в предупреждении развития Q-инфаркта миокарда (Q-ИМ) у

больных с не-Q-инфарктом миокарда (не-Q-ИМ).

### Материал и методы

В исследование были включены 104 больных ИБС с не-Q-ИМ (86 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 26 до 65 лет (в среднем,  $54,4 \pm 1,3$  года). Не-Q-ИМ диагностировали на основании сочетания ангинозных болей с изменениями конечной части желудочкового комплекса ЭКГ или сочетания ЭКГ-изменений с лабораторными сдвигами (лейкоцитоз, гиперферментемия). При отсутствии клинических и лабораторных данных для диагноза учитывали стабильность изменений ЭКГ в течение 2 недель с момента поступления в клинику. Контрольная группа, сопоставимая с основной по характеру поражения миокарда, возрасту и полу, состояла из 130 больных не-Q-ИМ. В основной группе в первые 7 дней с момента поступления в клинику проводили лечение триметазидином в дозе 0,06 г/сут в сочетании с сулодексидом в дозе 600 ЕД внутримышечно 2 раза в день. Одновременно всем больным основной и контрольной групп назначали традиционное лечение (аспирин 0,25 г/сут, нитросорбид 0,04 г/сут, при отсутствии противопоказаний – атенолол 0,05–0,1 г/сут). В контрольной группе больные получали нефракционированный гепарин по 5000 ЕД подкожно 3 раза в день. В течение данного периода наблюдения проводили сравнительный анализ числа случаев развития Q-ИМ, смертности, суммарного числа приступов стенокардии, потребовавших для купирования таблетки нитроглицерина, числа болевых и безболевых эпизодов ишемии миокарда. В основной группе у 62 больных и у 65 - в контрольной исследовали в плазме крови тромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) по J. Caen и соавт. (1975), агрегацию тромбоцитов фотометрическим методом по Born

(1962) в модификации В.А. Люсова и соавт. [6]. Кровь для исследования брали из локтевой вены до начала лечения, на 3-й и 7-й дни исследования. ЭКГ регистрировали ежедневно на компьютерном электроанализаторе «Кардис». Патологическим считали Q шириной более 0,03 с, глубиной более j R в том же анализируемом отведении и появившийся в динамике в течение 7 дней от начала лечения. Для сравнения исходов лечения больных с не-Q-ИМ без использования триметазидина и сулодексидина нами также проведен анализ историй болезни в архиве Республиканского объединения «Скорая медицинская помощь». Всего проанализировано 470 историй болезни у больных, поступивших в кардиологическое и реанимационное отделения в последние 5 лет (1996-2000гг). Исход заболевания определяли по числу случаев смерти, развитию Q-ИМ.

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру проводили в 1-й и 7-й дни лечения аппаратом «Икар» (НПО «Комета»). Критериями безболевого ишемии миокарда (БИМ) считали преходящее горизонтальное или косонисходящее снижение сегмента ST амплитудой более 1 мм от исходного уровня, а также подъем его более 1,5 мм через 80 мсек от точки J продолжительностью более 1 мин. Для каждого эпизода определяли продолжительность в минутах, максимальную амплитуду снижения ST, частоту сердечных сокращений (ЧСС) при максимальном снижении ST. Время мониторирования составило 20±2,2 ч.

Статистическая обработка материала проведена методом вариационной статистики с использованием коэффициента Стьюдента. Достоверными считали изменения при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

В контрольной группе (см. табл. 1) Q-ИМ на фоне традиционного лечения развился у 19 больных (14,6%), в то время как в основной – у 3 больных (2,9%). Эпизоды БИМ на 3-й день лечения в контрольной группе имели место от 1 до 6 за сутки (в среднем, 2,7±1,1), продолжительность их составила от 2 до 30 мин (в среднем, 9,5±1,4 мин). В основной группе они имели место от 1 до 3 за сутки (в среднем, 1,2±0,8), продолжительность их составила от 2 до 16 мин (в

Таблица 1

Клинические результаты недельного лечения больных ИБС с не-Q-инфарктом миокарда триметазидином и сулодексидом (M±m)

Показатель	Группы	
	Основная группа (n=104)	Контрольная группа (n=130)
Развитие Q-инфаркта миокарда	3 (2,9 %)	19 (14,6 %)*
Число эпизодов БИМ	1,2±0,8	2,7±1,1
Продолжительность эпизодов БИМ, мин	4,6±1,0	9,5±1,4
Среднесуточная частота приступов стенокардии на 1 больного	4,1±2,2	7,2±2,5

Примечание: \* -  $p < 0,05$

среднем, 4,6±1,0 мин). Среднесуточная частота приступов стенокардии (4,1±2,2) в основной группе была почти в 2 раза меньше, чем в контрольной группе (7,2±2,5).

В основной группе (см. табл. 2) агрегационные свойства тромбоцитов на 7-й день улучшились (36,1±4,4%), по сравнению с исходными цифрами (38,8±3,6%), в большей степени, чем в контрольной группе (40,3±5,1% - на 1-й день и 41,2±2,8% - исходно). Тромбиновое время в процессе лечения нарастало одинаково в обеих группах ( $p < 0,05$ ). Удлинение АЧТВ происходило более существенно в основной группе, концентрация антитромбина III в обеих группах практически не изменилась в течение всего периода наблюдения за больными.

### Обсуждение

Низкомолекулярные гепарины действуют направленно на клеточные компоненты атеросклеротической бляшки. Сулодексид в исследованиях на животных ингибирует липоинтимальный клеточный рост в интима артериальных клеток [8]. По-видимому, в антиатерогенном эффекте низкомолекулярного гепарина имеет значение и гипополипидемический эффект препарата [2].

На экспериментальной модели гипоксии и ишемии миокарда показано, что триметазидин поддерживает гомеостаз, направленный на сохранение электрической и сократительной функции кардиомиоцитов и ограничение цитолиза [12]. Данные, полученные in vitro, были подтверждены на модели стенокардии напряжения при однократном и длительном назначении триметазидина, который достоверно улучшал переносимость физических нагрузок [7].

В нашем исследовании изучена эффективность сочетания триметазидина и низкомолекулярного гепарина Вессела Дуэ Ф у больных не-Q-ИМ в сравнении с традиционным лечением гепарином и аспирином. Полученные нами результаты демонстрируют, что Вессел Дуэ Ф не уступает гепарину по влиянию на показатели гемостаза, согласуются с данными других исследователей [3]. Используемая нами комбинация оказалась более эффективной

Таблица 2

Динамика показателей гемостаза у больных не-Q-инфарктом миокарда (62 - в основной и 65 - в контрольной группе) при лечении триметазидином и сулодексидом (M±m)

Исследуемые параметры	День исследования		
	1-й	3-й	7-й
Агрегация тромбоцитов, %	38,8±3,6 (41,2±2,8)	36,5±4,2 (40,8±2,5)	36,1±4,4 (40,3±5,1)
АЧТВ, с	41,8±2,6 (47,6±7,4)	48,2±3,5* (48,3±9,9)	45,4±3,2 (48,8±7,6)
Антитромбин III, %	71,1±6,0 (75,9±8,3)	74,2±5,8 (76,2±6,8)	72,8±6,4 (74,6±7,7)
Тромбиновое время, с	18,1±0,6 (19,3±1,5)	29,1±6,1* (35,6±7,1)*	26,2±2,2 (32,4±5,3)

Примечание: в скобках – аналогичные показатели в контрольной группе, \* -  $p < 0,05$

в улучшении агрегационных свойств тромбоцитов и тромбоинового времени. Возможно, данный эффект в сочетании с цитопротекторным, антиишемическим и антиоксидантным действием триметазидина, препятствовал прогрессированию повреждения клеточных мембран, цитолизу и внутриклеточному ацидозу – расширению зоны некроза миокарда. В этом отношении показательными являются результаты суточного мониторирования ЭКГ, полученные нами у больных не-Q-ИМ на фоне лечения триметазидином и сулодексидом. По уменьшению числа эпизодов БИМ и продолжительности их можно косвенно судить о состоянии кровоснабжения не только интактной зоны миокарда, но и перинфарктной, которые определяют расширение зоны некроза и трансформацию не-Q в Q-ИМ. Антитромботическое действие сулодексида в сочетании с уменьшением внутриклеточного ацидоза триметазидином, обуславливают, по-видимому, положительный реологический эффект через уменьшение агрегационных свойств тромбоцитов и жесткости мембраны эритроцитов,

страдающих от ишемической гипоксии. В конечном итоге, это улучшает микроциркуляцию в миокарде и обеспечивает ускоренный выход оглушенных и гибернирующих участков миокарда из этого состояния, устраняя зоны гипо- и акинезии миокарда и улучшая гемомикроциркуляцию не только в самом миокарде, но и в других органах жизнеобеспечения. Такое оптимальное взаимодействие лекарственных средств в сочетании с традиционно назначаемыми (аспирин, нитросоединения, бета-адреноблокаторы) оказалось эффективным в уменьшении частоты приступов стенокардии и БИМ почти в 2 раза, предупреждении развития Q-ИМ и случаев смерти больных в период прогрессирования клинических проявлений ИБС.

Таким образом, можно заключить, что сочетанное использование триметазидина и сулодексида в традиционном лечении больных ИБС является эффективным и более удобным методом профилактики трансформации не-Q в Q-ИМ и улучшения качества жизни этих больных.

### Литература

1. Алмазов В.А., Шляхто Е.В., Нифонтова Е.М., Вахрамеева И.В. и соавт. Антиишемическая эффективность триметазидина у больных со стабильной стенокардией. // Кардиология, 2000; №6, стр.40-42.
2. Аронов Д.М., Васильева Е.Ю., Зыкова В.П., Аврусин К.Е. и соавт. Влияние низкомолекулярного гепарина (сулодексида) на показатели гемостаза у больных с нестабильной стенокардией. // Кардиология, том 34; 1994; № 7, стр. 21-27.
3. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Зыкова В.П., Васильева Е.Ю. Значение сулодексида – низкомолекулярного гепарина – во вторичной профилактике ишемической болезни сердца. // Кардиология, 1995; №11, стр. 24-29.
4. Грацианский Н.А., Явелов И.С., Покровская Е.В. (по поручению группы исследователей, Россия). Эноксапарин при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда без зубца Q: результаты многоцентрового исследования в России. // Кардиология, 2000; №4, стр. 4-14.
5. Евсиков Е.М. Низкомолекулярный гепарин - клексан в лечении острого коронарного синдрома у больных с тяжелым течением ишемической болезни сердца. // Российский кардиологический журнал, 1999; №5, стр.31-35.
6. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б., Савенков М.П. К методу определения агрегации тромбоцитов и эритроцитов. // Лабор. дело.- 1976.- №8.- Стр.463-466.
7. Brottier L., Barat J.L., Combe C., Boussens B. e. a. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischaemic cardiomyopathy. // Eur. Heart J., 1990; 11: 207-12.
8. Hoover R., Rosenberg R. e. a. Inhibition rot arterial smooth muscle cell proliferation by heparin. // Circulat. Res. –1980. –47. – 578-583.
9. Kiss J. Chemical structure of heparin. // New York. – 1976. – 1-17.
10. Stanley W.C., Lopaschuk G.D., Hall J.L., McCormack J.L. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions: potential for pharmacological interventions. // Cardiovasc. Res., 1997; 33: 243-257.
11. Lu C., Dabrowski P., Fragasso G., Cherchia S.L. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease. // Am. J. Cardiol., v. 82, p. 898-901.
12. Renaud J.F. Internal. ph. Na<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> regulation by trimetazidine during cardiac cell acidosis. // Cardiovasc. Drugs. Ther., 1988; 1: 677-86.
13. Shimotori F., Sakuzagawa N. Comparative studies of heparin cofactor activity toward antithrombin III and heparin cofactor II and antithrombin III affinity between low molecular weight heparin and unfractionated heparin. // Thromb. Hemostas., 1990; 6: 71.

### Abstract

*In main group 104 patients of Q-myocardial infarction were treated during the first 7 days of the moment it entered a hospital by trimetazidine and sulodexide combine with the traditional treatment (nytroconnection, aspirin, beta- adrenoblocators). In control group 130 patients were treated only by traditional treatments. The blood of 62 patients from main group and 65 patients from control group was examined on thrombin's time, partly activated tromboplastine's time and thrombocyte aggregation in dynamics three times in the first, the third and the 7-th days of observation. There were undergoing daily ECG-monitoring on Cholter. The results of treatments were valued in both groups according the number of patients with Q-myocardial infarction, average daily frequency of attacks angina pectoris, the number and duration of episodes painless myocardial ischemic, changes of parameter of hemostasis. It was exposed, that in main group Q-myocardial infarction was developed only in 2,9% patients and in 14,6% patients in control group. The average daily frequency of attacks of angina pectoris, the number of episodes of painless myocardial ischemic and their duration in main group were nearly 2 times less them in control group. It was accompanied by improvement hemostasis in main group. Thus, trimetazidine and sulodexide promote the prophylaxis Q-myocardial infarction.*

**Keywords:** sulodexide, trimetazidine, Q- and non-Q-myocardial infarction, hemostasis

## ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ АНТАГОНИСТОМ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II (АП) – ЛОЗАРТАНОМ И ИНГИБИТОРОМ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (АПФ) – ЭНАЛАПРИЛОМ НА ПОСТИНФАРКТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Чукаева И.И., Ощепкова М.В., Богова О.Т., Александров А.А., Речнова Н.П.

Кафедра факультетской терапии педиатрического факультета РГМУ, Государственный научно-исследовательский институт профилактической медицины, ГКБ № 13

Введение в клиническую практику понятия ремоделирования левого желудочка у больных после инфаркта миокарда имело важное значение в представлении о механизмах развития сердечной недостаточности и в разработке нового подхода метода лечения.

По данным многоцентровых исследований ингибиторы АПФ улучшают отдаленный прогноз больных с инфарктом миокарда [17, 23]. По современным представлениям, основой благоприятного действия ингибиторов АПФ является предупреждение и замедление процесса ремоделирования миокарда, как за счет способности блокировать чрезмерную активацию РАС, так и за счет влияния на калликреин-кининовую систему [1].

Внедрение в клиническую практику антагонистов рецепторов ангиотензина II, обладающих сходными с ингибиторами АПФ механизмами действия, предполагает возможность их применения у больных с инфарктом миокарда. Но отсутствие влияния на метаболизм брадикинина, с которым связывают многие положительные эффекты ингибиторов АПФ, и, в частности, органопротекторное, ставило под сомнение их прогностическую значимость. Хотя предполагается, что, возможно через дополнительную стимуляцию АТ2-рецепторов, при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II происходит активация репаративных процессов и угнетение патологического ремоделирования миокарда [5, 20].

Целью настоящего исследования явилось изучение сравнительного влияния антагониста рецепторов ангиотензина II – лозартана и ингибитора АПФ – энalapрила на постинфарктное ремоделирование левого желудочка.

В представленной работе проведено обследование 94 больных с острым крупноочаговым инфарктом миокарда, поступивших в отделение кардиореанимации и кардиологическое отделение 13 ГКБ г. Москвы. Диагноз крупноочагового инфаркта миокарда устанавливался на основании критериев, рекомендованных ВОЗ, включающих характерные клинические (наличие интенсивных, длительных коронарных болей), лабораторные (лейкоцитоз, повышение СОЭ, уровень кардиоспецифических ферментов) и инструментальные (типичные изменения ЭКГ с соответствующей динамикой и данные ЭхоКГ). Критериями исключения были: повторный инфаркт миокарда, не-Q инфаркт, сопутствующие злокачественные новообразования, системные заболевания легких, заболевания почек. Отказ пациента принять участие в исследовании, либо невозможность проведения ЭхоКГ-исследования из-за конституциональных особенностей,

прекращение приема препаратов также были критериями исключения из исследования.

Проведенный скрининг позволил отобрать 54 больных, отвечающих критериям включения. Всем пациентам назначались нитраты пролонгированного действия, аспирин и β-адреноблокаторы при отсутствии противопоказаний. Методом пакета больные были разделены на 2 группы. Обе группы были достоверно сопоставимы между собой по основным клиническим характеристикам. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

1 группа состояла из 26 пациентов и получала, в дополнение к традиционной терапии инфаркта миокарда, антагонист рецепторов АП – Лозартан (“Козаар” фирмы MSD) на 2-5 сутки инфаркта миокарда, после стабилизации гемодинамики. С целью определения оптимальной для каждого больного дозы лозартана проводилось титрование дозы препарата по следующей методике. После стабилизации гемодинамики назначали 12,5 мг 1 раз в сутки (доза 1 уровня) в течение 7 дней. Таким образом, титровали дозы 25 мг 1 раз в сутки (доза 2 уровня) и 50 мг 1 раз в сутки (доза 3 уровня), соответственно, с интервалом в 7 дней, учитывая переносимость препарата.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатели	Лозартан (n=26)	Эналаприл (n=28)
Возраст, %:		
до 50 лет	31%	25%
старше 50 лет	18%	21%
Пол мужчины/ женщины	23/3	24/4
Наличие артериальной гипертонии	62%	66%
Локализация ИМ:		
передний ИМ	73%	68%
задний ИМ	27%	32%
Инфаркт:		
впервые	88%	89%
повторный	12%	11%

2 группа состояла из 28 пациентов и получала, в дополнение к традиционной терапии инфаркта миокарда, эналаприл (Эднит фирмы “Гедеон Рихтер”) в начальной дозе 2,5 мг в сутки на 2-5 сутки инфаркта миокарда после стабилизации гемодинамики с последующим увеличением дозы до 5-10 мг в сутки при хорошей переносимости препарата.

#### Методы исследования

ЭхоКГ производилась всем больным на 14-е сутки и через 6 месяцев острого инфаркта миокарда с целью оценки отдаленных результатов.

ЭхоКГ и доплерэхокардиографическое исследование проводились на аппарате “LOGIQ TM – 400” (США), датчик 3,25 мГц по стандартной методике с использованием рекомендаций Американского эхокардиографического общества [19]. Измерялись и рассчитывались следующие стандартные показатели: толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП); толщина задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ); конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка; конечный систолический размер (КСР) левого желудочка; ФВ ЛЖ, конечный диастолический объем (КДО) левого желудочка; конечный систолический объем (КСО) левого желудочка;

Масса миокарда (ММ) левого желудочка вычислялась по формуле R. Devereux и соавторов [19].

$ММЛЖ + 1,04 [ТМЖП + ТЗСЛЖ + КДР] - КДР - 13,6 г.$

При дальнейшем анализе использовались индексированные к площади поверхности тела (ППТ) показатели КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ММ ЛЖ. Они рассчитывались по следующим формулам:

$КДОИ = КДО / ППТ; КСОИ = КСО / ППТ; ИММ = ММ / ППТ.$   
ППТ определялось по номограмме De Vois.

Для оценки процесса ремоделирования ЛЖ рассчитывались индекс сферичности (ИС ЛЖ), миокардиальный стресс левого желудочка, индекс относительной толщины стенки левого желудочка как показатели, в наибольшей степени отражающие процесс ремоделирования сердца.

ИС ЛЖ в настоящем исследовании рассчитывался по методу G. Mitchel и соавт. [14]. По формуле  $(ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДРЛЖ$  рассчитывался индекс относительной толщины стенки ЛЖ (2H/D) [1]. За повышение ОТС принимались значения 0,45 и более. Показатель миокардиального стресса левого желудочка (МС ЛЖ) определялся как производное систолического давления и геометрического фактора, включающего поперечный диаметр и толщину стенки левого желудочка, по формуле:

$МС ЛЖ = АД_{сис.} \times КСР ЛЖ / 4 \times ТЗС ЛЖ_{сис.} (1 + ТЗС ЛЖ_{сис.} / КСР ЛЖ)_{дин.} / см.$  [25].

Одним из наиболее перспективных неинвазивных методов изучения диастолической функции сердца в настоящее время является доплерэхокардиография. Для характеристики диастолической функции оценивались следующие показатели: максимальная скорость кровотока в фазу быстрого наполнения (пик E, см/с), максимальная скорость кровотока в систолу предсердия (пик A, см/с), их отношение (E/A). Признаком нарушения диастолической функции считалось уменьшение отношения E/A менее 1,0.

#### Результаты и обсуждение

При анализе клинических исходов у больных острым инфарктом миокарда, получавших лозартан, ХСН развилась к концу госпитального периода - у 46% (12) больных. Средний функциональный класс по NYHA составил  $0,85 \pm 0,18$ . В тот же период в группе, получавшей эналаприл, ХСН развилась у 57% (16) больных. Средний функциональный класс по NYHA составил  $1,00 \pm 0,18$ .

Через 6 месяцев наблюдения ХСН развилась у 68% (17) больных в группе, получавшей лозартан. Средний функциональный класс составил  $1,44 \pm 0,19$ . А в группе, получавшей эналаприл, ХСН развилась у 73% (19) больных. Средний функциональный класс СН составил  $1,46 \pm 0,29$ . Достоверных различий между группами через 6 месяцев по развитию СН не выявлено.

Течение госпитального периода инфаркта миокарда, осложнилось рецидивом: у 4% (1) больных, получавших лозартан, и у 11% (3) получавших эналаприл. Кардиогенный шок развился в группе больных, получавших лозартан - у 4%, а в группе эналаприла - у 7%. При анализе развития повторных ИМ в группе, получавшей лозартан, ИМ был у 16% (4), а в группе, получавшей эналаприл - у 11,5% (3). Летальность через 6 месяцев в группе, получавшей лозартан, составила 4% (1), в группе, получавшей эналаприл - 7% (3).

Всего за 6 месяцев наблюдения в группе больных, получавших лозартан, было зарегистрировано 6 госпитализаций, а в группе, получавшей эналаприл - 5 госпитализаций. При анализе полугодовых исходов достоверных различий между группами не выявлено.

Наши результаты не отличаются от данных немногочисленных исследований, посвященных сопоставлению клинической эффективности антагонистов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов АПФ, которые свидетельствуют об отсутствии каких-либо значимых различий между препаратами [6, 18].

Сходные клинические данные в исследуемых группах могут быть связаны со способностью влияния препаратов на определяющий фактор исходов – ремоделирование миокарда.

Динамика ЭхоКГ-параметров у больных исследуемых групп показана в табл. 2.

При изучении систолической функции ЛЖ в исследуемых группах нами выявлено: достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение ФВ через 6 месяцев ИМ. В группе, получавшей лозартан, ФВ ЛЖ увеличилась на 12,3%, тогда как в группе, получавшей эналаприл - на 12,6%. Достоверных различий между группами по этому показателю не выявлено. Полученные нами данные по увеличению ФВ ЛЖ через 6 месяцев указывают на улучшение сократительной способности миокарда под влиянием терапии лозартаном и эналаприлом.

При анализе динамики ТМЖП ЛЖ и ТЗС ЛЖ в исследуемых группах достоверных изменений через 6 месяцев ИМ не выявлено. Данные о корригирующем влиянии терапии ингибиторами АПФ на толщину стенок приводятся в работах, в которых сообщается об успешном применении этих препаратов на ранних стадиях инфаркта миокарда с целью предотвращения истончения пораженных и

Динамика ЭхоКГ-параметров у больных исследуемых групп

	1 группа, лозартан			2 группа, эналаприл		
	14 сут.	6 мес.	p	14 сут.	6 мес.	p
ТМЖП, см	1,09±0,05	1,02±0,04	>0,05	1,10±0,05	1,08±0,03	>0,05
ТЗС, см	1,01±0,03	0,94±0,03	>0,05	0,96±0,03	0,93±0,03	>0,05
ФВ, %	51,3±1,1	57,6±0,7	<0,01	52,2±0,9	59,1±1,4	<0,01
ИММ, г/кв.м	148,4±8,1	128,5±5,5	<0,05	149,0±8,0	129,5±5,4	<0,05
КДОИ, мл/кв.м	84,3±2,8	72,1 ±2,5	<0,01	83,3±4,3	80,9±3,6	>0,05
КСОИ, мл/кв.м	39,0±3,1	32,2±2,0	>0,05	35,1±2,2	36,3±1,4	>0,05
2H/D	0,37±0,06	0,36±0,01	>0,05	0,37±0,06	0,34±0,01	>0,05
ИС ЛЖ	0,720±0,02	0,70±0,01	>0,05	0,70±0,02	0,72±0,01	>0,05
Пик E, см/с	0,40±0,01	0,56±0,02	<0,01	0,41±0,01	0,51±0,02	<0,01
Пик A, см/с	0,52±0,01	0,56±0,01	<0,05	0,57±0,01	0,54±0,01	>0,05
E/A, см/с	0,80±0,04	1,02±0,03	<0,01	0,72±0,02	0,95±0,04	<0,01
МСЛЖ, дин/кв.см	168,57±0	145,4±8,2	>0,05	165,2±9,4	151,8±5,9	>0,05

утолщения интактных участков миокарда [9, 13]. В нашем исследовании лозартан и эналаприл не вызывали дальнейшего истончения стенок левого желудочка.

При изучении динамики объемов левого желудочка нами выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) уменьшение КДОИ и КСОИ в группе, получавшей лозартан. Так, КДОИ ЛЖ через 6 месяцев достоверно уменьшилось на 14,4%, а КСОИ - на 17,5%. В то же время, в группе, получавшей эналаприл, показатели КДОИ, КСОИ ЛЖ через 6 месяцев достоверно не изменялись. Таким образом, нами выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) различие между группами по показателям КДОИ, КСОИ ЛЖ. Известно, что ранние изменения объемов левого желудочка имеют важное прогностическое значение для пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Дилатация полости является ранним ответом желудочков на повреждающие воздействия и имеет целью сохранение нормального ударного объема за счет увеличения конечного диастолического объема расширенного желудочка. Относительно небольшое увеличение КСО и КДО ЛЖ после ИМ в 4-5 раз увеличивает риск смерти [11].

В многоцентровых исследованиях [8, 12, 24] получены противоречивые данные о влиянии ингибиторов АПФ на размеры объемов ЛЖ. Крупных исследований по влиянию антагонистов рецепторов АП на объемы левого желудочка нет. Но в небольших исследованиях показано положительное влияние лозартана на объемы ЛЖ у больных с ХСН [2, 3]. Полученные нами данные говорят о благоприятном влиянии лозартана на показатели объемов ЛЖ в сравнении с влиянием эналаприла на эти показатели, что может быть обусловлено более полной блокадой РАС.

Таким образом, мы выявили, что лозартан, как и эналаприл, уменьшали гипертрофию ЛЖ, оказывали корригирующее действие на толщину стенок левого желудочка,

в зависимости от их исходного состояния, улучшали сократительную функцию левого желудочка в исследуемых группах через 6 месяцев лечения. Изучение объемов левого желудочка через 6 месяцев показало достоверное снижение КДОИ в группе лозартана по сравнению с эналаприлом. Полученные данные могут быть связаны с нейтрализацией уровня нейрогормонов в остром периоде ИМ при применении иАПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II и связанной с этим улучшением систолической функции ЛЖ, так как известно, что у больных, имеющих повышенный уровень нейрогормонов в остром периоде ИМ, выше риск развития дилатации и снижения систолической функции ЛЖ через 6 месяцев наблюдения [22].

Риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности может быть более точно стратифицирован с помощью индекса массы ЛЖ. При анализе динамики ИММ ЛЖ нами выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) уменьшение данного показателя в обеих исследуемых группах через 6 месяцев. ИММ ЛЖ в группе, получавшей лозартан, через 6 месяцев достоверно уменьшился на 13,4%. А в группе, получавшей эналаприл, ИММ ЛЖ через 6 месяцев достоверно уменьшился на 11,4%. Достоверных различий между группами по этому показателю через 6 месяцев не было.

При изучении показателей, наиболее точно характеризующих постинфарктное ремоделирование сердца в исследуемых группах, таких, как миокардиальный стресс левого желудочка (МС ЛЖ), индекс сферичности левого желудочка (ИС ЛЖ) и индекс относительной толщины стенок в соотношении к объему полости левого желудочка (2H/D) нами выявлено: достоверная положительная динамика на фоне терапии лозартаном была получена при анализе степени напряжения стенок ЛЖ. Миокардиальный стресс достоверно ( $p < 0,05$ ) снизился через 6 меся-

цев ИМ на 23%. В то время как в группе, получавшей эналаприл, миокардиальный стресс достоверно снизился через 6 месяцев ИМ на 13,39%. Но, тем не менее, достоверных различий по величине МС ЛЖ между группами через 6 месяцев не выявлено.

Вместе с тем, все большее число исследователей указывают на то, что длительное присутствие высокого миокардиального стресса в неинфартированном миокарде способствует переходу от гипертрофии сердечной мышцы к ее дисфункции [16, 10, 15]: снижению сократимости миокарда, расстройству расслабления и уменьшению диастолической растяжимости ЛЖ. Снижение МС ЛЖ в исследуемых группах через 6 месяцев лечения свидетельствует о замедлении процессов ремоделирования. Результаты нашего исследования согласуются с уже полученными данными в других исследованиях.

Индекс относительной толщины стенок в отношении к объему полости левого желудочка (2H/D) в группе больных, получавших лозартан, через 6 месяцев достоверно не изменился. В то же время, в группе, получавшей эналаприл, нами выявлено недостоверное ( $p=0,07$ ) уменьшение данного показателя через 6 месяцев на 8,1%. Но достоверных различий по этому показателю через 6 месяцев между группами не выявлено. Наши данные совпадают с другими, где также указывалось на способность эналаприла оказывать корригирующее действие на соотношение толщины стенок ЛЖ и его объема у пациентов с различными исходными значениями. У пациентов с нормальным индексом относительной толщины стенок эналаприл способствовал удержанию массы миокарда и 2H/D в прежних значениях [4]. По-видимому, лозартан также оказывает корригирующее действие на соотношение толщины стенок и его объема.

При анализе динамики ИС ЛЖ в исследуемых группах нами не было выявлено достоверных изменений. Достоверных различий между группами через 6 месяцев также не выявлено.

Таким образом, в нашем исследовании на фоне лечения лозартаном и эналаприлом процесс ремоделирования носил адаптивный характер. Что проявлялось уменьшением объемов левого желудочка, сохранением гемодинамически более выгодной цилиндрической формы желудочка, поддержанием удовлетворительной способности ЛЖ и уменьшением миокардиального стресса ЛЖ. Положительное влияние лозартана и эналаприла на ремоделирование миокарда связано со способностью воздействовать на тканевую PАС.

### Литература

1. 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;4:15-23.
2. Визир В.А., Березин А.Е. Лозартан в терапии хронической сердечной недостаточности. Клиническая медицина 2:2000; стр.36-39.
3. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Сополева Ю.В., Иосава И.К., Денисова О.С. Длительное применение лозартана в

настоящие годы увеличивается информация о том, что важная роль в определении как клинического статуса, так и прогноза больных с ХСН принадлежит диастолической дисфункции. Одним из важнейших патогенетических механизмов диастолической дисфункции миокарда является нарушение его расслабления. Показатели, отражающие диастолическую функцию левого желудочка, такие, как максимальная скорость потока крови в фазу быстрого наполнения (пик E, см/с), максимальная скорость потока в систолу предсердия (пик A, см/с), отношение E/A в группе, получавшей лозартан, достоверно увеличились, в основном, за счет достоверного ( $p<0,01$ ) увеличения показателя пика E, на 40%. Отношение E/A достоверно ( $p<0,01$ ) увеличилось на 27,5%.

В то время как в группе, получавшей эналаприл, пик E также достоверно ( $p<0,01$ ) возрос на 24,4% через 6 месяцев, а отношение E/A достоверно ( $p<0,01$ ) увеличилось на 29,2%. При сравнении динамики отношения E/A между группами у больных, получавших лозартан, этот показатель через 6 месяцев приблизился к норме и составил  $1,02\pm 0,03$  см/с, в то время как в группе, получавшей эналаприл, он оставался ниже нормы и составил  $0,93\pm 0,04$  см/с. Достоверное различие между группами было только по показателю пика E, который возрос на больший процент в группе, получавшей лозартан (на 40% по сравнению с 24,4% в группе, получавшей эналаприл).

В нашем исследовании мы выявили благоприятное влияние терапии лозартаном и эналаприлом на систолическую, диастолическую функции и на процессы постинфарктного ремоделирования левого желудочка, что свидетельствует о долговременном эффекте при приеме иАПФ и антагониста рецепторов ангиотензина II, и, по-видимому, связано с предотвращением развития фиброза в миокарде за счет блокады как циркулирующей, так и локальной PАС.

### Выводы

1. Антагонист рецепторов ангиотензина II – лозартан не уступает по своей клинической эффективности ингибитору АПФ – эналаприлу в развитии клинических исходов инфаркта миокарда в течение полугода.
2. При приеме лозартана происходит улучшение систолической, диастолической функции левого желудочка и процесса ремоделирования, который носит компенсаторный характер и достоверно не отличается от аналогичных данных по влиянию эналаприла на эти параметры.

лечении больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология, 10; 1998; стр.11-16.

4. Орлова Я.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Регулирующее влияние терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на процессы ремоделирования левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология, 10; 1996; стр. 57-62.
5. Criscione L., de Gasparo M., Buhlmayer P. et al. Brit. J. Pharmacol. 1993.-Vol.110.P.761-771.

6. Dickstein K., Chang P. et al. Comparison of effects of losartan and enalapril on clinical status and exercise performance in patients with moderate or severe chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 26: 438-445.
7. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy finding. *Am. J. Cardiol.* 1986; 57: 450-458.
8. Foy S.G., Crosier I.G., Turmer J.G., Riachards A.M. et al. Comparison of enalapril versus captopril on left ventricular function and survival three months after acute myocardial infarction. (the PRACTICAL Study). *Am. J. Cardiol.* 1994;73:1180-1186.
9. Greenberg B., Quinones M.A., Koilpillai C., Limacher M., Shindler D., Benedict C., Shelton B. For the SOLVD Investigators. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction: results for the SOLVD echocardiography substudy. *Circulation* 1995;91:2573-2581.
10. Grossman W. Cardiac hypertrophy useful adaptation or pathologic process? *Am. J. Med.* 1980; 69: 576-584.
11. Hammermeister K.E., De Roulen T.A., Dodge H.T. Variables predictive of survival in patients with coronary disease: selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic and quantitative angiographic evaluations. *Circulation* 1979; 59: 421-430.
12. Hochman J.S. Captopril before reperfusion in acute myocardial infarction: the CAPTIN experience. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 21:371A.
13. Konstam M.A., Rousseau M.F., Kronenberg M.B. et al. Effects angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of ventricular dysfunction in patients with heart failure. *Circulation* 1992;80:431-438.
14. Mitchell G.F., Pfeffer M.A. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: progression toward heart failure. *Heart Failure* 1992; 8: 55-69.
15. Morgan J.P., Erny R.E., Allen P.D. et al. Abnormal intracellular calcium handling, a major cause of systolic and diastolic dysfunction in ventricular myocardium from patients with heart failure. *Circulation* 1990; 81; 3: III-21-III-32.
16. Pfeffer M.A., Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction experimental observation and clinical implications. *Circulation* 1990 81;1161-1172.
17. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. et al. On behalf of the SAVE Investigators. The effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction following myocardial infarction results of the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) trial. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327; 669 – 677.
18. Pitt B., Segal R., Martinez P. et al. Randomized trial of Losartan versus Captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the elderly study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-752.
19. Sahn D.J., De Maria A., Kisslo J. et al. The committee on M-mode standartization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: result of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-1083.
20. Stoll M., Steckelings U.M., Paul M. et al. *J. Clin. Invest.* -1995.- Vol.95.-P.651-657.
21. Sweet C.J., Rucinska E.J. Losartan in heart failure: preclinical experiences and initial clinical outcomes. *Eur. Heart J.* 1994; Suppl D:139-144.
22. Sigurdsson A., Held P., Swedberg K., Wall B. Neurohormonal effects of early treatment with enalapril after acute myocardial infarction and the impact on left ventricular remodeling. *Eur. Heart J.* 1993; 14: 1110-1117.
23. The AIRE Study Investigators. Effect of ramipril mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet.* – 1993. – Vol. 342. – p.821-828.
24. Van Gilst W.H., Kingma J.H., Peels K.H. et al. Which patients benefit from early angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction. Results of one year serial echocardiographic follow-up from the Captopril and Trombolysis Study (CATS). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996;28:114-121.
25. Wagner S., Anffermann W., Buser P. Functional description of the left ventricular in patients with volume overload, pressure overload and myocardial disease using Cine-MRI. *Am. J. Cardiac Imaging* 1991; 5:87-97.

*Поступила 10/07-2000*

\* \* \*

## ИЗМЕНЕНИЕ СИСТОЛО-ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПОД ВЛИЯНИЕМ МЕТОПРОЛОЛА

Джахангиров Т.Ш., Бахшалиев А.Б., Даидамиров Р.Л.

НИИ кардиологии им. акад. Д. Абдуллаева МЗ Азербайджанской республики, Баку

### Резюме

Было обследовано 25 больных с сердечной недостаточностью (СН) (I ФК - 8 больных, II ФК - 17 больных). Всем больным назначался метопролол в среднем в дозе  $37,5 \pm 3,2$  мг/сут. Проводилось доплерэхокардиографическое исследование систоло-диастолической функции левого желудочка (ЛЖ). Исследование проводили до лечения, после 2-х недельного курса лечения и у 19 больных после 3-х месячного приема препарата.

Результаты проведенного исследования показали, что и короткий курс (2 недели), и длительный прием (в течение 3-х месяцев) метопролола в вышеуказанной дозе у больных с СН приводит к улучшению как систолической, так и диастолической функции ЛЖ на начальных и умеренных стадиях заболевания.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, систоло-диастолическая функция левого желудочка, метопролол

Сердечная недостаточность, по данным эпидемиологических исследований, за последние два десятилетия становится все более частой причиной госпитализации и инвалидизации больных данной категории [2].

Исследования последних лет показали, что в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН), наряду со снижением сократительной функции миокарда, важное значение имеет нарушение функции диастолического расслабления [3]. Диастолическая дисфункция лежит в основе, приблизительно, 20% всех случаев СН; она проявляется симптомами СН на фоне нормальной или почти нормальной систолической функции, в отсутствие поражения клапанов и констриктивного перикардита [6].

До начала 90-х годов сама идея применения бета-блокаторов у больных СН представлялась абсурдной. Однако, установлена важная роль нейрогуморальных изменений в патогенезе ХСН, в виде активации симпатико-адреналовой системы (САС) и ренин-ангиотензиновой системы (РАС), чем обоснована нейрогормональная блокада этих звеньев с помощью  $\beta$ -блокаторов. Поэтому, несмотря на общепринятое представление о потенциальной опасности блокады  $\beta$ -рецепторов у больных ХСН (снижение сократимости, гипотония), количество рандомизированных исследований по применению этой группы препаратов при сердечной недостаточности неуклонно возрастает [7].

В связи с этим, целью представленной работы явилось изучение изменения систоло-диастолической функции ЛЖ у больных с ХСН под влиянием селективного  $\beta$ -блокатора - метопролола.

### Материал и методы

25 больным с ХСН I-ПФК (по классификации NYHA) назначали метопролол в среднем в дозе  $37,5 \pm 3,2$  мг/сут. Из 25 больных у 8 отмечалась ХСН I ФК и у 17 больных - ХСН II ФК. Среди обследованных у 13 больных отмечался синусовый ритм и у 12 больных наблюдалась постоянная форма мерцательной аритмии. Регистрацию параметров систоло-диастолической функции у 25 больных производили до и после 2-х недельного курсового лечения препаратом, в том числе у 19 больных - после дли-

тельного 3-х месячного приема препарата.

Ультразвуковое исследование сердца проводилось на приборе «ULTRAMARK -8» фирмы «ATL, США», датчиком 3,0 МГц. Регистрация изображения велась в М-, В- и импульсно-волновом доплеровском режимах с записью на видеокассету со скоростью 100 см/сек с синхронной записью ЭКГ.

По стандартной методике (Н.М. Мухарлямов с соавторами, 1981г.) определялись передне-задний размер ЛП, конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО) и фракция выброса (ФВ) левого желудочка.

Регистрация спектра трансмитрального диастолического потока [1] проводилась из верхушечной 4-х камерной позиции с расположением контрольного объема в устье митрального клапана для получения наибольшей скорости потока. Расчет показателей диастолической функции выполнялся с видеокассеты на кардиоанализаторе по программам обчета трансмитрального потока.

### Результаты и обсуждение

Результаты 2-х недельного курсового лечения представлены в таблицах 1,2. Как видно из таблиц, на фоне приема метопролола происходит существенное изменение как систолических, так и некоторых параметров диастолической функции миокарда. Метопролол достоверно уменьшал КДО и КСО ЛЖ, передне-задний размер ЛП.

**Таблица 1**

Изменение систолической функции ЛЖ у больных с ХСН под влиянием метопролола при 2-х недельном приеме (n=25)

Показатели	Исходные	После лечения	% изменения
1. ЧСС (уд/мин)	$91,9 \pm 4,1$	$76,1 \pm 2,4^{**}$	-17,3
2. АДср(мм рт.ст.)	$98,7 \pm 1,5$	$91,1 \pm 2,0^{***}$	-7,7
3. КДО ЛЖ (мл)	$266,2 \pm 13,4$	$241,4 \pm 12,2^{**}$	-9,3
4. КСО ЛЖ (мл)	$175,0 \pm 11,3$	$160,7 \pm 9,97^*$	-8,2
5. ФВ (%)	$36,2 \pm 1,75$	$34,8 \pm 1,4$	-3,9
6. ЛП (см)	$4,2 \pm 0,16$	$3,94 \pm 0,16^*$	-6,7

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

**Таблица 2**

Изменение диастолической функции ЛЖ у больных с ХСН под влиянием метопролола при 2-х недельном приеме

Показатели	Исходные	После лечения	% изменения
1. Tmax(м сек)	107,4±5,7	99,9±5,7	-7,0
2. T2 (м сек)	400,9±32,7	446,5±41,5*	11,4
3. ET (м сек)	362,4±32,0	409,3±38,8**	12,9
4. ТРИ (м сек)	60,3±2,7	61,0±2,7	1,2
5. Ve (см/сек)	57,2±2,6	61,0±2,7	6,6
6. Va (см/сек)	46,4±3,6	41,7±4,05*	-10,1
7. Аmax (см/сек)	655,5±63,9	728,1±61,9*	11,1
8. APH (см/сек)	335,0±29,9	326,4±29,8	-2,6
9. Ve/Va (ед)	1,35±0,16	1,65±0,16*	22,2
10.Se/Sa (ед)	2,1±0,3	2,5±0,3	19,0

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

При этом ФВ ЛЖ не изменялась, ЧСС и среднее АД уменьшались достоверно.

Из диастолических показателей отмечалось достоверное увеличение максимальной скорости потока в период позднего наполнения (Va), ускорение потока в период раннего наполнения (Аmax), времени достижения максимальной скорости потока в период позднего наполнения (T2) и периода наполнения левого желудочка (ET). Следует отметить, что под влиянием метопролола достоверно увеличился один из наиболее информативных параметров диастолической функции- Ve/Va (соотношение максимальных скоростей периодов раннего и позднего наполнения), что свидетельствует о положительном изменении ФК больных с ХСН под влиянием метопролола. Другие параметры диастолической функции изменялись недостоверно.

Длительный прием метопролола (в течение 3-х меся-

цев - табл. 3 и 4) показал, что из показателей систолической функции левого желудочка достоверно изменялись только КСО и КДО ЛЖ. Под влиянием метопролола отмечалось длительное и стойкое уменьшение КДО и КСО ЛЖ, что указывает на высокую эффективность данного препарата у больных с начальной стадией сердечной недостаточности [4,5].

Характер изменения показателей диастолической функции при длительном приеме существенно отличался от курсового лечения. Если при курсовом лечении метопролол достоверно изменял Ve, Аmax, T2, ET, то при длительном приеме эти эффекты нивелировались. Однако, длительный прием метопролола приводил к достоверному уменьшению времени достижения максимальной скорости потока в период раннего наполнения (Tmax) на 10,5% (p<0,05), Va - 16,7% (p<0,05). При этом, Ve/Va достоверно увеличивается на 44,6%. При более детальном индивидуальном анализе из 10 больных у 3-х (30%) наблюдалось уменьшение показателя Ve/Va (2,17±0,32; 1,6±0,2), и все эти больные исходно относились ко II ФК и после 3-х месячного приема метопролола перешли в I ФК. У 7 больных (70%) Ve/Va увеличился с 1,24±0,18 до 1,70±0,2, и все эти больные до лечения имели ХСН I ФК, а после лечения - 0 ФК.

Таким образом, на основании результатов проведенных исследований можно сделать вывод о том, что как курсовое (2-х недельное), так и длительное (3-х месячное) лечение селективным β-блокатором - метопрололом больных ХСН приводит к улучшению как систолической, так и диастолической функции ЛЖ на начальных и умеренных стадиях заболевания.

Для окончательного ответа о влиянии β-адреноблокаторов на прогноз и выживаемость при ХСН необходимы более тщательные, многоступенчатые и целенаправленные исследования с оптимизацией фармакотерапии данной категории больных.

**Таблица 3**

Изменение систолической функции ЛЖ у больных с ХСН под влиянием метопролола при 3-х месячном приеме (n=19)

Показатели	Исходные	После лечения	% изменения
1. ЧСС (уд/мин)	94,5±5,3	71,6±2,9**	-24,2
2. АДср(мм рт.ст.)	100,7±1,8	96,3±2,5	-4,4
3. КДО ЛЖ (мл)	284,7±13,0	235,8±16,8**	-17,2
4. КСО ЛЖ (мл)	191,0±11,8	156,3±14,4**	-18,2
5. ФВ (%)	34,0±1,75	33,3±1,9	-2,1
6. ЛП (см)	4,2±0,18	4,0±0,15	-4,8

**Примечание:** \*\* - p<0,01

**Таблица 4**

Изменение диастолической функции ЛЖ у больных с ХСН под влиянием метопролола при 3-х месячном приеме (n=19)

Показатели	Исходные	После лечения	% изменения
1. Tmax(м сек)	107,2±7,0	95,9±4,9*	-10,5
2. T2 (м сек)	399,2±41,7	433,9±56,5	8,7
3. ET (м сек)	373,1±40,3	399,8±45,3	7,2
4. ТРИ (м сек)	59,7±3,6	55,7±1,7	-6,7
5. Ve (см/сек)	57,32±3,06	61,58±3,22	9,33
6. Va (см/сек)	47,36±4,3	38,55±3,68*	-16,7
7. Аmax (см/сек)	669,8±78,7	668,9±49,0	-0,14
8. APH (см/сек)	351,9±37,5	361,1±31,4	2,6
9. Ve/Va (ед)	1,36±0,18	1,87±0,18*	44,6
10.Se/Sa (ед)	2,10±0,18	2,85±0,29*	41,2

**Примечание:** \* - p<0,05

### Литература

1. Агеев Ф.Т., Джахангиров Т.Ш., Мареев В.Ю. и др. Возможность ультразвуковой доплерографической эхокардиографии в оценке нарушений диастолической функции у больных сердечной недостаточностью // Кардиология, 1994, №12, с. 12-17.
2. Беленков Ю.Н. Особенности внутрисердечной гемодинамики у больных недостаточностью кровообращения различной этиологии // Дисс. д.м.н. - Москва - 1983. - 326 с.
3. Джахангиров Т.Ш. «Динамика систоло-диастолического взаимоотношения у больных хронической сердечной недостаточностью при лечении различными группами лекарственных препаратов // Автореф. канд. дисс. Москва - 1993г.
4. Lindvall K. et al. Left ventricular function following withdrawal of chronic metoprolol treatment in patients with ischaemic heart disease. A double blind study // Eur. Heart J - 1986.-v.7,-p. 1045-1052.
5. Swedberg K., et al. Beneficial effects of long-term beta-blockade in congestive cardiomyopathy // Br. Heart J. - 1980.-v.44, p.117-133.
6. Freed M., Grihes C. Essentials of cardiovascular Medicine, Birmingham, Michigan. 1994
7. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Медикаментозные пути улучшения прогноза больных хронической сердечной недостаточностью. Данные 20-летнего наблюдения. Москва, 1997- с.41.

### Abstract

*25 patients with heart failure (HF) were investigated (I FC - 8 patients, II FC - 17 patients). All the patients were administered metoprolol in the average dose 37,5+3,2 mg/day. Dopplerechocardiographic investigation of systolic-diasolic function of the left ventricle (LV) was carried out. Investigations were conducted before the treatment, after 2-week treatment course and in 19 patients after 3-month intake of the preparation.*

*Results of conducted investigation demonstrated, that both short-term (2-weeks) and long-term (during 3 months) intake of metoprolol in the above mentioned dose in patients with HF results in the improvement of systolic and diastolic function of the LV at early and moderate stages of disease.*

**Keywords:** heart failure, systolic-diastolic function of the left ventricle, metoprolol

*Поступила 16/04-2001*

\* \* \*

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### ЗАЩИТА СЕРДЦА ОТ ИШЕМИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ: РОЛЬ СТРЕСС-ЛИМИТИРУЮЩИХ СИСТЕМ И СТАБИЛИЗАЦИИ СТРУКТУР МИОКАРДА

Меерсон Ф. З.

В течение последних десяти лет увеличился спектр фармакологических средств, применяемых для лечения сердца и сосудов. Однако, фармакологическая профилактика тех же заболеваний довольно ограничена и не всегда удачна. В связи с этим, быстро развивается адаптационная профилактика и терапия сердечно-сосудистых заболеваний. Это направление науки и практики опирается на известное теперь положение о перекрестном защитном эффекте адаптации [2, 3, 5, 14], который состоит в том, что адаптация к определенному фактору повышает не только устойчивость к нему, но также защищает от многих других факторов и болезней. Так, адаптация к умеренным систематическим физическим нагрузкам уменьшает атерогенные нарушения липидного обмена [24, 28], улучшает функцию сердца при ишемической болезни [21, 25] и даже после перенесенного инфаркта миокарда [1]. Интенсивные физические тренировки заметно тормозят развитие сахарного диабета [29], а ходьба сдерживает развитие аденомы предстательной железы и т.д.

Впервые использованная в нашей стране адаптация к умеренной периодической гипобарической гипоксии в гипобарокамерах оказалась эффективным терапевтическим средством при аритмиях [10], при тяжелых неврозах, параноидной форме шизофрении [6] и, вместе с тем, при таких аллергических заболеваниях, как бронхиальная астма у детей и взрослых [17], аллергодерматозы и аутоиммунный тиреозит [18, 19]. Методики и механизм терапевтических эффектов адаптации к двум упомянутым факторам рассмотрен нами в отдельных монографиях [3, 5, 17, 30].

В этой статье мы рассмотрим возможности защиты сердца путем предварительной адаптации организма к повторным умеренным стрессорным воздействиям, механизмы этой защиты и перспективу ее использования на практике.

#### Стресс-лимитирующие системы

Само выражение “защитные эффекты адаптации к стрессу” может вызвать недоумение, т.к. у стресса плохая репутация. Известно, что сильный стресс, обусловленный безвыходными ситуациями, может индуцировать практически все неинфекционные, а иногда и инфекционные заболевания. Однако, более внимательная оценка показывает, что эта индукция реализуется далеко не всегда. Действительно, двадцатый век оказался эпохой мировых и гражданских войн, концентрационных лагерей, геноцида и автогеноцида, когда люди одной и той же национальности активно истребляли друг друга и т.д. Вместе с тем, человечество с большими жертвами, но в целом вполне успешно вышло из этой пандемии стрессорных ситуаций и продолжает осуществлять свой жизненный путь. По суще-

ству это означает, что в живом организме, наряду с механизмом стресс-реакции, функционируют механизмы, которые своевременно ограничивают - лимитируют эту реакцию и предупреждают стрессорные повреждения. Действительно, схема на рис. 1 показывает, что центральные стресс-лимитирующие системы блокируют образование стресс-гормонов и выход их в кровь, а, следовательно, и контакт с рецепторами клеточных мембран. Локальные стресс-лимитирующие системы блокируют не только контакт стрессорных гормонов с рецепторами мембран, но и предупреждают их повреждающий эффект непосредственно на клеточных структурах. При повторных умеренных стрессорных воздействиях - например, при повторных кратковременных иммобилизационных стрессах, стресс-лимитирующие системы активируются, стресс-реакция уменьшается и реализуются защитные эффекты адаптации. Так, на рис. 2 показаны результаты экспериментов нашей лаборатории [15, 30]. Видно, что адаптация к кратковременным стрессорным воздействиям предупреждает аритмии, возникающие непосредственно после острой ишемии у бодрствующих животных. В первые 3 минуты коронароокклюзии у контрольных и адаптированных животных регистрируются одинаковые изменения ЭКГ, свидетельствующие об острой ишемии миокарда. Однако в дальнейшем - на 3-5 минутах окклюзии - в контроле возникают различного типа аритмии - множественные экстрасистолы, желудочковая тахикардия и, наконец, самая тяжелая форма - фибрилляция желудочков. У адаптированных животных в ответ на ишемию в большинстве случаев аритмии либо вообще не возникают, либо наблюдается только экстрасистолия. Количественно это выразилось в том, что из 20 адаптированных животных только у 4 возникали ишемические аритмии, причем фибрилляции сердца и гибели животных не наблюдалось, тогда как в контроле из 20 животных от фибрилляции погибло 6 животных и у 14 наблюдались аритмии. Антиаритмический эффект предварительной адаптации проявляется у животных и при сформировавшемся инфаркте миокарда, т.е. через 2-е суток после перевязки коронарной артерии. Показано [8], что инфаркт более, чем в 3 раза снижает порог фибрилляции желудочков, т.е. величину электрического раздражения сердца, вызывающего фибрилляцию. Иными словами, инфаркт приводит к повышению уязвимости миокарда для аритмогенных факторов. Другим проявлением нарушения электрической стабильности сердца и повышенной “готовности” к аритмиям при инфаркте оказывается снижение резистентности водителей ритма к тормозному влиянию блуждающего нерва и возникновение очагов эктопической

автоматии в миокарде, что выражается в появлении экстрасистол на фоне вагусной брадикардии. Выяснилось, что у животных, предварительно адаптированных к стрессу, при инфаркте не наблюдалось подобных проявлений снижения электрической стабильности сердца. Таким образом, адаптация эффективно предупреждает повышение уязвимости сердца для аритмогенных факторов, вызываемое острым инфарктом [8, 30]. Существенно, что эффективным оказалось использование адаптации к стрессу не только как фактора профилактики нарушений сердечного ритма при ишемических повреждениях, но и в качестве терапевтического средства при постинфарктном кардиосклерозе. Известно, что при постинфарктном кардиосклерозе в самом постнекротическом соединительнотканном рубце и особенно в его краевой, пограничной с интактным миокардом, зоне всегда имеются вкрапления кардиомиоцитов, переживших острую ишемию, которые сохраняют биоэлектрическую активность и близкую к норме морфологическую структуру. Установлено, что эти клетки характеризуются сниженным потенциалом покоя, уменьшением амплитуды и скорости нарастания потенциала действия и другими нарушениями биоэлектрической активности, что составляет основу для возникновения в определенных условиях аритмий [23]. Таким условием, например, является вагусная брадикардия, на фоне которой выявляются очаги эктопической активности [7, 22]. Было показано, что адаптация к стрессу крыс с постинфарктным кардиосклерозом в значительной мере устраняет у них нарушения электрической стабильности сердца [7, 30]. В этих исследованиях адаптацию к коротким воздействиям иммобилизационного стресса начинали у животных через 15 суток после коронароокклюзии, т.е. в условиях, когда в миокарде в основном уже сформировался и четко определился визуально постинфарктный рубец. Адаптацию проводили в течение 2-х недель, а затем, т.е. через 1 месяц после создания инфаркта, у адаптированных и неадаптированных животных определяли порог фибрилляции сердца и эктопическую активность, выявляемую при брадикардии, вызываемой стимуляцией блуждающего нерва. Оказалось, что такая "адаптационная терапия" полностью устраняла падение порога фибрилляции сердца, характерное для неадаптированных животных с постинфарктным кардиосклерозом. Так у неадаптированных животных с постинфарктным кардиосклерозом порог фибрилляции был примерно в 2 раза меньше, чем в контроле ( $2,9 \pm 2$  мА vs.  $6,4 \pm 0,2$  мА), а у адаптированных животных с постинфарктным кардиосклерозом порог фибрилляции составлял  $6,3 \pm 0,5$  мА, т.е. не отличался от контроля. Кроме того, адаптация существенно (в 4 раза) уменьшила эктопическую активность сердца, оцениваемую по количеству экстрасистол, возникших на фоне вагусной брадикардии. Таким образом адаптация в значительной мере устраняла отдаленные нарушения электрической стабильности сердца и повышенную "готовность" к аритмиям у животных, перенесших инфаркт. Эти эффекты с большой долей вероятности осуществляются за счет упомянутых выше стресс-лимитирующих систем. Однако, другие защитные эффекты адаптации, кото-

рые будут перечислены далее, не поддаются такому простому объяснению.

**Феномен адаптационной стабилизации структур (ФАСС)**

Установлено, что предварительная адаптация к повторным иммобилизационным стрессам защищает хромосомальный аппарат клеток костного мозга при введении в организм мутагена [5], ограничивает размеры ишемического некроза после перевязки коронарной артерии [20], в 6 раз уменьшает смертность животных от сублетальной гипоксии при вдыхании смеси с 6% O<sub>2</sub> в течение 2 часов [31], а также предупреждает образование язвенных поражений слизистой желудка при введении в него 100% этанола [26]. Эта удивительная по своей силе защита наводит на мысль, что в процессе адаптации к стрессорным воздействиям в клетках органов активируются какие-то мощные механизмы защиты клеточных структур и развивается феномен адаптационной стабилизации структур (ФАСС), указанный на рис. 1. На основе этой гипотезы [4] я предложил группе сотрудников нашей лаборатории исследовать влияние такой адаптации на устойчивость изолированных сердец и различных структур миокардиальных клеток к широкому спектру повреждающих факторов. Адаптацию к стрессор-

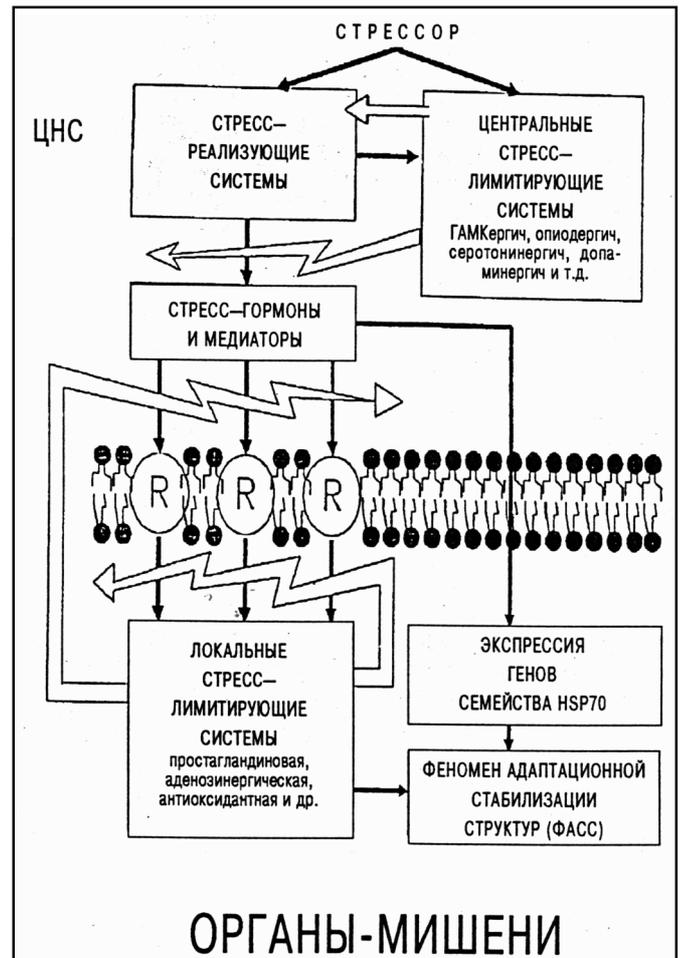
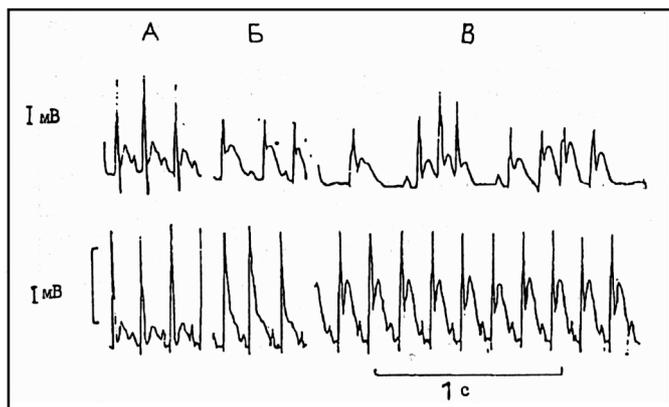


Рис. 1 Активация стресс-лимитирующих систем и формирование феномена адаптационной стабилизации структур при адаптации к стрессу.

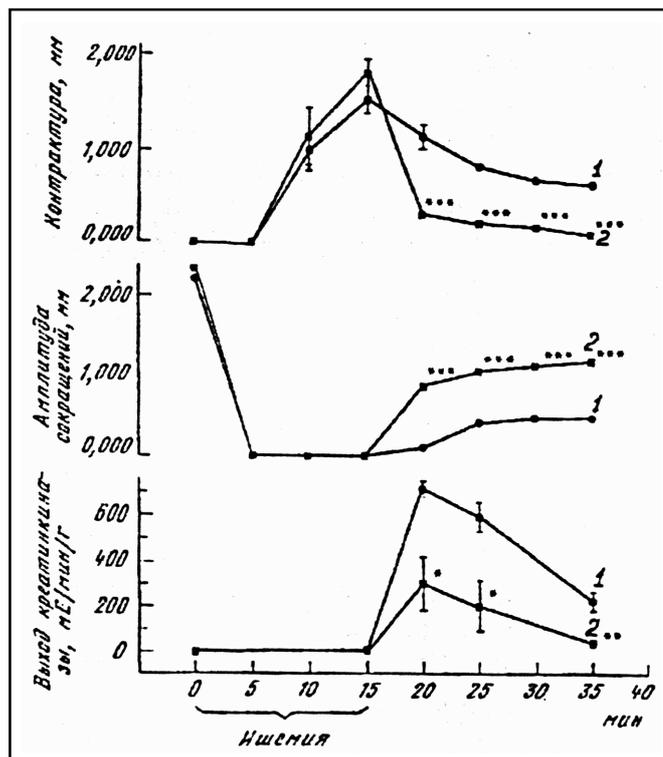


**Рис. 2** Влияние предварительной адаптации к кратковременным стрессорным воздействиям на нарушения ритма после перевязки левой коронарной артерии у бодрствующих животных. Верхняя ЭКГ - контроль, нижняя ЭКГ - адаптация к иммобилизационному стрессу. А - до перевязки артерии; Б - через 30 сек. после перевязки; В - через 5 мин. после перевязки.

ным воздействиям производили путем кратковременной иммобилизации животных в положении на спине в течение 12 дней: 1-й день - 15 мин., 2-й день - 30 мин., 3-й день - 45 мин., остальные дни по 60 мин. через день. Фиксация животных проводилась путем привязывания за 4 конечности без фиксации головы.

Вместе с И.Ю. Мальшевым мы изучали влияние такой предварительной адаптации на резистентность изолированных сердец к различным повреждающим факторам [12]. Кривые на рис. 3 показывают реакцию сердец в контроле и после адаптации к иммобилизационному стрессу на реперфузию после тотальной ишемии. При реперфузии сердца животных, адаптированных к иммобилизационному стрессу, характеризовались резко повышенной устойчивостью к повреждению. Наиболее определенно защитный эффект адаптации проявлялся на 5-й минуте реперфузии, когда амплитуда сокращений сердец адаптированных животных оказалась в 8,8 раз выше, чем в контроле. На рис. 3 видно, что ускоренное постишемическое восстановление амплитуды сокращений при адаптации обусловлено более быстрым исчезновением контрактуры. Антиконтрактурный эффект адаптации к стрессу при реперфузии сопровождался антиаритмическим действием. Так, суммарная длительность тахикардии и фибрилляции желудочков в расчете на одно сердце, составляла в контроле  $246 \pm 16$  с, а при адаптации к иммобилизационному стрессу -  $119 \pm 12$  с ( $p < 0,001$ ). Далее кривые на рис. 3 показывают, что адаптация к стрессу приводила к прямой защите сердца от реперфузионного повреждения и по такому важному критерию, как выход в перфузат креатинфосфокиназы. В контроле активность этого фермента в перфузате на 5-й минуте реперфузии достигла  $719 \pm 34$  мЕ/мин/г массы сердца.

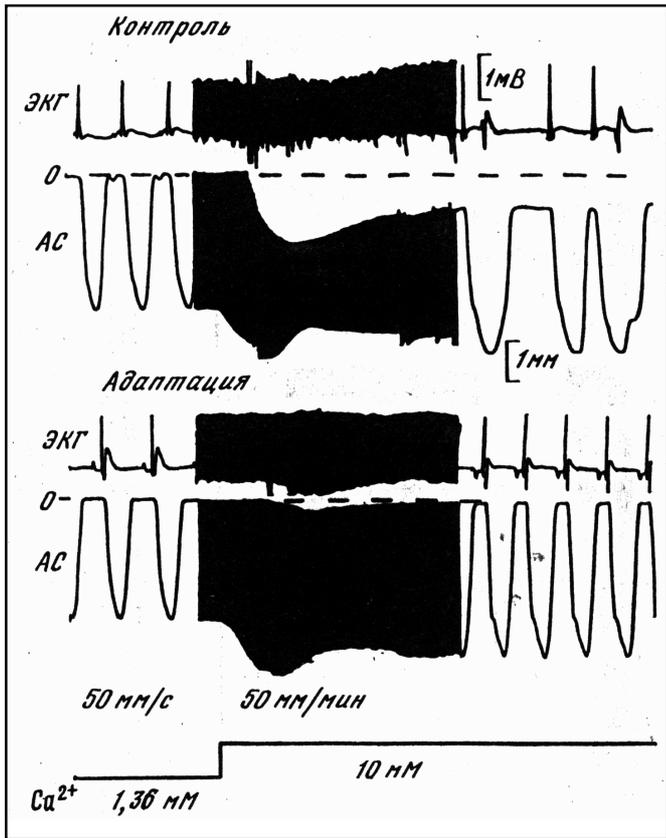
Таким образом, адаптация к иммобилизационному стрессу обладает выраженным мембранопротекторным действием и однозначно защищает сердце от реперфузионного повреждения.



**Рис. 3** Влияние предварительной адаптации к стрессорным воздействиям на контрактуру, амплитуду сокращений и выход креатинкиназы в перфузат изолированного сердца крысы при ишемии и последующей реперфузии. Абсцисса - время от начала эксперимента, мин; ординаты - соответствующие показатели; 1 - контроль, n=7; 2 - адаптация, n=7. Все результаты представлены как  $M \pm m$ . Значимость различий между контролем и адаптацией, %: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

В кардиологии вторым после ишемии и реперфузии фактором, повреждающим сердце, является избыток катехоламинов. Мы показали, что в результате перфузии изолированного сердца адреналином в концентрации  $5 \times 10^{-5}$  М развиваются контрактура, депрессия амплитуды сокращения и аритмии. Установлено, что в сердцах адаптированных животных эти повреждения были выражены существенно меньше, чем в контроле. Так, количество экстрасистол, возникающих под влиянием адреналина, при адаптации было меньше в 6,5 раза, а длительность атрио-вентрикулярной блокады - в 2 раза (по сравнению с контролем). Существенно, что адренергическое повреждение сердца, так же, как и реперфузионное, реализуется в значительной мере за счет возникновения в кардиомиоцитах избытка  $Ca^{2+}$ . Поэтому на следующем этапе мы изучали влияние адаптации на устойчивость сердца к кальциевой перегрузке.

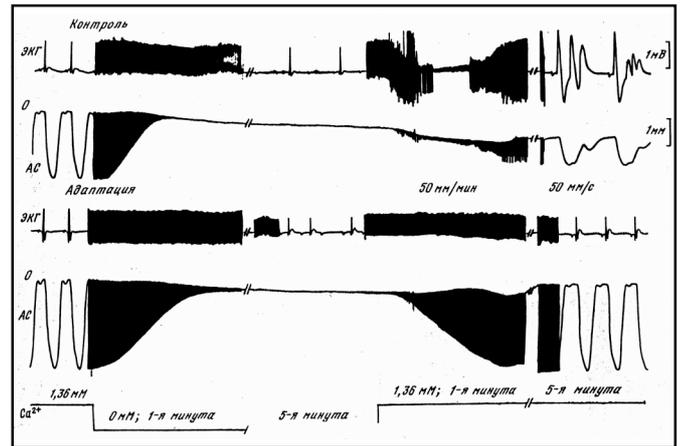
На рис. 4 представлен типичный эксперимент, характеризующий влияние адаптации к стрессу на устойчивость изолированного сердца к контрактурному и аритмогенному эффекту высоких концентраций  $Ca^{2+}$ . Видно, что уве-



**Рис. 4** Влияние предварительной адаптации к стрессорным воздействиям на электрическую и механическую активность изолированного сердца крысы при действии высоких концентраций кальция. В верхней части записи - электрокардиограмма (ЭКГ); в нижней части - изменение апико-базальной длины сердца (АС - амплитуда сокращения).

личение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в перфузионном растворе в 7 раз привело через 15-20 с в контроле к появлению желудочковых экстрасистол. У сердец адаптированных животных в этом эксперименте экстрасистолы отсутствовали. Оценка сократительной функции, которую регистрировали в изотонических условиях, показала, что под влиянием увеличения концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  у контрольных сердец диастолическое расслабление оказалось нарушенным и возникла большая транзиторная контрактура, сопровождающаяся снижением амплитуды сокращений. У сердец адаптированных животных контрактура оказалась незначительной, соответственно не было и депрессии амплитуды сокращений. Максимальная величина контрактуры для сердец адаптированных животных была в 5 раз меньше по сравнению с контролем.

Аналогичный защитный эффект адаптации к стрессу проявлялся и при другом способе кальциевой перегрузки, а именно - при "кальциевом парадоксе", воспроизводимом на изолированном сердце, т.е. в условиях, когда после периода перфузии бескальциевым раствором восстанавливали перфузию сердца с нормальной концентрацией  $\text{Ca}^{2+}$  в перфузионном растворе. Показано (см. рис. 5), что в конт-



**Рис. 5** Влияние адаптации к стрессорным воздействиям на электрическую и механическую активность изолированного сердца крысы при восстановлении нормальной концентрации кальция после периода бескальциевой перфузии. Обозначения те же, что на рис. 4.

роле такое восстановление нормальной перфузии приводило к депрессии амплитуды сокращений более, чем на 70%, при этом контрактура составляла до 40% от исходной амплитуды сокращений и наблюдались нарушения ритма в виде экстрасистол и желудочковой тахикардии. У сердец адаптированных животных все эти нарушения при "кальциевом парадоксе" были существенно меньше: амплитуда сокращений была выше в 1,5-2 раза, контрактура примерно на 50% меньше, по сравнению с контролем, количество экстрасистол было почти в 2 раза меньше, а желудочковая тахикардия вообще не развивалась. Таким образом, предварительная адаптация организма к коротким стрессорным воздействиям многократно повышает резистентность изолированного сердца к контрактурному и аритмогенному эффектам кальциевой перегрузки.

В целом эксперименты на изолированном сердце свидетельствуют, что защитные эффекты адаптации реализуются не только на уровне организма, но и на уровне органов, в частности - сердца.

Далее в исследованиях биоэлектрической активности кардиомиоцитов и сократительной функции папиллярной мышцы сердца, проводимых совместно с И.Ю. Мальшевым, мы показали, что антиконтрактурный и антиаритмический эффекты адаптации имеют свой конкретный электрофизиологический эквивалент [11]. Кривые на рисунке 6 позволяют сравнить динамику развития контрактуры и депрессии потенциала покоя в кардиомиоцитах папиллярных мышц сердца крысы в покое и после замены обычного перфузионного раствора на гипонатриевый раствор, который, как известно, индуцирует большое входение кальция в кардиомиоциты. Контрактура, закономерно развивающаяся под влиянием гипонатриемии, у сердец адаптированных животных оказалась в 6 раз меньше, чем в контроле. При этом депрессия потенциала покоя в "адаптированных" сердцах была достоверно меньше и составляла 15 мВ против 25 мВ в контроле.

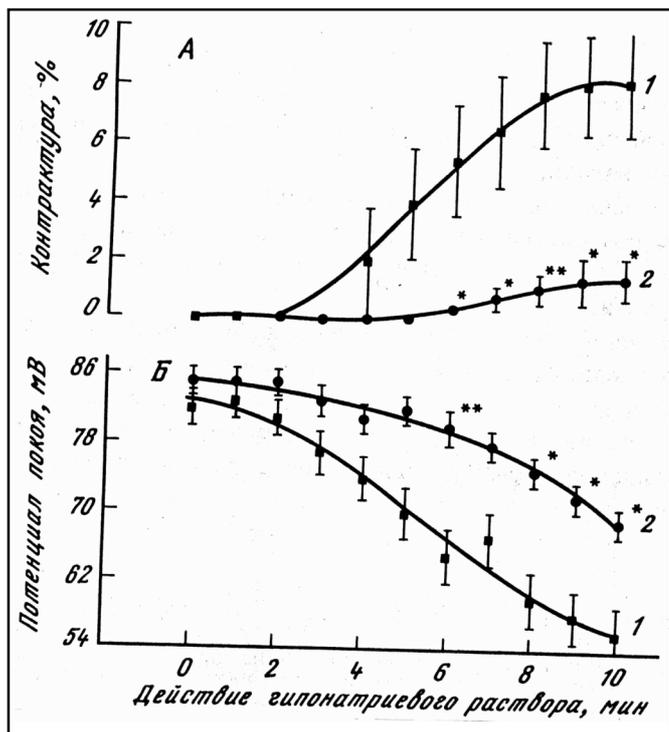


Рис. 6 Влияние предварительной адаптации к стрессорным воздействиям на контрактуру покоящихся папиллярных мышц (А) и депрессию потенциала покоя (Б), вызываемых перфузией гипонатриевым раствором. А: по оси ординат - контрактура, % от исходной длины мышцы; по оси абсцисс - время от начала действия гипонатриевого раствора, мин. Б: по оси ординат - потенциал покоя, мВ; по оси абсцисс - время от начала действия гипонатриевого раствора, мин. 1 - контроль, n=8; 2 - адаптация к стрессу, n=7.

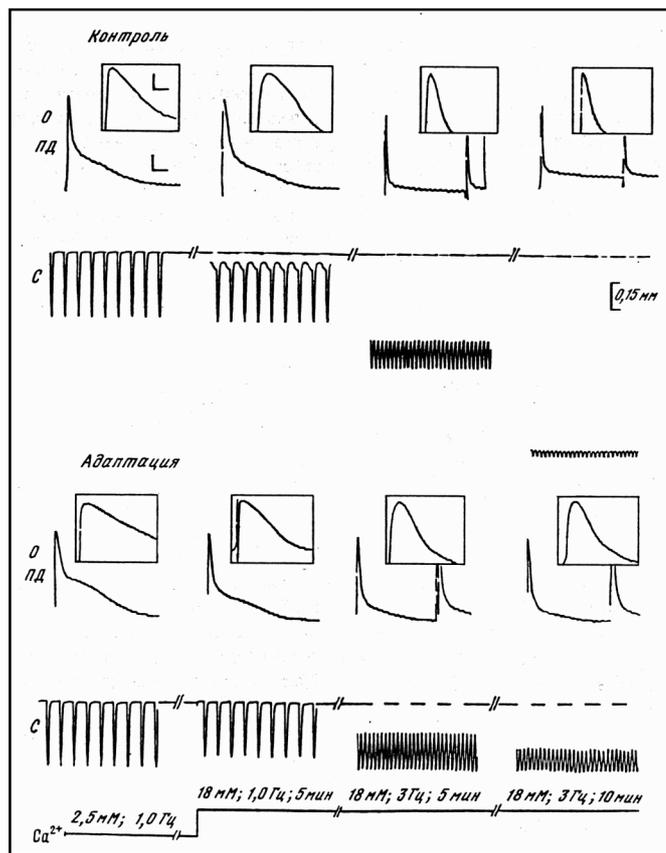


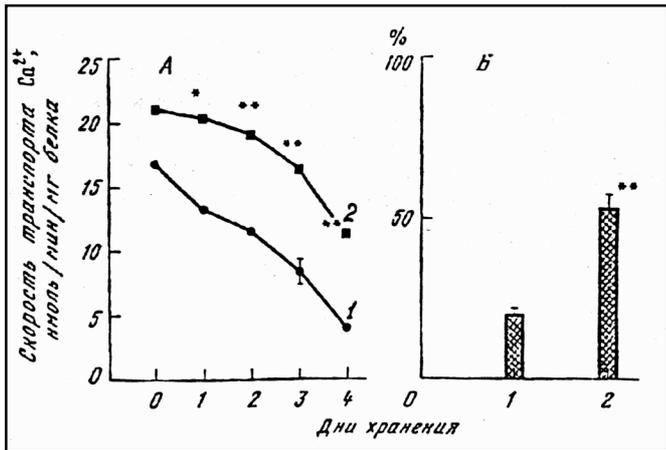
Рис. 7 Влияние предварительной адаптации к стрессорным воздействиям на потенциал действия и сокращение папиллярной мышцы при сочетанном действии высокой концентрации кальция и изменений частоты стимуляции. ПД - запись потенциала действия; калибровка - 2- мВ и 50 мс. На вставках - верхняя часть того же потенциала калибровка - 20 мВД и 5 см; С - запись изотонического сокращения. Пунктирная линия соответствует исходному полному диастолическому расслаблению. Момент смены исходного раствора (2,5 мМ Ca<sup>2+</sup>) на гиперкальциевый (18 мМ Ca<sup>2+</sup>) указан ступенькой.

На рисунке 7 представлены изменения биоэлектрической активности и сократительной функции папиллярной мышцы сердца при увеличении концентрации Ca<sup>2+</sup> и наложении высокой частоты сокращений. В контроле увеличение внешней концентрации Ca<sup>2+</sup> с 2,5 до 18 мМ при частоте стимуляции 180 имп/мин приводило к значительному уменьшению длительности потенциала действия кардиомиоцитов и почти полному подавлению сократительной функции папиллярной мышцы. У "адаптированных" папиллярных мышц при тех же условиях длительность потенциала действия укорачивалась значительно меньше и сократительная функция поддерживалась на более высоком уровне.

С большой долей вероятности антиконтрактурные, антиаритмические и электрофизиологические защитные эффекты адаптации обусловлены тем, что адаптация каким-то образом увеличила активность и устойчивость к повреждению мембранных механизмов, ответственных за удаление избытка Ca<sup>2+</sup> из кардиомиоцитов. Имея это в виду, мы вместе с Ю.В. Архипенко и Т.Г. Сазонтовой исследовали влияние адаптации на функцию Ca<sup>2+</sup>-насоса саркоплазматического ретикулума (СПР) и его устойчивость к автолизу при длительном хранении гомогенатов миокарда при

4° С [16]. Исследования показали, что, как в контроле, так и при адаптации, скорость поглощения Ca<sup>2+</sup> в СПР увеличивается по мере роста концентрации этого катиона в среде. Однако в контроле величина этого показателя достигает плато при концентрации Ca<sup>2+</sup> 1-2x10<sup>-5</sup> М, а при адаптации она при тех же концентрациях продолжает нарастать. Скорость транспорта Ca<sup>2+</sup> в СПР у адаптированных животных повышена как при физиологических, так и при высоких концентрациях кальция. Очевидно, что это само по себе может играть роль в повышении устойчивости сердца при адаптации к токсическим концентрациям Ca<sup>2+</sup> и адреналина. Однако, главный результат этих экспериментов был получен при изучении влияния адаптации к стрессу на активность Ca-насоса СПР при длительном хранении, т.е. фактически на устойчивость СПР к автолизу.

Кривые на рисунке 8 отражают динамику падения активности транспорта Ca<sup>2+</sup> в СПР, который хранили при 4° С.



**Рис. 8** Влияние предварительной адаптации к стрессорным воздействиям на динамику скорости транспорта  $\text{Ca}^{2+}$  в СПР при длительном хранении гомогенатов миокарда при  $4^{\circ}\text{C}$ . А - динамика скорости транспорта  $\text{Ca}^{2+}$  в течение четырех дней хранения гомогената миокарда; по оси абсцисс - дни хранения; по оси ординат - транспорт  $\text{Ca}^{2+}$ ; 1 - контроль, n=4; 2 - адаптация, n=4; Б - скорость транспорта  $\text{Ca}^{2+}$  через четыре дня хранения, % к исходной скорости, принятой за 100%; 1 - контроль, 2 - адаптация.

В контроле этот процесс линеен и к 4-му дню хранения остается, примерно, 20% первоначальной скорости транспорта  $\text{Ca}^{2+}$ . В серии “адаптация” скорость транспорта  $\text{Ca}^{2+}$  при хранении снижается медленнее, чем в контроле, и к 4-му дню хранения оказывается в 2,7 раза выше, чем в контроле.

Другим критерием состояния мембранных структур миокарда может служить динамика накопления в гомогенатах свободного  $\text{Ca}^{2+}$ , выходящего из СПР и митохондрий. В контроле через 3 дня хранения содержание  $\text{Ca}^{2+}$  в среде поднимается на 62% от исходного уровня. Адаптация к стрессорным воздействиям приводит к замедлению роста уровня катиона в среде, и содержание  $\text{Ca}^{2+}$  через 4 дня хранения достоверно не отличалось от исходного. Этот факт практически полного отсутствия утечки  $\text{Ca}^{2+}$  из внутриклеточных  $\text{Ca}^{2+}$ -депо свидетельствует о радикальном увеличении стабильности мембранных структур в процессе адаптации.

Для оценки обнаруженной нами адаптационной стабильности мембран СПР целесообразно было выяснить, имеем ли мы дело с частным явлением, присущим только этим структурам, или с общей закономерностью, которой подчиняются и другие органеллы клетки. Для решения этого вопроса была изучена динамика инактивации дыхания и фосфорилирования изолированных митохондрий при хранении суспензий этих органелл при  $4^{\circ}\text{C}$ . В этих исследованиях было показано, что в условиях полного разобщения окисления с фосфорилированием потребление кислорода при окислении сукцината в препаратах митохондрий адаптированных животных исходно не отличалось от контроля. Однако при хранении потребление кислорода в митохондриях адаптированных животных падало значитель-

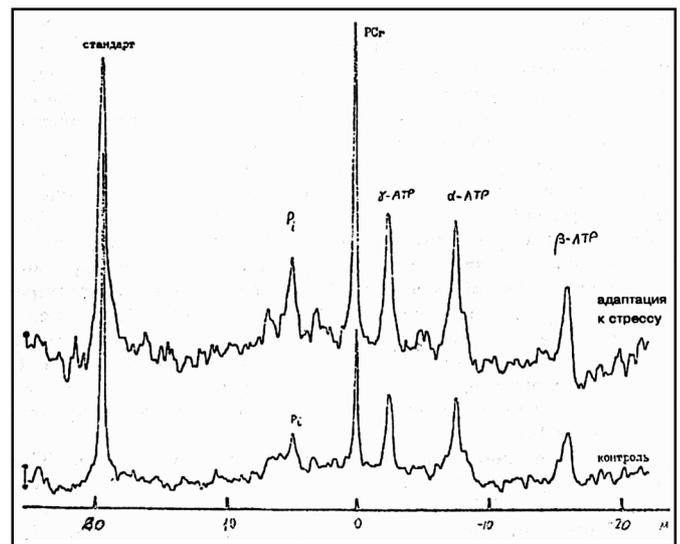
но медленнее, чем в контроле, и через 2 суток оказалось на 50% выше контрольного. Аналогичным образом адаптация к стрессу влияла и на динамику фосфорилирования, и в результате после 2 суток хранения скорость фосфорилирования оказалась в 2 раза выше, чем в контроле.

Таким образом, результаты однозначно свидетельствовали, что при адаптации к стрессорным воздействиям на уровне сердца реализуется механизм, обеспечивающий стабилизацию структур сарколеммы, СПР, митохондрий, т.е., по существу, основных структур кардиомиоцита.

Этот феномен, проявляющийся, как мы могли убедиться выше, на уровне целого сердца и выделенных из него органелл, был обозначен нами как феномен адаптационной стабилизации структур (ФАСС).

Полученные данные привели нас к предположению, что ФАСС, за счет прямой стабилизации ферментов митохондриальной мембраны - КФК и АТФ-транслоказы - или за счет ограничения избыточного поступления в клетку и митохондрии  $\text{Ca}^{2+}$ , может обеспечивать функционирование системы окислительного фосфорилирования в миокарде при тяжелой ишемии и последующей реперфузии, т.е. в такой патологической ситуации, когда энергообеспечение заведомо страдает.

Для проверки этого предположения мы, совместно с В.Л. Лакомкиным, выполнили специальное исследование, в котором в одних и тех же экспериментах регистрировали внутрижелудочковое давление у изометрически сокращавшихся изолированных сердец и концентрацию фосфоросодержащих соединений в миокарде этих сердец. Давление в полости желудочков регистрировали с помощью электроманометров Statham P23 фирмы Cold, а концентрацию фосфоросодержащих соединений - с помощью ЯМР спектрометра СХР-200 фирмы Vuker, в магнит которого было установлено сокращающееся сердце. Кривые на рис. 9 позволяют сравнивать



**Рис. 9** Спектр  $^{31}\text{P}$ - ЯМР сердца адаптированных к стрессу (верхняя кривая) и контрольных (нижняя кривая) крыс. При равном стандартном сигнале отмечается значительное увеличение сигнала, соответствующего (Pcr) у адаптированных животных на 15-20 мин.

спектры ЯМР, зарегистрированные на сердцах контрольного и адаптированного животного между 15 и 20 мин. реперфузии. Видно, что при равной величине стандартного сигнала у “адаптированного” сердца пик, отражающий содержание КФ в миокарде, значительно выше, чем в контроле.

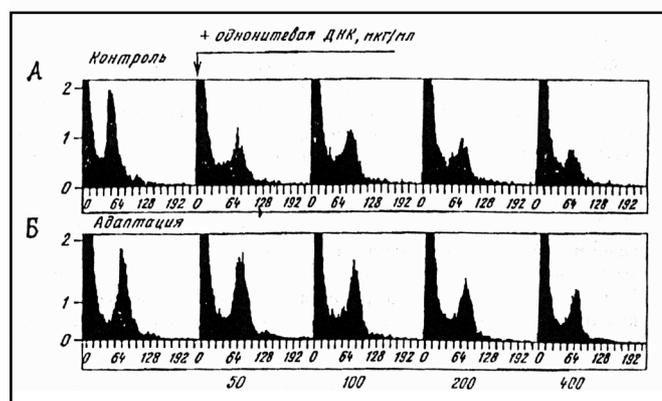
Этот результат, как показали специальные эксперименты, выполненные нами совместно с лабораторией В.Сакса, не связан с защитным эффектом адаптации на уровне мембраны митохондрий. Дыхание и окислительное фосфорилирование в суспензии изолированных митохондрий оказалось одинаковым в сердцах контрольных и адаптированных животных. Наиболее вероятная причина обнаруженного явления состоит в том, что адаптация обеспечила сохранение кальциевого гомеостаза кардиомиоцитов при постишемической реперфузии и именно таким образом сохранила функцию митохондрий. Таким образом, адаптация к стрессорным воздействиям предупреждает повреждение мембран СПР, перегрузку митохондрий кальцием и, тем самым, сохраняет энергообеспечение кардиомиоцитов при ишемии и реперфузии.

Все изложенное свидетельствует о том, как ФАСС реализуется на уровне цитоплазматических структур кардиомиоцита. Возникает вопрос, формируется ли при этом ФАСС на уровне генетической матрицы ДНК в клеточных ядрах. Для решения этого вопроса исследовали влияние адаптации к стрессу на резистентность изолированных ядер клеток миокарда к повреждающему действию экзогенной одонитевой ДНК [13]. Устойчивость ядерной ДНК оценивали методом проточной цитофлуориметрии ДНК, который предусматривает окрашивание выделенных ядер специфично связывающимся с ДНК флуоресцентным красителем - бромистым этидием. При этом количество связанного красителя и, соответственно, величина пика флуоресценции положительно коррелирует с количеством ядер с нормальным диплоидным содержанием ДНК. При распаде ДНК величина пика соответственно уменьшается. Гистограммы, зарегистрированные в типичном эксперименте (см. рис. 10), отражают влияние адаптации к иммобилизационному стрессу на величину пика флуоресценции ядер миокарда с нормальным диплоидным содержанием ДНК. Видно, что до введения в суспензию ядер одонитевой ДНК высота пика флуоресценции ядер при адаптации (рис. 10Б) такая же, как в контроле (рис. 10А). Следовательно число ядер с нормальным диплоидным содержанием ДНК было также одинаковым. Добавление к суспензии ядер одонитевой ДНК приводило в контроле к существенному уменьшению амплитуды пика флуоресценции ядер уже при концентрации одонитевой ДНК 50 мкг/мл, что свидетельствовало о значительном распаде ядерной ДНК. При добавлении одонитевой ДНК к суспензии ядер, выделенных из клеток миокарда адаптированных животных (рис. 10Б), явление распада ДНК отчетливо выявлялось только при концентрации одонитевой ДНК 200 мкг/мл, т.е. в 4 раза большей. Количественная оценка гистограмм показала, что при добавлении одонитевой экзогенной ДНК в концентрации 50 мкг/мл в контроле деградировало 43% ядерной ДНК, а после адаптации к стрессу - лишь 8%. Этот

защитный эффект адаптации сохранялся и при увеличении концентрации экзогенной ДНК.

Таким образом, ФАСС может формироваться не только на уровне цитоплазмы, но и на уровне генетической матрицы ДНК.

Оценивая возможный молекулярный механизм ФАСС, можно было думать, что решающую роль в нем играет адаптационная активация локальных стресс-лимитирующих систем: антиоксидантной, простагландиновой, аденозинергической. Однако, против этого предположения свидетельствует важный факт, установленный в нашей лаборатории при изучении адаптации к высотной гипоксии. Эта адаптация вызывает сильную активацию указанных выше локальных стресс-лимитирующих систем, обладает сильным антиишемическим защитным эффектом на уровне сердца, но ФАСС при этой адаптации заметно слабее, чем при адаптации к стрессу, и защита на уровне клеточных ядер, которую мы только что рассматривали, вообще отсутствует. Это позволяет думать, что в основе ФАСС лежит более древний и, соответственно, более эффективный клеточный механизм, обладающий очень широким спектром защитных эффектов. Одним из механизмов такого рода являются белки семейства HSP70, т.е. белки теплового шока с молекулярной массой 70-72 кДа, представленные у всех без исключения живых организмов, от бактерии до человека. Они были обнаружены при тепловом повреждении, однако в реальных условиях природы их синтез индуцируется при воздействии самых различных факторов, и поэтому их называют теперь стресс-



**Рис. 10** Влияние предварительной адаптации к стрессорным воздействиям на резистентность ядерной ДНК сердечных клеток к повреждающему действию одонитевой ДНК. А - гистограмма распределения ядерной ДНК в контроле; Б - то же после адаптации к стрессорным воздействиям. На гистограммах: ось ординат - количество ядер, тыс; ось абсцисс - интенсивность флуоресценции ДНК-связывающего красителя в относительных единицах, каналах анализатора; слева от стрелки - гистограммы распределения суспензии ядер в контроле и при адаптации без добавления одонитевой ДНК; справа от стрелки - гистограммы распределения суспензии ядер после добавления одонитевой ДНК в концентрациях - 50, 100, 200, 400 мкг/мл (указано под гистограммами).

белками. Для нас было важно, что эти белки обладают замечательной способностью дезагрегировать или ренатурировать поврежденные клеточные структуры. На этом основании мы предположили, что они могут играть важную роль в механизме ФАСС. Для проверки этого предположения необходимо было, во-первых, выяснить, повышает ли адаптация резистентность к тепловому повреждению, при котором защитная роль HSP давно доказана, и, во-вторых, непосредственно определить, индуцирует ли адаптация к стрессу накопление HSP в миокарде.

Результаты наших экспериментов показали, что в процессе адаптации организма к стрессу сердце приобретает повышенную устойчивость к термическому повреждению. В экспериментах на изолированном перфузируемом сердце крысы было установлено, что 15-минутная перфузия раствором, нагретым до 42° С, вызывает в контроле большую депрессию амплитуды сокращения (с  $2,4 \pm 0,06$  мм до  $0,44 \pm 0,15$  мм), контрактуру до 36% исходной амплитуды сокращений, а главное - приводит к массивному выходу в перфузат креатинкиназы (маркера повреждения миокарда), активность которой достигает  $295 \pm 11,0$  МЕ/мин/г. Адаптация к стрессу значительно ограничивала депрессию амплитуды сокращений, контрактуру миокарда и выход креатинкиназы. Так, например, на 15-й минуте действия горячего раствора выход креатинкиназы в перфузат для сердец адаптированных животных был в 37 раз меньше, чем в контроле. Весьма существенно, что увеличение термостабильности сердца, как и повышение устойчивости миокарда к реперфузионному повреждению, никогда не возникало после однократного иммобилизационного воздействия, а всегда развивалось после серии таких воздействий, т.е. формировалось как результат адаптации. Это, само по себе, позволило полагать, что при ФАСС происходит накопление HSP.

Для проверки этого предположения мы, совместно с А.В.Замотринским и И.Ю.Мальшевым, оценивали содержание, изоформный состав и субклеточное распределение HSP70 в миокарде при адаптации к стрессу, сопоставляя эти показатели с таковыми в контроле и при тепловом шоке. При оценке содержания, изоформного состава и субклеточного распределения HSP70 использовали двумерный электрофорез по O'Farrell. Электрофорез во втором направлении проводили в 10% ПААГ по Laemmli. Гели окрашивали азотнокислым серебром по Morrissey. Идентификацию и характеристику изоформ HSP70 осуществляли по молекулярному весу и изоэлектрической точке (использованные методические приемы см. в монографии Меерсон Ф.З., Мальшев И.Ю., 1993).

Исследования показали, что адаптация к иммобилизационным стрессам приводила к накоплению в миокарде не менее пяти полипептидов с молекулярной массой около 72 кДа и изоэлектрическими точками в диапазоне от 6,3 до 5,7. В контроле эти фракции не выявлялись. Оценка влияния адаптации на спектр ядерных HSP, на спектр HSP, связанных с хроматином и ядерными мембранами, и на спектр HSP нуклеоплазмы показала следующее: при адаптации выявляется не менее двух индуцибельных белков,

отсутствующих в контрольных ядерных экстрактах, их молекулярная масса составляла 70-72 кДа, а изоэлектрическая точка была около 6,2-6,3. Электрофоретический анализ белков, связанных с хроматином и ядерными мембранами, показал, что фракция, соответствующая белкам с молекулярной массой 72 кДа, ни в контроле, ни при адаптации не обнаруживается. С учетом этого обстоятельства мы предположили, что основным местом накопления этих индуцибельных белков в ядре при адаптации к стрессу является нуклеоплазма. В целом, сопоставление характеристик индуцибельных белков, накапливающихся в миокарде при адаптации к иммобилизационному стрессу, с характеристиками высокоиндуцибельных белков HSP70-72 позволяет полагать, что индуцибельные белки (с молекулярной массой 72 кДа), накапливающиеся при адаптации в миокарде крыс, можно отнести к индуцибельным HSP70-72 из семейства HSP70.

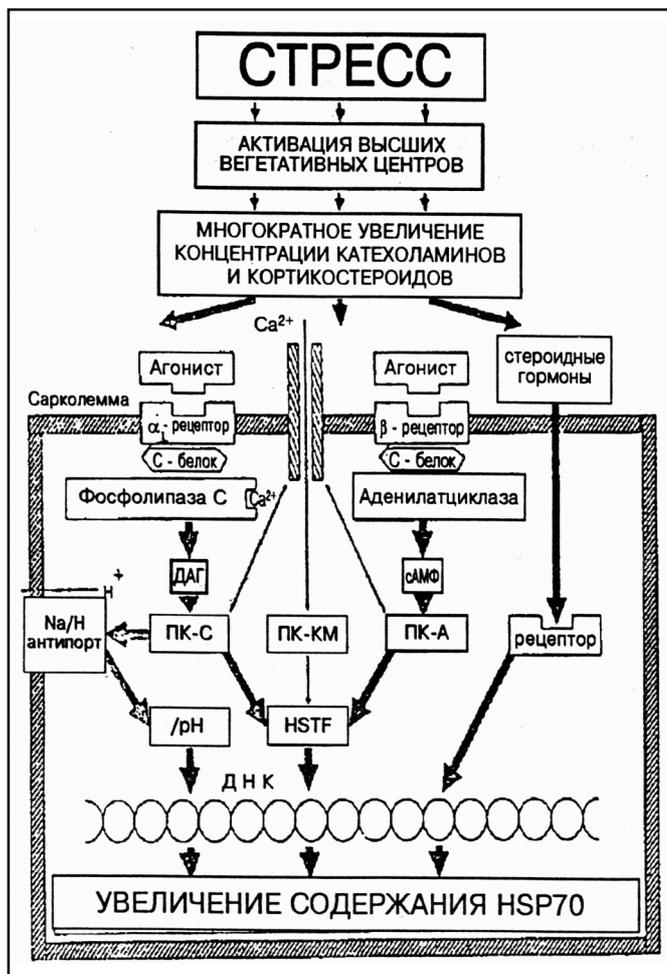
Важно отметить, что однократное иммобилизационное воздействие не приводило к появлению HSP70 ни в цитоплазме, ни в нуклеоплазме. Следовательно, идет речь именно об адапционном накоплении этих белков.

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют, что адаптация к стрессу сопровождается накоплением в миокарде HSP70: в цитоплазме накапливаются 5 изоформ HSP70, а в нуклеоплазме - 2 изоформы. Одновременно с этим происходит выраженное повышение устойчивости сердца и выделенных из миокарда цитоплазматических и ядерных структур к повреждающим факторам. Это уже, само по себе, позволяет сделать предположение о важной роли HSP70 в формировании ФАСС.

#### **О механизме регуляторной индукции накопления HSP и действия этих белков в клетке**

Положение о важной роли ФАСС в механизме адапционной защиты и о роли HSP в формировании ФАСС выдвигает на первый план вопрос о регуляторных факторах, которые при повторных стрессах могут индуцировать экспрессию генов, кодирующих HSP.

Схема на рис. 11 показывает три возможных механизма накопления HSP при адаптации к стрессу. Первый из них состоит в том, что стрессорные гормоны и трансмиттеры активируют Ca-мобилизующие рецепторы органов-мишеней. В результате активность фосфолипазы С увеличивается, и это влечет за собой активацию инозитолтрифосфат-диацилглицеролового регуляторного каскада. Это приводит к активации протеинкиназы С и изменению внутриклеточного рН. Указанные сдвиги, в свою очередь, активируют гены. Показано [32], что именно такой механизм может привести к увеличению транскрипции генов, кодирующих HSP. Второй механизм, представленный на схеме, состоит в том, что вызванная стрессом активация  $\beta$ -адренорецепторов влечет за собой активацию аденилатциклазы, накопление цАМФ, и, как следствие, открытие кальциевых каналов. В результате развивается активация протеинкиназ, которая, в соответствии с данными [33], влечет за собой увеличение транскрипции генов, кодирующих HSP. Наконец, третий механизм, представленный на схеме, состоит в том, что кортикостероиды, содержание кото-



**Рис. 11** Схема механизма стресс-индуцированной активации синтеза белков теплового шока (HSP). ДАГ - диацилглицерол, ПК-С - протеинкиназа С, ПК-КМ - кальмодулин-зависимая протеинкиназа, ПК-А - протеинкиназа А, HSTF - белок, активирующий транскрипцию HSP гена.

рых в крови возрастает при стрессе во много раз, связываются со своими рецепторами в цитоплазме клеток органов-мишеней. После этого рецепторы приобретают высокое сродство с ДНК, связываются с ДНК и активируют транскрипцию и синтез белков. Показано, что семейство HSP70 входит в число белков, синтез которых возрастает под влиянием кортикостероидов [27].

Первый из представленных на схеме механизмов был экспериментально изучен нами совместно с Ю.Н.Копыловым и Г.Н.Балденковым [9]. Оказалось, что развитие ФАСС действительно сопровождается активацией инозитолтрифосфат-диацилглицеролового регуляторного каскада с одновременным накоплением HSP. Этот и другие показанные на схеме механизмы накопления HSP заслуживают дальнейшего изучения.

При дальнейшем изучении защитного эффекта HSP выяснилось, что эти белки накапливаются и обладают защитным эффектом не только в сердце, но и в мозгу, печени и других органах [12]. Иными словами, ФАСС - не локаль-

ное, а генерализованное явление защиты от многочисленных стрессов, механизм защиты целого организма. Этот факт весьма важный и многообещающий для клинки. Однако, само собой разумеется, что иммобилизационное стрессорное воздействие, которое мы использовали во всех, описанных выше, экспериментах, не приемлемо для человека.

**Адаптация, вызванная электростимуляцией, воспроизводит ФАСС и защиту сердца**

Трудно найти воздействие, которое, будучи безболезненным, само по себе вызывало бы стресс и воспроизводило эффекты адаптации к стрессу. В исследованиях, проведенных нами совместно с Е.Я.Воронцовой и С.А.Радзиевским, мы использовали с этой целью электростимуляцию (ЭС) с помощью электростимулятора "Lasper CS-504" в экспериментах на крысах. Крыс предварительно приучали к условиям опыта, в котором регистрировали частоту дыхания с помощью специальной маски. В уши бодрствующих крыс втыкали очень тонкие игольчатые электроды. В последней трети каждого дыхательного цикла через электроды пропускали электроток с импульсами 1,5 мА и 1,5 мс. При первичном воздействии такой ЭС импульсы вызывали гипервентиляцию. В предварительных опытах измеряли с помощью платиновых электродов, введенных в мозг, ток, проходящий при такой ЭС через мозг. Измерения показали, что плотность электроимпульсов составляет около электродов примерно 1мА на квадратный сантиметр кожи и тканей. Примерно в 8 раз она меньше по средней линии головы. В коре больших полушарий плотность тока примерно 0,4 мА, в подкорковом слое - примерно 0,06 мА на квадратный сантиметр. Таким образом, процедура ЭС отличается от акупунктуры, поскольку ток проходит непосредственно через мозг. Важно, что ЭС не вызывает агрессивной реакции у бодрствующих крыс даже при первом сеансе. Во время последующих сеансов ЭС животные находились в сонном состоянии и тахипноэ было синхронно с частотой импульсов. Следует отметить, что во время 1-го сеанса ЭС, подобно тому, как это наблюдалось при адаптации к иммобилизационному стрессу, у животных регистрировалась стресс-реакция, однако после 10 сеансов эта реакция исчезала. Иными словами, во время сеансов ЭС развивалась адаптация к стрессу. Так, показано, что при 1-м сеансе ЭС концентрация кортикостерона в крови животных повышалась в 4,5 раза по сравнению с контролем, а уровень β-эндорфина в крови не менялся. Такие же изменения, как известно, наблюдаются при стрессе. После 10 сеансов ЭС концентрация кортикостерона в крови снизилась и не отличалась от контроля, а уровень β-эндорфина в крови увеличился, примерно в 2,5 раза, что типично для адаптации к стрессу. Кроме того, было показано, что курс ЭС предупреждает повышение концентрации кортикостерона в крови при иммобилизационном стрессе. Следовательно, мы регистрировали угнетение стресс-реакции. Такое же угнетение наблюдается и при адаптации к иммобилизационному стрессу. Таким образом, ЭС вызывает адаптацию к стрессу.

Далее нами было показано, что курс ЭС уменьшает смертность животных при сублетальной гипоксии с 65%

до 31%, т.е. вдвое. Показано, что курс ЭС полностью “убирает” артерио-венозный шунт, который наблюдается в легких во время сублетальной гипоксии. Однако, главный антигипоксический механизм такой адаптации вряд ли может быть объяснен только на уровне дыхания и кровообращения. Действительно, известно, что конечным повреждающим фактором при сублетальной гипоксии является снижение потребления кислорода тканями. Показано, что после адаптации потребление кислорода тканями при гипоксии возрастает на одну треть. Однако, сам по себе этот факт не может объяснить уменьшение смертности в 2 раза. По-видимому, существенный вклад в этот феномен вносит также повышение резистентности тканей к повреждению, вызванное ФАСС. Так или иначе, очевидно, что такой мягкий и фактически физиотерапевтический фактор, как ЭС, является мощной защитой организма.

Эти данные позволяют полагать, что адаптация к ЭС может быть использована для защиты сердца от нарушений сократительной функции при ишемии и реперфузии. Действительно, в экспериментах на изолированном сердце крысы было показано, что в ответ на тотальную 20-минутную ишемию сердца как интактных, так и адаптиро-

ванных к ЭС животных, сердца отвечали резким падением амплитуды сокращения и развитием контрактуры. Однако, во время реперфузии восстановление амплитуды сокращения и обратное развитие контрактуры происходило у сердец адаптированных к ЭС животных значительно быстрее и интенсивнее, чем у неадаптированных. В результате после 20 минут реперфузии амплитуда сокращения была у “адаптированных” сердец более, чем в 2 раза больше, чем у неадаптированных. Таким образом, в процессе адаптации к ЭС, так же, как и при адаптации к иммобилизационному стрессу, повышается резистентность сердца к реперфузионным повреждениям.

В наших исследованиях было установлено также, что адаптация к ЭС обладает защитным эффектом при экспериментальном инфаркте миокарда. Показано, что у адаптированных к ЭС крыс площадь зоны некроза, формирующейся в миокарде через 2-е суток после коронароокклюзии, на 44% меньше, чем у неадаптированных. Это означает, что адаптация к стрессу, вызванному ЭС, за счет цитопротекторного эффекта, т.е. ФАСС, защищает сердце при инфаркте и, по-видимому, за счет того же механизма защищает целый организм.

### Литература

1. Люсов В.А., Горбаченков А.А., Козинский Н.А., Холодова О.Е. Программа и результаты 10-недельной физической тренировки больных, перенесших инфаркт миокарда и больных со стенокардией напряжения. Кардиология. - 1982. - № 1. - С. 49-52.
2. Меерсон Ф.З. Общий механизм адаптации и профилактики. М., Медицина - 1973. - 358 С.
3. Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и стресслимитирующие системы организма. Физиология адаптационных процессов. Руководство по физиологии. М., Наука. - 1986. - С.521-632.
4. Меерсон Ф.З. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца. Кардиология. - 1990. - № 3. - С. 6-12.
5. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: Механизмы и защитные эффекты адаптации. М., Нурохиа Medical LTD., 1993.
6. Меерсон Ф.З., Авруцкий Г.Я., Недува А.А., Твердохлиб В.П., Чемный А.Б., Будза В.Г., Кулешов Б.И., Магалиф А.А. Применение адаптации к периодической гипоксии для лечения больных параноидной формой шизофрении. Новые методы лечения психических заболеваний. - М., 1989. - С. 120-126.
7. Меерсон Ф.З., Белкина Л.М., Дюсенов С.С. Устранение нарушений электрической стабильности сердца при постинфарктном кардиосклерозе с помощью адаптации к кратковременным стрессорным воздействиям и антиоксиданта ионола. Бюлл. эксперим. биол. мед. - 1986. - № 11. - С. 536-538.
8. Меерсон Ф.З., Белкина Л.М., Дюсенов С.С., Салтыкова В.А., Шабунина Е.В. Предупреждение нарушений электрической стабильности сердца при экспериментальном инфаркте с помощью предварительной адаптации к кратковременным стрессорным воздействиям и антиоксиданта ионола. Кардиология. - 1986. - № 8. - С. 19-24.
9. Меерсон Ф.З., Копылов Ю.Н., Балденков Г.Н.  $\alpha_1$ -десенситизация сердца при адаптации к стрессорным воздействиям. Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. - 1991. - Т. 37. - С. 3-6.
10. Меерсон Ф.З., Коц Я.И., Волович В.Б., Алешин И.А., Твердохлиб В.П., Устинова Е.Е. Положительный эффект адаптации к периодической гипоксии в условиях барокамеры на идиоматические аритмии. Кардиология. - 1989. - № 6. - С. 53-56.
11. Меерсон Ф.З., Малышев И.Ю. Влияние адаптации к стрессорным воздействиям на биоэлектрическую активность, сократительную функцию и резистентность папиллярной мышцы к избытку внутриклеточного кальция. - Бюлл. эксперим. биол. мед. - 1989. - № 11. - С. 536-540.
12. Меерсон Ф.З., Малышев И.Ю. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца. М., Наука. - 1993. - 159 С.
13. Меерсон Ф.З., Малышев И.Ю., Варфоломеева Е.Ю., Варфоломеев Д.Б., Носкин А.Н. Адаптация организма к стрессорным воздействиям повышает устойчивость ядер сердечных клеток к повреждающему действию одонитовой экзогенной ДНК. Бюлл. эксперим. биол. мед. - 1991. - № 5. - С. 460-462.
14. Меерсон Ф.З., Пшеничкова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М., Медицина. - 1988. - 256 С.
15. Меерсон Ф.З., Пшеничкова М.Г., Шабунина Е.В., Сазонтова Т.Г., Белкина Л.М. Стресс-лимитирующие системы организма и предупреждение фибрилляции сердца. Вестник АМН СССР. - 1987. - № 6. - С. 47-54.
16. Меерсон Ф.З., Сазонтова Т.Г., Архипенко Ю.В. Адаптация к кратковременным стрессорным воздействиям увеличивает активность кальциевого насоса саркоплазматического ретикула и снижает скорость его инактивации при автолизе. - Вopr. мед. химии. - 1990. - № 2. - С. 55-61.
17. Меерсон Ф.З., Твердохлиб В.П., Боев В.М., Фролов Б.А. Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике. М., Наука. - 1989. - 71 С.
18. Меерсон Ф.З., Фролов Б.А., Воляник М.К. Влияние адаптации к периодическому действию гипоксии на показатели системы иммунитета и течение некоторых аллергических заболеваний. Патол. физиол. и эксперим. терапия. - 1990. - № 3. - С. 16-22.
19. Меерсон Ф.З., Фролов Б.А., Смолягин А.И., Филиппов В.К. Влияние адаптации к гипоксии на аллергические реакции немедленного и замедленного типа. Адаптация и резистентность

- организма в условиях гор. Киев., 1986. - С. 56-65.
20. Меерсон Ф.З., Шнейдер А.Б., Устинова Е.Е. Сравнительная оценка защитного эффекта адаптации к периодической гипоксии и стрессорным воздействиям при инфаркте миокарда. Кардиология. - 1990. - № 9. - С. 67-69.
  21. Сидуянова В.А., Иванов Я.С., Выходцев А.Н. Влияние физической тренировки низкой интенсивности на функцию сердца больных ишемической болезнью сердца. Механизмы адаптации и компенсации, методы их тренировки, контроля и стимуляции. - Минск, 1985. - С. 154-155.
  22. Сумароков А.В. Нарушение функции возбудимости сердца в отдаленные сроки после экспериментального инфаркта миокарда у собак. Патол. физиол. эксперим. терапия. - 1959. - № 6. - С. 26-30.
  23. Abildskov J.A. Recognition of cardiac states at high risk of ventricular arrhythmias by means of electrocardiographic waveform. Jap. Circ. J. - 1980. - V. 44. - N 9. - P. 691-699.
  24. Cooper K. Physical training programs for mass scale use: effects on cardiovascular disease - facts and theories. Ann. clin. Res. - 1982. - V. 14. - Suppl. 34. - P. 25-32.
  25. Ehsani A. The mechanisms responsible for enhanced stroke volume by high intensity training in patients with ischemic heart disease. Circulation. - 1985. - V. 72. - Suppl. 111. - Abs. 1068.
  26. Glavin G.B., Lockhart L.K., Rockman G.E., Hall A.M., Kiernan K.M. Evidence of "cross-stressor"-induced adaptive gastric cytoprotection. Life Sci. - 1987. - V. 40. - P. 2223-2227.
  27. Kasambalides E.J., Lanks K.W. Antagonistic effects of insulin and dexamethasone on glucose-regulated and heat-shock protein synthesis. J. Cell. Physiol. - 1985. - V. 123. - P. 283-287.
  28. Kiens B., Lithell H., Vessby B. Further increase in high density lipoprotein in trained males after enhanced training. Europ. J. appl. Physiol. - 1984. - V. 52. - P. 426-430.
  29. Koivisto V.A., Groop L. Physical training in juvenile diabetics. Ann. clin. Res. - 1982. V. 14. - Suppl. 34. - P. 74-79.
  30. Meerson F.Z. Adaptive protection of the heart: protecting against stress and ischemic damage. - Boca Ration, CRC Press. - 1991. - 290 P.
  31. Meerson F.Z., Pozharov V., Mynyalenko T. Superresistance against hypoxia after preliminary adaptation to repeated stress. J. Appl. Physiol. - 1994. - V. 76. - P. 1856-1861.
  32. Moalic J.M., Bauters C., Himbert D., Bercovici J., Mouas C., Guicheney P., Baudoin-Legros M., Rappoport L., Emanoil-Ravier R., Mezger V. Phenylephrine, vasopressin and angiotensin 2 as determinants of proto-oncogene and heat-shock protein gene expression in adult rat heart and aorta. J. Hypertens. - 1989. - V. 7(3). - P. 201.
  33. Tanguay R.M. Transcriptional activation of heat-shock genes in eucaryotes. Biochem. Cell. Biol. - 1988. - V. 66. - P. 584-593.

Поступила 17/05-2001

\* \* \*

## МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДИАГНОСТИКИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА МЕТОДОМ МНОЖЕСТВЕННОГО ДИСКРИМИНАНТНОГО АНАЛИЗА

Кузнецов Е.А., Незашиева М.А., Анохин В.Н., Волов Н.А., Ли Е.Д., Бычкова О.П.

Медицинский центр Центрального банка РФ; МГУ им. М.В. Ломоносова; РГМУ

### Резюме

*С помощью метода многофакторного дискриминантного анализа создана математическая модель диагностики ишемической болезни сердца (ИБС) на основе анализа комплекса объективных биологических признаков (результаты лабораторного и неинвазивного инструментального обследования, антропометрические данные) и при условии исключения субъективных факторов (жалобы, анамнез, неформализованная интерпретация полученных данных врачом), традиционно используемых в процессе диагностики заболевания. Доказана высокая чувствительность и достоверность предложенной диагностической модели. Работоспособность модели и достоверность результатов проверены на группе пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом ИБС методом коронарографии (КАГ).*

**Ключевые слова:** коронарная болезнь сердца, компьютерное моделирование

### Введение

Развитие современных исследований в области диагностики заболеваний, в том числе в области кардиологии, направлено на совершенствование методических подходов и базируется на возрастании роли объективной составляющей в объеме информации, на основании которой делается заключение [1, 2, 3]. Диагностическая ценность отдельных признаков различна [4, 5], и большинство диагностических моделей стремится к нахождению небольшого количества достоверно характерных или патогномоничных для определенного патологического процесса предикторов [5]. Однако с появлением мощной вычислительной техники и программного обеспечения, позволяющего одновременно обрабатывать большое количество признаков методом многофакторного дискриминантного анализа [6], появилась возможность учитывать небольшие, но достоверные различия между группами признаков, характеризующие определенный патологический процесс [5]. На этом принципе основывается построение математической модели [2, 3, 7] – т. е., установление количественных и логических зависимостей между различными элементами, входящими в изучаемый процесс. Для обеспечения точности и логичности выводов при решении диагностической задачи анализируется взаимодействие большого количества признаков.

На фоне такого развития диагностики заболеваний роль субъективной составляющей заметно снижается, однако, в ряде случаев и в силу определенных обстоятельств, эта роль по-прежнему высока. Поскольку наличие субъективных факторов, используемых в процессе анализа общего количества данных, предполагает методическую ошибку, поэтому попытка отказаться от использования субъективных факторов в диагностическом процессе оправдана. Такой подход более прогрессивен с точки зрения методологии и позволяет избежать субъективных ошибок, что, в конечном счете, должно вести к получению более достоверного прогноза, к более точной диагностике.

**Цель исследования:** создание математической модели диагностики ишемической болезни сердца с использованием метода многофакторного дискриминантного анализа.

### Материалы и методы

Обследовали 315 пациентов в возрасте 18-86 лет (средний возраст - 55 лет), находившихся на лечении в Медицинском центре Центрального банка РФ в период 01.02.97.-31.12.99. Статистическая обработка результатов проведена методом математического компьютерного многофакторного дискриминантного анализа с использованием ряда прикладных компьютерных программ, интегрированных в комплект программного обеспечения «Statistica».

Результаты анализа основываются на объективных данных обследования, полученных при помощи неинвазивных методов диагностики и включавших: возраст, фактор курения, данных клинических методов обследования, лабораторных исследований крови, мочи, рентгенологического исследования органов грудной клетки (R-гр.), ультразвукового ангиосканирования в триплексном режиме брюшного отдела аорты (УЗИ), дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием (УЗДГ), ЭКГ, суточного мониторирования ЭКГ (холтеровское мониторирование - ХМ), эхокардиографии сердца и его крупных сосудов (ЭхоКГ), исследования функции внешнего дыхания (ФВД), исследования глазного дна.

С целью повышения достоверности результатов в исследование включены 32 пациента, которым была проведена коронароангиография (КАГ) в Научном центре хирургии (НЦХ РАМН) - 32 пациента.

В предлагаемом исследовании сделана попытка выявления статистически достоверных различий набора объективных биологических признаков между 4 группами индивидов с наличием или отсутствием патологии сердечно-сосудистой системы методом многомерного изучения изменчивости признаков в выделенных группах при помощи математического многофакторного дискриминантного анализа, при условии не включения при этом в набор исследу-

емых признаков субъективных факторов в оценке заболевания, как со стороны пациента, так и с позиции врача. Это означает, что в исследованные признаки намеренно не включались жалобы, анамнез заболевания, субъективные оценки полученных данных обследования врачом.

Для этого на основании проведенного клинического обследования с использованием вышеуказанных методов пациенты были разделены на 4 группы.

1-я группа - **Пациенты с доказанным диагнозом ИБС** (больные с постинфарктным кардиосклерозом, с имеющимся стенозирующим поражением коронарного русла по данным КАГ)

2-я группа – **Пациенты с предполагаемым диагнозом ИБС** (все остальные формы ишемической болезни сердца, кроме группы 1)

3-я группа – **Пациенты с артериальной гипертензией без ИБС**

4-я группа - **Другие** пациенты без ИБС, артериальной гипертензии, сахарного диабета, тиреотоксикоза

У пациентов каждой из этих групп в дальнейшем в результате обработки данных методом многофакторного дискриминантного анализа получены достоверные статистические различия по ряду биологических признаков.

Суть метода, с помощью которого анализировались полученные в результате обследования данные, в нахождении для набора  $n$  исходных признаков  $X_1, X_2, \dots, X_n$  небольшого количества новых переменных  $Y_1, Y_2, \dots, Y_k$  ( $k < n$ ) в виде

$$Y_1 = a_{1,1}X_1 + a_{1,2}X_2 + \dots + a_{1,n}X_n + C_1$$

$$Y_2 = a_{2,1}X_1 + a_{2,2}X_2 + \dots + a_{2,n}X_n + C_2$$

$$\dots \dots \dots \dots \dots \dots \dots$$

$$Y_k = a_{k,1}X_1 + a_{k,2}X_2 + \dots + a_{k,n}X_n + C_k$$

где коэффициенты  $a_{k,n}$  и константы  $C_k$  вычисляются так, чтобы по новым признакам  $Y$  выборки разделялись так хорошо, как только это возможно. Новые переменные  $Y_1, Y_2, \dots, Y_k$  называются дискриминантными функциями. Число дискриминантных функций равно числу выборок, и каждой группе пациентов соответствует своя дискриминантная функция.

Набор дискриминантных функций позволяет отнести любого пациента по значению его признаков к той или иной группе. Для этого его признаки  $X_1, X_2, \dots, X_n$  подставляются в формулы с получением значений  $Y_1, Y_2, \dots, Y_k$ . Пациент относится к той группе, для которой найдена наибольшая величина дискриминантной функции. Так, если из всех значений  $Y_1, Y_2, \dots, Y_k$  наибольшая величина свойственна  $Y_k$ , то пациент относится к  $k$ -й группе, характеризующейся наличием некоторого заболевания.

На основании результатов проделанной работы можно сделать вывод об имеющейся закономерной изменчивости ряда признаков между выделенными группами и возможности на основании полученных дискриминантных функций и математических уравнений разделения этих групп, то есть - диагностики ишемической болезни сердца по выявленным признакам.

Полученные в результате анализа наборы коэффициентов дискриминантных функций представлены в табл. 1 и 3

для, соответственно, 59 и 44 проанализированных признаков. В табл. 1 представлены результаты множественного дискриминантного анализа для максимального количества признаков (59).

Для дискриминантных функций также рассчитывались значения так называемого критерия  $\lambda$  Уилкса (Лямбда Уилкса), показывающего неслучайность многомерных различий по комплексу признаков, использованных в дискриминантных функциях. Для каждого значения  $\lambda$  Уилкса в таблице 1 и 3 приведен  $F$ -критерий Фишера, по которому определяется вероятность ошибки суждения о достоверности различий признаков ( $P$ ).

Использование критерия Лямбда Уилкса и, соответственно, критерия Фишера показало неслучайный характер различий для целого ряда рассмотренных показателей между сравниваемыми группами пациентов с достаточно малыми вероятностями ошибки, меньшими 0,1-1%.

Качество диагностики с применением дискриминантных функций оценивается так называемой классификационной таблицей (табл. 2). В ее строках помещено число пациентов, реально относящихся к той или иной их группе, в столбцах размещается предсказанная по дискриминантным функциям принадлежность к этим группам. В ячейках, расположенных на диагонали этой таблицы, размещено число пациентов, для которых диагноз оказался верным. В других ячейках помещено число пациентов с неверным диагнозом. Кроме этого, таблица содержит процент правильных диагнозов для каждой группы больных и общий средний процент таких диагнозов. Последний результат в нашем случае означает возможность определения того, как часто индивидуумы с патологическими отклонениями могут по комплексу признаков быть расценены как нормальные варианты с отсутствием патологии.

Работоспособность полученных дискриминантных функций (см. табл. 1), как видно из классификационной табл. 2, оказалась весьма высокой. Их применение с включением в анализ 59 биологических признаков позволило разделить пациентов из разных групп со 100-процентной надежностью, т. е. позволило отнести испытуемых к одной из четырех рассмотренных групп без ошибки, что качественно отличает предлагаемую математическую модель диагностики от разработанных ранее и имеющих меньшую чувствительность и специфичность [5].

Разумеется, столь высокая точность диагностики по дискриминантным функциям достигается только для рассмотренной, численно относительно небольшой, выборки пациентов. Для других групп обследованных она может быть меньшей.

В дальнейшем была проведена попытка уменьшить количество анализируемых признаков, что позволило увеличить число наблюдений, включенных в анализ, и уменьшить громоздкость диагностической системы.

Уменьшение количества исходных переменных осуществлялось методом отбора признаков, основываясь на вероятности его включения в дискриминантные функции из таблицы результатов включения разных показателей для 59 признаков. Признак считался ценным, если в предыду-

Таблица 1

Результаты множественного дискриминантного анализа по 59 признакам.  
Число пациентов с полным набором признаков n = 74

Признаки	Коэффициенты дискриминантных функций				F- критерий
	группа	группа	группа	группа	
1. Пол	-439,9	-421,0	-474,0	-360,4	2,0
2. Возраст	-16	-14,0	-15,9	-10,0	2,7
3. Длина тела	167,6	168,1	167,1	172,8	0,4
4. Масса тела	-155,1	-155,4	-151,5	-162,2	1,1
5. ИМТ (индекс массы тела)	462,1	461,3	450,4	475,9	0,83
6. Курение	-89,5	-103,5	-120,8	-110,1	1,6
7. САД (систолическое АД)	0,3	0,3	-1,2	1,4	2,72
8. ДАД (диастолическое АД)	-1,3	-0,9	-0,1	-1,5	0,93
9. Пульс	14,4	13,7	14,9	12,2	5,76*
10. Глюкоза крови	47,6	41,6	45,3	29,5	2,78
11. Общий холестерин	93,1	100,6	124,0	90,0	0,55
12. ЛПВП	851,1	817,9	898,7	681,6	8,49**
13. ЛПНП	-115,2	-113,3	-142,4	-83,8	0,65
14. Альбумин	45,8	42,8	47,4	33,3	6,47**
15. Креатинин	-0,5	-0,7	-0,4	-1,4	0,58
16. Мочевина	-11,4	-11,9	-14,4	-9,0	0,24
17. Калий	119	98,9	103,8	53,0	1,65
18. Натрий	66,7	66,8	70,4	63,8	1,33
19. Хлор	45,4	43,1	44,3	38,0	1,35
20. АЧТВ	-10,6	-9,2	-11,1	-4,3	3,1
21. Эритроциты	153,6	141,9	160,4	100,5	0,91
22. Гемоглобин	48,6	43,6	51,0	28,1	1,27
23. Гематокрит	-5,8	-2,2	-4,9	7,6	1,54
24. Лейкоциты сегментоядерные	12,6	11,9	14,4	8,4	6,55**
25. Изменения форм. элементов крови	-36,5	-19,1	-43,2	34,9	1,51
26. Глюкоза мочи	14,7	18,0	19,9	20,5	0,74
27. Кетоновые тела мочи	-634,5	-619,0	-758,2	-468,2	4,59*
28. Пневмосклероз R-грк	360,9	336,1	324,2	313,7	1,29
29. Эмфизема R-грк	-134,7	-143,9	-118,2	-170,3	0,64
30. НК R-грк	-363,2	-326,9	-338,6	-296,6	1,64
31. Гидроторакс R-грк	-19,5	6,1	-74,1	135,7	3,92*

Признаки		Коэффициенты дискриминантных функций				F- критерий
		группа	группа	группа	группа	
32. ТК индекс R-грк		185	158,9	164,7	120,7	2,30
33. АТ аорты R-грк		-306,4	-293,1	-316,2	-268,7	0,70
34. АТ аорты УЗИк		57,7	88,2	102,1	122,4	3,10
35. АТ сонных артерий УЗДГк		196,9	158,3	178,4	82,7	7,52**
36. Проводимость ЭКГк		-374,9	-320,2	-373,0	-206,3	6,33**
37. Очаговый кард-з ЭКГк		214,9	193,0	235,0	107,0	4,48*
38. Другие ЭКГк		387,5	364,1	402,7	290,3	6,80**
39. Ишемия ЭКГк		-231,7	-195,8	-234,9	-118,6	4,37*
40. Средняя ЧСС ХМ		16,5	16,9	17,3	18,3	0,93
41. Минимальная ЧСС ХМ		-4,2	-3,5	-3,2	-3,4	0,20
42. Аритмия ХМк		-285,8	-288,9	-325,9	-265,4	1,86
43. Интервал ST ХМк		561,7	522,1	556,1	452,9	5,79**
44. АТ аорты ЭхоКГк		23,3	8,4	46,2	-52,3	4,12*
45. АТ кольца аорт. кл. ЭхоКГк		-13,1	-12,5	-18,2	-8,8	0,19
46. АТ кольца митр. кл. ЭхоКГк		-56,3	-51,6	-79,7	-14,6	3,66*
47. Дефекты клапанов ЭхоКГк		-25,2	-70,7	-42,2	-111,9	1,19
48. Дилатация полостей сердца ЭхоКГк		-85,7	-62,2	-60,5	-40,7	1,07
49. МЖП ЭхоКГ		-33,9	-40,6	-44,1	-47,6	1,98
50. Гипертрофия МЖП ЭхоКГк		302,3	309,7	336,2	309,5	0,88
51. Нарушение диастолы ЭхоКГк		288,9	283,7	300,4	279,2	0,47
52. Легочная гипертензия ЭхоКГк		256,1	272,5	297,2	271,0	0,90
53. КДД ЛЖ ЭхоКГ		-3,3	0,3	0,8	8,1	2,15
54. ПР ЛП ЭхоКГ		-26,1	-28,5	-30,9	-28,4	0,87
55. Фракция выброса ЛЖ ЭхоКГ %		-21,6	-19,2	-23,6	-11,2	7,40**
56. Фракция выброса ЛЖ ЭхоКГк		-356,8	-334,0	-404,7	-231,5	4,39*
57. Очаговый кардиосклероз ЭхоКГк		31,9	9,8	-26,0	30,0	2,59
58. Обструкция ФВД		-55,7	-54,2	-44,7	-58,4	0,35
59. Ангиопатия сетчатки		116,9	93,3	138,6	11,3	7,13**
Константы общие		-23518,5	-23297,2	-23905,7	-23140,1	

**Примечание:** \* - различия неслучайны при вероятности  $p < 0,05$ ; \*\* - различия неслучайны при вероятности  $p < 0,01$ ; \*\*\* - различия неслучайны при вероятности  $p < 0,001$ .

В таблицах и далее в тексте используются следующие сокращения: индекс массы тела (ИМТ), систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), активированное частичное тромбиновое время (АЧТВ), рентгенография (R-гр), торакокардиальный индекс (ТК индекс), недостаточность кровообращения (НК), ультразвуковое исследование (УЗИ), атеросклероз (АТ), аортальный клапан (аорт. кл.), митральный клапан (митр. кл.), легочная гипертензия (ЛГ), частота сердечных сокращений (ЧСС), конечный диастолический диаметр левого желудочка (КДД ЛЖ), поперечный размер левого предсердия (ПР ЛП), межжелудочковая перегородка (МЖП), левый желудочек (ЛЖ), функция внешнего дыхания (ФВД). Все признаки разделены на две группы: качественные и количественные. Качественные признаки закодированы по принципу 0/1/2 и отмечены в таблицах буквой «к». Значения количественных признаков были использованы в системе единиц СИ.

щем анализе вероятность его исключения была менее использованного уровня вероятности  $p = 0,46$ , что позволило отобрать 44 признака.

Результаты множественного дискриминантного анали-

Таблица 2

Распределение между реальным числом пациентов и математически спрогнозированным числом по выделенным 4 группам по набору из 59 признаков

Группы	Процент верных диагнозов	Математически прогнозируемое число пациентов по группам				Реальное число пациентов, принадлежащих к каждой из выделенных групп
		1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	
1	100,00%	21	0	0	0	21
2	-.	0	28	0	0	28
3	-.	0	0	19	0	19
4	-.	0	0	0	6	6
ВСЕГО	-.	21	28	19	6	74

за по уменьшенному набору признаков (44) представлены в табл. 3.

Как показывает классификационная табл. 4, группы 1 и 4 классифицируются дискриминантными функциями по-прежнему без ошибок. В группах 2 и 3 регистрируется 91-95% правильных диагнозов. Таким образом, небольшое уменьшение количества признаков лишь незначительно ухудшило работоспособность дискриминантных функций.

Для уменьшенного числа признаков до 44 был проведен канонический дискриминантный анализ (табл. 5). Первые две канонические переменные из трех имеют статистически неслучайный характер.

В дополнение к обычным дискриминантным функциям были найдены канонические дискриминантные переменные, которые позволяют наглядно графически представить взаимное расположение отдельных пациентов по ком-

Таблица 3

Результаты множественного дискриминантного анализа по уменьшенному набору признаков. Число пациентов с полным набором признаков n = 98

Признаки	Коэффициенты дискриминантных функций				F- критерий
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	
1. Пол	-2,63	-4,00	-1,68	0,24	0,91
2. Возраст	-0,56	-0,64	-0,89	-0,77	1,7
3. Масса тела	1,85	1,94	1,98	1,77	2,21
4. Курение	3,04	1,38	0,06	1,64	1,03
5. САД	1,16	1,16	1,14	1,22	0,18
6. ДАД	-0,62	-0,63	-0,56	-0,76	0,39
7. Пульс	1,01	1,04	1,13	1,08	0,9
8. Глюкоза крови	6,76	6,89	6,81	6,90	0,1
9. ЛПВП	150,96	150,77	157,03	137,47	5,47**
10. Альбумин	5,35	5,17	5,32	4,25	2,1
11. Калий	-8,05	-11,43	-16,04	-17,54	3,13*
12. Натрий	21,74	22,20	22,76	22,47	2,73
13. Хлор	10,61	10,64	10,59	10,23	0,46
14. АЧТВ	3,43	3,55	3,36	4,05	2,34
15. Эритроциты	41,23	34,79	31,17	20,20	4,96**
16. Гемоглобин	-10,48	-11,83	-10,82	-17,67	5,80**
17. Гематокрит	5,27	6,47	6,62	10,04	8,68***
18. Лейкоциты сегментоядерные	0,87	0,78	0,99	0,49	3,28*
19. Изменения форм. элементов крови	8,87	15,95	14,56	26,78	5,06**
20. Кетоновые тела мочи	-26,22	-20,65	-29,42	-11,95	3,16*
21. Пневмосклероз R-грк	-3,16	-4,60	-3,19	-8,86	1,18
22. НК R-грк	-48,69	-47,91	-48,15	-47,93	0,04
23. Гидроторакс R-грк	60,94	63,91	61,93	67,62	0,40
24. ТК индекс R-грк	31,16	31,23	30,18	33,31	0,38
25. АТ аорты УЗИк	20,81	21,97	25,60	23,05	1,66
26. АТ сонных артерий УЗДГк	-16,28	-17,88	-18,41	-25,29	2,24
27. Проводимость ЭКГк	-22,87	-21,18	-20,50	-17,25	0,68
28. Очаговый кард-з ЭКГк	-9,25	-13,43	-13,69	-22,50	2,90*
29. Другие ЭКГк	63,05	61,21	63,99	55,83	2,19
30. Ишемия ЭКГк	39,99	43,36	40,83	47,64	1,07
31. Средняя ЧСС ХМ	3,92	4,07	4,24	4,31	2,80*
32. Аритмия ХМк	-11,31	-10,60	-15,59	-5,65	3,98*
33. Интервал ST ХМк	5,43	3,23	0,16	-2,79	3,20*
34. АТ аорты ЭхоКГк	0,87	0,19	-1,83	-3,05	1,13
35. АТ кольца митр. кл. ЭхоКГк	-32,21	-33,20	-33,58	-31,19	0,67
36. Дефекты клапанов ЭхоКГк	-46,48	-49,06	-52,06	-54,13	1,40
37. Дилатация полостей сердца ЭхоКГк	-21,58	-21,82	-18,85	-27,88	2,27
38. МЖП ЭхоКГ	-9,73	-10,95	-11,55	-12,16	4,57**
39. ЛГ ЭхоКГк	26,43	29,66	29,49	35,53	1,69
40. КДД ЛЖ ЭхоКГ	-1,71	-1,56	-1,79	-0,25	3,72*
41. Фракция выброса ЛЖ ЭхоКГ %	4,48	4,73	4,81	5,32	2,28
42. Фракция выброса ЛЖ ЭхоКГк	34,94	37,09	34,44	37,31	0,53
43. Очаговый кардиосклероз ЭхоКГк	-46,68	-54,11	-53,79	-57,18	4,02*
44. Ангиопатия сетчатки	-8,20	-8,89	-6,41	-19,72	4,65**
Константы общие	-2810,65	-2865,65	-2944,35	-2851,18	

Таблица 4

Распределение между реальным числом пациентов и математически спрогнозированным числом по выделенным 4 группам по набору из 44 признаков

Группы	Процент верных диагнозов	Математически прогнозируемое число пациентов по группам				Реальное число пациентов, принадлежащих к каждой из выделенных групп
		1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	
1	100,00	26	0	0	0	26
2	91,30	2	42	2	0	46
3	95,00	0	1	19	0	20
4	100,00	0	0	0	6	6
ВСЕГО	94,89	28	43	21	6	98

Таблица 5

Достоверность полученных канонических переменных

№ канонической переменной	Критерий Лямбда	ХИ-квадрат	df	p
1	0,036	244,235	126	0,000000***
2	0,163	133,967	82	0,000264***
3	0,489	52,788	40	0,0849

плексу исходных диагностических признаков (рис. 1).

Как показывает график индивидуальных значений (см. рис. 1), первая каноническая переменная достаточно отчетливо разделяет группу 1 с доказанным диагнозом ИБС (этим пациентам соответствуют большие значения K1), группу 2 с предполагаемым диагнозом ИБС (им соответствуют средние значения K1) и группу 3 с артериальной гипертонией без ИБС (с малыми значениями K1). Вторая каноническая переменная отчетливо отделяет группу 4, в которую входят пациенты без ИБС, АГ, сахарного диабета и тиреотоксикоза, от остальных 3 групп пациентов.

**Обсуждение и заключение**

Таким образом, на основе метода дискриминантного анализа создана математическая модель диагностики ишемической болезни сердца.

Использование ее сводится к следующему (на примере пациента ИБ № 473).

Пациент обследован стандартными, неинвазивными, перечисленными в начале статьи методами. Значения 44 исследованных признаков заносятся в созданную в программе «Excel» таблицу (табл. 6), в которой они автоматически умножаются на частные коэффициенты дискриминантных функций для каждой из 4 групп. Полученные промежуточные результаты в каждой группе также автоматически суммируются с общей константой соответствующей группы. В итоге получаются 4 значения, каждое из которых соответствует своей группе. При сравнении этих 4 чисел находится наибольшее из них. В данном случае для пациента ИБ № 473 наибольшее число относится к 1-й группе с доказанным диагнозом ИБС. Это означает, что, по совокупности исследованных признаков, пациент дол-

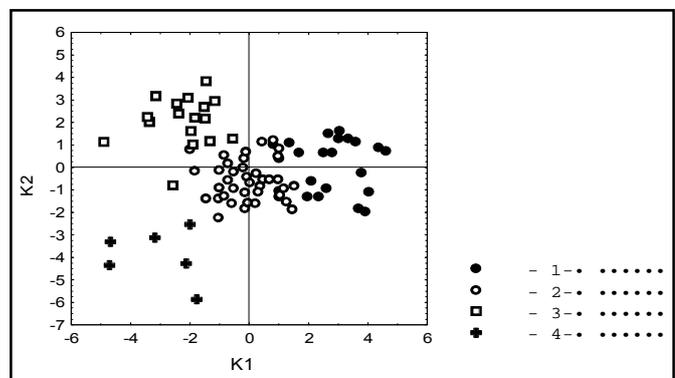


Рис. 1 График индивидуальных значений для пациентов по комплексу исходных диагностических признаков. (Иллюстрация результатов канонического анализа по 44 признакам).

Таблица 6

Диагностическая таблица в рамках программы «Excel» с применением дискриминантных функций по 44 признакам.

Название признака(X)	1-я группа			2-я группа			3-я группа			4-я группа		
	Частные коэффициенты (a)	данные	Промежуточные результаты	Частные коэффициенты	Вносимые данные	Промежуточные результаты	Частные коэффициенты	Вносимые данные	Промежуточные результаты	Частные коэффициенты	Вносимые данные	Промежуточные результаты
1. Пол	-2,6	1	-2,6	-4,0	1	-4,0	-1,7	1	-1,7	0,2	1	0,2
2. Возраст	-0,6	54	-30,2	-0,6	54	-34,6	-0,9	54	-48,1	-0,8	54	-41,6
3. Масса тела	1,9	80	148,0	1,9	80	155,2	2,0	80	158,4	1,8	80	141,6
4. Курение	3,0	2	6,1	1,4	2	2,8	0,1	2	0,1	1,6	2	3,3
5. САД	1,2	120	139,2	1,2	120	139,2	1,1	120	136,8	1,2	120	146,4
6. ДАД	-0,6	80	-49,6	-0,6	80	-50,4	-0,6	80	-44,8	-0,8	80	-60,8
7. Пульс	1,0	74	74,7	1,0	74	77,0	1,1	74	83,6	1,1	74	79,9
8. Глюкоза крови	6,8	5,4	36,5	6,9	5,4	37,2	6,8	5,4	36,8	6,9	5,4	37,3
9. ЛПВП	151,0	1,6	241,5	150,8	1,6	241,2	157,0	1,6	251,2	137,5	1,6	220,0
10. Альбумин	5,4	43	230,1	5,2	43	222,3	5,3	43	228,8	4,3	43	182,8
11. Калий	-8,1	4,6	-37,0	-11,4	4,6	-52,6	-16,0	4,6	-73,8	-17,5	4,6	-80,7
12. Натрий	21,7	141	3 065,3	22,2	141	3130,2	22,8	141	3209,2	22,5	141	3168,3
13. Хлор	10,6	102	1 082,2	10,6	102	1085,3	10,6	102	1080,2	10,2	102	1043,5
14. АЧТВ	3,4	36,7	125,9	3,6	36,7	130,3	3,4	36,7	123,3	4,1	36,7	148,6
15. Эритроциты	41,2	4,85	200,0	34,8	4,85	168,7	31,2	4,85	151,2	20,2	4,85	98,0
16. Гемоглобин	-10,5	13,8	-144,6	-11,8	13,8	-163,3	-10,8	13,8	-149,3	-17,7	13,8	-243,8
17. ...	5,3	42,2	222,4	6,5	42,2	273,0	6,6	42,2	279,4	10,0	42,2	423,7
18. ...	0,9	75	65,3	0,8	75	58,5	1,0	75	74,3	0,5	75	36,8
19. ...	8,9	1	8,9	16,0	1	16,0	14,6	1	14,6	26,8	1	26,8
20. ...	-26,2	0	0,0	-20,7	0	0,0	-29,4	0	0,0	-12,0	0	0,0
21. ...	-3,2	1	-3,2	-4,6	1	-4,6	-3,2	1	-3,2	-8,9	1	-8,9
22. ...	-48,7	1	-48,7	-47,9	1	-47,9	-48,2	1	-48,2	-47,9	1	-47,9
23. ...	60,9	0	0,0	63,9	0	0,0	61,9	0	0,0	67,6	0	0,0
24. ...	31,2	1	31,2	31,2	1	31,2	30,2	1	30,2	33,3	1	33,3
25. ...	20,8	1	20,8	22,0	1	22,0	25,6	1	25,6	23,1	1	23,1
26. ...	-16,3	2	-32,6	-17,9	2	-35,8	-18,4	2	-36,8	-25,3	2	-50,6
27. ...	-22,9	1	-22,9	-21,2	1	-21,2	-20,5	1	-20,5	-17,3	1	-17,3
28. ...	-9,3	2	-18,5	-13,4	2	-26,9	-13,7	2	-27,4	-22,5	2	-45,0
29. ...	63,1	2	126,1	61,2	2	122,4	64,0	2	128,0	55,8	2	111,7
30. ...	40,0		0,0	43,4	0	0,0	40,8	0	0,0	47,6	0	0,0
31. ...	3,9	75	294,0	4,1	75	305,3	4,2	75	318,0	4,3	75	323,3
32. ...	-11,3	1	-11,3	-10,6	1	-10,6	-15,6	1	-15,6	-5,7	1	-5,7
33. ...	5,4	1	5,4	3,2	1	3,2	0,2	1	0,2	-2,8	1	-2,8
34. ...	0,9	2	1,7	0,2	2	0,4	-1,8	2	-3,7	-3,1	2	-6,1
35. ...	-32,2	0	0,0	-33,2	0	0,0	-33,6	0	0,0	-31,2	0	0,0
36. ...	-46,5	0	0,0	-49,1	0	0,0	-52,1	0	0,0	-54,1	0	0,0
37. ...	-21,6	2	-43,2	-21,8	2	-43,6	-18,9	2	-37,7	-27,9	2	-55,8
38. ...	-9,7	13	-126,5	-11,0	13	-142,4	-11,6	13	-150,2	-12,2	13	-158,1
39. ...	26,4	0	0,0	29,7	0	0,0	29,5	0	0,0	35,5	0	0,0
40. ...	-1,7	70	-119,7	-1,6	70	-109,2	-1,8	70	-125,3	-0,3	70	-17,5
41. ...	4,5	25	112,0	4,7	25,0	118,3	4,8	25,0	120,3	5,3	25,0	133,0
42. ...	34,9	2	69,9	37,1	2,0	74,2	34,4	2,0	68,9	37,3	2,0	74,6
43. ...	-46,7	2	-93,4	-54,1	2,0	-108,2	-53,8	2,0	-107,6	-57,2	2,0	-114,4
44. Ангипатия сетчатки	-8,2	1	-8,2	-8,9	1,0	-8,9	-6,4	1,0	-6,4	-19,7	1,0	-19,7
Общие константы			-2810,7			-2865,7			-2944,4			-2851,2
Дискриминантные функции			2704,4			2684,1			2674,4			2628,2

**Примечание:** Названия признаков с 17 по 43 идентичны - см. табл. 3.

жен рассматриваться как больной с подтвержденным КАГ диагнозом ИБС.

В таком виде просто и быстро с помощью персонального компьютера проводится предлагаемая в настоящей работе диагностика ИБС.

На вышеизложенном материале доказывается возможность использования этого метода с целью более объективной диагностики ишемической болезни сердца, при условии максимального исключения субъективного фактора в процессе диагностики и на основе только неинвазивных методов обследования.

Данный метод диагностики с использованием представленных в публикации дискриминантных функций предпо-

лагает высокое качество диагностики ИБС, проведение дифференциальной диагностики между различными формами ИБС без использования инвазивных методов диагностики (КАГ), а также сложных неинвазивных методов - таких, как сцинтиграфия миокарда, стрессЭхоКГ, ВЭМ и др., и методологически исключает субъективную ошибку при этом.

Учитывая, что при уменьшении анализируемых признаков в первую очередь возникают ошибки в работе дискриминантных функций во 2-й группе (пациенты с ИБС, диагностированной с учетом наибольшего влияния субъективных факторов и неподтвержденной морфологически и патогномоничными признаками и/или данными КАГ),

а в группах 1, 3, 4 эти ошибки возникают позже и выражены значительно меньше, то можно предположить, что имеют место диагностические ошибки при формировании именно этой группы больных. То есть, весьма вероятно, что было проведено включение в эту группу пациентов без ИБС. Однако это может быть связано и с объективно большим сходством групп 1 и 2 при исключении ряда характеризующих эти группы признаков.

Включение новых признаков, а также данных, которые могут быть получены при применении более чувствительных и специфичных методов инструментальной неинвазивной диагностики ИБС (в частности, таких, как спирометрия, стрессэхокардиография, радионуклидные методы), должно, безусловно, уменьшить количество признаков, на основании которых можно было бы провести диагностику различных форм ИБС методом дискриминантного анализа. Это может быть перспективным направлением дальнейшего развития математической модели диагностики ИБС.

### Литература

1. Высоцкая Ж.М., Терзов А.И. Математические модели неинвазивного определения поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца. В сб. Новые приложения морфометрии и математическое моделирование в медико-биологических исследованиях. Харьков, 1990; 53.
2. Бала Ю.М., Подвальный С.Л., Стрелецкая Г.Н. и др. Математический подход к автоматической диагностике ишемической болезни сердца. В сб. Компьютеризация в медицине. Воронеж, 1990; 66-70.
3. Боровков Н.Н., Бубель М.С., Великовская Л.М. и др. Пути совершенствования математической дистанционной диагностики разных форм ИБС. В сб. Информатизация в деятельности медицинских служб. 1992;2: 83 - 89.
4. Moons K.G., Van Es G.A., Deckers J.W. et al. Limitations of sensitivity, specificity, likelihood ratio, and bayes' theorem in assessing diagnostic probabilities. *Epidemiology* - 1997; 8: 12 - 7.
5. Narang R., Ridout D., Nonis C. et al. Serum calcium, phosphorus and albumin levels in relation to the angiographic severity of coronary artery disease. *Am.Int.J. Cardiol.* 1997; 60: 73 -79.
6. Ким Дж.О., Мьюллер Ч.У., Клекка У.Р. и др. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ. М., 1989.
7. Selker H.P., Griffith J.L., Patil S. et al. A comparison of performance of mathematical predictive methods for medical diagnosis: identifying acute cardiac ischemia among emergency department patients. *J. Investig.Med.* 1995; 43: 468 -476.

### Abstract

*We have created a mathematical model of diagnosing Coronary Heart Disease by means of multifactorial discriminate analysis of objective biological data (laboratory and non-invasive measurements, anthropometric data) if subjective data (complaints, history, non-formalized medical interpretation), traditionally used in diagnosing the disease, are present. We have proved the model to be highly sensitive and reliable, applying it to a group of patients with CHD morphologically verified by means of angiography.*

Поступила 11/06-2001

\* \* \*

## ОЦЕНКА ДЕЙСТВИЯ НИТРОГЛИЦЕРИНА МЕТОДОМ АПЕКСКАРДИОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Козинский Н.А., Иванова Е.Н.

Российский государственный университет, кафедра госпитальной терапии № 1

### Резюме

*Исследование проведено на 56 больных с ишемической болезнью сердца, получавших нитроглицерин и 37 больных с ИБС, лечившихся пролонгированным нитроглицерином (сустаком) в возрасте от 39 до 70 лет. Съёмка включала снятие АКГ до и после приёма нитроглицерина в I группе и до и после курса лечения во II группе.*

*Под действием нитроглицерина в I группе у 24 больных - значительное уменьшение, а у 32 - исчезновение предсердного комплекса. Во II группе больных было выявлено значительное снижение амплитудного коэффициента.*

*Показано, что кривая АКГ даёт возможность контролировать изменения гемодинамики у больных с ИБС под действием нитроглицерина.*

**Ключевые слова:** апекскардиография, нитроглицерин, сустанк.

Важность анализа изменений апекскардиограммы (АКГ) под влиянием нитроглицерина в оценке состояния гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца отмечается рядом авторов [1,2,3,4,5,8,9,13].

В настоящем исследовании проведено наблюдение за изменениями апекскардиограммы под влиянием нитроглицерина и сустанка у больных ишемической болезнью сердца.

### Материал и методы

Исследование проведено с нитроглицерином на 56 больных (8 женщин и 48 мужчин) и на 37 больных мужчинах, принимавших сустанк.

Первая группа больных, получавшая нитроглицерин, включала 34-х человек - больных с ишемической болезнью сердца без инфаркта миокарда и 22-х - с постинфарктным кардиосклерозом.

Вторая группа больных, принимавшая только пролонгированный нитроглицерин, состояла из 37 лиц с ишемической болезнью сердца. Из них у 15 больных - достоверный инфаркт миокарда в анамнезе.

Обе группы больных имели синусовый ритм без клинических признаков сердечной недостаточности в возрасте от 39 до 70 лет.

Контрольная группа состояла из 10 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 60 лет (8 мужчин и 2 женщины) без указаний на ишемическую болезнь сердца и сердечную недостаточность.

Исследование включало съёмку апекскардиограммы до и после приёма нитроглицерина сублингвально в дозе 0,005. Съёмка АКГ производилась через 2,4,6,8,10,15 и 30 минут после приёма нитроглицерина. Во второй группе съёмка апекскардиограммы производилась до и после курса лечения сустанком в дозе 0,064 два раза в день. Курс длился от 21 до 28 дней (в среднем, 23 дня).

Апекскардиограммы воспроизводились с помощью фирменного пульсфонодатчика через один из каналов

«Мингограф-81» шведской фирмы «Элема» при скорости движения ленты 50 мм.с с синхронной записью фонокардиограммы и 2-го стандартного отведения ЭКГ.

На апекскардиограммах проводилось наблюдение за изменениями амплитудного коэффициента (отношение амплитуды предсердной волны к амплитуде систолического комплекса, выраженного в процентах), косвенно отражающего величину конечно-диастолического давления (КДД) - важнейшего показателя внутрисердечной гемодинамики, а также изучалась динамика контура систолической волны.

Как известно, изменения КДД в левом желудочке в сторону повышения является одним из ранних признаков нарушения сократительной способности миокарда, приводящее к затруднению опорожнения левого предсердия, повышению давления в последнем, вызывая по закону Франка-Старлинга, усиление сокращения миокарда. Эти изменения в гемодинамике сердца находят графическое отражение на апекскардиограмме в виде увеличения предсердной волны «а», а, следовательно, и амплитудного коэффициента. Однако последний не может полностью отождествляться с сократительной недостаточностью, т.к. является величиной интегральной, отражающей, кроме сократительной силы миокарда, еще и диастолическую растяжимость сердечной мышцы в результате ее гипертрофии, ишемии обширных рубцовых изменений [3].

Вместе с тем, наряду с изменениями предсердного комплекса на АКГ у больных ишемической болезнью сердца в настоящее время придается большое значение возникновению выбухания систолической волны (парадоксальная пульсация) или так называемой зоне асинергии систолической волны, которая может служить другим и основным показателем снижения сократительной способности миокарда, появляющейся в результате снижения скорости напряжения стенки левого желудочка [17,18].

Таблица 1

Изменения апекскардиограммы под влиянием нитроглицерина

Показатели и их динамика	Предсердный комплекс		Парадоксальная пульсация	
	Уменьшение	Исчезновение	Уменьшение	Исчезновение
Контрольная группа (n=10)	--	--	--	--
Группа больных ИБС без инфаркта (n=34)	2	32	15	8
Группа больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом (n=22)	22	--	13	--

### Результаты и обсуждение

Под действием нитроглицерина у больных ишемической болезнью сердца, всегда имеющих превышающий норму амплитудный коэффициент [1,5,8,9,11,18], на апекскардиограмме было выявлено в течение первых 2-4 минут значительное уменьшение (у 24 человек) и полное исчезновение (у 32 человек) предсердного комплекса. Имелась также тенденция (у 28 человек) к уменьшению и у 8 человек - к полному исчезновению парадоксальной пульсации (асинергии систолической волны).

У части больных (8 человек) из группы с постинфарктным кардиосклерозом и у 3 человек из группы без инфаркта в анамнезе и часто повторяющимися приступами стенокардии покоя, действие нитроглицерина несколько уменьшил предсердный комплекс и парадоксальное выбухание по амплитуде. У этих больных в течение первых 15 минут после приема нитроглицерина имела место значительная обратная эволюция контура апекскардиограммы, как результат проявления стенозирующего атеросклероза венечных артерий сердца, что находит объяснение у ряда авторов [8, 9].

В качестве иллюстрации к сказанному может служить динамика апекскардиограммы больного Б., 56 лет, в анамнезе у которого в течение 8 лет ИБС, два достоверных инфаркта миокарда; АД - 130/80 мм.рт.ст., пульс - 68 уд. в минуту, удовлетворительного наполнения. Боли за грудной возникают чаще в покое и всегда усиливаются при дви-

жении. Две таблетки нитроглицерина медленно купируют приступ стенокардии. При коронарографии выявлен правый тип кровоснабжения, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, резкий стеноз ПМЖВ, гипокинезия 11 сегмента, аневризма верхушки левого желудочка, снижение сократительной способности миокарда.

На апекскардиограмме, снятой в покое - до приема нитроглицерина, фиксируется большой предсердный комплекс (амплитудный коэффициент равен 45%), выраженная пансистолическая парадоксальная пульсация (рис. 1а).

Через 5 минут после приема нитроглицерина произошло уменьшение предсердного комплекса до 22%, а также снижение парадоксальной пульсации (рис. 1б). Однако, через 8 минут с момента приема нитроглицерина показатели вновь начали возвращаться к первоначальным величинам (рис. 1в).

Во второй группе больных, принимавших сустан «Форте», выявлено снижение амплитудного коэффициента в конце курса лечения, в среднем, с  $18,02 \pm 1,25\%$  до  $13,18 \pm 1,37\%$ . Наиболее значительное уменьшение этого коэффициента произошло в подгруппе без инфаркта.

В контрольной группе нитроглицерин изменений на апекскардиограмме не вызвал.

Таким образом, на апекскардиограмме действие нитроглицерина находит отражение в уменьшении предсер-

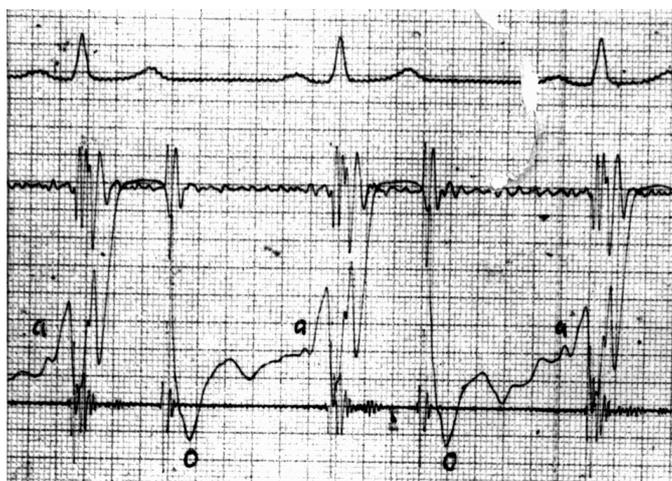


Рис. 1а

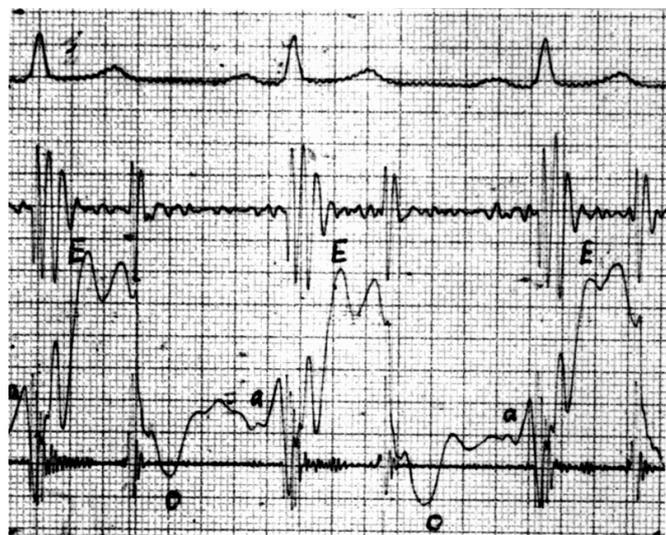


Рис. 1б

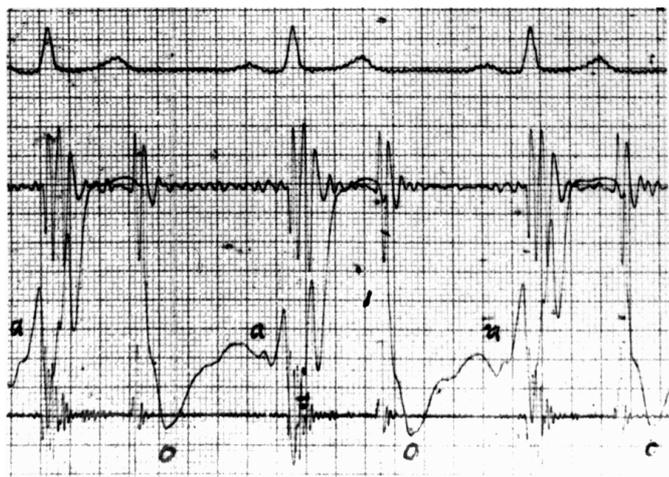


Рис. 16

дно комплекса и парадоксальной пульсации или в их полном исчезновении. Полученные данные позволяют ду-

мать о значительных изменениях гемодинамики в полостях сердца в сторону разгрузки давления последних под влиянием нитроглицерина [12, 14, 16], наиболее важным действием которого на миокард, как известно, является способность вызывать релаксацию гладкой мускулатуры сосудов, особенно венозной сети, приводящую к уменьшению притока крови к сердцу, к снижению давления в правом предсердии, в системе легочной артерии, а также давления в левом желудочке, вызывая, тем самым, снижение конечного диастолического давления, улучшая сократимость гипокинетических зон и способствуя их значительному уменьшению [3].

Это находит отражение в исследованиях ряда авторов [5, 8, 11], которые проводили съемку апекскардиограмм с одновременной кататеризацией и измерением давления в полостях сердца и подтверждается данными других авторов [10, 19], показавшими в своих исследованиях изменения объемов левого желудочка под влиянием нитроглицерина.

### Литература

1. Banka V. S., Bodenheimer M. M., Shoh R. et al. *Circulation*, 1976, v53, p 632-637.
2. Benchimol A., Dimond E. Y. *Circulation*, 1961, vol 24, №4, part II pp 884-885.
3. Benchimol A., Dimond E. Y. *Br. Heart J.*, vol 24, №5, September 1962 pp 581-594.
4. Benchimol A., Dimond E. Y. *Am. Heart J.*, vol 65, №6, June 1963, pp 789-801.
5. Белоусов Ю. Б., Упницкий А. А. *Клиническая фармакология и терапия* 1995, №3, с 44-45.
6. Боровиков Д. В. (автореферат). МГУ им. Ломоносова, М. 1993, с21.
7. Benchimol A., Dimond E. Y. *Br. Heart J.*, 1963, v 25, pp 389-392.
8. Замотаев И. П., Козинский Н. А. *Тер. архив* №3, 1974.
9. Dimond E. Y. *The Am. J. of Cardiol.*, 1971, v 27, №16 pp 120-121.
10. Кива В. Н. (автореферат) г. Ростов на Дону, 1995, с 18.
11. Dove J. T., Shan P. M., Scheeiner B. T. *Circulation*, 1974, v 49, p 682-687.
12. Строжанов Т. И., Сергеев П. В. и др. *Обзор хим. фарм. ж.*, 1992, 11-12, 4-10.
13. Чазов Е. И., Климов А. Н. *Кн. Дислипотеидемия и ишемическая болезнь сердца. М. Медицина, 1980, стр. 221-222.*
14. Халитова Е. С., Строжаков Т. И. и др. *Кардиология*, 1995, т. 23, №12, с 58-61.
15. Mason D. T., Braunwald E. *Circulation*, 1965, v 32, pp 755-766.
16. Reddy S. P., Curtiss E. J., O'toll J. D. et al. *Am. Heart J.*, 1975, v 90, pp 479-486.
17. Salturs A., Mc Callister B., Wallace R., et al. *Am/J. Cardiol.*, 1970, v 25, p 125-126.
18. Wayne H. H. *Calif. Med/* 116, January 1972, pp 12-20.
19. Williams J. F., Gluck G., Braunwald E. *Circulation*, 1965, v 32, pp 767-US.

### Abstract

*We have analyzed 56 coronary patients receiving nitroglycerine and 37 on prolonged nitroglycerine (Sustac), aged 39 to 70. Проанализировано 56 больных с ишемической болезнью сердца, получавшими нитроглицерин и 37 больных с ИБС, лечившихся пролонгированным нитроглицерином (сустак) в возрасте от 39 до 70 лет. Apexcardiography was registered before and after nitroglycerine intake in the first group, before and after the course of treatment in the second group. The first group demonstrated significantly decreased atrial complex in 24 and disappeared in 32 patients. The second group demonstrated significantly decreased amplitude coefficient.*

*The authors conclude the apexcardiography curve provides control of the hemodynamics changes in coronary patients under the influence of nitroglycerine.*

Поступила

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

### АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ В ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Барт Б.Я., Бороненков Г.М., Беневская В.Ф.  
Кафедра поликлинической терапии РГМУ

В последние годы предметом особенного внимания клиницистов стала артериальная гипертония, развивающаяся у женщин в менопаузальном периоде. Практически каждая женщина проводит треть своей жизни в состоянии менопаузы и дефицита половых гормонов. Следует учесть, что естественная менопауза наступает обычно в возрасте 45-55 лет (в среднем в 48,2 года), то есть в период наибольшей социальной активности женщины, накопившей определенный жизненный и творческий опыт. Наступление менопаузы у достаточно большого числа женщин сопровождается возникновением многообразных вазомоторных, нервно-психических и эндокринно-обменных нарушений, ухудшающих качество жизни.

Многочисленными исследованиями клиницистов в этот период установлен факт увеличения частоты таких сердечно-сосудистых заболеваний как ИБС и гипертоническая болезнь. У 55-58% женщин повышение артериального давления хронически совпадает с наступлением половой инволюции.

Какова же взаимосвязь между менопаузой, независимо от того, является она физиологической или хирургической, и повышением артериального давления? Установлено, что наступление менопаузы характеризуется снижением уровня женских половых гормонов – эстрогенов и прогестерона, которые играют большую роль в регуляции сосудистого тонуса и артериального давления. Эстрогены воздействуют на имеющиеся в сосудистой стенке специфические рецепторы половых гормонов и оказывают антипролиферативное влияние на гладкомышечные клетки сосудов, тем самым подавляя секрецию коллагена этими клетками. Кроме того, эстрогенам присущи эндотелий-зависимый и эндотелий-независимый сосудорасширяющие эффекты, улучшение функции эндотелия и подавление тока кальция через потенциал-зависимые кальциевые каналы. Прогестерон также принимает участие в регуляции тонуса артериол, действуя подобно антагонистам кальция. Наряду с этим, он снижает реабсорбцию натрия вследствие антиальдостеронового действия на уровне почечных канальцев, т.е., по существу обладает антиминералокортикоидным эффектом.

Таким образом, наступление менопаузы, для которой характерно резкое снижение уровня эстрогенов и прогестерона, способствует развитию артериальной гипертонии, определяет особенности клинико-лабораторных проявлений и патогенеза гипертонической болезни у данной группы пациенток. Считается, что повышение артериального давления у женщин в постменопаузе обусловлено значительным повышением сосудистого сопротивления, о чем свидетельствует, в частности, наличие тесной положительной корреляционной связи между этими показателями. О значимости

женских половых гормонов в развитии артериальной гипертонии говорит и такой факт. Установлено, что существует обратная корреляционная связь между уровнем прогестерона и общим периферическим сосудистым сопротивлением: чем ниже уровень прогестерона, тем выше сопротивление.

Возникающая артериальная гипертония у женщин данной группы характеризуется некоторыми особенностями. У значительного числа пациенток повышена чувствительность к хлористому натрию и при избыточном его употреблении появляется или усиливается отечность лица и рук (у 55%), значительно повышается уровень артериального давления (у 31%). Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе достаточно часто сочетается с избыточной массой тела. Весьма характерны инсулинорезистентность периферических тканей и гиперинсулинемия, которые являются патогенетической основой метаболического сердечно-сосудистого синдрома: артериальной гипертонии, ожирения, инсулинонезависимого сахарного диабета и дислипидемии. Кроме того, у женщин в постменопаузе, особенно при наличии артериальной гипертонии, более высокая распространенность гипертрофии миокарда левого желудочка по сравнению с мужчинами того же возраста. Поэтому женщины в постменопаузе относятся к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений. Одним из существенных и значимых факторов риска, безусловно, является артериальная гипертония.

В настоящее время клиницисты едины в том, что всем пациентам с артериальной гипертонией, включая женщин в постменопаузе, необходимо назначение антигипертензивной терапии. Теоретически можно предположить, что в принципе для лечения повышенного артериального давления у этой категории пациенток возможно назначение антигипертензивного препарата из любой группы средств (при отсутствии противопоказаний), применяемых при данной патологии. Однако, практические врачи пока не имеют однозначного ответа на вопрос о том, какой антигипертензивный препарат или препараты являются наиболее показанными и адекватными при артериальной гипертонии у женщин в постменопаузе.

Тактика ведения женщин с артериальной гипертонией в постменопаузе ничем не отличается от таковой, которой необходимо придерживаться у всех пациентов с наличием данного клинического синдрома. Важное место в ней должны занимать вопросы немедикаментозной терапии, ибо, как было отмечено выше, у этой категории пациенток имеются выраженные метаболические расстройства, нарушения обмена натрия. Поэтому назначение низкокалорийной диеты пациенткам с избыточной массой тела может при-

вести к снижению веса, артериального давления, положительно сказаться на таких сопутствующих факторах риска как инсулинорезистентность, сахарный диабет, гиперлипидемия, гипертрофия миокарда левого желудочка. Весьма желательно, с многих точек зрения, повышение физической активности, используя для этой цели разнообразные, доступные методы и средства: обычную ходьбу, плавание, занятия лечебной гимнастикой, на тренажерах и др.

Одновременно с немедикаментозной терапией необходимо назначение антигипертензивных препаратов.

Перед освещением собственно вопросов антигипертензивной терапии, следует отметить следующее. Возлагавшиеся определенные надежды на назначение заместительной гормональной терапии с целью возможного положительного воздействия на артериальное давление, не оправдались. Результаты наблюдений большинства клиницистов свидетельствуют о том, что этот вид терапии не оказывает благоприятного влияния на течение гипертонической болезни. Более того, 9% гинекологов наблюдали не снижение, а повышение артериального давления. Необходимо учитывать и такие факты. Во-первых, у нас в стране заместительную гормональную терапию получает только 1% женщин, нуждающихся в ней, во-вторых, у части пациенток имеются противопоказания к ее назначению. Поэтому наличие артериальной гипертонии у женщин в постменопаузе является основанием для назначения антигипертензивных препаратов на фоне соблюдения принципов немедикаментозной терапии.

Повторяем, что при артериальной гипертонии у женщин в менопаузальном периоде можно назначать любой антигипертензивный препарат, если нет прямых противопоказаний, каждой группы в виде моно- или комбинированной терапии. В качестве второго препарата, усиливающего гипотензивный эффект, как правило, используется гидрохлортиазид (гипотиазид). В литературе имеется относительно небольшое число сообщений, посвященных специально лечению гипертонии у данной категории женской популяции. Чаще всего для этой цели используются диуретики: арифон и арифон-ретард, кардиоселективные бета-адреноблокаторы: атенолол, бетаксолол (локрен), в меньшей степени - бисопролол. Практически отсутствуют данные, за исключением собственных, о применении сверхселективного бета-одина адреноблокатора небиволола (небилета). Что касается ингибиторов АПФ, то в подавляющем большинстве сообщений приводятся данные об использовании мозексиприла и в единичных - фозиноприла (моноприла). Назначение антагонистов кальция в виде пролонгированных дигидропиридиновых препаратов (норваск, плендил, кордафлекс-ретард) вполне возможно, но следует помнить о том, что у части пациенток они могут вызывать появление отеков на ногах или способствовать их усилению. Стали появляться отдельные сообщения о лечении артериальной гипертонии у женщин в менопаузе препаратами из группы ингибиторов рецепторов ангиотензина II (вальсартан, лосартан). Нами накоплен собственный опыт длительного амбулаторного лечения артериальной гипертонии у женщин в менопаузе препаратами мозексиприл, фозиноприл и небиволол. О клинической эффективности, гемодинамических параметрах и безопасности применяемых препа-

ратов судили на основании общепринятых методов (клинический статус, измерение артериального давления офисным методом и в течение суток, ЭКГ, ЭхоКГ, биохимические параметры, дающие представление о состоянии функции печени, почек, липидного и углеводного обмена). Клинический эффект каждого из назначаемых препаратов был приблизительно одинаков. При монотерапии мозексиприлом, фозиноприлом и небивололом он равнялся, соответственно, 78,6, 77,8 и 76,7%. При комбинировании этих препаратов с гидрохлортиазидом (12,5 мг в сутки) эффект был равен, соответственно, 85,7, 88,9 и 86,7%.

Гипотензивная эффективность каждого из применявшихся препаратов, выявленная с помощью клинического измерения давления, была подтверждена результатами суточного измерения последнего. Проведенные исследования и полученные результаты показали, что все три препарата при длительном применении улучшали суточный профиль артериального давления, примерно в равной степени изменяя степень ночного снижения давления и увеличивая долю пациенток с нормальным профилем.

Полученные нами при применении небиволола данные четко и достоверно указывали на существенное снижение ОПСС к концу лечения, по сравнению с исходным его уровнем. Этот факт подтверждает вазодилатирующее действие препарата и отличает его от классических бета-адреноблокаторов.

Известно, что к требованиям, предъявляемым к антигипертензивному препарату, относится его способность в процессе лечения вызывать регрессию гипертрофии левого желудочка, которая оценивается по толщине миокарда (межжелудочковая перегородка и задняя стенка), массе миокарда и индексу массы миокарда. Назначение каждого из препаратов благоприятно сказалось, правда, в разной степени выраженности, на этом важном в практическом плане показателе.

С практической точки зрения было существенным отсутствием неблагоприятного воздействия мозексиприла, фозиноприла и небиволола на показатели липидного и углеводного обмена, что позволяет сделать заключение о том, что эти препараты могут назначаться женщинам в менопаузе с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом.

К числу положительных свойств небиволола следует отнести его антиишемический и антиангинальный эффект. Мы в этом убедились, наблюдая наших пациенток, имевших ИБС в виде стенокардии напряжения. У всех у них в процессе применения полностью исчезли клинические проявления грудной жабы. Наши наблюдения подтвердили имеющиеся сведения единичных клиницистов об отсутствии отрицательного воздействия небиволола на показатели функции внешнего дыхания. Это качество препарата также имеет практическую значимость, ибо он может назначаться пациенткам, имеющим одновременно с артериальной гипертонией и хронические обструктивные заболевания лёгких.

Все три препарата показали хорошую клиническую переносимость. У единичных пациенток применение ингибиторов АПФ вызывало появление сухого кашля, не потребовавшего отмены препаратов. Не отмечалось каких-либо серьезных эффектов и при лечении небивололом.

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

## ИШЕМИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ И ЦИТОПРОТЕКЦИЯ (ТРИМЕТАЗИДИН)

Горбаченков А.А., Хобот В.В.

РГМУ, кафедра профилактической кардиологии, Москва

В последние десять лет большое внимание уделяется так называемым «обратимым дисфункциям миокарда» [10, 18], связанным с ишемией миокарда (табл. 1).

По определению одного из авторов гипотезы «гибернации» миокарда проф. Rahimtool, гибернация миокарда - нарушение локальной сократимости миокарда и функции левого желудочка, возникающее под действием выраженного и продолжительного снижения коронарного кровотока. Сократимость миокарда может быть частично или полностью нормализована при восстановлении равновесия между поступлением кислорода и потребностью миокарда в нем [11]. Это «тонкий механизм регуляции, адаптирующий функциональную активность миокарда к конкретным условиям кровоснабжения» [12], своего рода защитная реакция «страдающего сердца» [13]. Гибернация миокарда может наблюдаться при различных клинических синдромах. По некоторым данным, участки гибернации миокарда выявляются у 75% больных нестабильной стенокардией и только у 28% больных стабильной стенокардией напряжения [14]. После перенесенного инфаркта миокарда нередко появляются участки гибернации миокарда, количество которых прямо коррелирует с риском последующих сердечно - сосудистых осложнений [15]. Полагают, что синдром «уснувшего» миокарда развивается у 40 - 50% больных ИБС с фракцией выброса левого желудочка, составляющей менее 30% [20].

Гибернация может носить острый, подострый и хронический характер [16]. При «острой» гибернации миокарда восстановление сократительной функции происходит быстро, а гистологические изменения миокарда, как правило,

отсутствуют. Однако, «хроническая» гибернация миокарда сопровождается потерей миофибрилл, накоплением гликогена [17], и для восстановления сократимости в этом случае может потребоваться достаточно много времени - вплоть до 1 года.

В рамках синдрома гибернации в 1980 году S.H. Rahimtoola описал синдром, характеризующийся обратимым нарушением локальной сократимости миокарда в состоянии покоя, которое возникает под действием длительной выраженной *безболевого ишемии* [11]. В современных статьях этот синдром выделен как самостоятельный ишемический синдром [19]. Полагают, что безболевого ишемии может быть связана с умеренной степенью выраженности ишемии, недостаточной для стимуляции болевых рецепторов или с пониженной чувствительностью рецептурных структур к болевым стимулам.

Для объяснения механизмов, лежащих в основе феномена гибернации, предложено две гипотезы. Согласно первой, выдвинутой Rahimtoola, длительное неадекватное кровоснабжение сердечной мышцы приводит к снижению сократительной функции миокарда и активизации защитных процессов. Вторая гипотеза предполагает, что гибернация миокарда развивается на фоне повторяющихся эпизодов ишемии/реперфузии с образованием участков «оглушенного» миокарда. Множество таких участков и дает в сумме «гибернированный» миокард, со временем трансформирующийся в миокард с хроническим нарушением функции левого желудочка [24].

По определению, предложенному Bolli, «оглушенность» миокарда - это нарушение механической функции миокарда, сохраняющееся после восстановления перфузии, несмотря на отсутствие необратимых повреждений и полное или почти полное восстановление кровотока [20]. Полностью обратимое состояние «оглушенности» наблюдается в тех случаях, когда продолжительность периода ишемии не превышает 15 -20 минут [19].

Для объяснения патогенеза «оглушенности» наиболее принятыми являются две гипотезы. Согласно «кальцевой» гипотезе, причиной «оглушенности» миокарда является нарушение клеточного гомеостаза кальция, что, в свою очередь, обусловлено следующими тремя причинами: 1) снижением чувствительности мышечного волокна к кальцию, 2) перегрузкой клеток кальцием, 3) разобщением процессов возбуждения и сокращения вследствие нарушения функции саркоплазматического ретикулума. Определенный вклад в развитие «оглушенности» миокарда вносит кратковременное повышение концентрации ионов кальция в ткани миокарда при реперфузии, что активирует протеинкиназы, фосфолипазы и другие катаболические ферменты [21].

Таблица 1

Клинические синдромы, связанные с ишемией миокарда\*

Обычные клинические синдромы	Новые, недавно описанные ишемические синдромы
Стенокардия напряжения	Безболевого ишемии
Нестабильная стенокардия	"Оглушенность" миокарда, острая или хроническая (включая поврежденный миокард)
Острый инфаркт миокарда	"Поврежденный" миокард (Maimed myocardium) (Boden et al, 1995)
Ишемическая кардиомиопатия	Гибернация миокарда
	Смешанный постинфарктный ишемический синдром, включая дисфункцию и ремоделирование левого желудочка
	"Прекодиционирование" миокарда

Примечание: \* - по Orie L. K. [19]

Имеются данные, убедительно доказывающие участие свободных радикалов кислорода (супероксид аниона  $[O_2^-]$ , перекиси водорода  $[H_2O_2]$  и гидроксильного радикала  $[OH]$ ) в патогенезе «оглушенности» миокарда. Свободные радикалы кислорода могут препятствовать транспорту кальция и нарушать работу кальций - зависимой АТФ-азной системы в сарколемме [22]. Более того, свободные радикалы препятствуют  $Na^+/Ca^{++}$  обмену и нарушают работу  $Na^+/K^+$ -АТФазы, что может приводить к перегрузке клетки натрием из-за нарушения обмена  $Na^+/Ca^{++}$  [23]. Таким образом, «свободнорадикальная» и «кальциевая» гипотезы могут быть объединены в один механизм.

Состояние «оглушенности» может развиваться в следующих экспериментальных условиях: в участках миокарда, прилегающих к участкам некроза; после временного повышения потребности миокарда в кислороде в участках, кровоснабжаемых частично стенозированной артерией; после эпизода субэндокардиальной ишемии во время физической нагрузки у собак с гипертрофией левого желудочка; в экспериментах на изолированном сердце, которое подвергли ишемии и реперфузии или гипоксии с последующей реоксигенацией [25].

Кроме того, Braunwald полагает, что характерным признаком «оглушенности» является диастолическая дисфункция левого желудочка. В клинических условиях повышенное конечно-диастолическое давление в левом желудочке, снижение скорости расслабления левого желудочка после приступа стенокардии может сохраняться длительное время [19]. После физической нагрузки на тредмиле нарушение подвижности стенок левого желудочка наблюдают в течение 30 минут и более [30]. Операция аорто-коронарного шунтирования нередко приводит к диастолической дисфункции, характеризующейся повышением ригидности стенок левого желудочка во время диастолы [31]. В последние годы описаны два новых патологических состояния, при которых нарушаются функции предсердий или желудочков сердца. После восстановления синусового ритма сердечных сокращений нередко наблюдается «оглушенность» предсердий. «Оглушенность» миокарда после эпизодов желудочковой тахикардии - это нарушение функции левого желудочка на фоне восстановления синусового ритма после желудочковой тахикардии [19].

Состояние, при котором восстановление функции левого желудочка происходит в течение продолжительного периода времени, называют «хронической оглушенностью» или «тяжелым повреждением (*taimed*)» миокарда [27].

*Ишемическая метаболическая адаптация* («прекондиционирование») была впервые описана Murry с соавт. [26] как повышение резистентности миокарда к ишемическому воздействию в результате повторяющихся кратковременных эпизодов сублетальной ишемии, чередующихся с периодами реперфузии. Помимо повышенной устойчивости к необратимым повреждениям, метаболическая адаптация эффективно предупреждает развитие и других нарушений, связанных с ишемией и реперфузией, в том числе нарушений сократительной функции миокарда и желудочковых аритмий.

Защита, обеспечиваемая метаболической адаптацией, проявляется сразу после окончания адаптационного воздействия, но угасает через 1 - 2 часа. В 1993 г. появилось сообщение о том, что через 12 - 24 часа после адаптационного воздействия развивается замедленная фаза защитной реакции, менее мощная, но более длительная (до 72 часов) [29].

Хотя процессы, лежащие в основе ишемической метаболической адаптации, до конца не ясны, можно предположить, что феномен «прекондиционирования» должен быть связан с аденозиновыми и опиоидными рецепторами. Эффекты целого ряда индукторов (аденозин, опиоиды, норадреналин, ацетилхолин и брадикинин) опосредуются через активацию рецепторов, регулируемых ингибиторным G-белком, что запускает каскад киназных реакций, причем центральное место в этих процессах занимает протеинкиназа C [29]. Считается, что эти ферменты являются важными звеньями в процессах передачи сигнала, конечным итогом которых является фосфорилирование и активация одного или нескольких эффекторов (которыми могут являться АТФ-зависимые митохондриальные калиевые каналы).

Положительное воздействие метаболической адаптации для предупреждения инфаркта миокарда было показано в экспериментах на животных, а также была продемонстрирована возможность адаптации кардиомиоцитов в культуре клеток. Клинические данные включают изучение феномена «разминки» - постепенного уменьшения ангинозных проявлений в течение дня или после умеренной физической нагрузки [29], изучение зависимости исхода инфаркта миокарда от наличия или отсутствия в прединфарктном периоде нестабильной стенокардии, исследования реакции миокарда во время кратковременных эпизодов ишемии и реперфузии миокарда во время чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА).

Наиболее веские доказательства в пользу возможного наличия метаболической адаптации миокарда человека были получены в ходе операций на сердце, при которых оценивали устойчивость его к общей ишемии [32].

Аналогичная защитная реакция может наблюдаться и во время приступа безболевой ишемии. Нельзя исключить, что «прекондиционирование» миокарда - это составная часть общей клинической картины, характерной для повторных эпизодов как обычной, так и безболевой ишемии [26].

*Сочетанный постинфарктный ишемический синдром.* В настоящее время получены данные о том, что в постинфарктном периоде сердечная мышца представляет собой сочетание участков «оглушенного» и «уснувшего» миокарда, областей некроза и нормального миокарда. По результатам одного из исследований, у 40% больных, перенесших инфаркт миокарда, физическая нагрузка приводит к ишемии миокарда, причем в одной трети случаев ишемия носит безболевой характер [33]. Теоретически, повторные эпизоды ишемии миокарда способствуют развитию «оглушенности» и/или гибернации миокарда. С другой стороны, последствия ишемии могут быть не столь тяжелыми, благодаря защитной реакции «прекондиционирования». В некоторых случаях для восстановления сократимости и увеличения фракции выброса левого желудочка требуется от 5 недель до 7 месяцев [19].

При длительной дисфункции отдельных сегментов миокарда левого желудочка клетки сердечной мышцы уменьшаются в размерах, накапливается коллаген, появляются фибробласты [19, 9, 7]. Некоторые гистоморфологические изменения - например, утрата миоцитами миофибрилл, характерна как для гибернации, так и для дисфункциональной атрофии миокарда. Следовательно, можно предположить, что длительная гибернация со временем приводит к дисфункциональной дистрофии миокарда. Более того, под действием пока еще неизвестных факторов сердечная мышца может трансформироваться, приобретая фенотипические признаки «эмбриональной», недифференцированной ткани, в этом случае восстановление нормальной функции миокарда требует большего времени. Миоциты с таким фенотипом имеют менее развитые миофибриллы, мелкие митохондрии, содержат меньше актина и миозина, в них уменьшен саркоплазматический ретикулум и увеличены отложения гликогена. Эти изменения характерны для адаптационного процесса, при котором накопление энергетического субстрата (гликогена) сочетается со снижением сократимости (деградацией миофибрилл).

#### Энергообеспечение работы сердца

Кратко остановимся на путях энергообеспечения работы сердца [34]. Аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), выступающая в качестве источника энергии, синтезируется в митохондриях кардиомиоцитов в цикле лимонной кислоты (цикле Кребса), в котором происходит расщепление ацетил - CoA до  $\text{CO}_2$  и атома водорода. Электроны атомов водорода передаются по дыхательной цепи, где их энергия в ходе окислительного фосфорилирования превращается в энергию АТФ, а электроны соединяются с кислородом и образуют воду.

Ацетил - CoA образуется в результате расщепления трех основных субстратов: глюкозы, лактата или свободных жирных кислот. Примерно 1/3 энергии сердце получает в результате превращения углеводов (гликолиз) и 2/3 за счет окисления жирных кислот.

Окисление глюкозы в присутствии кислорода (аэробный гликолиз) протекает до образования пирувата, который затем аэробно распадается в цикле Кребса. Лактат поступает в клетку с помощью молекулы - переносчика и превращается в пируват с помощью фермента лактатдегидрогеназы, который вступает в цикл Кребса. Лактат и свободные жирные кислоты способны конкурировать между собой за кислород, поступивший в миокард, так как каждое из этих веществ, в зависимости от концентрации, может выполнять функции основного питательного вещества. Свободные жирные вещества в кардиомиоцитах подвергаются активации, выражающейся в превращении их в длинноцепочечный ацил - CoA, что протекает с затратой АТФ. Транспорт ацил-CoA внутрь митохондрий происходит с участием карнитина. В результате реакции карнитина с ацил - CoA образуется ацилкарнитин, который выступает в качестве переносчика ацильной группы через внутреннюю мембрану митохондрий. Под влиянием карнитинацилтрансферазы ацилкарнитин превращается в свободный карнитин и ацил - CoA. На следующем этапе происходит бета-окисление жирной кислоты, конечным продуктом

которого является ацетил-CoA, поступающий в цикл лимонной кислоты. Полное окисление разных субстратов в цикле Кребса и последующее окислительное фосфорилирование в дыхательной цепи, протекающее в митохондриях, сопровождается образованием, в зависимости от вида субстрата, разного количества АТФ. Так, например, при окислении молочной кислоты образуется 36 молекул АТФ, при окислении пальмитиновой кислоты - 130 молекул АТФ.

При ишемии происходит снижение доставки экзогенных субстратов и кислорода, снижается скорость утилизации глюкозы, скорость поглощения свободных жирных кислот по мере угнетения митохондриального окисления. В условиях недостаточного поступления кислорода окисление жирных кислот протекает не полностью, накапливаются ацил-CoA и среднецепочечные жирные кислоты. Кроме того, в результате липолиза фосфолипидов сарколеммы и других мембран накапливаются токсические продукты, которые усиливают повреждение мембран и усугубляют тяжесть ишемии. В анаэробных условиях классический гликолиз протекает до превращения глюкозы в лактат. При этом образуется всего 2 молекулы АТФ. В отсутствии кислорода скорость гликолиза может увеличиваться в несколько раз, благодаря эффекту Пастера (способность клеток в анаэробных условиях увеличивать скорость поглощения глюкозы и образование лактата, который, вместо того, чтобы утилизироваться, выходит из клеток). Выход лактата и накопление ионов  $\text{H}^+$ , а также продуктов перекисного окисления липидов приводят к ацидозу и нарушению проницаемости клеточных мембран. Это влечет за собой выход ферментов в кровь, нарушение работы различных ферментативных систем, в частности, нарушение работы  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы,  $\text{Ca}^{++}$ -АТФаз мембран клеток, а, следовательно, накопление  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$  в цитоплазме, потерю внутриклеточного  $\text{K}^+$ . Эти процессы вызывают электрическую нестабильность и нарушение ритма сердца, повреждение митохондрий, активацию лизосомальных ферментов и фосфолипаз, что, в конечном итоге, приводит к повреждению мембран, структурных элементов клетки и ее гибели.

В 1963 г. P.J. Randle и соавт. [34] обосновали теорию «глюкозо-жирнокислотного цикла», согласно которой окисление глюкозы и жирных кислот тесно сопряжено между собой и находится в обратной зависимости. Таким образом, если с помощью химических соединений подавить бета-окисление жирных кислот в цикле Кребса, то происходит резкое увеличение утилизации глюкозы клетками и стимуляция процесса гликолиза, который не требует такой большой доставки кислорода, как окисление жирных кислот. Экспериментально установлено, что если сердце использует только свободные жирные кислоты, то для производства того же количества АТФ, что и при окислении глюкозы, необходимо на 17% больше кислорода [34].

#### Триметазидин

Французкой фармацевтической фирмой Сервье создан лекарственный препарат триметазидин (торговое название «Предуктал», «Вастарел»), обладающий, по-видимому, способностью прерывать бета-окисление жирных кислот.

Недавно расшифрован более точный механизм действия препарата [35, 36]. Предукал селективно угнетает «длинноцепочечную» 3-кетоацилСоАТтиолазу - последний фермент, участвующий в бета-окислении жирных кислот. Ингибируя окисление жирных кислот, предуктал приводит к значительному увеличению активности ключевого фермента окисления глюкозы - пируватдегидрогеназы и резко увеличивает метаболическое использование глюкозы (в 2-3 раза). Это способствует сдвигу энергетического метаболизма в сторону окисления глюкозы, уменьшению ацидоза в миокарде, обеспечивая, тем самым, защиту мембранных структур клетки и столь необходимую в условиях ишемии поддержку сократительной функции миокарда. Препарат сохраняет энергетический потенциал миокарда [37]. Множество данных экспериментов на животных и на культуре клеток миокарда свидетельствуют об антиишемическом действии препарата.

Многочисленные клинические исследования, проведенные с использованием двойного слепого метода под контролем плацебо или эталонных антиангинальных препаратов, свидетельствуют о снижении у получающих триметазидин больных количества ангинозных приступов и улучшении показателей пробы с дозированной физической нагрузкой (общая выполненная работа, продолжительность нагрузки, продолжительность нагрузки до появления депрессии сегмента ST на 1 мм). Полученные в последние годы данные позволили Целевой группе Европейского кардиологического общества в 1997г. рекомендовать использование триметазида в лечении больных со стабильной стенокардией напряжения, наряду с классическими антиангинальными препаратами. По данным клинических исследований, триметазидин эффективен при лечении больных со стабильной стенокардией как в виде монотерапии (не уступая в этом отношении пропранололу) [1], так и в комбинации с бета-адреноблокаторами [2]. Существуют данные о большей эффективности комбинации пропранолола с триметазидином, чем с изосорбитом динитратом [3]. На фоне приема триметазида и дилтиазема у больных ИБС увеличивается продолжительность нагрузки до появления депрессии сегмента ST на 1 мм ниже изолинии [4]. Наконец, такая комбинация позволяет купировать болевой синдром столь же эффективно, как и нифедипин, но оказывает при этом менее выраженное побочное действие [5].

Особый интерес представляют данные о применении триметазида при сердечной недостаточности. В фундаментальных работах O. Frank, Braunwald, B. V. Парина, Ф.З. Меерсона, Е.И. Чазова, Н.М. Мухорлямова, Ю.Н. Беленкова было показано, что снижение сократимости обусловлено дефицитом макроэргических фосфатов, необходимых для бесперебойной работы  $K^+ - Na^+ - АТФ$ азы, обеспечивающей сокращение. Действие триметазида осуществляется путем сохранения энергии во время ишемии и последующей реперфузии.

Guarnieri и соавт. исследовали эффект триметазида на изолированные сердечные митохондрии после их обработки монокроталином, обладающим специфической митохондриальной токсичностью [37]. Триметазидин значи-

тельно уменьшал токсический эффект монокроталина, улучшая утилизацию кислорода и уменьшая образование свободных радикалов. В эксперименте на животных триметазидин уменьшал выраженность симптомов сердечной недостаточности, вызванной введением монокроталина, по сравнению с контролем [38]. Он препятствовал снижению сократительной способности миокарда у крыс, вызываемой доксирубицином [34].

В экспериментах на изолированных сердцах крыс добавление триметазида к перфузионному раствору благоприятно сказывалось на восстановлении сердечной деятельности (+33%) и эффективности работы сердца после быстрой реперфузии (+24%), по сравнению с контрольной группой [8]. Кроме того, это предотвращает диастолическую контрактуру сердца, в основном препятствуя истощению в миокарде адениновых нуклеотидов и пуринов.

По данным L. Brottier и соавт. [39], у 20 больных (средний возраст - 60 лет) с ишемической кардиомиопатией и недостаточностью кровообращения 3-4 функционального класса по NYNA добавление к стандартной терапии триметазида (60 мг в день) в течение 6 месяцев привело к уменьшению функционального класса недостаточности на 1 ступень у всех больных, снижению объемов сердца и увеличению фракции выброса на 3,1%. В группе больных, получавших плацебо, не отмечено улучшения функционального состояния, а фракция выброса за этот период снизилась на 16,6%.

Предукал использовался в комплексной терапии больных с недостаточностью кровообращения [34]. При этом отмечено, что терапия в течение 1 месяца существенно улучшает реакцию сердечного выброса в ответ на изометрическую нагрузку кистевого сжатия у тяжелых больных [34]. Учитывая, что наличие неадекватной реакции со снижением сердечного выброса на изометрическую нагрузку свидетельствует о нарушении компенсаторных возможностей сердечно - сосудистой системы и является прогностически неблагоприятным признаком [34], улучшение реакции на фоне приема триметазида может свидетельствовать о необходимости более широкого использования препарата в терапии больных с недостаточностью кровообращения, во всяком случае - ишемического генеза.

В другом исследовании под наблюдением находились больные с ИБС, наличие которой было подтверждено результатами коронарной ангиографии [40]. В работе сравнивали влияние триметазида и плацебо на систолическую функцию левого желудочка у этих больных после проведения им баллонной коронарной ангиопластики. Фракцию выброса левого желудочка определяли путем измерения конечно-диастолического и конечно-систолического контура сердечной тени. Результаты исследования свидетельствуют о статистически более достоверном увеличении фракции выброса левого желудочка у больных, принимавших триметазидин, чем у лиц, получавших плацебо (триметазидин - 53,6 - 57,8%; контроль - 55,2 - 56,4%;  $p < 0,05$ ).

В другом исследовании Kober и соавт. исследовали потенциальный цитопротекторный эффект на миокард при ишемии, индуцированной ЧТКА (n=20). У получавших

триметазидин больных достоверно уменьшалась тяжесть ангинозных приступов и величина максимального смещения сегмента ST (по данным интракоронарной ЭКГ) [37].

Недавно было завершено исследование, в котором 94 больным с острым инфарктом миокарда (менее 6 часов) проводили экстренную БКА в связи с полной окклюзией проксимального сегмента коронарной артерии. Больные были рандомизированы двойным слепым методом на группы, в которых получали триметазидин (40 мг внутривенно струйно, затем в течение 48 часов в/в инфузия 60 мг/сут) или плацебо [41].

В группе триметазида повышение сегмента ST (свидетельствующее о повреждении миокарда во время реперфузии) наблюдали у достоверно меньшего количества больных (7 по сравнению с 14 в группе плацебо). На фоне приема триметазида сегмент ST быстрее возвращался к изолинии, что свидетельствовало о более быстром и полном восстановлении коронарного кровотока у больных.

Кроме того, цитопротективные свойства триметазида были полностью подтверждены результатами другого исследования, в котором больным ИБС проводили аортокоронарное шунтирование (АКШ) [42]. Больные начинали принимать триметазидин за 3 недели до операции (20 мг 3 раза в сутки, перорально), во время АКШ препарат был добавлен в кардиоплегический раствор. На фоне приема триметазида улучшалась функция левого желудочка (достоверно - индекс работы сердца,  $p=0,01$  по сравнению с плацебо) и уменьшалась степень повреждения миокарда во время операции (достоверно снизилась продукция миелина через 4 ч после АКШ,  $p<0,05$ ).

На симпозиуме в рамках конгресса ESC профессор P.G. Steg (Париж, Франция) представил результаты многоцентрового двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования. В данном исследовании проводилось изучение влияния сдвига в использовании субстратов энергетического метаболизма с жирных кислот в сторону глюкозы на признаки реперфузионного повреждения у 94 больных, которым проводилась ЧТКА в острую фазу инфаркта миокарда. Больным вводилось в/в либо плацебо, либо триметазидин в дозе 40 мг с последующей инфузией его в дозе 60 мг в течение 48 часов. Для оценки динамики сегмента ST использовался способ непрерывного векторкардиографического мониторинга. В исследовании было показано, что на фоне применения триметазида наблюдается достоверное увеличение темпов возвращения сегмента ST к изолинии после проведения ЧТКА. Отмечалась меньшая выраженность подъема сегмента ST, которая, однако, не достигла уровня статистической значимости (23,42%,  $p=0,11$ ) [44].

Наиболее показательны результаты клинического исследования S.L. Chierchia, выполненного с использованием стресс-эхокардиографии с фармакологической нагрузкой добутамином [37].

Показано, что триметазидин не только предохраняет от ишемической дисфункции, вызываемой добутамином, но также улучшает регионарную, исходно нарушенную, функцию левого желудочка, о чем свидетельствует значитель-

ное снижение индекса движения стенки во время максимальной концентрации добутамина при проведении стресс-эхокардиографии и в покое на фоне активного лечения триметазидином. Лечение триметазидином было также связано с достижением более высоких доз добутамина и с удлинением времени инфузии, что, по-видимому, объясняется повышением устойчивости миокарда под действием триметазида к возникновению ишемической дисфункции. Наблюдается тенденция к параллелизму между этим благоприятным действием триметазида и частотой приступов стенокардии во время лечения. Полагают, что повышение фракции выброса левого желудочка связано со снижением количества участков гибернации миокарда, так как на фоне приема триметазида у больных увеличивается включение  $^{99m}\text{Tc}$ -изонитрила в пораженных, но сохранивших жизнеспособность регионах сердечной мышцы. Триметазидин усиливает окислительные процессы в митохондриях, что, по-видимому, и способствует задержке  $^{99m}\text{Tc}$ -изонитрила в кардиомиоцитах [43]. В отличие от других антиангинальных препаратов, триметазидин действует на ишемизированные клетки непосредственно, без каких-либо существенных изменений гемодинамики.

Маколкиным В. И. и соавт. [10] было проведено исследование воздействия триметазида на ишемическую дисфункцию миокарда у больных различными формами ИБС. До начала исследования больным проводилось эхокардиографическое исследование на фоне малых доз добутамина для выявления зон гипо-акинезии и дискинезии. Далее в течение месяца проводилась традиционная антиангинальная терапия в сочетании с триметазидином (60 мг в сутки), после чего вновь проводилась стресс-эхокардиография.

В результате проведенной терапии количество нормокинетических зон увеличилось с 28% до 62%, зоны гипокинеза уменьшились с 68% до 32%, зоны акинеза - не изменились. Фракция изгнания увеличилась с  $45,51 \pm 2,45$  до  $56,49 \pm 2,16$ ; объемы сердца (конечный систолический объем) с  $91,2 \pm 12,8$  уменьшился до  $68,7 \pm 12,4$ , а конечный диастолический объем - с  $166,5 \pm 17,2$  до  $149,3 \pm 19,6$ ; подобная динамика величины объемов хотя статистически и недостоверна, тем не менее тенденция направленности изменений вполне очевидна. Увеличился и процент систолического укорочения межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, что также свидетельствует об улучшении инотропной функции миокарда на фоне лечения [10].

С. Н. Терещенко [45] проведена оценка клинической эффективности триметазида в комплексной терапии больных с постинфарктной сердечной недостаточностью 3 - 4 функционального класса по NYHA. Под наблюдением находилось 130 больных с постинфарктным кардиосклерозом, подтвержденным электрокардиографически. Больные были разделены на 2 группы, в зависимости от проводимого лечения: в 1-ю группу вошли больные, получавшие базисную терапию (периндоприл, мочегонные препараты и сердечные гликозиды), во 2-ю - больные, которым к базисной терапии был добавлен триметазидин (по 20 мг три раза в сутки). Длительность лечения составила

**Таблица 2**

Влияние триметазида на ишемические синдромы

Ишемические синдромы	Влияние триметазида	Литература
Болевая ишемия	↓*	1, 2, 3, 4, 5, 43
Безболевая ишемия	↓*	1, 2, 3, 5, 43
Оглушенность	↓*	40, 41, 42, 43, 44, 8
Гибернация	↓ (?)	10, 37, 39, 43, 45

**Примечание:** \* - уменьшение выраженности

12 месяцев. Структурно - функциональное состояние левого желудочка изучалось на эхокардиографе по стандартной методике. К концу 12 месяца динамика показателей систолической и диастолической функции левого желудочка оставалась аналогичной, за исключением сократительной функции левого желудочка. На фоне терапии триметазином фракция выброса и % DS были достоверно выше, чем у больных первой группы. Длительная терапия изучаемыми препаратами приводит к улучшению показателей центральной гемодинамики и достоверной регрессии размеров ЛЖ, что при улучшении показателей систолической и диастолической функции следует расценивать как благоприятное влияние на ремоделирование ЛЖ.

Пархоменко А. Е. [46] показано положительное воздействие триметазида на раннее ремоделирование ЛЖ при остром инфаркте миокарда, а Куимов А. Д. и соавт. отметили положительное воздействие триметазида на толерантность к физической нагрузке и диастолическую функцию ЛЖ сердца у больных ИБС [47].

В ходе многочисленных исследований была полностью подтверждена высокая клиническая эффективность триметазида, назначаемого как в виде монотерапии, так

### Литература

1. Detry J.M., Sellier P, et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Br.J.Clin.Pharmacol. 1994; 37: 279 - 288.
2. Michaelides A. P. et al. Beneficial effects of trimetazidine in men with stable angina under beta-bloker treatment. Curr. Ther. Res. Clin. Exp. 1989; 46: 1179 - 1190
3. Michaelides A. P., Spiropoulos K. et al. Anti-anginal efficacy of the combination of trimetazidine- propranolol compared with isosorbide dinitrate- propranolol in patients with stable angina. Clin. Drug Invest. 1997; 13: 8-14.
4. Levy S, for the Group of South of France Investigators. Combination therapy of trimetazidine with diltiazem in patients with coronary artery disease. Am. J. Cardiol. 1995; 76: 12B - 16B.
5. Dalla-Volta S, Maraglino G, et al. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: a double-blind crossover study. Cardiovasc. Drug Ther. 1990; 4: 853 - 860.
6. Graham Jackson. Angina, myocardial hibernation and trimetazidine. Int. J of Clinical Practice. 1997; Vol 51/ 6: 327.
7. St John Sutton M, Pfeffer MA, Moye L, et al, for the SAVE Investigators. Cardiovascular death and left ventricular remodeling two years after myocardial infarction. Baseline predictors and impact of long-term use of captopril: information from the survival and enlargement (SAVE) trial. Circulation. 1997; 96: 3294-3299.
8. Lopashuk GD, Kozak R. Trimetazidine inhibits fatty acid oxydation in the heart. J.Mol. Cell. Cardiol. 1998; 30: Abstract (A 112).
9. Мареев В.Ю. Разгрузочная терапия у больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Consilium medicum. 2000; 2, 11: 477-484.
10. Маколкин В.И. Проблема цитопротекции у больных ИБС. Труды первого международного научного форума «Кардиология 99». 1999. 86 - 90.
11. Rahimtoola S.H. Патофизиологическая концепция гибернации миокарда: определение, обоснование и клиническое значение.
12. Медикография. Метаболизм миокарда и лечение ИБС. 1999. 21/2: 76 - 79.
13. Hearse J.D. Myocardial ischemia: can we agree on definition for the 21<sup>st</sup> century? Cardiovascular Res. 1994; 28: 1737 - 1744.
14. Rahimtoola S.H. The hibernating myocardium. Am. Heart J. 1989; 117:211 -221.
15. Carlson e.b. Cowley M.J. et al. Acute changes in global and regional rest ventricular function after successful coronary angioplasty: comparative results in stable and unstable angina. J.Am.Coll.Cardiol.

и в комбинации с хорошо известными антиангинальными препаратами. Влияние препарата на различные ишемические синдромы оценена в ряде клинических исследований (табл. 2).

Согласно предварительным данным (которые необходимо подтвердить в широкомасштабных клинических исследованиях), триметазидин высокоэффективен при тяжелых формах ишемии миокарда, у больных с ишемической кардиомиопатией, при проведении коронарной ангиопластики в связи с острым инфарктом миокарда или во время аортокоронарного шунтирования.

### Заключение

Медикаментозная терапия цитопротективными препаратами привлекает в настоящее время пристальное внимание клиницистов. Это связано, в первую очередь, с открытием «новых ишемических синдромов» - гибернации, «оглушенности» и метаболической адаптации («прекондиционирования») миокарда [43,6]. Триметазидин улучшает состояние миокарда не только в зонах ишемии, но и, возможно, в зонах гибернации и оглушения. Триметазидин - единственный цитопротективный препарат, эффективность и безопасность которого при лечении больных ИБС доказана в ходе многочисленных клинических исследований, проводившихся во многих странах мира. Результаты этих исследований свидетельствуют о необходимости использовать триметазидин у всех больных ИБС, независимо от того, получают они препараты с гемодинамическим механизмом действия или нет. Кроме того, добавление его в комплексную терапию при наличии субклинических или клинических признаков снижения сократительной функции миокарда вполне оправдано. Оказывая цитопротективный эффект, триметазидин «охраняет» миокард от грубой деструкции в условиях хронического снижения коронарного кровотока, таким образом препятствуя прогрессированию сердечной недостаточности.

- 1989; 13: 1262 - 1269.
16. Adams J.N., Norton M. et al. Hibernating myocardium after acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Eur. Heart J.* 1995; 16:36. Abstract.
  17. Rahimtoola S.H. From coronary artery disease to heart failure: roud of the hibernating myocardium. *Am.J.Cardiol.* 1995; 75: 16E -22E.
  18. Borgers M. Thone F. Et al. Structural correlates of regional myocardial dysfunction in patients with critical coronary artery stenosis: chronic hibernation? *Cardiovasc. Pathol.* 1993; 2: 237 - 245.
  19. Горбаченков А.А. Поздняков Ю.М. Коронарный клуб. 1999. 133 - 140.
  20. L.H. Opie. Недавно выявленные ишемические синдромы и эндогенная цитопротекция миокарда: их роль в клинической кардиологии сегодня и в будущем. *Медикография. Метаболизм миокарда и лечение ИБС.* 1999. 21/2: 65 -73.
  21. L.H. Opie. Особенности метаболизма миокарда при ишемической болезни сердца. *Медикография. Метаболизм миокарда и лечение ИБС.* 1999. 21/2: 2 -4.
  22. R. Bolli, B.Dawn et al. «Оглушенность» миокарда. *Медикография. Метаболизм миокарда и лечение ИБС.* 1999. 21/2: 74 -75.
  23. Kaneko M, Elimban V. Mechanism for depression of heart sarcolemmal Ca<sup>2+</sup> pump by oxygen free radicals. *Am.J.Ptysiol.* 1989; 257: H804 - H 811.
  24. R. Bolli. Basic et clinical aspects of myocardial Stunning. *Prog. Cardiovasc. dis.* 1998; 40: 477 - 516.
  25. Shen Y.T. Vatner S.F. Mechanism of impaired myocardial function during progressive coronary stenosis in conscious pigs. . Hibernation versus stunning. *Circ. Res.* 1995; 76: 479 488.
  26. Braunwald E. Stunning of myocardium: an update. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1991; 5: 849 - 851.
  27. Murry C.E. Jennings R.B. Preconditioning with ischaemia: a delay of lethal cell injury in ischaemic myocardium. *Circulation.* 1986; 74: 1124 - 1136.
  28. L.H. Opie. Chronic stunning: a new switch in thought. *Basic Res. Cardiol.* 1995; 90: 303 -304.
  29. Yellon D.M., Dana A. Эндогенная защита миокарда: значение метаболической адаптации («прекондиционирования»). *Медикография. Метаболизм миокарда и лечение ИБС.* 1999. 21/2: 80 -83..
  30. Klonner R.A. Allen J. Stunned left ventricular myocardium after exercise treadmill testing in coronary artery disease. *Am.J. Cardiol.* 1991; 68: 329 - 334.
  31. McKenney P.A. Apstein C.S. Increased left ventricular diastolic chamber stiffness immediately after coronary artery bypass surgery. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1994; 24: 1189 - 1194.
  32. Yellon D.M., et al. Preconditioning the human myocardium. *Lancet.* 1993; 342: 276 -277.
  33. Jespersen C.M. et al. The prognostic value of maximum exercise testing soon after first myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 1985; 6: 769 - 772.
  34. Глезер М.Г. Асташкин Е.И. Предуктал - ноавое направление в цитопротекции миокарда. *Клиническая геронтология*, 1998. 1:65 -75.
  35. Lewandovsky e.D. Methabolic mechanisms associated with antianginal therapy. *Circ. Res.* 2000; 86: 487 - 489.
  36. Kantor P.F., Lucien A., Kozak R., Lopashuk G.D. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy methabolism from fatty acid oxydation to glucose oxydation by inhibiting mitochondrial Long-Chain 3-Ketoacyl-Coenzym A Thiolase. *Circ. Res.* 2000;86: 580 - 588.
  37. Chierchia S.L. and Fragasso G. Protective effects of trimetazidine on ischaemic dysfunction. *Eur.Heart Suppl.* 1999; 1 (Suppl 0): 024 -027)
  38. Guarneri C., Muscary C. *Biochem. Pharmacol.* 1988. 37: 4685 - 4688.
  39. Brottier., Barat J.L., et al. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischemic cardiomyopathy. *Eur.Heart J.* 1990;11: 207 -212.
  40. Birand A, Kudaiberdieva G.Z., Effects of trimetazidine on heart rate variability and left ventricular systolic performance in patients with coronary artery disease after percutaneous transluminal angioplasty. *Angiology.* 1997; 5: 413 - 422.
  41. Kober G., Buck T, Myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty: effects of trimetazidine. *Eur. Heart J.*, 1992; 13: 1109 - 1115.
  42. Fabiani JN, Ponzio O, et al. Cardioprotective effects of trimetazidine during coronary artery graft surgery. *J. Cardiovasc. Surg.* 1992; 33: 486 - 491.
  43. Lalouette A., Meurin P., Оптимальная медикаментозная терапия ишемической болезни сердца: роль триметазида. *Медикография. Метаболизм миокарда и лечение ИБС.* 1999. 21/ 2: 92 -100
  44. Quentzel S. Оптимизация сердечного метаболизма: клиническая реальность. *Сердце и метаболизм.* 2000; 5: 12 -16.
  45. Терещенко С.Н. , Акимова О.С. и соавт. Цитопротектор триметазидин в комплексной терапии постинфарктной хронической сердечной недостаточности. *Кардиология.* 1999; 39/9: 48 -52.
  46. Пархоменко А.Е., Брыль Ж.В. и соавт. Применение антиоксиданта триметазида (предуктала) в комплексной терапии острого инфаркта миокарда. *Тер.архив.* 1996, 68/9: 47-52.
  47. Куимов А.Д., Маченская С.Д. Влияние терапии триметазидином на толерантность к физической нагрузке и диастолическую функцию левого желудочка сердца у больных ИБС. *Тер.-архив.* 1999; 71/1Ж 39 -48
  48. Task forse of the European Society of Cardiology. Management of stable angina. *Eur. Heart J.* 1997; 18: 394 -413.

Поступила 05/07-2001

\* \* \*

## ПРОПАФЕНОН: КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНЫХ ТАХИАРИТМИЯХ (Часть вторая)

Преображенский Д. В., Маренич А. В., Андрейченко Т. А., Киктев В. Г., Сидоренко Б. А.

Медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации. Кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, Москва

Пропафенон (Пропанорм, Ритмонорм), как и другие антиаритмические препараты IC класса, высокоэффективны в отношении как желудочковых, так и наджелудочковых аритмий. Однако, в последние годы наиболее интенсивно изучается его эффективность и безопасность при суправентрикулярных тахикардиях.

### Мерцание предсердий

При мерцании предсердий (МП) антиаритмические препараты используются по следующим показаниям: (1) для восстановления синусового ритма; (2) для повышения эффективности электроимпульсной терапии и (3) поддержания синусового ритма после медикаментозной или электрической кардиоверсии.

**Восстановление синусового ритма.** В многочисленных контролируемых исследованиях наиболее интенсивно изучалась эффективность *внутривенного введения* пропафенона у больных с пароксизмальной формой МП. Полученные результаты весьма разноречивы. По данным различных авторов, частота восстановления синусового ритма после внутривенного введения пропафенона колеблется от 8% до 91% в зависимости от давности пароксизма МП и дозы препарата [1-4].

Давность пароксизма – наиболее важный фактор, определяющий эффективность пропафенона, как и других антиаритмических препаратов, при МП. Внутривенное введение пропафенона было особенно эффективным при недавно (< 7 дней) возникшем пароксизме МП. При недавно возникшем пароксизме пропафенон восстанавливает синусовый ритм в 57-91% случаев [5-12]. При большей длительности пароксизма МП эффективность пропафенона невелика. В одном исследовании пропафенон восстановил синусовый ритм всего лишь у 7% больных с длительными пароксизмами МП (в среднем 8 месяцев) [13]. В другое исследование включались больные с длительностью пароксизма менее 15 дней. После внутривенного введения пропафенона синусовый ритм восстановился у 71% больных с пароксизмом МП длительностью менее 48 часов и у 26% больных с более длительными пароксизмами [11].

При недавно возникшем пароксизме МП пропафенон при внутривенном введении значительно превосходит плацебо, хинидин и верапамил. В то же время, он сравним по эффективности с амиодароном и дизопирамидом. В трех сравнительных исследованиях оценивалась эффективность пропафенона и амиодарона при внутривенном введении у больных с пароксизмальной формой МП. В двух исследованиях эффективность пропафенона и амиодарона были примерно одинаковыми (91% против 81% и 89% против 78%, соответственно). В третьем исследовании восстановление синусового ритма наблюдалось у 88% больных после

введения пропафенона (1 мг/кг) и у 40% больных после введения амиодарона (5 мг/кг) [5-7]. При одинаковой антиаритмической эффективности пропафенона и амиодарона первый гораздо быстрее восстанавливал синусовый ритм – через  $2,5 \pm 2,8$  часов против  $11,2 \pm 4,3$  часов после введения амиодарона. Не было различий между сравниваемыми препаратами в частоте побочных эффектов.

По данным сравнительных исследований, пропафенон несколько уступает по эффективности флекаиниду. Однако, при лечении пропафеноном частота ритма желудочков значительно уменьшается, а при лечении флекаинидом она не изменяется [3, 4].

Доза пропафенона и схема его введения – другой фактор, определяющий его эффективность у больных с пароксизмальной формой МП. Обычно пропафенон вводится внутривенно в виде одного или двух болюсов (в дозе 2 мг/кг веса тела). При болюсном введении пропафенона восстановления синусового ритма удавалось достигнуть в 43-88% случаев [3].

О более высокой эффективности пропафенона сообщают исследователи, которые использовали внутривенную инфузию (10-15 мг/кг в течение 24 часов) препарата после его болюсного введения. Так, используя такую схему введения пропафенона, *F. Bellandi* и соавт. [5] добились восстановления синусового ритма у 89 из 98 (91%) больных с пароксизмом МП длительностью менее 7 дней, а *M. Negrini* и соавт. [6] – у 16 из 18 (89%) больных.

При использовании более сложных схем назначения пропафенона его эффективность при МП превышает 90%. *M. Margheri* и соавт. [12] доказали высокую эффективность следующей этапной схемы назначения пропафенона: 1 мг/кг в виде внутривенного болюса за 5 мин, при отсутствии эффекта – второй болюс (0,5 мг/кг) в течение 15 мин, при отсутствии эффекта – 900 мг/сут в течение двух дней. Синусовый ритм удалось восстановить у 39 из 42 (93%) больных, причем у 24 больных он восстановился после внутривенной терапии, а у 15 других – после пероральной терапии.

Использование комбинированных схем назначения пропафенона позволяет восстанавливать синусовый ритм даже у больных с хронической формой МП. Недавно опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования, в котором сравнивалась эффективность пропафенона и амиодарона у больных с МП более 3 недель. Антиаритмические препараты вначале вводили внутривенно, а затем давали внутрь. В частности, использовалась такая схема назначения пропафенона: 2 мг/кг внутривенно за 15 мин, затем 10 мг/кг внутривенно капельно в течение 24 часов и, наконец, по 450 мг/сут внутрь в течение 1 месяца [14].

Синусовый ритм восстановился у 13 (40,6%) больных,

получавших пропафенон, у 16 (47,0%) больных, получавших амиодарон, но ни у одного (!) из 35 больных контрольной группы. Два фактора влияли на эффективность антиаритмической терапии – длительность МП и размеры левого предсердия. Пропафенон восстановил синусовый ритм у 60% больных с длительностью МП менее 3 месяцев и лишь у 23,5% больных с большей длительностью пароксизма. При размере левого предсердия менее 48 мм он был эффективен в 70,6% случаев, а при дилатации левого предсердия – всего лишь в 6,7% случаев.

Таким образом, пропафенон является эффективным антиаритмическим препаратом, который при внутривенном введении восстанавливает синусовый ритм примерно у 60-90% больных с недавно возникшим пароксизмом МП.

Менее эффективен препарат при трепетании предсердий. В одном исследовании пропафенон при внутривенном введении восстановил синусовый ритм у 62% больных с МП, но лишь у 33% больных с трепетанием предсердий [11]. По данным других авторов, эффективность пропафенона при трепетании предсердий колеблется от 40 до 55%. Эффективность внутривенного введения пропафенана выше у детей, у которых он считается средством выбора для лечения трепетания предсердий [3].

**Пероральное назначение** антиаритмических препаратов, вне всякого сомнения, имеет большие преимущества перед внутривенной терапией при купировании пароксизма МП. Пропафенон – один из немногих антиаритмических препаратов, эффективных при МП, фармакокинетика которых позволяет назначать их внутрь в нагрузочной дозе. Другими препаратами, которые могут эффективно купировать пароксизм МП при приеме внутрь, являются хинидин, флекаинид и амиодарон.

В 90-е годы прошлого века были выполнены несколько рандомизированных исследований, в которых продемонстрирована высокая эффективность пропафенона у больных с недавно возникшим пароксизмом МП при назначении в нагрузочной (ударной) дозе внутрь. В качестве нагрузочной обычно используется доза в 600 мг пропафенона, учитывая, что именно дозы в 450-600 мг приводят к повышению плазменных концентраций пропафенона до клинически значимого уровня [15].

В нескольких плацебо-контролируемых исследованиях сравнивалась эффективность перорального и внутривенного введения пропафенона у больных с пароксизмальной формой МП. Например, G. Boriani и соавт. [16] сравнивали эффективность однократного приема нагрузочной дозы пропафенона (600 мг) внутрь с внутривенной терапией у 87 больных с пароксизмом МП длительностью не более 7 дней. Внутривенно пропафенон вводили вначале в виде болюса (2 мг/кг), затем в виде инфузии со скоростью 0,0078 мг/кг массы тела в 1 мин.

Через 1 час после начала терапии эффективность внутривенной терапии была значительно выше, чем у пероральной (восстановление синусового ритма у 28% против 3%). При более длительном наблюдении различия в эффективности двух схем назначения пропафенона сглаживались. Так, через 8 часов после начала терапии синусовый ритм

наблюдался у 68% больных, получавших пропафенон внутрь, у 66% больных, получавших препарат внутривенно, и у 24% больных, получавших плацебо. Среднее время до восстановления синусового ритма составило  $138 \pm 140$  мин после внутривенного введения пропафенона и  $163 \pm 114$  мин после его приема внутрь.

Следовательно, у больных с пароксизмальной формой МП пероральная терапия пропафенонем столь же эффективно восстанавливает синусовый ритм, как и внутривенное введение, однако эффект от лечения наступает более медленно.

В другом плацебо-контролируемом исследовании оценивалась эффективность однократного приема нагрузочной дозы пропафенона (600 мг) внутрь и внутривенной терапии у 123 больных с пароксизмом МП длительностью менее 72 часов. Внутривенная инфузия продолжалась 2 часа [17].

Различия в эффективности внутривенной и пероральной терапии наблюдались через 1 час после начала терапии (48% против 15%;  $p < 0,05$ ) и исчезали при более длительном наблюдении. Так, через 8 часов после начала терапии синусовый ритм восстановился у 78% больных, получавших пропафенон внутрь, и у 53% больных, получавших препарат внутривенно ( $p < 0,03$ ). Более низкая эффективность пропафенона при его внутривенном введении объясняют тем, что инфузия продолжалась всего 2 часа. Среднее время до восстановления синусового ритма составило  $25 \pm 15$  мин после внутривенного введения пропафенона и  $167 \pm 166$  мин после его приема внутрь ( $p < 0,001$ ).

На втором этапе при отсутствии эффекта от начальной терапии использовалась альтернативная схема назначения пропафенона. Через 8 часов после начала альтернативной терапии пероральная терапия восстановила синусовый ритм у 76% больных с отсутствием эффекта от внутривенной терапии, в то время как внутривенная терапия – лишь у 25% больных с неэффективностью пероральной терапии.

Следовательно, прием пропафенона в нагрузочной дозе (600 мг) внутрь позволяет эффективно восстанавливать синусовый ритм у большинства больных с недавно возникшим пароксизмом МП, причем пероральная терапия может быть полезной даже в тех случаях, когда внутривенное введение оказалось неэффективным.

По данным мета-анализа, касающего 27 рандомизированных исследований, которые включали 1843 больных с пароксизмальной формой МП, внутривенное введение пропафенона приводит к более быстрому восстановлению синусового ритма, чем пероральная терапия. Различия в эффективности между внутривенной и пероральной терапией пропафенонем, достоверные статистически, сглаживаются через 4 часа после начала терапии [18].

Эффективность разового приема 600 мг пропафенона внутрь при пароксизмальной форме МП оценивалась в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях [16, 17, 19-27]. Частота восстановления синусового ритма колебалась от 58% до 89% в зависимости от длительности пароксизма и сроков наблюдения после назначения пропафенона. Среднее время от приема препарата внутрь до восстановления синусового ритма колебалось от  $110 \pm 59$  до

287±352 мин в зависимости от длительности наблюдения.

Так, в многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании *G. Boriani* и соавт. [20] изучали эффективность разового приема 600 мг пропafenона внутрь у 240 больных с пароксимальной формой МП (длительность пароксизма не более 7 дней). Частота восстановления синусового ритма после приема пропafenона была значительно выше, чем после приема плацебо, начиная с 3-го часа наблюдения (45% против 18%;  $p < 0,001$ ). После 8 часов наблюдения синусовый ритм восстановился у 76% больных, леченных пропafenоном, и у 37% больных, получавших плацебо ( $p < 0,001$ ). Среднее время до восстановления синусового ритма составило  $181 \pm 118$  мин после приема пропafenона и  $181 \pm 112$  мин после приема плацебо ( $p < 0,001$ ).

*J. Azpitarte* и соавт. [21] сравнивали эффективность различных разовых доз пропafenона внутрь, определяемых в зависимости от массы тела больного, у 55 больных с пароксимальной формой МП (длительность пароксизма не более 7 дней). Больные с массой тела от 50 до 64 кг получали пропafenон в дозе 450 мг, с массой тела от 65 до 85 кг – в дозе 600 мг и с массой тела более 85 кг – в дозе 750 мг. Больные наблюдались в течение 24 часов. Через 6 часов после начала терапии частота восстановления синусового ритма после приема пропafenона была значительно выше, чем после приема плацебо (65% против 31%;  $p < 0,015$ ). Не было различий в частоте восстановления синусового ритма между сравниваемыми группами больных через 24 часа после начала терапии (79% - на пропafenоне и 73% - на плацебо). Небольшое число больных, получавших пропafenон в дозах 450 мг и 750 мг, не позволило оценить их эффективность в сравнении со стандартной дозой 600 мг.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании *G. Botto* и соавт. [22] сравнили эффективность разового приема 450 мг и 600 мг пропafenона у 105 больных с пароксимальной формой МП (длительность пароксизма не более 7 дней). Дозы пропafenона назначались независимо от массы тела больного. Больные наблюдались в течение 24 часов.

Через 2 часа после начала наблюдения частота восстановления синусового ритма после приема 600 мг пропafenона была достоверно выше, чем после приема 450 мг препарата или приема плацебо. Не было различий в эффективности 450 мг пропafenона и плацебо через 2 часа после начала терапии.

Через 4, 8 и 24 часа после начала наблюдения не было различий в эффективности пропafenона в дозе 450 мг и 600 мг внутрь. Эффективность активной терапии превосходила эффективность плацебо через 4 и 6 часов, но не через 24 часа. В первые 4 часа наблюдения среднее время до восстановления синусового ритма составило  $176 \pm 56$  мин после приема 450 мг пропafenона и  $110 \pm 59$  мин после приема 600 мг препарата.

Следовательно, разовая доза 600 мг пропafenона более эффективна, чем доза в 450 мг, и приводит к более быстрому восстановлению синусового ритма при пароксимальной форме МП.

В ряде рандомизированных исследований сравнивалась эффективность разового приема 600 мг пропafenона с эффективностью хинидина, амиодарона и флекаинида у больных с недавно возникшим пароксизмом МП.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании сравнивалась эффективность пероральной терапии пропafenоном и хинидином у 87 больных [25]. Пропafenон назначали в нагрузочной дозе 600 мг, затем по 300 мг каждые 8 часов в течение 48 часов. Хинидин назначали после внутривенного введения дигоксина: его нагрузочная доза составляла 500 мг, а поддерживающая доза — по 150 мг каждые 3 часа в течение 9 часов, затем по 150 мг каждые 8 часов до суммарной дозы в 1350 мг. Наблюдение за больными продолжалось 48 часов.

Частота восстановления синусового ритма после приема пропafenона была значительно выше, чем после приема хинидина, через 6 и 12 часов (62% против 38%,  $p < 0,05$ ; и 83% против 48%,  $p < 0,05$ ), но не было различий в эффективности через 24 и 48 часов. Среднее время до восстановления синусового ритма составило  $167 \pm 238$  мин после приема пропafenона и  $548 \pm 631$  мин после приема хинидина ( $p < 0,01$ ).

*J. Blanc* и соавт. [26] сравнили эффективность пропafenона и амиодарона у 86 больных с недавно возникшим пароксизмом МП (длительность пароксизма менее 2 недель). Пропafenон назначали в нагрузочной дозе 600 мг, затем – при необходимости — 300 мг через 24 часа. Амиодарон назначали в дозе 30 мг/кг массы тела, затем – при необходимости – 15 мг/кг через 24 часа. Больные наблюдались в течение 48 часов. Время восстановления синусового ритма определяли с помощью суточного мониторирования ЭКГ.

Через 4 часа после начала терапии частота восстановления синусового ритма после приема пропafenона была значительно выше, чем после приема амиодарона 37% против 16%;  $p < 0,05$ ). Через 24 часа не было различий между группами в частоте восстановления синусового ритма: 56% после приема пропafenона против 47% после приема амиодарона. Время до восстановления синусового ритма после приема пропafenона было значительно короче, чем после приема амиодарона, и в среднем составило 2,4 часа (против 6,9 часа после приема амиодарона). Анализ результатов исследования по подгруппам показал, что эффективность пероральной терапии пропafenоном в значительной мере зависела от длительности пароксизма МП. Так, пропafenон восстановил синусовый ритм у 84% больных с длительностью пароксизма менее 2 дней, но лишь у 45% больных с большей длительностью пароксизма ( $p = 0,001$ ).

*A. Capucci* и соавт. [27] в плацебо-контролируемом исследовании сравнили эффективность пероральной терапии пропafenоном и флекаинидом при разовом приеме у 191 больного с недавно возникшим пароксизмом МП (длительность пароксизма не более 7 дней). Пропafenон назначали в нагрузочной дозе 600 мг, а флекаинид – 300 мг.

Через 3 часа после начала терапии синусовый ритм восстановился у 51% больных, леченных пропafenоном; у 59% больных, леченных флекаинидом, и 18% больных,

принимавших плацебо. Через 8 часов частота восстановления синусового ритма составила 72%, 78% и 39% - после приема пропафенона, флекаинида и плацебо соответственно. Среднее время до восстановления синусового ритма составило  $165 \pm 119$  мин после приема пропафенона и  $158 \pm 109$  мин после приема флекаинида ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, результаты сравнительных исследований показывают, что разовый прием 600 мг пропафенона внутрь является эффективным методом восстановления синусового ритма у больных с пароксизмальной формой МП. Пропафенон сравним по эффективности с такими мощными антиаритмическими препаратами, как хинидин, амиодарон и флекаинид, однако он быстрее восстанавливает синусовый ритм, чем хинидин и амиодарон.

Безопасность – не менее важный аспект антиаритмической терапии, чем ее эффективность. Поэтому представляют интерес данные о критериях исключения больных из участия в рандомизированных исследованиях по изучению пропафенона и о его побочных эффектах.

Критерии исключения больных из участия в рандомизированных исследованиях по изучению пропафенона при МП особенно подробно описаны *G. Boriani* и соавт. [20]. Они не включали больных в исследование, если те были старше 80 лет, имели сердечную недостаточность III-IV функционального класса, почечную или печеночную недостаточность, при гипокалиемии ( $< 3,5$  мэкв/л) или недавно перенесли инфаркт миокарда ( $< 6$  месяцев). Кроме того, критериями исключения считались: нестабильная стенокардия, синдром слабости синусового узла, средняя частота желудочкового ритма меньше 70 в 1 мин, электрокардиографические признаки полной блокады одной из ножек пучка Гиса, двухпучковой блокады, атриовентрикулярной блокады II-III степени и др.

Сообщается о развитии таких побочных эффектов, как преходящая аритмия, обратимое уширение комплекса QRS и преходящая гипотония после приема разовой дозы пропафенона внутрь.

Аритмии развиваются, главным образом, во время восстановления синусового ритма и включают: возникновение трепетания предсердий, брадикардии, пауз с замещающим узловым ритмом. Угрожающие жизни проаритмические (аритмогенные) побочные эффекты после приема пропафенона внутрь не наблюдались.

Частота различных проаритмических (аритмогенных) побочных эффектов после приема пропафенона внутрь не выше, чем после приема плацебо. В исследовании *G. Boriani* и соавт. [20] трепетание предсердий или другая тахикардия длительностью не менее 1 минуты наблюдалась у 7% больных, леченных пропафеноном, и 6% больных, получавших плацебо. Во время пароксизма трепетания предсердий атриовентрикулярное проведение 1:1 отмечено лишь у одного больного, получавшего плацебо. Остановка желудочкового ритма, более чем на 2 сек, отмечена у 1% больных, леченных пропафеноном, и у 2% больных, получавших плацебо. Кроме того, у больных, получавших пропафенон, наблюдались такие побочные эффекты, как уширение комплекса QRS больше 120 мсек (3%),

гипотония (2%), гипотония с брадикардией (1%) и узловой ритм после восстановления синусового ритма (1%).

В исследовании *A. Capucci* и соавт. [27] развитие трепетания предсердий с атриовентрикулярным проведением 2:1 и частотой желудочкового ритма 1150 в 1 мин с одинаковой частотой встречалась в группах больных, получавших пропафенон и плацебо (14%). В этом исследовании у одного больного развился эпизод обморока, вызванный тахикардией с широким комплексом QRS и частотой около 220 в 1 мин, которая длилась несколько секунд и прошла самостоятельно.

Оценке безопасности разового приема пропафенона внутрь было посвящено специальное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование *SATE (Safety Antiarrhythmic Therapy Evaluation)*, результаты которого были опубликованы в 1999 г. [28]. В исследование *SATE* были включены 246 больных с недавно возникшим пароксизмом МП (длительность пароксизма менее 48 часов). После рандомизации больные были разделены на четыре группы: одна получала пропафенон, другая – дигоксин с пропафеноном, третья – дигоксин с хинидином и четвертая – плацебо. Доза пропафенона определялась в зависимости от веса тела больного и составляла 600 мг для больного с массой тела больше 60 кг и 450 мг для больного с массой тела меньше 60 кг. Через 6 часов при отсутствии эффекта давалась вторая доза пропафенона (300 мг). Дигоксин назначался внутривенно: начальная доза 0,5 мг, затем 0,25 мг через 4 часа и 0,125 мг через 8 и 12 часов (в общей сложности 1 мг) – больным с массой тела больше 60 кг. Более низкие дозы дигоксина назначались повторно больным с массой тела меньше 60 кг. Хинидин назначали через 1 час после начала терапии дигоксином и давали по 275 мг каждые 2 часа до суммарной дозы 1100 мг.

Серьезные побочные эффекты не наблюдались. Наиболее частым побочным эффектом было развитие бессимптомного трепетания предсердий с атриовентрикулярным проведением 2:1, которое наблюдалось у 21% больных, получавших только пропафенон; 18% больных, получавших дигоксин с пропафеноном; 14% больных, получавших дигоксин с хинидином, и 8% больных, получавших плацебо. Бессимптомные пробежки из 3-5 желудочковых комплексов зарегистрированы у 4 (5,7%) больных, получавших дигоксин с пропафеноном, и одного (1,4%) больного, получавшего дигоксин с хинидином.

Полная блокада одной из ножек пучка Гиса развилась у 3 (4,5%) больных, получавших только пропафенон, 2 (3,0%) больных, получавших дигоксин с пропафеноном, и 2 (2,9%) больных, получавших дигоксин с хинидином. У всех больных блокада исчезла самопроизвольно в течение 408 часов. Преходящая остановка синусового узла длительностью до 3 сек отмечена у двух (3,0%) больных, получавших только пропафенон, и двух (2,9%) больных, получавших дигоксин с хинидином. В группе больных, получавших пропафенон, отмечались такие внесердечные побочные эффекты, как тошнота, головная боль, желудочно-кишечные расстройства, головокружение и парестезии.

Таким образом, разовый прием нагрузочной дозы про-

пропафенона является не только эффективным, но и безопасным методом купирования пароксизма МП.

**Повышение эффективности электроимпульсной терапии.** Электроимпульсная терапия (ЭИТ) – самый эффективный метод восстановления синусового ритма у больных с МП и трепетанием предсердий. С помощью ЭИТ восстановить синусовый ритм удается примерно в 80-90% случаев. Чтобы повысить эффективность ЭИТ, в течение нескольких недель до нее иногда назначают антиаритмические препараты.

*L. Bianconi* и соавт. [29] в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании изучали пользу и риск применения пропафенона до ЭИТ хронического МП (длительность больше 1 месяца). После рандомизации 49 больных в течение 48 часов получали пропафенон (750 мг/сут) и 51 – плацебо. После успешной ЭИТ все больные получали пропафенон и наблюдались в течение 48 часов. До запланированной ЭИТ синусовый ритм восстановился у трех (6,1%) больных, леченных пропафеноном, но ни у одного из больных, получавших плацебо. На второй день терапии у одного больного, получавшего пропафенон, возникла стойкая желудочковая тахикардия, сопровождавшаяся полубморочным состоянием. Тахикардия прошла самостоятельно, а пропафенон был отменен.

У 11 (22,4%) больных, получавших пропафенон, на ЭКГ непосредственно перед ЭИТ зарегистрировано трепетание предсердий с атриовентрикулярным проведением  $1:2$ . ЭИТ привела к восстановлению синусового ритма у 38 (84,4%) из 45 больных, получавших пропафенон, и у 42 (82,4%) из 51 больного, получавших плацебо. Синусовый ритм восстановился у всех 11 больных с трепетанием предсердий, развившемся на фоне терапии пропафеноном.

В течение 10 минут после ЭИТ МП рецидивировало у 7 (16,7%) больных, получавших плацебо, но ни у одного из больных, леченных пропафеноном. Через 48 часов после ЭИТ синусовый ритм сохранялся у 87,8% больных, леченных до этого пропафеноном, и у 64,2% больных, получавших плацебо ( $p < 0,05$ ). Относительный риск рецидивирования МП после ЭИТ в группе больных, получавших пропафенон, был значительно ниже и через 24 часа составил 0,17 (95%-ный доверительный интервал от 0,04 до 0,72) и после 48 часов — 0,31 (95%-ный доверительный интервал от 0,14 до 0,81).

Таким образом, у больных с хронической формой МП кратковременная пероральная терапия пропафеноном не только повышает эффективность после ЭИТ, но и значительно снижает вероятность раннего рецидива мерцания, и тем самым способствует выписке больных из стационара с синусовым ритмом.

Из осложнений в первые 10 минут после ЭИТ в группе больных, леченных пропафеноном, значительно чаще, чем в контрольной группе, встречались различные проявления дисфункции синусового узла (выраженная синусовая брадикардия, синоатриальная блокада или остановка синусового узла, узловой ритм) (28,9% против 7,1%;  $p < 0,017$ ), частые и сложные суправентрикулярные экстрасистолы

(52,4% против 18,4%;  $p < 0,002$ ) и изолированная желудочковая экстрасистолия (13,4% против 2,1%;  $p > 0,05$ ).

**Поддержание синусового ритма после медикаментозной или электрической кардиоверсии.** Профилактическая эффективность пропафенона в сохранении синусового ритма у больных с МП и трепетанием предсердий изучалась в нескольких рандомизированных исследованиях. По наблюдениям *E. Antmann* и соавт. [30], у 40% больных с рефрактерным мерцанием и трепетанием предсердий не было рецидивов в течение 6 месяцев лечения пропафеноном (средняя доза  $795 \pm 180$  мг/сут). Профилактическая эффективность высоких и низких доз пропафенона (900 мг и 600 мг в день) была одинаковой [31, 32].

В сравнительных исследованиях по эффективности в отношении предотвращения рецидивов мерцания и трепетания пропафенон не уступал ни хинидину, ни амиодарону, ни соталолу, ни флекаиниду. В течение 1 года синусовый ритм сохранялся у 30-78% больных, леченных пропафеноном. По сводным данным, на фоне терапии пропафеноном синусовый ритм сохраняется в течение 12 месяцев у 56,8% (52,3-61,3%) больных с МП [3, 5, 33-36]. При длительном применении пропафенон лучше переносится, чем хинидин, но несколько хуже, чем флекаинид [34, 35].

Таким образом, пропафенон является эффективным средством для профилактики рецидивов у больных с МП и трепетанием предсердий.

#### АВ-узловые и другие суправентрикулярные тахикардии

Пропафенон при внутривенном введении (100-200 мг) эффективно купирует пароксизм АВ-узловой тахикардии более, чем в 80% случаев [2, 3, 37, 38]. Однако, поскольку аденозин и верапамил более эффективны и безопасны при АВ-узловой тахикардии, обычное использование пропафенона не рекомендуется в таких случаях.

Пропафенон считается полезным средством для купирования и профилактики рецидивов суправентрикулярных тахикардий у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта, поскольку он тормозит антероградное проведение возбуждения по дополнительным путям. Особенно показан препарат больным с коротким рефрактерным периодом антероградного проведения по дополнительным путям.

По сводным данным, в среднем 64,6% больных с различными суправентрикулярными тахикардиями, получающих пропафенон, в течение 1 года остаются на синусовом ритме [36]. По профилактической эффективности при пароксизмальной АВ-узловой тахикардии пропафенон несколько уступает флекаиниду и несколько чаще вызывает побочные эффекты. Так, по данным 1-летнего наблюдения, терапия была успешной (менее 2 рецидивов) у 65% больных, леченных пропафеноном, и у 75% больных, леченных флекаинидом [39].

Высокая эффективность и безопасность пропафенона в лечении и профилактике различных суправентрикулярных тахикардий и тахиаритмий продемонстрирована в нескольких исследованиях у новорожденных и детей. Пропафенон при внутривенном введении эффективно купирует пароксизмы суправентрикулярных тахиаритмий в 20-

100% случаев. При длительном применении его эффективность колеблется от 33 до 100%. Серьезные побочные эффекты пропафенона, включая проаритмические, у детей встречаются крайне редко [3].

**Безопасность при длительном применении.** При длительной терапии пропафеноном частота побочных эффектов колеблется от 5 до 47% [3]. Наиболее частыми побочными эффектами пропафенона являются внесердечные: неврологические (головокружение и нарушение вкуса) и желудочно-кишечные (анорексия и запор). Однако, они редко требуют отмены препарата.

Клиническое значение имеют вызываемые пропафеноном брадикардия, сердечная недостаточность и аритмогенные эффекты. Брадикардия и сердечная недостаточность при лечении пропафеноном стали встречаться значительно реже после того, как стали ограничивать его применение у больных с подозрением на синдром слабости синусового узла и с явной сердечной недостаточностью или с указаниями на нее в анамнезе.

Риск развития проаритмических (аритмогенных) эф-

фектов пропафенона у больных с наджелудочковыми аритмиями неизвестен. Такие эффекты встречаются у 4 - 5% больных с желудочковыми аритмиями, значительно чаще - при наличии структурных заболеваний сердца.

Теоретически, пропафенон как препарат, обладающий  $\beta$ -адреноблокирующими свойствами, должен быть более безопасным, чем другие антиаритмические препараты I класса. Однако, по данным ретроспективного исследования, смертность среди больных, получавших пропафенон, не отличалась от смертности больных, леченных другими антиаритмическими препаратами [40].

Итак, пропафенон (Пропанорм, Ритмонорм) является высокоэффективным и безопасным антиаритмическим препаратом, который может с успехом использоваться для купирования пароксизмов суправентрикулярных тахикардий и тахикардий и профилактики их рецидивов. У больных с недавно возникшим пароксизмом МП пропафенон эффективно восстанавливает синусовый ритм не только при внутривенном введении, но и при разовом приеме нагрузочной дозы препарата внутрь.

### Литература

1. Harron D.W.G., Brogden R.N. Propafenone: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in cardiac arrhythmias. – *Drugs*, 1987; 34: 617-647.
2. Bryson H.M., Palmer K.J., Langtry H.D. et al. Propafenone: a reappraisal of its pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic use in cardiac arrhythmias. – *Drugs*, 1993; 45 (1): 85-130.
3. Kishore A.G.R., Camm A.J. Guidelines for the use of propafenone in treating supraventricular arrhythmias. – *Drugs*, 1995; 50 (2): 250-262.
4. Khan I.A. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. — *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001; 37(92): 542-547.
5. Bellandi F. et al. The efficacy of intravenous propafenone and amiodarone in conversion of recent onset atrial fibrillation: A 1 year follow-up with oral treatment. — *G. Ital. Cardiol.*, 1993; 23: 261-271.
6. Negrini M. et al. Propafenone compared with amiodarone for conversion of paroxysmal atrial fibrillation to sinus rhythm. — *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 1991; 17: 131A (abstract).
7. Bertini G. et al. Alandi F. et al. Propafenone versus amiodarone in field treatment of primary atrial tachyarrhythmias. — *J. Emerg. Med.*, 1990; 8: 15-20..
8. Kingma J.H. et al. Acute pharmacological cardioversion of atrial fibrillation and flutter: the role of flecainide, propafenone and verapamil. — *Am. J. Cardiol.*, 1992; 70: 56A-61A.
9. Capucci A. et al. A placebo controlled study comparing oral propafenone to quinidine plus digoxin in conversion of recent onset atrial fibrillation. – *Europ. Heart J.*, 1991; 12 (suppl.): 338 (abstract).
10. Capucci A. et al. Conversion of recent onset atrial fibrillation by single loading dose of propafenone or flecainide. — *Am. J. Cardiol.*, 1994; 74: 503-505.
11. Bianconi L. et al. Effectiveness of intravenous propafenone for conversion of atrial fibrillation and flutter of recent onset. – *Am. J. Cardiol.*, 1989; 64: 335-338.
12. Margheri M. et al. Efficacy of intravenous and per oral propafenone in the ambulatory treatment of recent onset atrial fibrillation sinus rhythm. — *G. Ital. Cardiol.*, 1992; 22: 257-265.
13. Vita J.A. et al. The efficacy of intravenous propafenone for the acute management of atrial fibrillation. – *Am. J. Cardiol.*, 1989; 63: 1275-1278.
14. Kochiadakis G.E. et al. Amiodarone versus propafenone for cardioversion of chronic atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. — *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999; 33: 966-971.
15. Capucci A. et al. Minimal effective concentration value of propafenone and 5-hydroxypropafenone in acute and chronic therapy. – *Cardiovascular. Drugs Therapy*, 1990; 4: 281-287.
16. Boriani G. et al. Propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation: A controlled comparison between oral loading dose and intravenous administration. – *Chest*, 1995; 108: 355-358.
17. Botto G.L. et al. A randomized, crossover, controlled comparison of oral loading dose versus intravenous infusion of propafenone in recent onset atrial fibrillation. – *Pacing Clin Electrophysiol.*, 1998; 21: 240-244.
18. Reinold S.C. et al. Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. – *Am. J. Cardiol.*, 1993; 71: 558-563.
19. Boriani G. et al. Conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm: effect of different drug protocols. — *Pacing Clin Electrophysiol.*, 1998; 21: 2470-2474.
20. Boriani G. et al. Oral propafenone to convert recent onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease: A randomized, controlled trial. – *Ann. Intern. Med.*, 1997; 126: 621-625.
21. Azpitarte J. et al. Value of single oral loading dose of propafenone in converting recent onset atrial fibrillation: Results of a randomized, double-blind, controlled study. *Europ. Heart J.*, -1997; 18: 1649-1654.
22. Botto G.L. et al. Conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm using a single loading oral dose of propafenone: Comparison of two regimens. – *Int. J. Cardiol.*, 1997; 58: 55-61.
23. Boriani G. et al. Oral loading with propafenone: A placebo-controlled study in elderly and nonelderly patients with recent onset atrial fibrillation. – *Pacing Clin Electrophysiol.*, 1998; 21: 2465-2469.
24. Botto G.L. et al. Conversion of recent onset atrial fibrillation with single loading dose of propafenone: Is in-hospital admission absolutely

- necessary? – Pacing Clin Electrophysiol., 1996; 19: 1939-1943.
25. Capucci A. et al. A controlled study on oral propafenone versus digoxin plus quinidine in converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm. — Int. J. Cardiol., 1994; 41: 305-313.
  26. Blanc J.J. et al. Comparison of oral loading dose of propafenone and amiodarone for conversion of recent-onset atrial fibrillation: A prospective parallel placebo-controlled multicentre study. – Am. J. Cardiol., 1999; 84: 1029-1032.
  27. Capucci A. et al. Conversion of recent onset atrial fibrillation by single loading dose of propafenone or flecainide. — Am. J. Cardiol., 1994; 74: 503-505.
  28. Capucci A. et al. Safety of oral propafenone in the conversion recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: A prospective parallel placebo-controlled multicenter study. – Am. J. Cardiol., 1999; 84: 1029-1032.
  29. Bianconi L. et al. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: A placebo-controlled study. — J. Am. Coll. Cardiol., 1996; 28 (3): 700-706.
  30. Antmann E.M. et al. Long-term oral propafenone therapy for suppression of refractory symptomatic atrial fibrillation and flutter. – J. Am. Coll. Cardiol., 1988; 12: 1005-1111.
  31. Cobbe S.M. A randomised, placebo controlled trial of propafenone in the prophylaxis of paroxysmal paroxysmal tachyarrhythmias. – J. Am. Coll. Cardiol., 1994; 23 (suppl. A): 251A (abstract).
  32. Cobbe S.M. Drug therapy of supraventricular tachyarrhythmias – based on efficacy or futility? – Europ. Heart J., 1994; 15 (suppl. A): 22-26.
  33. Reinold S.C. et al. Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. – Am. J. Cardiol., 1993; 71: 558-563.
  34. Richardi E. et al. Propafenone versus hydroquinidine in long-term pharmacologic prophylaxis of atrial fibrillation. – Cardiology, 1992; 37: 123-127.
  35. Chimenti M. et al. Flecainide versus propafenone in the prevention of paroxysmal atrial fibrillation: A long-term randomised multi-centre study. J. Am. Coll. Cardiol., 1994; 16 (suppl.): 91A (abstract)..
  36. Reinold S.C. et al. Propafenone for treatment of supraventricular tachycardia and atrial fibrillation: A meta-analysis. – Am. J. Cardiol., 1998; 82: 66N-71N..
  37. Mannino M.M. et al. Current treatment options for paroxysmal supraventricular tachycardia. – Am. Heart J., 1994; 127: 475-480.
  38. Santinelli V. et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia: Experience with propafenone. – Angiology, 1989; 40: 563-568.
  39. Chimenti M. et al. Tolerance and efficacy of flecainide versus propafenone for the long-term management of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. – Circulation, 1993; 88: I-446 (abstract).
  40. Prichett E.L. et al. Comparison of mortality in patients treated with propafenone to those treated with a variety of antiarrhythmic drugs for supraventricular arrhythmias. – Am. J. Cardiol., 1993; 72: 108-110.

*Поступила 10/09-2001*

\* \* \*

## ПРИМЕНЕНИЕ НИЗКОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ЛАЗЕРОВ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Корочкин И.М.

Кафедра факультетской терапии педиатрического факультета РГМУ

Достиженные в последнее время значительные успехи в различных областях медицины во многом обусловлены прогрессом медицинской науки, а также достижениями других разделов науки и техники. Созданные на основе квантовой электроники оптические квантовые генераторы (лазеры) находят всё более широкое применение в различных областях экспериментальной и клинической медицины.

На кафедре факультетской терапии педиатрического факультета РГМУ уже на протяжении многих лет ведутся исследования по выяснению патогенетических механизмов воздействия низкоинтенсивных гелий-неонового (ГНЛ), гелий-кадмиевого (ГКЛ), полупроводникового и других лазеров при различных заболеваниях в клинике внутренних болезней. Мы провели исследования по применению наружного и инвазивного методов ГНЛ в кардиологии (при ИБС, нестабильной стенокардии, остром инфаркте миокарда), при острых и хронических пневмониях, абсцессах лёгких, бронхиальной астме, при хронических дуоденальных язвах. Представлены убедительные и объективные данные о стимулирующем действии низкоинтенсивного лазерного излучения различного диапазона длин волн как на органном, так и на клеточном уровнях. Исследования по выявлению отдельных аспектов патогенетического влияния лазерного излучения малой мощности не имеют аналогов, как в отечественной, так и зарубежной научной литературе и придают комплексу проведенных работ приоритетный характер.

Механизмы терапевтической эффективности низкоэнергетических лазеров были обсуждены в статье «Советская медицина» - 1990, №3. Поэтому в дальнейшем сообщении мы представляем собственные результаты лечения низкоэнергетическим лазером различных заболеваний.

К нашим работам проявляют большой интерес зарубежные коллеги из Германии, Японии, Пакистана, Австралии, Филиппин.

В СНГ, благодаря нашим разработкам, эти методы лечения внедрены в 100 медицинских учреждениях разного профиля. Мы занимаемся этой проблемой более 20 лет, наши разработки защищены 20-ю авторскими свидетельствами на изобретение, патентами и в 1989 г. группа авторов удостоена Государственной премии СССР.

Клиника располагает большим клиническим материалом по применению низкоэнергетического гелий-неонового лазера в кардиологии: более 2000 больных ИБС, 250 больных острым инфарктом миокарда, 350 больных острыми и хроническими пневмониями, 200 больных бронхиальной астмой, хроническими заболеваниями лёгких, 100 больных хроническим гломерулонефритом, более 1500 больных язвенной болезнью.

### Применение ГНЛ при различных формах ИБС

Проблема ИБС представляет собой особую актуальность и социальную значимость в связи с возрастанием заболеваемости, увеличением инвалидизации лиц молодого и творчески активного возраста. Несмотря на огромное число исследований патогенеза и особенностей клиники ИБС, вопросы оптимизации терапии не могут считаться разрешёнными.

Установлено, что в целом клиническая эффективность отдельного или комбинированного применения трёх классов антиангинальных препаратов (нитраты, β-блокаторы, антагонисты Са) является не всегда высокой. Кроме того, значительное количество побочных эффектов, наличие аллергических реакций, а, главное, в 60% случаев развитие рефрактерности к нитратам и другим антиангинальным препаратам заставляют изыскивать принципиально новые средства и методы лечения, в том числе - и немедикаментозные. В этой связи внимание исследователей привлекает лазеротерапия.

В течение 20 лет на кафедре гелий-неоновый лазер применяется для лечения ИБС. Под нашим наблюдением находилось более 2000 больных, среди них у 30% больных наиболее трудоспособного и творческого возраста коронарный атеросклероз был документирован ангиографией. Большинство больных перенесли в прошлом ИМ.

Оценку клинического эффекта проводили, основываясь на частоте приступов стенокардии, на количестве принимаемого нитроглицерина и других антиангинальных препаратов, толерантности к физической нагрузке. При этом хорошим эффектом считали, когда больная полностью прекращал приём нитроглицерина, исчезали приступы стенокардии; удовлетворительным – уменьшение приступов стенокардии и количества потребляемого нитроглицерина на 50% и более от исходного, неудовлетворительным – при отсутствии клинического эффекта или урежении приступов и снижении потребления нитроглицерина менее, чем в 2 раза.

Данные сравнительной эффективности ГНЛ по зонам Захарьина-Геда, по сравнению с традиционными, показали существенные преимущества лазеротерапии, особенно у больных II ФК – в 90% хороший эффект, у III ФК – в 63%, после традиционного лечения – в 50% и удлинение клинической ремиссии. При исследовании липидного обмена, гемореологии отмечены снижение уровня фибриногена, показателей ТЭГ, увеличение уровня антитромбина III, повышение уровня гепарина, т.е. тенденция к гипокоагуляции; улучшение параметров центральной и периферической гемодинамики: ОПС снизилось на 30%, фракция выброса левого желудочка возросла, в среднем, на 15%,

при изучении капиллярного кровотока ног меченым альбумином выявлено его увеличение на 20%.

Однако использование накожного ГНЛ вызывало развитие у больных явлений «вторичного обострения», наблюдаемого на 5-7-й процедуре, что существенно ограничивало лазеротерапию у наиболее тяжёлых больных (IV ФК). Поэтому весьма актуальной проблемой явилось изучение патогенетических механизмов обострения и его предупреждения, так как приём  $\beta$ -блокаторов и антагонистов кальция оказался неэффективным.

Были изучены и определены биохимические критерии «обострения» – повышение продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов и малонового альдегида) в условиях усугубляющегося дефицита  $\beta$ -токоферола, увеличение в мембране эритроцитов атерогенных фракций липидов и уменьшение кардиолипина и фосфатидилхолина. Это послужило основанием для сочетанного применения лазеротерапии с приёмом антиоксидантных препаратов – аевита, дибунола (ионола), что позволило предупреждать снижение  $\beta$ -токоферола и феномен «обострения» и расширить показания к применению ГНЛ у больных IV ФК. Однако хороший эффект был достигнут лишь у 8% больных, удовлетворительный – у 67%, неудовлетворительный – у 25%, длительность ремиссии у 98% больных этой группы не превышала 2-х месяцев.

Именно поэтому для повышения эффективности лазеротерапии и возможности её применения у больных стенокардией и IV ФК проводились сеансы в/в облучения крови ГНЛ и по зонам Захарьина-Геда для стабилизации эффекта. Было установлено, что кратность в/в процедур находится в прямой зависимости от тяжести стенокардии, степени биохимических нарушений, хотя и этот вид терапии сочетался с приёмом аевита (при стенокардии II ФК – 5 процедур; III ФК – 7-8; при IV ФК – более 8).

Изучение уровня антиоксидантной системы показало, что активность её повышается при всех методах лазеротерапии, но наиболее выраженный подъём наблюдается после в/в ГНЛ-облучения. В качестве надёжного маркера кратности в/в процедур в зависимости от ФК мы считаем общую АОА,  $\beta$ -токоферол, каталазную активность. При данном методе лечения «феномен обострения» не отмечен, получен выраженный клинический эффект: хороший эффект у больных II и III ФК составил 89% и 85%, впервые был достигнут эффект у больных IV ФК – 55%; физической нагрузки при стенокардии II ФК – на 45%, III и IV ФК – на 30%. Этот эффект сохраняется до 5 месяцев и более. Отмечено повышение пороговой мощности. Улучшение микроциркуляции и перфузии миокарда хорошо иллюстрируются данными сцинтиграфии миокарда с таллием (рис. 1).

При анализе длительности ремиссии выявлено отчетливое удлинение её при комбинированной методике облучением до 6-7 месяцев по сравнению с облучением только по зонам – 2-3 месяца. Повторные курсы для профилактики рецидива после курса комбинированной ЛТ II и III ФК – через 5-7 месяцев, для IV ФК – спустя 4 месяца.

У 15 больных была проведена повторная коронарогра-

фия через 2 года, и не было отмечено прогрессирования окклюзии коронарных артерий.

Достигнутые успехи при лечении стабильной стенокардии позволили нам разработать оптимальные методики применения этого метода в комплексном лечении больных нестабильной стенокардией (НС).

Оценивая НС как предтромботическое состояние, выраженное в той или иной степени, мы проводили поиск коррекции субкомпенсированного хронического ДВС-синдрома с помощью комбинированной или инвазивной методики ЛТ. Под нашим наблюдением находилось 110 больных НС, из которых 70 получали лечение ГНЛ - излучением в комплексе с медикаментозной терапией и 40 – только медикаментозную терапию; изучалось влияние ГНЛ - терапии на систему гемостаза и гемореологии.

В каждой группе, согласно классификации ВОЗ, были выделены 3 подгруппы: прогрессирующая, впервые возникающая и вариантная стенокардия.

Анализ клинического течения НС на фоне разработанных методов ЛТ и традиционного метода показал более высокую эффективность в сочетании с ЛТ, что выразилось, прежде всего, в снижении частоты развития ОИМ на госпитальном этапе при медикаментозном лечении до 20%, при ГНЛ – терапии - до 62%, в укорочении койко - дня и увеличении длительности ремиссии заболевания.

Маркёром предтромботического состояния при НС мы считали низкие показатели АТ III. В таких случаях методом выбора для коррекции гемостаза является в/в ГНЛ – терапия через день.

При исходно высоких показателях АТ III может использоваться комбинированная ЛТ по схеме, принятой для лечения стабильной стенокардии (ежедневное в/в облучение крови).

У больных вариантной стенокардией отмечено низкое содержание АТ III, поэтому методом выбора является пролонгированная в/в ГНЛ – терапия 2-3 раза в неделю в сочетании с антагонистами Са. ЛТ прекращается при достижении максимального клинико-биохимического эффекта.

Были проведены исследования влияния ГНЛ на обмен простагландинов у больных ИБС.

Выявлено повышение базальной концентрации проагрегирующего простаноида – ТхВ<sub>2</sub>, снижение антиагрегирующих – простаглицлина и простаглицлина Е, и в целом - повышение тромбоксан – простаглицлинового ба-

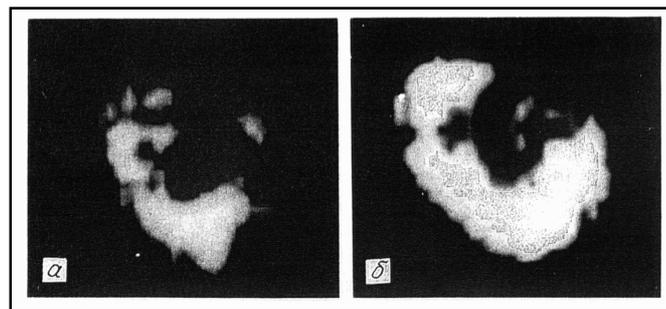


Рис. 1 Сцинтиграмма миокарда больного ишемической болезнью сердца до (а) и после (б) лазеротерапии

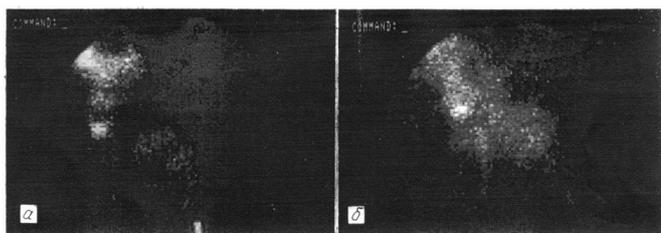


Рис. 2 Сцинтиграмма миокарда с пирофосфатом  $^{99}\text{Tc}$  до (а) и через 8 дней после традиционного лечения (б).

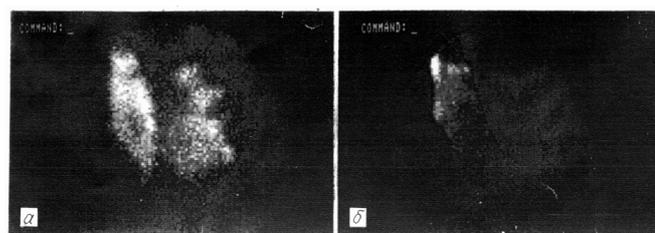


Рис. 3 Сцинтиграмма миокарда с пирофосфатом  $^{99}\text{Tc}$  до (а) и через 5 дней после лазеротерапии (б).

ланса и ПГФ $_{2\alpha}$ /Е, эти изменения коррелируют с тяжестью заболевания. Было также изучено различное время экспозиции от 10 до 30 минут. При минимальной экспозиции (10 мин) отмечена активация системы (увеличение уровней концентраций ПГЕ и ПЦ и снижение ТхВ $_2$  и нормализация обмена ТхВ $_2$ /ПЦ и ПГФ $_{2\alpha}$ /ПГЕ). Увеличение продолжительности лазерного облучения до 30 минут приводит к перенапряжению, а в ряде случаев - к срыву стресс-лимитирующих систем простаноидов (у больных III – IV ФК), повышая проагрегационный потенциал крови за счёт резкого сдвига влево ТхВ $_2$ /ПЦ баланса и ПГФ $_{2\alpha}$ /ПГЕ; клинически это проявляется синдромом «вторичного обострения». Поэтому информативными и прогностически значимыми маркерами адекватности дозы, экспозиции у больных ИБС являются ТхВ $_2$ /ПЦ баланс, ПГФ $_{2\alpha}$ /ПГЕ и динамика этих показателей, полученных при мониторинговании первой процедуры.

Было проведено лечение в/в облучением 250 больных ОИМ. Контрольную группу, в которой проводилась только традиционная терапия, составили 60 больных. Эти группы были рандомизированы по основным параметрам, характеризующим тяжесть течения и распространённость ИМ, возраст, осложнения и т.д. В зависимости от начала заболевания, больные были разделены на 2 подгруппы - до 6 часов и после. Состояние перинфарктной зоны оценивали по активности сывороточных ферментов КФК, ЛДГ, в первые часы - каждые 3 часа в течение суток, затем на 3-е, 7-е, 14-е, 21-е, 28-е сутки. Для оценки некротической зоны на 2-й и 7-й дни проводили сцинтиграфию миокарда с технецием, гемодинамику оценивали по зондированию полостей, результатам эхокардиографического мониторингования, по данным суточного мониторингования в первые сутки ИМ в основной группе (леченных лазером) повторные боли возникали в 2,4 раза реже, чаще купировались ненаркотическими анальгетиками, что привело к снижению потребления наркотиков в 3,5 раза по сравнению с контрольной группой; значительно снижалась частота аритмий, которые наблюдались у 82% случаев, из них 50% составила желудочковая аритмия. В группе больных, получавших ЛТ, выявлялись более доброкачественные (I и II градаций по Лауну) аритмии, тогда как в контрольной группе преобладали опасные (IV и V градаций) аритмии. В основной

группе не отмечены фибрилляции желудочков, которые наблюдались в контрольной группе, уменьшалась частота острой недостаточности кровообращения, снижалась рефрактерность к лекарственным препаратам.

Исследования гемодинамики проводились до лечения, через 60 минут, через 4 часа и показали повышение сократительной функции миокарда, снижение общего периферического сопротивления, снижение давления в лёгочной артерии по сравнению с контрольной группой. При изучении показателей реологии были выявлены выраженные нарушения во всех звеньях гемостаза, указывающие на гиперкоагуляцию. Наши исследования показали достоверные изменения, которые наступают значительно раньше, по сравнению с контролем, и свидетельствуют о снижении гиперкоагуляционного потенциала и активации противосвёртывающей системы: увеличение содержания гепарина, нормализация антитромбина III сразу же после первого облучения, активация фибринолиза, значительное повышение плазминогена (нет необходимости введения дорогих активаторов плазминогена) и снижение  $\alpha_2$ -антиплазмина. Эти изменения в острой фазе ИМ имеют большое патогенетическое значение в уменьшении перинфарктной зоны за счёт улучшения микроциркуляции миокарда.

При анализе активности КФК отмечены увеличение пика на 3-6 часов раньше у больных первой группы («феномен вымывания») и нормализация её на 2-3 дня раньше, что также подтверждает возможность уменьшения перинфарктной зоны под влиянием в/в лазерного облучения, аналогичные изменения претерпевала и ЛДГ.

Результаты сцинтиграфического исследования на 2-е и 7-е сутки у больных, особенно в ранние часы (до 6 часов заболевания), показали снижение интенсивности свечения на 2-е сутки и значительное уменьшение на 7-е сутки в группе лечения ГНЛ и отсутствие этого эффекта у больных, леченных медикаментозно (рис. 2 и 3).

Летальность больных острым инфарктом миокарда, леченных ГНЛ, составило от 8 до 10% по сравнению с традиционными медикаментозными методами - 16–20%. Метод прост и при соблюдении методических приёмов не вызывает побочных осложнений, являясь альтернативным методом.

Поступила 05/09-2001

\* \* \*

## РАССЛОЕНИЕ АОРТЫ

Разумова Е.Т., Люсов В.А., Кокорин В.А.

Кафедра госпитальной терапии №1 Российского государственного медицинского университета, Москва

Под **расслоением аорты** (расслаивающей аневризмой аорты) понимают образование дефекта (разрыва) внутренней оболочки стенки аорты с последующим поступлением крови в дегенеративно измененный средний слой, с образованием внутрискладчатой гематомы и продольным расслоением стенки аорты на внутренний и наружный слои с формированием дополнительного внутрисосудистого канала (ложного просвета). Расслоение чаще происходит в дистальном (антеградном) направлении, реже - в проксимальном (ретроградном). В случае значительного расширения ложного просвета может формироваться аневризма (расширение аорты), однако, само по себе расширение аорты в ряде случаев носит умеренный характер или отсутствует. Поэтому термин "расслоение аорты" в последнее десятилетие стал общепринятым и распространенным в зарубежной литературе и заменил термины "расслаивающая аневризма" (введенный в клиническую практику Ланнеком в 1819г.) и "расслаивающая гематома", употреблявшийся позднее. Расслоение аорты достаточно редкое, но потенциально опасное заболевание, встречается у 1 из 10000 госпитализированных больных (однако, значительная часть больных погибает на догоспитальном этапе), в 1 случае на 400 аутопсий, у 1 из 100 умирающих внезапно, 3-4% всех внезапных смертей от сердечно-сосудистых заболеваний. Расслоение аорты самая частая катастрофа среди острых заболеваний аорты. При отсутствии лечения ранняя смертность при расслоении составляет 1% в час (один человек из ста умирает каждый час) в первый день, 75% - в течение двух недель и свыше 90% - в течение первого года. Однако, выживаемость больных в настоящее время может быть значительно увеличена, благодаря своевременной диагностике и раннему лечению этого грозного состояния. Раннее клиническое распознавание и различные диагностические методики по визуализации аорты являются неотъемлемой частью ведения больных РА.

### Этиология расслоений аорты

1. Заболевания и состояния, сопровождающиеся кистозной дегенерацией меди:
  - а) длительно существующая артериальная гипертензия
  - б) врожденные дефекты соединительной ткани (синдромы Марфана, Эллерса-Данло, Тернера, поликистозная болезнь почек)
  - в) пожилой возраст (60-70 лет)
2. Врожденные пороки сердца:
  - а) коарктация аорты
  - б) бicuspidальный (в 7-14%) и одностворчатый клапан
3. Атеросклероз аорты
4. Беременность
5. Травма грудной клетки, сильное физическое напряжение и эмоциональный стресс
6. Системные васкулиты (особенно часто гранулематозный, гигантоклеточный артериит)

7. Химические и токсические воздействия (наркотики)
8. Ятрогенные причины.

Этиология расслоений аорты (РА) разнообразна, но главными являются 2 фактора, способствующие дегенерации меди, проявляющиеся дезорганизацией коллагена, гладкомышечных элементов и эластических волокон: артериальная гипертензия (АГ) и возраст. АГ выявляется примерно у 84% больных с РА. Пик частоты РА приходится на 6-7 десятилетия жизни, при этом мужчины страдают в 2-3 раза чаще, чем женщины. Синдром Марфана встречается в небольшом числе случаев (6-9% РА), чаще в относительно молодом возрасте с локализацией расслоения в проксимальном отделе. Наследственный дефект соединительной ткани характеризуется патологией скелетно-мышечной системы (астеническое телосложение, арахнодактилия, деформация грудной клетки, кифосколиоз, высокое арковидное небо, слабость связочного аппарата), глаз (иридоденез - дрожание хрусталика вследствие слабости цинновой связки), подвывих хрусталика, отслойка сетчатки, близорукость высокой степени), а также сердечно-сосудистыми осложнениями (дилатация корня аорты, аортальная регургитация, расслоение и аневризма аорты, пролапс митрального клапана). Большая часть больных умирает от осложнений, не достигнув 40 лет, хотя при своевременной и адекватной коррекции продолжительность жизни может быть нормальной.

Около половины РА встречается у беременных старше 40 лет, чаще - в третьем триместре, редко - в раннем послеродовом периоде. Хотя причины развития РА у данной категории больных до конца неясны, значение придается увеличенному объему крови, сердечному выбросу и повышению артериального давления. Особенно подвержены риску РА во время беременности женщины с синдромом Марфана. Иногда диагноз синдрома Марфана устанавливается после диагностики РА в послеродовом периоде.

Прямая травма аорты приводит к локальному надрыву, гематоме или разрыву и только в редких случаях - к РА.

Различные группы кардиохирургических больных после протезирования клапанов страдают РА, которое развивается обычно, спустя несколько месяцев и лет после операции. Около 18% острых расслоений аорты встречаются у больных с предшествующей операцией на сердце. Наивысший риск имеют больные, подвергшиеся протезированию аортального клапана. Полагают, что больные с расширением восходящего отдела аорты и наличием аортальной регургитации или истонченной аортальной стенкой, возникших после замещения аортального клапана, перенесли РА, как позднее осложнение самой операции. Ятрогенные расслоения связаны с проведением ангиографии и баллонной дилатации, канюляции аорты при проведении искусственного кровообращения. Расслоение в этих случаях связано только с техническими погрешностями. РА также встречается в местах резекции аорты или наложения швов.

Таким образом, основными факторами риска РА являются артериальная гипертензия, возраст, генетически детерминированные нарушения развития соединительнотканых структур.

### Патогенез РА

Практически всегда расслоение аорты начинается с надрыва внутренней оболочки в одном или двух местах. Кроме этого механизма, первичным может быть спонтанное образование интрамуральной гематомы из-за разрыва *vasa vasorum*, что может привести к образованию гематомы без дефекта интимы (аортальное расслоение без интимального разрыва в 3-13%) или с последующим разрывом интимы при клинической картине классического расслоения. Интрамуральную гематому относят к атипичным проявлениям расслоения аорты и до сих пор остается неясным, является ли она ранним или последующим этапом РА.

Изредка расслоению аорты может способствовать пенетрирующая атеросклеротическая язва, наиболее часто приводящая к формированию псевдоаневризмы с разрывом аорты.

Любые процессы, ведущие к ослаблению и дегенерации компонентов меди аорты, эластических волокон, гладких мышц predisполагают к расслоению аорты.

### Классификация РА

Расслоения аорты классифицируются по анатомической локализации и времени. По наиболее распространенной классификации по М. Дебейки, РА разделяют по месту возникновения и степени вовлеченности возникновения различных отделов:

тип I - местом возникновения разрыва является восходящая аорта, а расслоение распространяется на дугу и часто дистальнее - на грудной и брюшной отделы аорты;

тип II - разрыв интимы локализуется в восходящей части, расслоение ограничено только восходящей аортой;

тип III - разрыв интимы локализуется в нисходящей грудной аорте, распространяется чаще антеградно дистально, по нисходящей аорте на различном протяжении с вовлечением или только всего грудного отдела и/или и грудного, и брюшного отделов и редко - ретроградно на дугу и восходящую аорту.

Так как тактика лечения I и II типов является схожей, в настоящее время распространена анатомическая классификация: типом А называют проксимальный или восходящий тип (что включает в себя I и II типы по Дебейки), типом Б - дистальный или нисходящий (соответствует типу III по Дебейки). По данным аутопсий тип А встречается в 2-4 раза чаще. Этот тип связывается с относительно высокой частотой ранних фатальных осложнений (разрыв с тампонадой, ОНМК, аортальная регургитация), характеризуется высокой догоспитальной летальностью и требует неотложного хирургического лечения.

В большинстве случаев расслоение происходит в 2-х локализациях: восходящая аорта - в пределах нескольких см от аортального клапана (65%) и нисходящая аорта - чуть дистальнее места отхождения левой подключичной артерии (20%), как наиболее гемодинамически уязвимых участках.

Возможно также изолированное расслоение дуги (10%) и брюшной аорты (5%), а также отдельных артерий, отходящих от аорты, особенно каротидной и коронарной.

При РА, затрагивающем восходящий отдел, показано хирургическое лечение, а без его вовлечения рекомендуется консервативное лечение.

В зависимости от времени возникновения заболевания, различают острые (менее 2-х нед.) и хронические (свыше 2-х нед.) РА. Более 2/3 случаев РА относятся к острым.

### Клинические проявления РА

Клиническая картина заболевания определяется 3 патолого-анатомическими факторами, лежащими в основе расслоения: расслоением стенки аорты, развитием обширной внутрестеночной гематомы и сдавлением или отрывом ветвей аорты, снабжающих жизненно важные органы (сердце, головной и спинной мозг, почки), с последующей их ишемией. Само по себе внезапное расслоение аорты вызывает боль. Образование внутрестеночной гематомы в области восходящей аорты приводит к сдавлению коронарных артерий, сужению выходного отдела ЛЖ, острой недостаточности кровообращения, проксимальной коарктации. Обширная внутрестеночная гематома, вмещающая большое количество крови, создает своеобразный «олигемический синдром». Симптомы РА могут быть разнообразны, т.к. расслоение - процесс динамичный и начальная картина заболевания может отличаться от финальной. Симптомы расслоения аорты могут имитировать практически все сердечно-сосудистые, неврологические, хирургические и урологические заболевания.

Ведущим и самым частым (в 90-96% случаев) синдромом расслоения аорты является **боль** (кроме больных с нарушением сознания). Боль отличается необычайной интенсивностью, возникает внезапно, с максимальной выраженностью в начале расслоения, в отличие от инфаркта миокарда, где она постепенно нарастает. В некоторых случаях боль может становиться невыносимой. Боль имеет раздирающий, разрывающий, простреливающий характер, может быть мигрирующей от места возникновения по направлению расслоения, может в начале сопровождаться вагусными проявлениями, тошнотой, рвотой, повышением АД. Локализация боли при РА определяется местом начала расслоения. Боль за грудиной, спереди грудной клетки, имитирующая инфаркт миокарда, характерна для проксимального расслоения (более 90% случаев), особенно если оно распространяется на корень и вызывает компрессию коронарных артерий. При дальнейшем расслоении (I тип) боль перемещается в межлопаточное пространство, затем смещается вдоль позвоночника. Мигрирующая боль по пути распространения расслаивающей гематомы отмечается у 17-70% больных. Боль в шее, глотке, челюсти, лице, зубах указывает на вовлечение восходящей аорты и дуги. Боль в грудной клетке сзади, спине, нижних конечностях характерна для дистального расслоения, при этом она первоначально локализуется в межлопаточном пространстве. Отсутствие боли в межлопаточном пространстве достаточное свидетельство против дистального расслоения. При распространении РА I и II типов на брюш-

ную аорту боль локализуется в эпигастрии, гипогастрии, пояснице, имитируя острые заболевания желудочно-кишечного тракта, урологические заболевания.

Асимптомное (безболевое) течение (кроме больных с нарушением сознания) может быть у больных с хроническим расслоением.

Менее частыми первоначальными признаками РА (в связи или без связи с болью) могут быть:

- ✓ симптомы ишемии головного или спинного мозга, периферическая нейропатия, синкопэ без локальной неврологической симптоматики (в 4-5%), которые чаще связаны с разрывом РА в перикард или плевральную полость;
- ✓ аортальная недостаточность и острая недостаточность кровообращения;
- ✓ ишемия почек;
- ✓ ишемия органов пищеварения;
- ✓ остановка сердца и внезапная смерть.

**Данные объективного осмотра** при РА переменчивы и, в той или иной степени, связаны с локализацией аорты и степенью вовлечения сердечно-сосудистой системы. Диагностика РА может в некоторых случаях зависеть от тщательности объективного обследования. В других случаях, даже при наличии обширного расслоения, объективные данные могут быть невыраженными или вообще отсутствовать.

1) Артериальная гипертензия в начале заболевания (при возможной клинической картине шока) наблюдается чаще при дистальном расслоении (в 80-90% случаев), реже - при проксимальном. Артериальная гипотензия - чаще при проксимальном расслоении. Причинами ее чаще является тампонада сердца, либо внутривисцеральный или внутривисцеральный разрыв аорты.

2) Асимметрия пульса (снижение его наполнения или отсутствие пульса) и артериального давления на верхних или нижних конечностях наблюдается у половины больных с проксимальным и у 15% - с дистальным РА (при вовлечении бедренной или подвздошной артерий). Сужение обусловлено либо распространением расслоения аорты на ту или иную артерию, с уменьшением истинного просвета, либо проксимальной обструкцией интимальным лоскутом лежащего выше устья вовлеченной артерии. Хотя наличие асимметрии пульса у больного с острой болью предполагает РА, возможны ошибочные трактовки. В нашем наблюдении у больной с РА сильная боль в грудной клетке расценивалась как инфаркт миокарда, а боль в нижней конечности и резкое снижение пульсации - как тромбоз бедренной артерии. Выполненная экстренная операция не привела к восстановлению кровотока. Диагноз был пересмотрен.

3) Признаки аортальной регургитации с диастолическим шумом аортальной недостаточности - важный признак проксимального расслоения - встречается у 50-75% больных. Шум может иметь музыкальный оттенок, лучше выслушивается вдоль правого края грудины. Он может быть нарастающим, убывающим, различной интенсивности, в зависимости от величины АД. При тяжелой аортальной

недостаточности могут быть периферические признаки: быстрый, скачущий и высокий пульс и большое пульсовое давление. В некоторых случаях при развитии застойной сердечной недостаточности, вследствие остро развившейся аортальной недостаточности, диастолический шум может быть едва уловимым или отсутствовать.

К развитию аортальной недостаточности при проксимальном расслоении могут приводить четыре механизма:

- ✓ расширение корня аорты и аортального кольца, вследствие чего створки аортального клапана не могут сомкнуться в диастолу;
- ✓ ассиметричное расслоение, когда давление расслаивающей гематомы может понизить расположение (или ослабить функцию) одной створки ниже линии смыкания других;
- ✓ разрыв кольца, поддерживающего створку, или надрыв самой створки аортального клапана, приводящие к «болтающейся» створке;
- ✓ пролапс через аортальный клапан мобильного интимального лоскута, препятствующего полному смыканию створок клапана во время диастолы, что может вызвать тяжелую аортальную недостаточность. При тяжелой аортальной недостаточности внезапное появление сердечной недостаточности может быть объективным признаком РА.

4) Неврологические нарушения встречаются при 6-19% всех расслоений аорты и включают в себя цереброваскулярные нарушения, периферическую нейропатию, нарушения сознания, параличи.

Цереброваскулярные нарушения встречаются в 3-6% случаев, вследствие вовлечения безымной или левой общей сонной артерии. Реже могут быть нарушения сознания или даже кома.

При вовлечении спинальных артерий (чаще при дистальном расслоении) могут быть параличи или парапарезы вследствие ишемии спинного мозга.

5) Более редкими проявлениями РА могут быть: инфаркт миокарда, инфаркт почек и др.

В 1-2% случаев проксимального расслоения могут вовлекаться устья коронарных артерий и развиваться вторичный инфаркт миокарда (чаще - задний/нижний, вследствие более частого поражения правой коронарной артерии). Из-за наличия симптомов РА инфаркт миокарда может клинически не проявляться. С другой стороны, при ЭКГ-картине ОИМ может быть не распознано РА, а применение тромболитика может привести к фатальным последствиям. Поэтому при заднем/нижнем инфаркте миокарда следует не забывать о возможности РА и до проведения тромболитика некоторые авторы считают необходимым провести рентгенологическое исследование для исключения РА.

Распространение расслоения на брюшную аорту может вызвать различные сосудистые нарушения:

- ✓ ишемию и инфаркты почек, приводя к тяжелой артериальной гипертензии и острой почечной недостаточности;
- ✓ мезентериальную ишемию и инфаркты соответствующей области (в 3-5% РА);
- ✓ острую ишемию нижних конечностей (при распрост-

ранении расслоения на подвздошные артерии).

б) Клиническим проявлением РА могут быть плевральные выпоты, чаще слева, вследствие либо вторичной экссудативной реакции вокруг пораженной аорты, либо в результате разрыва или просачивания крови в плевральную полость.

7) Очень редкими проявлениями РА могут быть:

- ✓ пульсация грудинно-ключичного сочленения
- ✓ охриплость голоса
- ✓ сдавление трахеи и бронхов с явлениями стридора или бронхоспазма
- ✓ кровохарканье при разрыве в трахео-бронхиальное дерево
- ✓ дисфагия
- ✓ рвота кровью при разрыве в пищевод
- ✓ синдром Горнера
- ✓ синдром верхней полой вены
- ✓ пульсация тканей шеи
- ✓ атрио-вентрикулярная блокада (при вовлечении перегородки)
- ✓ лихорадка неясного генеза, обусловленная воздействием пирогенных субстанций из гематомы или связанного с ней выпота
- ✓ шумы, обусловленные разрывом РА в полости предсердий или правого желудочка с развитием сердечной недостаточности.

Несмотря на многообразие клинических проявлений РА, следует иметь в виду, что различные заболевания, проявляющиеся болями в грудной клетке, могут имитировать расслоение аорты:

- ✓ инфаркт миокарда
- ✓ острая аортальная недостаточность без расслоения аорты
- ✓ нерасслаивающаяся аневризма грудной или брюшной аорты
- ✓ опухоли средостения
- ✓ перикардиты
- ✓ костно-мышечные боли.

#### Методы диагностики РА

При подозрении на расслоение аорты важно быстро и точно верифицировать диагноз.

#### Данные рутинных лабораторно-инструментальных методов исследования

**Рентгенография органов грудной клетки**, не являясь методом верификации диагноза, тем не менее, может первой выявить признаки, подозрительные на расслоение аорты. Данные рентгенологического обследования не являются специфичными, но могут дать основание для проведения других методов исследования.

Основными рентгенологическими признаками, указывающими на возможность РА, являются:

1. Расширение тени аорты (в 81-90% случаев, по нашим данным), лучше выявляемое в левой косой проекции (иногда локальное выпячивание в области расслоения, реже - расширение верхнего средостения). Расширение тени аорты было выявлено у 50% больных с расслоением I типа и у 10% - III типа. Отмечалась неровность контуров нисхо-

дящей аорты, деформация ее тени.

2. Сепарация (отделение) кальцинированной интимы в области выпячивания от адвентиция более, чем на 1 см (в норме - до 0,5 см) - предположительный, но также не диагностический признак.

3. Изменение тени контуров аорты или средостения при сравнении с данными предыдущего исследования.

4. Отклонение трахеи или плевральный выпот (чаще левосторонний).

5. Резкое снижение или отсутствие пульсации ненормально широкой аорты. Хотя большинство больных с РА имеет один или более рентгенологических признаков, у 12% пациентов имеется неизменная рентгенограмма. Отсутствие изменений при рентгенографии не позволяет исключить диагноз РА.

**Электрокардиография** в 12 стандартных отведениях выявляет неспецифические для РА признаки гипертрофии левого желудочка и связанные с ней изменения (депрессия сегмента ST, отрицательный зубец T). У 1/3 пациентов ЭКГ остается нормальной. Тем не менее, снятие ЭКГ важно по двум причинам:

- отсутствие изменений на ЭКГ у больного с выраженным болевым синдромом в грудной клетке является опорным дифференциально-диагностическим критерием РА с инфарктом миокарда;
- наличие на ЭКГ признаков ОИМ (чаще нижней локализации) при сопоставлении с данными рентгенографии органов грудной клетки позволяет не только предположить у больного расслоение аорты, но и указывает на вовлечение коронарных артерий.

Лабораторные признаки не очень помогают в диагностике РА:

- а. анемия - при значительной секвестрации крови в ложном канале или разрыве в полости;
- б. небольшой (умеренный) нейтрофильный лейкоцитоз (до 12-14 тыс./мм<sup>3</sup>);
- в. повышение ЛДГ и билирубина (из-за гемолиза крови в ложном канале);
- г. нормальный уровень КФК и трансаминаз;
- д. изредка возможно развитие ДВС-синдрома.

Однако, по данным объективных и рутинных дополнительных методов обследования, диагноз может быть поставлен только у 62% пациентов. Остальные 38% в начале заболевания имеют признаки ишемии миокарда, застойной недостаточности кровообращения, нерасслаивающейся аневризмы грудной или брюшной аорты, симптомы аортального стеноза, ТЭЛА и др. Среди этих больных с первоначально недиагностированным расслоением аорты, у 2/3 РА было диагностировано другими методами исследования, использованными для решения прочих клинических вопросов. У 1/3 диагноз был поставлен только на аутопсии.

Основными методами диагностики РА в настоящее время считают методы, позволяющие визуализировать аорту:

- ✓ аортографию
- ✓ контрастно-усиливающую компьютерную томографию (КТ)
- ✓ ядерно-магнитный резонанс (ЯМР)
- ✓ трансторакальную и трансэзофагеальную эхокардиографию.

Каждая методика имеет свои преимущества и недостатки. Выбор метода зависит от возможности и опыта.

Аортография долгое время рассматривалась как стандартный и единственно точный высокочувствительный метод диагностики РА.

Прямыми признаками РА при аортографии являются: визуализация двух просветов (истинного и ложного), интимального лоскута, а непрямые - деформация просвета аорты, расширение и деформация ее стенки, ненормальное отхождение сосудистых ветвей, наличие аортальной регургитации. Аортография позволяет:

1. определить протяженность расслоения
2. выявить вовлеченность ветвей аорты
3. определить место начального разрыва и точное место проксимальной фенестрации
4. наличие или отсутствие дистальной фенестрации
5. оценить степень состоятельности аортального клапана и коронарных артерий.

Однако, ложный просвет, чаще выявляющийся в нисходящей аорте, в 10-15% случаев тромбируется; истинный просвет при этом сужен. При трансфеморальном доступе катетер может не попасть в истинный просвет аорты. Выявить наличие интимального лоскута (т.е. отслоенную внутреннюю оболочку между истинным и ложным просветом) удается у 1/3 больных.

Недостатком аортографии является возможность получения ложно-отрицательных результатов, что случается при:

- ✓ слабой контрастированности ложного просвета (из-за его возможного тромбоза)
- ✓ одинаково равномерном контрастировании обоих каналов
- ✓ малом и локальном расслоении.

В нашем наблюдении ложно-отрицательный результат при аортографии не позволил своевременно диагностировать и начать раннее лечение расслоения нисходящей аорты.

К сложностям применения данного метода следует отнести риск инвазивной процедуры и введения контрастного вещества (его непереносимость), невозможность выполнения аортографии у нестабильных (нетранспортабельных) больных.

Кроме того, введение альтернативных диагностических методик показало, что чувствительность и специфичность аортографии составляет 77-88% и 95%, соответственно. Так, ложный ход визуализируется у 87% больных, интимальный лоскут - у 70% и место начального разрыва интимы - лишь у 50% пациентов с РА.

Эхокардиография является доступным и неинвазивным методом диагностики РА. По литературным данным, трансторакальная эхокардиография позволяет выявить 80% РА. В настоящее время особую роль в диагностике РА отводят чреспищеводной ЭхоКГ (чувствительность метода составляет 95%, а специфичность - 75%), являющейся методикой выбора при нестабильном состоянии больного, т.к. может быть быстро выполнена у постели больного, в операционной, непосредственно перед оперативным вмешательством, не требует прекращения мониторингового наблюдения и проводимых терапевтических мероприятий. Эхокардиография позволяет ви-

зуализировать расширение луковицы аорты, увеличение толщины стенок аорты, функцию аортального клапана, определить подвижный лоскут в просвете аорты, а также дает дополнительную информацию о сердечных структурах и функции.

При отсутствии возможности проведения чреспищеводной ЭхоКГ, методом выбора является компьютерная томография с введением контрастного вещества. При контрастно-усиленной КТ РА определяется по наличию двух различных просветов, видимо разделенных интимальным лоскутом, либо по различной скорости (степени) контрастного затемнения. Метод обладает чувствительностью 83-94% и специфичностью 87-100%.

Преимуществами КТ являются:

- неинвазивность, хотя и требуется в/в введение контраста
- доступность
- возможность установить диагноз РА в случае тромбоза ложного просвета
- возможность устанавливать наличие перикардиального выпота.

Основные недостатки:

- ✓ относительно невысокая чувствительность в отношении диагностики РА
- ✓ невозможность в 1/3 случаев выявить интимальный лоскут
- ✓ редкость установления места начального разрыва
- ✓ невозможность выявить наличие аортальной регургитации и вовлечение сосудистых ветвей.

ЯМР является неинвазивной методикой, не требующей в/в введения контраста, при этом дающей высококачественное изображение в нескольких плоскостях.

ЯМР облегчает распознавание РА, позволяет выявить вовлеченность ветвей, а также диагностировать РА у пациентов с предшествующими заболеваниями аорты. Чувствительность и специфичность метода - около 98%, при этом, чувствительность составляет 88% для установки места интимального разрыва и аортальной регургитации, 98% - для диагностики наличия тромбоза и 100% - для выявления перикардиального выпота. Необычайно высокая точность делает ЯМР современным «золотым стандартом» в диагностике РА, особенно у стабильных больных и с хроническим расслоением. Однако, у метода все же есть ряд недостатков:

- ✓ ЯМР противопоказан больным с пейсмекером, при наличии определенного типа сосудистых скрепок, некоторыми старыми типами протезирования металлическими искусственными клапанами
- ✓ не является широко доступным методом.

Некоторые авторы считают относительным противопоказанием к проведению ЯМР нестабильное состояние больного, требующее в/в назначения гипотензивных препаратов и мониторинга АД.

### Лечение РА

Лечение при РА направлено на остановку прогрессирующего расслаивающей гематомы. Летальный исход обычно обусловлен не самим интимальным разрывом, а последующими сосудистыми осложнениями или разрывом аор-

ты. Без лечения РА имеет высокую летальность.

Основной причиной смерти при проксимальном типе расслоения является тампонада сердца, реже - окклюзия магистральных ветвей аорты, а при дистальном типе - кровотечение в левую плевральную полость и почечная недостаточность.

Летальность при проксимальном типе среди лечившихся консервативно примерно в 4 раза выше, чем у оперированных.

Все больные с РА должны быть госпитализированы в БИТ для стабилизации гемодинамики, мониторинга АД, сердечного ритма и диуреза, а при необходимости - контроля ЦВД или давления заклинивания легочной артерии, независимо от дальнейшей тактики лечения. Интенсивная терапия при остром расслоении направлена на купирование болевого синдрома и снижение артериального давления (систолического - до 100-120 мм рт. ст.), с применением различных схем.

Боль должна быть купирована в/в введением морфина.

Для уменьшения сердечного выброса и снижения скорости изгнания ЛЖ, применяют  $\beta$ -блокаторы в возрастающих дозах до снижения ЧСС 60-80 в мин. Пропранолол (обзидан) применяют внутривенно в начальной дозе от 1 мг каждые 3-5 мин. Максимальная начальная доза не должна превышать 0,15 мг/кг. Поддерживающая терапия - каждые 4-6 ч. в дозах от 2 до 6 мг, в зависимости от ЧСС. Можно также назначать метопролол в дозе 5 мг в/в каждые 5 мин. (до трех раз). Лабеталол, как  $\alpha$ -блокатор, в 2-7 раз менее активен, чем фентоламин, и как  $\beta$ -блокатор - в 5-18 раз менее активен, чем пропранолол. Блокирует  $\alpha$  и  $\beta$ -адренорецепторы в соотношении 1:3. Артериальное давление снижается, в основном, за счет уменьшения периферического сопротивления, при практически не изменяющемся сердечном выбросе. Внутривенное введение осуществляется либо болюсно - 100-125 мг, либо медленно капельно - 50-200 мг/сут. в 200 мл физиологического раствора или глюкозы. Препарат противопоказан при нарушениях АВ-проводимости, склонности к бронхоспазму, в первые месяцы беременности.

При наличии противопоказаний к применению  $\beta$ -блокаторов (брадикардия, АВ-блокада, бронхоспазм), сейчас все чаще применяются антагонисты кальциевых каналов. Нифедипин сублингвально может быть применен немедленно, пока будут приготовлены к введению другие препараты. Недостатком нифедипина является слабое отрицательное инотропное и хронотропное действия, в связи с чем могут быть применены дилтиазем и верапамил.

При неэффективности бета-блокаторов может быть применен нитропруссид натрия в дозе 0,5-10 мг/кг\*мин в/в.

При рефрактерной гипертензии, в результате вовлечения почечных артерий, наиболее эффективно применение ингибиторов АПФ (эналаприл - 0,625 мг внутривенно каждые 4-6 ч. с постепенным увеличением дозы).

При нормальном артериальном давлении применяют только  $\beta$ -блокаторы (а при невозможности их применения - дилтиазем или верапамил) для уменьшения скорости изгнания ЛЖ.

При гипотензии следует думать о возможности тампонады сердца, разрыве аорты, что, по возможности, требует быстрого восстановления ОЦК. При рефрактерной гипотензии предпочтительно использовать норадреналин, мезатон. Допамин используется для улучшения функции почек и только в малых дозах.

При стабилизации состояния больного немедленно проводятся диагностические исследования для верификации диагноза. При нестабильном состоянии больного предпочтительно выполнение ТЭЭ, на фоне непрерывающегося мониторинга и терапевтических мероприятий.

Дальнейшая тактика определяется типом расслоения.

Внезапное ухудшение состояния больных с РА связано с тампонадой или разрывом аорты. Как было доказано в ряде ретроспективных исследований, выполнение перикардиоцентеза при гемотампонаде ухудшало прогноз и больные внезапно умирали через 5-40 мин. после процедуры, поэтому проведение данной процедуры в urgentных условиях возможно только в операционной при прямом хирургическом вмешательстве. В крайних случаях, при выраженной гипотензии, возможна осторожная аспирация только достаточного для приемлемого подъема АД количества перикардиальной жидкости.

#### Хирургическое лечение

Во всех случаях больные должны быть проконсультированы сосудистым хирургом.

Хирургическое вмешательство является методом выбора при острых проксимальных расслоениях аорты, которые делают возможными их осложнения: разрыв, тампонада, острая аортальная регургитация или неврологические нарушения. Хирургическое лечение также показано при хроническом восходящем расслоении с тяжелой аортальной регургитацией, локализованной аневризме.

При хроническом дистальном расслоении операция показана при аневризме более 6 см в диаметре. При дистальном расслоении консервативная терапия оправдана, в связи с более низким риском ранней смерти, более пожилым возрастом пациентов, наличием выраженного атеросклероза или легочно-сердечных заболеваний, повышающих риск хирургического вмешательства. При этом типе расслоения хирургическое лечение показано при формировании мешотчатой аневризмы, при вовлечении жизненно важных органов, ишемии конечностей, продолжающемся, несмотря на консервативную терапию, расслоении, ретроградном распространении на восходящую аорту. Хирургическое лечение показано всем больным с синдромом Марфана.

#### Консервативное (медикаментозное) лечение

Является методом выбора при неосложненном дистальном расслоении, стабильном изолированном расслоении дуги аорты и стабильном неосложненном хроническом расслоении (давностью более двух недель).

Риск оперативного вмешательства увеличивается при наличии сопутствующих заболеваний, особенно эмфиземы легких, при нарушении целостности аневризмы, тампонаде сердца, шоке, вовлечении жизненно важных органов. Послеоперационная летальность при быстром хирур-

гическом лечении была значительно ниже (3%), чем при длительной предоперационной подготовке (20%).

Целями хирургического лечения являются:

- ✓ резекция наиболее поврежденного сегмента аорты, содержащего интимальный разрыв;
- ✓ удаление интимального лоскута;
- ✓ облитерация входа в ложный канал;
- ✓ протезирование иссеченного участка аорты;
- ✓ восстановление состоятельности аортального клапана (вальвулопластика).

К возможным осложнениям хирургического вмешательства при РА относят:

1. Ранние кровотечения, инфекции, легочную и почечную недостаточность, иногда ишемию спинного мозга с параплегией.
2. Прогрессирование аортальной регургитации.
3. Формирование локальной аневризмы.
4. Повторное расслоение.

С внедрением новых хирургических методов послеоперационная выживаемость составляет при проксималь-

ном расслоении 80%, а при дистальном - 90%. Такими методами, позволившими снизить летальность у оперированных пациентов с РА, являются: тромбозэксклюзия в типичных случаях расслоения нисходящей аорты, применение эндоваскулярных методов (баллонная дилатация почечных артерий), применение специального клея для заполнения ложного просвета.

Дальнейшее длительное лечение всех больных после выписки из стационара включает поддержание систолического АД на уровне не выше 130-140 мм рт. ст., назначение гипотензивных средств с отрицательным инотропным действием (бета-блокаторы, антагонисты кальция), повторный тщательный осмотр, контрольная рентгенография, КТ, МРТ каждые три месяца в течение первого года, затем - каждые 6 месяцев. Поздними осложнениями являются: формирование аневризм после хирургического лечения на месте восстановления. 1/3 поздних смертей может быть связана с разрывом ложного просвета после успешного хирургического вмешательства.

#### Заключение

Таким образом, расслоение аорты, являясь катастрофически острым и многоликим заболеванием, тем не менее имеет ряд клинических особенностей, позволяющих заподозрить это грозное заболевание.

Своевременное применение современных методов визуализации (чреспищеводная электрокардиография, контрастная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, аортография) позволяют верифицировать диагноз.

Правильная тактика ведения больных с расслоением аорты, направленная на снижение артериального давления и сократимости миокарда (прежде всего - применение  $\beta$ -блокаторов) позволяет не только выполнить хирургическое лечение (обязательное при проксимальном расслоении), но и сохранить жизнь больному без хирургического вмешательства (дистальное неосложненное расслоение).

Знание причин расслоения аорты позволяет заподозрить именно расслоение аорты, а не другую причину болевого синдрома у больного с другими заболеваниями и состояниями (синдром Марфана, системные васкулиты, беременности и др.).

*Поступила 25/10-2001*

\* \* \*

**Информационное сообщение о Всероссийском Симпозиуме  
«Синдром удлиненного интервала QT» Москва, 22-23 марта 2001г.**

Согласно плану научно-практических мероприятий Минздрава России 2001 года (п.29) и указанию МЗ РФ N 286-У от 26/02/2001г. 22-23 марта 2001 г. на базе Московского НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ состоялся Всероссийский Симпозиум «Синдром удлиненного интервала QT». Организаторами Симпозиума явились Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ и Ассоциация детских кардиологов России.

Участие в работе Симпозиума приняли 280 врачей педиатров, детских кардио-ревматологов, кардиологов, кардиохирургов, специалистов функциональной диагностики, организаторов здравоохранения из 35 регионов Российской Федерации, Украины и Белоруссии. Ведущее место в программе Симпозиума заняли вопросы обсуждения этиологии, патогенеза, диагностики, клиники и лечения синдрома удлиненного интервала QT (СУИQT), как одного из основных заболеваний, сопряженных с высоким риском внезапной сердечной смерти у детей и лиц молодого возраста. Также было проведено всестороннее обсуждение проблемы внезапной сердечной смерти в других нозологических и возрастных группах, диагностики и лечения жизнеугрожающих нарушений ритма сердца.

В лекции Беленкова Ю.Н. и Агеева Ф.Т. были всесторонне отражены современные алгоритмы лечения хронической сердечной недостаточности, показан приоритет препаратов ингибиторов АПФ в ее лечении, выделены группы больных сердечной недостаточностью с высоким риском развития желудочковых тахикардий и внезапной смерти, показана большая эффективность использования соталола и кордарона в их лечении.

Современные фундаментальные электрофизиологические представления об электрогенезе кардиомиоцита раскрыл в своем выступлении Розенштраух Л.В. Была показана связь между выявленной в последние годы ультраструктурой и электрофизиологическими свойствами кардиомиоцита, формированием потенциала действия и процесса реполяризации миокарда. Данная тема была продолжена в выступлениях Баума О.В., представившего биофизические модели формирования интервала QT на электрокардиограмме, его связь с RR интервалом, электрофизиологические модели и практические вопросы измерения и оценки дисперсии интервала QT как показателя негомогенной реполяризации миокарда.

В лекции Рябыкиной Г.В. были определены критерии оценки процессов реполяризации у больных ишемической болезнью сердца при суточном Холтеровском мониторинге ЭКГ, даны критерии диагностики и прогноза, нормативные параметры динамики сегмента в данной группе больных. Историю изучения и клинико-электрокардиографическую характеристику синдрома Бругада - заболевания с высоким риском внезапной сердечной смерти у лиц

молодого возраста - осветил в своем выступлении Макаров Л.М. Современным принципам лечения желудочковых тахикардий было посвящено выступление Голицына С.П., проведен анализ результатов международных многоцентровых исследований эффективности антиаритмических препаратов при разных формах аритмий. В докладах Шубика Ю.В. и Яшина С.М. и Носковой М.В. были затронуты вопросы электрофизиологии, топической диагностики и лечения желудочковых аритмий при кардиохирургическом и миниинвазивном лечении.

С докладом, отражающим современные представления о синдроме удлиненного интервала QT, выступила Школьникова М.А. Представлены основные клинико-генетические формы врожденного СУИQT, современные подходы к диагностике и терапии заболевания. Возможности поверхностного картирования ЭКГ в обследовании больных с синдромом удлиненного интервала QT были представлены Поляковой И.П.. Роли холтеровского мониторинга в обследовании больных с синдромом удлиненного интервала QT был посвящен доклад Макарова Л.М. Определены диагностические критерии удлинения интервала QT, составляющие более 440 мс для скорректированного (QTc) и более 500 мс для абсолютного значения интервала QT при Холтеровском мониторинге. Роли анализа поздних желудочковых потенциалов у больных с инфарктом миокарда и СУИQT было посвящено выступление Иванова Г.Г.

Возможности комплексной диагностики жизнеугрожающих аритмий с применением чреспищеводной стимуляции, холтеровского мониторинга и тилт-теста были представлены в докладе Медведева М.М. Доклад Кравцовой Л.А. был посвящен особенностям интервала QT у новорожденных и детей первого года жизни. Диагностические возможности тестов с физической нагрузкой у больных с синдромом удлиненного интервала QT были представлены в докладе Калинина Л.А., Верченко Е.Г. продемонстрировала в своем выступлении особенности внутрисердечной гемодинамики у больных с синдромом удлиненного интервала QT, выделен новый феномен электромеханической диссоциации процесса реполяризации, характерный для больных СУИQT. Проблемы оценки дисперсии интервала QT у больных с синдромом удлиненного интервала QT были отражены в докладе Чупровой С.Н. Доклад Горяевой Т.Г. был посвящен психологическим особенностям больных с синдромом удлиненного интервала QT.

Представления о генетике синдрома удлиненного интервала QT были изложены в выступлении Заклязьминской Е.В. Были определены выделенные генетические типы СУИQT, представлены результаты первых в России молекулярно-генетических исследований у больных с СУИQT. Современные подходы к нефармакологическому лечению

желудочковых аритмий у детей анализировались в докладе Ревивили А.Ш. Определены дифференциальные критерии диагностики электрофизиологических вариантов аритмий у детей, показания и методика проведения мининвазивного и хирургического лечения желудочковых тахикардий, современные успехи и проблемы в данном направлении. В докладе Березницкой В.В. освещены вопросы мониторинга наиболее значимых факторов риска внезапной смерти (продолжительность интервала QT, синкопальные состояния, брадикардия, альтернация зубца T, циркадный индекс и специфический паттерн ЭКГ) в определении тактики лечения и прогнозе больных СУИQT.

В докладе Сыркина А.Л. была поднята проблема оценки клинического значения неспецифических изменений ST-T интервала. Большое внимание было уделено ишемии миокарда как фактору риска внезапной смерти при кардиомиопатиях у детей. В докладе Леонтьевой И.В. отражена роль ишемических изменений в миокарде в развитии сердечной декомпенсации и жизнеугрожаемых состояний при кардиомиопатиях у детей, отмечена тесная взаимосвязь ишемии миокарда и нарушений сердечного ритма. Возможность применения имплантируемых регистраторов ритма сердца у больных с синкопальными состояниями неясной

этиологии была освещена Батуркиным Л.Ю. В докладе Поляковой Е.Б. представлены данные последних мультицентровых исследований, суммирующих клинические состояния и классы препаратов при применении которых может отмечаться удлинение интервала QT и развитие внезапной смерти. Определены алгоритмы профилактики и раннего выявления риска развития вторичного СУИQT. Доклад Никаноровой М.Ю. был посвящен вопросам дифференциальной диагностики эпилепсии и синдрома удлиненного интервала QT. Особенности динамики интервала QT у детей с полными АВ блокадами были представлены в выступлении Динова Б.А. Перспективы использования препаратов магния у больных с синдромом удлиненного интервала QT стали темой выступления Школьниковой М.А. Показана эффективность использования препаратов магния в комплексной терапии больных с СУИQT. Вопросы создания и перспектив использования регистра семей с синдромом удлиненного интервала QT были подняты в докладе Осокиной Г.Г. Были проведены клинические демонстрации и разборы больных с СУИQT. В дискуссиях и с выступлениями по обсуждавшимся вопросам приняли участие проф. Кечкер М.И., проф. Люсов В.А. и другие участники Симпозиума.

*д.м.н. Макаров Л.М.,*

*Калинин Л.А.*

## Е праеëар Аëаëè еòà Ñàì áíî àè÷à Çааèî í÷áíèî

22 ноября 2001 года исполняется 60 лет доктору медицинских наук, заведующему кафедрой внутренних болезней № 5 Российского государственного медико-стоматологического университета, заслуженному деятелю науки РФ, профессору, Владимиру Семеновичу Задионченко.

В 1964 году Владимир Семенович закончил лечебный факультет II Московского медицинского института им. Н.И.Пирогова. С 1964 по 1968 год В.С.Задионченко — младший научный сотрудник проблемной кардиологической лаборатории под руководством академика РАМН П.Е.Лукомского. В 1968 году он защитил кандидатскую диссертацию, посвященную проблеме коррекции нарушений липидного обмена у кардиологических больных и стал родоначальником направления изучения и терапии дислипидемий в кардиологии. С 1968 по 1972 гг. Владимир Семенович — ассистент кафедры госпитальной терапии II Московского медицинского института им. Н.И.Пирогова. В 1972 году - на конкурсной основе - избран доцентом кафедры госпитальной терапии ММСИ им. Н.А.Семашко. В 1982 году В.С.Задионченко защитил докторскую диссертацию «Многофакторный анализ физической работоспособности и ее медикаментозная коррекция при хронической ишемической болезни сердца». В 1985 году им была организована кафедра внутренних болезней №5 (поликлиническая терапия), вторая в СССР кафедра такой специализации. За 16 лет существования кафедра выросла в хорошо организованный научно-исследовательский и педагогический коллектив, имеющий высокий рейтинг в университете. Из клиники В.С.Задионченко вышло много учеников, которые впоследствии возглавили кафедры университета, клиники, стали организаторами здравоохранения.

В деятельности В.С.Задионченко гармонично сочетаются качества великолепного клинициста и талантливого ученого. Его многолетний клинический опыт отражен в более чем 300 публикациях, он автор 5 изобретений. Владимиром Семеновичем опубликовано 11 монографий, в том числе «Лечение терапевтических больных в поликлинике», «Поликлиническая гастроэнтерология», «Фармакотерапия заболеваний желудочно-кишечного тракта», глава в книге «Профилактика стресса и его последствий». Неоднократные выступления с докладами на конференциях и конгрессах принесли ему заслуженное признание в научных и академических кругах.

Под руководством Владимира Семеновича защищены 3 докторские и 21 кандидатская диссертации.

Широкий диапазон профессиональных интересов В.С.Задионченко — он охватывает не только основные направления кардиологии, но и смежные области. Характерной чертой его научной деятельности можно назвать способность



сделать правильный выбор стратегического направления научного исследования.

Под руководством Владимира Семеновича развиваются такие направления, как лечение острого коронарного синдрома, новые подходы к лечению и профилактике артериальной гипертонии, разработка новых методов оценки эффективности лекарственных препаратов в кардиологии, проблемы лечения терапевтических больных в поликлинике, диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. В клинике Владимира Семеновича активно внедряются новые методы диагностики и

оценки эффективности терапии (микроциркуляция, гемостаз, реология, эндотелиальная дисфункция и т.д.). В последние годы Владимир Семенович особое внимание уделяет проблемам смежных специальностей. Так, в его клинике завершен комплекс научных исследований, посвященных проблеме кардиологических проявлений у больных с хроническими обструктивными болезнями легких. Целый ряд работ выполняется в тесном сотрудничестве с психиатрами, невропатологами, эндокринологами, офтальмологами и гинекологами.

В последние годы особое внимание В.С.Задионченко уделяет становлению и развитию в России семейной медицины, — в 2000 году на кафедре им организован курс врача общей практики.

Значительную часть своего времени Владимир Семенович отдает педагогической работе. Его блестящие лекции по проблемам внутренней медицины, врачебные и студенческие конференции, на которых, в свете конкретных клинических ситуаций, обсуждаются самые острые вопросы диагностики и лечения, снискали уважение коллег и учеников. Тщательно подготовленные им выступления, доклады отличаются высоким профессионализмом и мастерством подачи материала.

Большое внимание профессор В.С.Задионченко уделяет популяризации медицинских знаний, часто выступая в средствах массовой информации с проблемными статьями, интервью, ответами на вопросы по актуальным вопросам современной медицины.

С 1987 по 1991 гг. В.С.Задионченко — главный терапевт 4-го Главного управления МЗ РФ, а с 1991 года по настоящее время — заместитель главного терапевта и научный руководитель по кардиологии медицинского центра Управления делами Президента Российской Федерации.

Владимир Семенович активно занимается организационно-методической работой, с 1982 года по настоящее время являясь Ученым секретарем РГМСУ, членом экспертного Совета ВАК по терапевтическим специальностям. В течение многих лет Владимир Семенович — член комиссии по сердечно-сосудистым препаратам фармкомитета

Российской Федерации, член правления Всероссийского общества по клинической фармакологии и фармакотерапии. Под его руководством вышел целый ряд методических пособий и книг по проблемам организации учебного процесса в медицинских Вузах и их аккредитации. В.С.Задюченко — член редколлегии «Российского кардиологического журнала», журналов «Паллиативная медицина» и «Сердечная недостаточность».

В 1997 году В.С.Задюченко присвоено звание заслу-

женного деятеля науки Российской Федерации.

Встречая 60-летие, Владимир Семенович полон сил, энергии, творческих и научных планов. Коллектив Российского государственного медико-стоматологического университета, кафедры внутренних болезней №5, редакционная коллегия «Российского кардиологического журнала», друзья, коллеги и ученики поздравляют Владимира Семеновича с замечательным юбилеем и от всей души желают ему здоровья, творческого долголетия и дальнейших успехов.

## Е р а è è а р Г а ò à è ù è Г è è î è à à à î ù Ò à î è î à î è

Наталья Николаевна Теплова - доцент кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета Российского государственного медицинского университета - 13 ноября 2001 года отмечает свой юбилей. В 1964 году Наталья Николаевна закончила лечебный факультет II Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова. С 1967 по 1970 годы Н.Н. Теплова - младший научный сотрудник проблемной кардиологической лаборатории, руководимой академиком АМН СССР П.Е. Лукомским. В 1970 она защитила кандидатскую диссертацию, посвященную нарушениям кислотно-щелочного и газового баланса крови у больных инфарктом миокарда, в том числе и осложненным кардиогенным шоком, отеком легких, нарушениями ритма сердца и проводимости, став, по существу, родоначальником этого направления в кардиологии. С 1970г. Наталья Николаевна - ассистент кафедры госпитальной терапии II Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова. В 1981 году на конкурсной основе избрана доцентом той же кафедры.

Научная деятельность Н.Н. Тепловой посвящена исследованию методических подходов к изучению каллик-



реин-кининовой системы при инфаркте миокарда, изучению нарушений кислотно-щелочного состояния, церебральной гемодинамики и микроциркуляции при хронической сердечной недостаточности; применению диуретиков для лечения таких больных; изучению значения изменений КЩС в патогенезе и лечении аритмий и др. вопросам.

Становление Н.Н. Тепловой как врача происходило в клинике II Московского медицинского института - в городской клинической больнице №59, в блоке интенсивной терапии для больных острым инфарктом миокарда (блок был одним из первых в Москве).

Н.Н. Теплова - заведующая учебной частью кафедры в течение 15 лет, секретарь государственной экзаменационной комиссии в течение 8 лет, член цикловой методической комиссии, руководитель производственной практики студентов 5 курса в течение 30 лет.

Н.Н. Теплова награждена медалью «Лучший преподаватель».

Коллеги и ученики поздравляют Н.Н. Теплову с юбилеем и желают здоровья, счастья, творческого долголетия и дальнейших успехов.

*Редакционный совет, редколегия и редакция РКЖ присоединяются к поздравлениям*

## Коронарный ангиогенез: Дипиридамола вновь на сцене Coronary angiogenesis: dipyridamole is back on the stage

F. Lombardi, R. Rambaldi

European Heart Journal (2001) 22, 1151-1153

В патогенезе ишемической болезни сердца важная роль отводится развитию коронарных коллатералей. Поэтому развитие коллатералей можно рассматривать в качестве одной из целей лечения [1]. В основе такого подхода лежит способность эндотелиальных и мышечных клеток к росту и делению в ответ на долговременные стимулы.

При упрощенном рассмотрении, в развитии коллатерального кровотока конкурируют два фактора, присутствие в разной степени всем этим стимуляторам: механический, заключающийся в увеличении коронарного кровотока и повышении напряжения сдвига на эндотелий; биохимический или метаболический, заключающийся в **накоплении аденозина в интерстиции**. Аденозин оказывает механическое действие посредством вазодилатации и непосредственно стимулирует ангиогенез [2].

Среди стимуляторов ангиогенеза Дипиридамола является объектом пристального внимания, так как снижает обратный захват аденозина и повышает его концентрацию в интерстиции. Аденозин, в свою очередь, стимулирует рецепторы аденозина A<sub>1</sub> и A<sub>2</sub>-подтипов, вызывая не только вазодилатацию, но также приводя к высвобождению фактора роста сосудистого эндотелия, или иРНК, индуцирующей ангиогенез.

Пока не до конца ясны мишени воздействия эндогенного аденозина – стимулирует ли он рост эндотелиальных клеток ранее существовавших коллатералей, либо стимулирует рост новых сосудов, или запускает оба процесса.

В действии Дипиридамола следует различать острый и хронический эффекты [4]. **Острый эффект** известен уже около 40 лет и обусловлен коронарным вазодилатирующим действием, опосредованным аденозином, что, приводя к феномену «обкрадывания» (**лишь в высоких парентеральных дозах**), переориентировало его основное применение на стрессовые исследования для диагностики ИБС. Но уже в течение 20 лет известно, что **хронический прием** Дипиридамола **внутри** оказывает благоприятное действие [5], стимулируя коллатеральный рост коронарных артерий [6-7]. Более того, даже хроническое перемежающееся лечение дипиридамолом повышает удельную длину капилляров в эндомиокарде у крыс: на 10% при нормальном давлении и на 33% при гипертензии [8].

Хронический прием дипиридамола повышает коронарный кровоток и уменьшает левожелудочковую дисфункцию миокарда, зависящую от ишемического коронарного стеноза. Показано, что феномен «обкрадывания» не проявляется при хроническом приеме дипиридамола, поскольку при этом применяются более низкие дозы.

Хроническое действие дипиридамола – тема статьи, представленной в European Heart Journal 2001- V.22, P.1205-1213 [9]. Распространяя результаты предшествующих экспериментальных наблюдений на клиническую практику, авторы предсказывают грядущее

оживление применения дипиридамола. Особый интерес представляет обнаруженное в исследовании улучшение коллатерального кровоснабжения, механики миокарда и повышение ишемического порога и функциональных возможностей у больных ИБС.

В эксперименте было показано, что повторное введение дипиридамола повышает как зависимый от коллатералей кровоток в миокарде, так и показатели сократимости при физической нагрузке [3]. У больных с фракцией выброса менее 40%, а, возможно, и выше 40%, применение дипиридамола может активизировать жизнеспособные сегменты миокарда, улучшать его сократимость и устранять стенокардию.

Лечение дипиридамолом приводит к увеличению количества коллатералей, без изменения функции миокарда в покое, так как перфузия миокарда достаточна для удовлетворения его метаболических потребностей. В то же время, при пиковых нагрузках коронарная перфузия и механическая функция миокарда согласованно улучшаются, свидетельствуя о том, что потенцированный физическими упражнениями эффект дипиридамола влияет в большей степени на показатели сократимости при нагрузке, чем в покое. Улучшение показателей сократимости при физической нагрузке на фоне лечения дипиридамолом может быть объяснено большей активизацией жизнеспособных участков миокарда и/или устранением ишемии миокарда.

Увеличение фракции изгнания при пиковых нагрузках на фоне лечения дипиридамолом свидетельствует о том, что дипиридамолом вызывает сегментарное улучшение сократимости, связанное с развитием коронарных коллатералей (Belardinelli et al. (9))

На основании результатов этого исследования могут быть сделаны несколько выводов: физические тренировки и дипиридамолом оказывают синергичные эффекты по стимуляции аденозина и развитию коллатерального кровотока.

В экспериментальных условиях после физических упражнений или введения дипиридамола, наибольшая коллатерализация достигалась в течение 3-6 месяцев [10] и сохранялась в течение нескольких месяцев после их окончания.

Такие исследования особенно важны в свете того, что при обширных коронарных и микрососудистых поражениях результаты доступных в настоящее время методов коронарной реваскуляризации не оптимальны. Поэтому, с целью раскрытия пораженных коронарных сосудов и поддержания их в открытом состоянии, «создание» новых сосудов представляется крайне интригующим. С этой точки зрения, сочетание физической тренировки и/или клиническое применение дипиридамола у лиц, не способных к физическим тренировкам, представляется перспективным.

### Литература

- Bombardini T, Picano E. The coronary angiogenic effect of heparin: experimental basis and clinical evidence. *Angiology* 1997; 48: 969-76
- Eckstein RW. Effects of exercise and coronary artery narrowing on coronary collateral circulation. *Circ Res* 1957; 5: 230-5
- Symons JD, Firoosmand E, Longhurst JC. Repeated dipyridamole administration enhances collateral-dependent flow and regional function during exercise. A role for adenosine. *Circ Res* 1993; 73: 503-13
- Picano E, Michelassi C. Chronic oral dipyridamole as a 'novel' antianginal drug: the collateral hypothesis. *Cardiovasc Res* 1997; 33: 666-70
- Sacks HS, Ancona-Berk VA, Berrier J, Nagalingam R, Chalmers TC. Dipyridamole in the treatment of angina pectoris: a meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 43: 610-15
- Tornling G, Unge G, Skoog L, Ljungqvist A, Carlsson S, Adolfsson J. Proliferative activity of myocardial capillary wall cells in dipyridamol-treated rats. *Cardiovasc Res* 1978; 12: 692-5
- Tornling G, Unge G, Adolfsson J, Ljungqvist A, Carlsson S. Proliferative activity of capillary wall cells in skeletal muscles in rats during long-term treatment with dipyridamole. *Arzneimittelforschung* 1980; 30: 622-3
- Torry RJ, O'Brien DM, Connel PM, Tomanek RJ. Dipyridamole-induced capillary growth in normal and hypertrophic hearts. *Am J Physiol* 1992; 262: H980-H986
- Belardinelli R, Belardinelli L, Shryok JC. Effects of dipyridamole on coronary collateralization and myocardial perfusion in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2001; 22: 1205-13
- Khoury EM, Gregg DE, McGranahan GM. Regression and reappearance of coronary collaterals. *Am J Physiol* 1971; 220: 655-61